

Annexe I

Conclusions scientifiques et raisons de la modification des termes de(s) autorisation(s) de mise sur le marché

Conclusions scientifiques

Compte-tenu du rapport d'évaluation du Comité pour l'évaluation des risques en matière de pharmacovigilance (PRAC) concernant le ou les rapports périodiques actualisés relatifs à la sécurité (PSUR) du chlorhydrate de bendamustine, les conclusions scientifiques sont les suivantes :

Le PRAC a revu les données de sécurité post-commercialisation disponibles, les données de la littérature et les données des essais cliniques. Le PRAC a conclu qu'une association causale pouvait être établie pour les réactions indésirables au médicament mentionnées ci-dessous, en s'appuyant sur le nombre de cas dans le temps, sur l'association temporelle dans la majorité des cas, sur le mode d'action connu de la bendamustine et sur l'absence d'étiologies alternatives plausibles dans certains des cas examinés : infection opportuniste (telle que Herpès zoster, cytomégalovirus, hépatite B) ; pneumonie à pneumocystis jirovecii ; pancytopenie ; insuffisance médullaire ; céphalées ; vertiges ; fibrillation auriculaire ; syndrome de Stevens-Johnson, nécrolyse épidermique toxique (NET) ; insuffisance rénale ; syndrome myélodysplasique, leucémie aiguë myéloïde.

Compte-tenu de cette évaluation, le PRAC a également conclu à la nécessité de modifier les mises en garde actuelles de la section 4.4 du RCP concernant le syndrome de lyse tumorale, les infections opportunistes et les réactions cutanées. Un avertissement a été ajouté à la section 4.4 concernant le risque de réactivation de l'hépatite B.

Au vu des données présentées dans le/les PSUR(s) qui ont été évalués, le PRAC a donc considéré que des modifications de l'information produit des médicaments à base de chlorhydrate de bendamustine étaient nécessaires.

Le Groupe de coordination des procédures de reconnaissance mutuelle et décentralisées (CMDh) accepte les conclusions scientifiques établies par le PRAC.

Raisons de la modification des termes de l'autorisation ou des autorisations de mise sur le marché

Sur la base des conclusions scientifiques relatives au chlorhydrate de bendamustine, le CMDh estime que le rapport bénéfice-risque du/des médicaments contenant du chlorhydrate de bendamustine demeure inchangé, sous réserve des modifications proposées des informations sur le produit.

Le CMDh conclut que la/les autorisations de mise sur le marché des produits concernés par cette évaluation de PSUR doivent être modifiées. Dans la mesure où d'autres médicaments contenant du chlorhydrate de bendamustine sont actuellement autorisés dans l'UE ou peuvent faire l'objet de futures procédures d'autorisation dans l'UE, le CMDh recommande que lesdites autorisations de mise sur le marché soient modifiées en conséquence.

Annexe II

**Modifications apportées à l'information produit des médicaments autorisés
en procédure nationale**

Amendements à inclure dans les sections pertinentes de l'Information Produit (le nouveau texte **est souligné et en gras**, le texte supprimé est barré)

Résumé des caractéristiques du produit

- Section 4.4

Une mise en garde doit être révisée comme suit :

Infections

~~Des infections telles qu'une pneumonie et une septicémie ont été rapportées.~~ **Des cas d'infections graves et fatales sont survenus avec le chlorhydrate de bendamustine, notamment des infections opportunistes incluant pneumonie à pneumocystis jirovecii (PPJ), virus de la varicelle et du zona (VZV) et cytomégalovirus (CMV).** ~~Dans de rares cas, l'infection a été associée à une hospitalisation, à un choc septique et au décès. Les patients présentant une neutropénie et/ou une lymphopénie suite au traitement par le chlorhydrate de bendamustine sont plus sensibles aux infections. Conseiller aux patients présentant une myélosuppression induite par le chlorhydrate de bendamustine de contacter un médecin s'ils présentent des symptômes ou des signes d'infection tels qu'une fièvre ou des symptômes respiratoires.~~ **Les signes et symptômes respiratoires des patients doivent être surveillés pendant toute la durée du traitement. Conseiller aux patients de signaler rapidement tout nouveau signe d'infection, y compris la survenue de fièvre ou de symptômes respiratoires.**

Une mise en garde doit être ajoutée :

Réactivation de l'hépatite B

Une réactivation de l'hépatite B a été observée chez des patients porteurs chroniques de ce virus ayant été traités par du chlorhydrate de bendamustine. Certains cas ont entraîné une insuffisance hépatique aiguë ou une issue fatale. Le dépistage du VHB doit être effectué avant l'instauration du traitement par le chlorhydrate de bendamustine. Des spécialistes des pathologies hépatiques et du traitement de l'hépatite B doivent être consultés avant l'initiation du traitement chez les patients présentant un résultat positif au dépistage du virus de l'hépatite B (y compris lorsque la maladie est active) et pendant le traitement si les résultats s'avèrent positifs au cours du traitement. Les patients ayant des antécédents d'infection par le VHB doivent être étroitement surveillés afin de détecter les signes et les symptômes d'une infection active par le VHB pendant toute la durée du traitement, et ce plusieurs mois après la fin du traitement (voir section 4.8).

Une mise en garde doit être révisée comme suit :

Réactions cutanées

Un certain nombre de réactions cutanées ont été rapportées : éruption cutanée, toxidermie, exanthème bulleux. **Des cas de syndrome de Stevens-Johnson (SSJ) et de nécrolyse épidermique toxique (NET), parfois fatals, ont été rapportés avec l'utilisation du chlorhydrate de bendamustine.** Certains effets sont survenus en cas d'association du chlorhydrate de bendamustine avec d'autres agents anticancéreux. Le lien précis avec [product name] est donc

incertain. Lorsqu'une réaction cutanée apparaît, elle peut s'étendre et s'aggraver au cours des administrations suivantes. Si les réactions cutanées s'étendent, le traitement par [product name] doit être suspendu ou interrompu. Lorsqu'on suspecte l'existence d'un lien entre l'administration de chlorhydrate de bendamustine et l'apparition de réactions cutanées sévères, le traitement doit être interrompu.

Une mise en garde doit être révisée comme suit :

Syndrome de lyse tumorale

Un syndrome de lyse tumorale (**SLT**) associé au traitement par [product name] a été rapporté chez des patients au cours d'essais cliniques. Ce syndrome tend à survenir dans les 48 heures suivant l'administration de la première dose de [product name], et sans intervention, le syndrome de lyse tumorale peut entraîner une insuffisance rénale aiguë et le décès. Les mesures préventives comportent **telles que le maintien d'une volémie hydratation** adéquate, la surveillance étroite du bilan sanguin, en particulier des taux de potassium et d'acide urique, **et l'utilisation d'agents hypo-uricémiants (allopurinol et rasburicase) doivent être envisagées préalablement au traitement.** ~~L'utilisation d'allopurinol pendant les une à deux premières semaines du traitement par [product name] peut être envisagée mais ne constitue pas forcément un traitement standard. Cependant, q~~ Quelques cas de syndrome de Stevens-Johnson et de nécrolyse épidermique toxique ont été rapportés en cas d'administration concomitante de bendamustine et d'allopurinol.

• Section 4.8

La formulation suivante doit être révisée :

Le tableau suivant répertorie les données obtenues ~~au cours des essais cliniques réalisés~~ avec le chlorhydrate de bendamustine.

Les réactions indésirables suivantes doivent être ajoutées aux infections et infestations avec les fréquences suivantes : très fréquent : **infection opportuniste (y compris Herpès zoster, cytomégalovirus, hépatite B)**

peu fréquent : **Pneumonie à pneumocystis jirovecii**

Les réactions indésirables suivantes doivent être ajoutées aux affections hématologiques et du système lymphatique avec les fréquences suivantes :

peu fréquent : **Pancytopénie**

rare : **Insuffisance médullaire**

Les réactions indésirables suivantes doivent être ajoutées aux affections du système nerveux avec les fréquences suivantes : très fréquent : **Céphalées**

fréquent : **Vertiges**

La réaction indésirable suivante doit être ajoutée aux affections cardiaques avec les fréquences suivantes :

Indéterminée : **Fibrillation auriculaire**

Les réactions indésirables suivantes doivent être ajoutées aux affections de la peau et du tissu *sous-cutané* avec les fréquences suivantes : Indéterminée : **Syndrome de Stevens-Johnson, nécrolyse épidermique toxique (NET)**

La réaction indésirable suivante doit être ajoutée aux affections du rein et des voies urinaires avec les fréquences suivantes : Indéterminée : **Insuffisance rénale**

Les réactions indésirables suivantes doivent être ajoutées aux tumeurs bénignes, malignes avec les fréquences suivantes : peu fréquent : **Syndrome myélodysplasique, leucémie aiguë myéloïde**

La description suivante des réactions indésirables suivantes doit être modifiée, sous le tableau.1 Réactions indésirables chez les patients traités par chlorhydrate de bendamustine :

(le nouveau texte **est souligné et en caractères gras**, le texte supprimé est barré)

Description des réactions indésirables retenues

~~Un petit nombre de cas de syndrome de Stevens-Johnson et de nécrolyse épidermique toxique ont été rapportés chez des patients utilisant la bendamustine en association avec l'allopurinol ou avec l'allopurinol et le rituximab.~~

Le ratio CD4/CD8 peut être diminué. Une diminution du nombre des lymphocytes a été mise en évidence. Chez les patients immunodéprimés, le risque d'infection (p. ex. infection à Herpes zoster, **CMV, PPJ**) peut être augmenté.

Suite à une administration extravasculaire accidentelle, des cas isolés de nécrose ont été rapportés ainsi qu'~~une nécrolyse épidermique toxique~~, un syndrome de lyse tumorale et une anaphylaxie.

~~Des cas de tumeurs secondaires ont été rapportés et incluaient un syndrome myélodysplasique, des affections myéloprolifératives, une leucémie myéloïde aiguë et un carcinome bronchique. Le lien avec le traitement par [product name] n'a pas été établi.~~

Le risque de syndrome myélodysplasique et de leucémies aiguës myéloïdes est accru chez les patients traités par des agents alkylants (tels que la bendamustine). Le cancer secondaire peut se développer plusieurs années après l'arrêt de la chimiothérapie.

Notice

Une mise en garde doit être révisée comme suit :

2. QUELLES SONT LES INFORMATIONS À CONNAÎTRE AVANT D'UTILISER [PRODUCT NAME]?

Faites attention avec [product name] :

...

- si vous avez des réactions au niveau de la peau pendant le traitement par [PRODUCT NAME]. Ces réactions peuvent s'aggraver.
- **en cas d'apparition de rougeurs douloureuses ou d'éruptions violacées qui se propagent et de cloques et/ou d'autres lésions sur les muqueuses (p. ex. la bouche et les lèvres), notamment si vous présentiez une sensibilité préalable à la lumière, des infections du système respiratoire (p. ex. bronchite) et/ou de la fièvre.**
- si vous avez une maladie cardiaque (p. ex. crise cardiaque, douleur dans la poitrine, troubles sévères du rythme cardiaque).
- si vous ressentez tout type de douleur, si vous avez du sang dans les urines ou si vous urinez moins. Quand votre maladie est très grave, votre corps n'est pas capable d'éliminer tous les déchets provenant de la mort des cellules cancéreuses. C'est ce qu'on appelle « le syndrome de lyse tumorale », qui peut causer une insuffisance rénale et des problèmes cardiaques dans

les 48 heures suivant l'administration de la première dose de [product name]. ~~Vous devez en informer~~ Votre médecin **s'assurera que vous êtes bien hydraté et** vous prescrira d'autres médicaments pour prévenir ces effets.

4. QUELS SONT LES EFFETS INDÉSIRABLES ÉVENTUELS ?

Les réactions indésirables suivantes doivent être ajoutées aux réactions indésirables très fréquentes :

- **Maux de tête**

Les réactions indésirables suivantes doivent être ajoutées aux réactions indésirables fréquentes :

- **Vertiges**

Les réactions indésirables suivantes doivent être ajoutées aux réactions indésirables peu fréquentes :

- **production inefficace de toutes les cellules sanguines (syndrome myélodysplasique)**
- **Leucémie aiguë**

Les réactions indésirables suivantes doivent être ajoutées aux réactions indésirables rares :

- **Réduction de la fonction médullaire, qui fait que vous ne vous sentez pas bien ou qui est détectée dans les analyses de sang**

Les réactions indésirables suivantes doivent être ajoutées aux réactions indésirables de fréquence indéterminée :

- **Insuffisance rénale**
- **Rythme cardiaque irrégulier et souvent rapide (fibrillation auriculaire)**
- **Apparition de rougeurs douloureuses ou d'éruptions violacées qui se propagent et de cloques et/ou d'autres lésions se manifestant sur les muqueuse (p. ex. la bouche et les lèvres), notamment si vous présentiez une sensibilité préalable à la lumière, des infections du système respiratoire (p. ex. bronchite) et/ou de la fièvre**

Annexe III

Calendrier de mise en œuvre de cette décision

Calendrier de mise en œuvre de cette décision

Adoption de la décision du CMDh :	réunion du CMDh en septembre 2016
Transmission aux autorités nationales compétentes des traductions des annexes étayant la décision :	29 octobre 2016
Mise en œuvre de la décision par les États-membres (soumission de la modification par le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché) :	28 décembre 2016