

Allegato I

**Conclusioni scientifiche e motivazioni per la variazione dei termini delle autorizzazioni
all'immissione in commercio**

Conclusioni scientifiche

Tenendo conto della valutazione del Comitato per la valutazione dei rischi in farmacovigilanza (*Pharmacovigilance and Risk Assessment Committee, PRAC*) del Rapporto periodico di aggiornamento sulla sicurezza (*Periodic Safety Update Report, PSUR*) per bendamustina cloridrato, le conclusioni scientifiche sono le seguenti:

Sulla base dei dati disponibili sulla leucoencefalopatia multifocale progressiva (LMP), in pazienti trattati con bendamustina in associazione con altre sostanze, dati ottenuti con gli studi clinici, che evidenziano in alcuni casi una stretta correlazione temporale, e tenuto conto di un plausibile meccanismo d'azione, il PRAC ritiene che una relazione causale tra bendamustina e LMP possa costituire almeno una ragionevole possibilità. Il PRAC ha concluso che le informazioni sui medicinali contenenti bendamustina debbano essere, di conseguenza, modificate.

Tenuto conto della correlazione temporale, del plausibile meccanismo d'azione e della gravità della LMP, il PRAC ha concluso che nel paragrafo 4.4 del riassunto delle caratteristiche del prodotto (RCP) debba essere inclusa un'avvertenza. Le informazioni sui medicinali contenenti bendamustina cloridrato devono essere, di conseguenza, modificate.

Sulla base dei dati disponibili sul cancro della cute non melanoma toso, in pazienti trattati con regimi contenenti bendamustina, dati ottenuti con due studi clinici, che evidenziano in alcuni casi una stretta correlazione temporale, e in considerazione di un plausibile meccanismo d'azione, il PRAC ritiene che una relazione causale tra bendamustina cloridrato e il cancro della cute non melanomatoso possa costituire almeno una ragionevole possibilità. Il PRAC ha concluso che le informazioni sui medicinali contenenti bendamustina cloridrato devono essere, di conseguenza, modificate.

Aggiornamento del paragrafo 4.4 del riassunto delle caratteristiche del prodotto (RCP) per aggiungere un'avvertenza sulla LMP e sul cancro della cute non melanomatoso. Il foglio illustrativo viene, di conseguenza, aggiornato.

Il Comitato per le procedure di mutuo riconoscimento e decentrate (*Co-ordination group for Mutual recognition and Decentralised procedures - human, CMDh*) concorda con le conclusioni scientifiche del PRAC.

Motivazioni per la variazione dei termini delle autorizzazioni all'immissione in commercio

Sulla base delle conclusioni scientifiche su bendamustina cloridrato, il CMDh ritiene che il rapporto beneficio/rischio del medicinale contenente/dei medicinali contenenti bendamustina cloridrato sia invariato fatte salve le modifiche proposte alle informazioni sul medicinale.

Il CMDh raccomanda la variazione dei termini dell'autorizzazione/delle autorizzazioni all'immissione in commercio dei medicinali oggetto della valutazione di questo singolo PSUR. Di conseguenza, il CMDh raccomanda che gli Stati membri interessati e richiedenti/titolare dell'autorizzazione tengano debitamente conto di questo parere del CMDh relativo a altri medicinali contenenti bendamustina cloridrato attualmente autorizzati o che saranno autorizzati nella UE.

Allegato II

Modifiche alle informazioni dei medicinali autorizzati a livello nazionale

Si raccomandano le seguenti modifiche alle informazioni sul prodotto dei medicinali contenenti il principio attivo bendamustina cloridrato (testo nuovo **sottolineato e in grassetto**, testo eliminato ~~barrato~~):

Riassunto delle caratteristiche del prodotto

- Paragrafo 4.4

Un'avvertenza deve essere modificata come segue:

Infezioni

Con bendamustina cloridrato si sono manifestate infezioni gravi e fatali, incluse infezioni batteriche (sepsi, infezione polmonare) e infezioni opportunistiche quali la polmonite da *Pneumocystis jirovecii* (PJP), il virus della varicella zoster (VZV) e il citomegalovirus (CMV). **A seguito dell'uso di bendamustina, prevalentemente in associazione con rituximab o obinutuzumab, sono stati osservati casi di leucoencefalopatia multifocale progressiva (LMP), anche letali.** Il trattamento con bendamustina cloridrato può causare linfocitopenia prolungata (< 600/ μ L) e basse conte (< 200/ μ L) dei linfociti T CD4-positivi (linfociti T-helper) per almeno 7-9 mesi dopo la fine del trattamento. Linfocitopenia e diminuzione dei linfociti T CD4-positivi sono più marcate quando bendamustina è in combinazione con rituximab. A seguito del trattamento con bendamustina, pazienti con linfopenia e basse conte di linfociti T CD4-positivi cloridrato sono più suscettibili alle infezioni (opportunistiche). In caso di basse conte dei linfociti T CD4-positivi (< 200/ μ L), deve essere considerata la profilassi per la polmonite da *Pneumocystis jirovecii* (PJP). Tutti i pazienti devono essere monitorati per segni e sintomi respiratori durante l'intero trattamento. I pazienti devono essere informati di segnalare tempestivamente nuovi segni di infezione, compresa la febbre o sintomi respiratori. Se si dovessero manifestare segni di infezioni (opportunistiche), deve essere tenuta in considerazione l'interruzione del trattamento con bendamustina .

Considerare la LMP nella diagnosi differenziale dei pazienti che presentano segni o sintomi neurologici, cognitivi o comportamentali nuovi o in peggioramento. Se si sospetta LMP, devono essere eseguite le valutazioni diagnostiche appropriate e sospendere il trattamento fino all'esclusione della LMP.

Deve essere aggiunta un'avvertenza come segue:

Cancro della cute non melanomatoso

Negli studi clinici, nei pazienti trattati con terapie contenenti bendamustina è stato osservato un aumento del rischio di cancro della cute non melanomatoso (carcinoma basocellulare e carcinoma a cellule squamose). Si raccomanda un esame cutaneo periodico per tutti i pazienti, in particolare per quelli con fattori di rischio per il cancro della cute.

Foglio illustrativo

2. Cosa deve sapere prima di prendere [nome del medicinale]

Avvertenze e precauzioni

In qualsiasi momento, durante o dopo il trattamento, informi immediatamente il medico se nota o se qualcuno nota in lei: perdita di memoria, difficoltà di pensiero, difficoltà di deambulazione o perdita della vista; questi segni potrebbero essere dovuti a un'infezione del cervello molto rara ma grave, che può essere letale (leucoencefalopatia multifocale progressiva, o LMP).

Contatti il suo medico se nota qualsiasi cambiamento sospetto della pelle perché l'uso di questo medicinale potrebbe comportare un aumento del rischio di certe forme di tumore della pelle (cancro della cute non melanomatoso).

Allegato III

Tempistica per l'attuazione del presente parere

Tempistica per l'attuazione del presente parere

Adozione del parere del CMDh:	riunione del CMDh di Settembre 2020
Trasmissione delle traduzioni degli allegati del parere alle autorità nazionali competenti:	1 Novembre 2020
Attuazione del parere da parte degli Stati membri (presentazione della variazione da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio):	31 Dicembre 2020