

Annexe I

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

Conclusions scientifiques

Compte tenu du rapport d'évaluation du PRAC relatif aux PSUR concernant le chlorhydrate de bendamustine, les conclusions scientifiques sont les suivantes:

Basé sur la revue des données de surveillance post-commercialisation, des essais cliniques et de la littérature, le PRAC considère qu'une relation de cause à effet entre l'utilisation de bendamustine et la survenue à une fréquence indéterminée de syndrome DRESS (syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse avec éosinophilie et symptômes systémiques), la survenue fréquente d'urticaire, et la survenue à fréquence indéterminée de pneumonie et d'hémorragie pulmonaire alvéolaire ne peut pas être exclue. Par conséquent, l'information produit requière une mise à jour afin de refléter ces effets indésirables. De plus, afin de refléter l'information sur le DRESS, la section 4.4 a été mise à jour, accompagnée d'instructions supplémentaires pour les patients.

Par ailleurs, en se basant sur les rapports relatifs à l'infection à pneumocystis, le PRAC a considéré qu'une mise à jour de la section 4.4 du RCP était nécessaire. Il est recommandé d'envisager une prophylaxie antimicrobienne à pneumocystis (e.g trimethoprim sulfamethoxazole) chez les patients ayant un faible taux de cellules T CD4.

La notice a été mise à jour en conséquence.

Le CMDh approuve les conclusions scientifiques formulées par le PRAC.

Motifs de la modification des termes de la/des autorisation(s) 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 médicament(s) contenant le chlorhydrate de bendamustine demeure inchangé, sous réserve des modifications proposées des informations sur le produit.

Le CMDh est parvenu à la conclusion selon laquelle l'autorisation/les autorisation(s) de mise sur le marché des produits, dans le cadre de cette évaluation unique sur les PSUR, doit/doivent être modifiées. Dans la mesure où d'autres médicaments contenant du chlorhydrate de bendamustine sont actuellement autorisés dans l'UE ou sont susceptibles de faire l'objet de procédures d'autorisation dans l'UE à l'avenir, le CMDh recommande la modification des termes de ces autorisations de mise sur le marché en conséquence.

Annexe II

Modifications apportées aux informations sur le produit du ou des médicament(s) autorisé(s) au niveau national

<Modifications à apporter aux rubriques concernées des informations sur le produit (le nouveau texte est souligné et en gras, le texte supprimé est barré)>

<Résumé des caractéristiques du produit>

4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Infections

Des cas d'infections graves et fatales sont survenus avec le chlorhydrate de bendamustine, notamment des infections bactériennes (sepsis, pneumonie) et des infections opportunistes incluant pneumonie à pneumocystis jirovecii (PPJ), virus de la varicelle et du zona (VZV) et cytomégalovirus (CMV). Le traitement par le chlorhydrate de bendamustine peut causer une lymphocytopénie prolongée (<600/ μ l) et un faible taux de lymphocytes T CD4-positifs (lymphocytes T auxiliaires) (<200/ μ l) pendant au moins 7-9 mois après l'arrêt du traitement. La lymphopénie et l'appauvrissement des cellules T CD4-positifs sont plus prononcés lorsque la bendamustine est associée au rituximab.

Les patients présentant une lymphopénie induite et un faible taux de lymphocytes T CD4-positifs suivant le traitement par le chlorhydrate de bendamustine, sont plus prédisposés aux infections (opportunistes). **En cas d'un faible taux de lymphocytes T CD4-positifs (< 200/ μ L), un traitement prophylactique en prévention d'une pneumonie à Pneumocystis jirovecii (PJP) doit être envisagé.** ~~Par conséquent,~~ Les signes et symptômes respiratoires des **l'ensemble 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. L'arrêt du chlorhydrate de bendamustine doit être envisagé s'il existe des signes d'infections (opportunistes).

Réactions cutanées

Un certain nombre de réactions cutanées ont été rapportées telles que rash, ~~toxicodermie~~, **réactions cutanées graves** et exanthème bulleux. Des cas de syndrome de Stevens-Johnson (SSJ), ~~et de~~ nécrolyse épidermique toxique (NET), **et de syndrome DRESS (syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse avec éosinophilie et symptômes systémiques)** parfois fatals, ont été rapportés avec l'utilisation du chlorhydrate de bendamustine.

Les médecins doivent informer leurs patients des signes et des symptômes de ces réactions et doivent également les prévenir de consulter immédiatement en cas de leur survenue. Certains événements ont été observés lorsque le chlorhydrate de bendamustine était administré en association avec d'autres agents anticancéreux. De ce fait, la responsabilité de LEVACT est incertaine. Quand 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 LEVACT doit être suspendu ou interrompu. Quand le traitement par le chlorhydrate de bendamustine est suspecté d'avoir induit des réactions cutanées sévères, il doit être interrompu.

4.8. Effets indésirables

L'effet indésirable suivant doit être ajouté dans la catégorie d'organes et systèmes « Affections de la peau et du tissu sous-cutané » en fréquence indéterminée :

- **Syndrome DRESS (syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse avec éosinophilie et symptômes systémiques)**

L'effet indésirable suivant doit être ajouté dans la catégorie d'organes et systèmes « Affections de la peau et du tissu sous-cutané » en survenue fréquente :

- **Urticaire**

Les effets indésirables suivants doivent être ajoutés dans la catégorie d'organes et systèmes « Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales » en fréquence indéterminée :

- **Pneumonie**
- **Hémorragie alvéolaire pulmonaire**

<Notice>

4. QUELS SONT LES EFFETS INDESIRABLES EVENTUELS ?

Fréquent

- Démangeaisons (urticaire)

Fréquence indéterminée

- Pneumonie
- Saignement des poumons

Prévenez votre médecin ou cherchez de l'aide médicale immédiatement si vous remarquez les effets indésirables suivants (fréquence indéterminée):

Eruptions cutanées sévères comprenant le syndrome de Stevens-Johnson et la nécrolyse épidermique toxique. Elles peuvent apparaître comme des macules rougeâtres en forme de cibles ou des taches circulaires souvent avec des ampoules centrales sur le tronc, une desquamation de la peau, des ulcères de la bouche, de la gorge, du nez, des organes génitaux et des yeux, et peuvent être précédées de fièvre et de symptômes pseudo-grippaux.

Une éruption cutanée étendue, une température corporelle élevée, un gonflement des ganglions lymphatiques et l'implication d'autres organes (syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse avec éosinophilie et symptômes systémiques ou aussi connu sous le terme DRESS ou syndrome d'hypersensibilité).

~~Un petit nombre de cas de sévères réactions cutanées (syndrome de Stevens-Johnson et nécroses toxiques épidermiques) ont été rapportés. La relation de ces réactions avec le traitement par LEVACT n'est pas clairement déterminée.~~

Annexe III

Calendrier de mise en œuvre de cet avis

Calendrier de mise en œuvre de cet avis

Adoption de l'avis du CMDh:	<u>Réunion du CMDh de septembre 2017</u>
Transmission des traductions des annexes de l'avis aux autorités nationales compétentes:	<u>28/10/2017</u>
Mise en œuvre de l'avis par les États membres (soumission de la modification par le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché):	<u>27/12/2017</u>