

Anexo I

**Conclusiones científicas y motivos para la modificación de las condiciones de la(s)
autorización(es) de comercialización**

Conclusiones científicas

Teniendo en cuenta lo dispuesto en el Informe de Evaluación del Comité para la Evaluación de Riesgos en Farmacovigilancia (PRAC) sobre los informes periódicos de seguridad (IPS) para bendamustina clorhidrato, las conclusiones científicas son las siguientes:

En vista de los datos disponibles sobre leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP) en pacientes tratados con bendamustina en combinación con otras sustancias obtenidos de ensayos clínicos, incluida, en algunos casos, una relación temporal cercana, y en vista de un mecanismo de acción plausible, el PRAC considera que existe una posibilidad como mínimo razonable de asociación causal entre la bendamustina y la LMP. El PRAC ha concluido que la información del producto correspondiente a los productos que contienen bendamustina deberá modificarse según corresponda.

En vista de la relación temporal, el mecanismo de acción plausible y la gravedad de la LMP, el PRAC ha concluido que deberá incluirse una advertencia en la sección 4.4 de la ficha técnica o resumen de las características del producto (RCP). La información del producto correspondiente a los productos que contienen bendamustina clorhidrato deberá modificarse según corresponda.

En vista de los datos disponibles sobre cáncer de piel no melanoma en pacientes tratados con bendamustina que contienen pautas de administración de dos estudios clínicos, incluida, en algunos casos, una relación temporal cercana, y en vista de un mecanismo de acción plausible, el PRAC considera que existe una posibilidad como mínimo razonable de asociación causal entre la bendamustina clorhidrato y los cánceres de piel no melanoma. El PRAC ha concluido que la información del producto correspondiente a los productos que contienen bendamustina clorhidrato deberá modificarse según corresponda.

Actualice la sección 4.4 de la RCP para añadir una advertencia sobre LMP y el cáncer de piel no melanoma. El prospecto se actualizará en consecuencia.

El CMDh está de acuerdo con las conclusiones científicas del PRAC.

Motivos para la modificación de las condiciones de la(s) Autorización(es) de Comercialización

De acuerdo con las conclusiones científicas para bendamustina clorhidrato, el CMDh considera que el balance beneficio-riesgo del medicamento o medicamentos que contiene(n) bendamustina clorhidrato no se modifica sujeto a los cambios propuestos en la información del producto.

El CMDh concluye que se debe(n) modificar la autorización/las autorizaciones de comercialización de los medicamentos en el ámbito de la evaluación única de este IPS. Por lo que se refiere a otros medicamentos que contienen bendamustina clorhidrato y que están actualmente autorizados en la UE o vayan a ser objeto de futuros procedimientos de autorización en la UE, el CMDh recomienda que los Estados Miembros Concernidos y los solicitantes/titulares de la autorización de comercialización tengan la consideración adecuada de esta posición de CMDh.

Anexo II

**Modificaciones de la información del producto para el(los) medicamento(s) autorizado(s) por
procedimiento nacional**

Se recomiendan los siguientes cambios en la información del producto de los medicamentos que contienen como sustancia activa bendamustina clorhidrato (texto nuevo **subrayado y en negrita**, texto eliminado ~~tachado atravesado con barra~~):

Ficha Técnica o Resumen de las Características del Producto

- Sección 4.4

Deberá modificarse una advertencia como sigue:

Infecciones

Se han producido infecciones graves y mortales con bendamustina clorhidrato, incluyendo infecciones bacterianas (sepsis, neumonía) y oportunistas como neumonía por *Pneumocystis jirovecii* (NPJ), virus varicela zoster (VVZ) y citomegalovirus (CMV). **Se han registrado casos de leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP), incluidos casos con resultado de muerte, tras el uso de bendamustina, principalmente en combinación con rituximab u obinutuzumab.** El tratamiento con bendamustina clorhidrato puede causar linfocitopenia prolongada (< 600/ μ l) y recuentos bajos de células T CD4 positivas (células T colaboradoras) (< 200/ μ l) durante al menos 7-9 meses después de la finalización del tratamiento. La linfocitopenia y la depleción de las células T CD4 positivas son más pronunciadas cuando la bendamustina se combina con rituximab.

Los pacientes que presentan linfopenia y recuentos bajos de células T CD4 positivas tras el tratamiento con bendamustina clorhidrato son más susceptibles a las infecciones (oportunistas). En caso de una disminución del recuento de células T CD4 positivas (< 200/ μ l), se debe considerar una profilaxis para la neumonía por *Pneumocystis jirovecii* (NPJ). A lo largo del tratamiento, todos los pacientes deben ser monitorizados para detectar signos y síntomas respiratorios. Se debe advertir a los pacientes que comuniquen lo antes posible nuevos signos de infección, incluso fiebre o síntomas respiratorios. Se debe considerar la interrupción de la bendamustina clorhidrato si hay signos de infecciones (oportunistas).

Tenga en cuenta la LMP en el diagnóstico diferencial en el caso de pacientes que presenten signos o síntomas nuevos neurológicos, cognitivos o conductuales, o un empeoramiento de estos. Si se sospecha que puede tratarse de LMP, deberán realizarse las evaluaciones de diagnóstico adecuadas y se interrumpirá el tratamiento hasta haber excluido la LMP.

Deberá añadirse una advertencia como sigue:

Cáncer de piel no melanoma

En estudios clínicos, se ha observado un aumento del riesgo de padecer cánceres de piel no melanoma (carcinoma basocelular y carcinoma de células escamosas) en pacientes sometidos a tratamientos que incluían la bendamustina. Se recomienda realizar un examen cutáneo periódico a todos los pacientes, en especial a aquellos con factores de riesgo para padecer cáncer de piel.

Prospecto

2. Qué necesita saber antes de empezar a usar [Nombre del producto]

Advertencias y precauciones

En cualquier momento durante o después del tratamiento, informe a su médico de inmediato si nota o alguien nota en usted: pérdida de memoria, dificultades cognitivas, dificultad para andar o pérdida de visión. Estos síntomas pueden deberse a una infección cerebral muy rara pero grave que puede resultar mortal (leucoencefalopatía multifocal progresiva o LMP).

Contacte con su médico si detecta cualquier cambio sospechoso en la piel, ya que el uso de este medicamento puede aumentar el riesgo de padecer determinados tipos de cáncer de piel (cáncer de piel no melanoma).

Anexo III

Calendario para la implementación de este dictamen

Calendario para la implementación de este dictamen

Adopción del dictamen del CMDh:	Reunión del CMDh de septiembre de 2020
Envío a las Autoridades Nacionales Competentes de las traducciones de los anexos del dictamen:	1 de noviembre de 2020
Implementación del dictamen por los Estados Miembros (presentación de la variación por parte del Titular de la Autorización de Comercialización):	31 de diciembre de 2020