

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:

El PRAC revisó los datos disponibles de seguridad post-comercialización, la bibliografía publicada y los datos de los ensayos clínicos. El PRAC concluyó que se puede establecer una asociación causal para las reacciones adversas enumeradas a continuación, basándose en el número de casos en el tiempo, la asociación temporal en la mayoría de los casos, el modo de acción conocido de la bendamustina, y la ausencia de etiologías alternativas plausibles en algunos de los casos revisados: Infecciones oportunistas (incluyendo herpes zoster, citomegalovirus, hepatitis B); Neumonía por *Pneumocystis jirovecii*; pancitopenia; insuficiencia de la médula ósea; Dolor de cabeza; Mareo; Fibrilación auricular; Síndrome de Stevens Johnson, Necrólisis Epidérmica Tóxica (NET); Insuficiencia renal; Síndrome mielodisplásico, Leucemia mieloide aguda.

Teniendo en cuenta esta revisión, el PRAC, también, concluyó que era necesario revisar las advertencias existentes en la sección 4.4 de la ficha técnica en relación con el síndrome de lisis tumoral, infecciones oportunistas y reacciones en la piel. Además, se ha incluido una advertencia en la sección 4.4 en relación al riesgo de reactivación de la hepatitis B.

Por lo tanto, en vista de los datos presentados en el IPS revisado, el PRAC consideró que los cambios en la información del producto de los medicamentos con bendamustina clorhidrato estaban justificados.

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 las correspondientes autorizaciones de comercialización se modifiquen en consecuencia.

Anexo II

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

<Modificaciones que se deben incluir en las secciones relevantes de la Información del producto (texto nuevo subrayado y en negrita, texto eliminado tachado atravesado con barra)>

<Ficha Técnica o Resumen de las Características del Producto>

- Sección 4.4

La siguiente advertencia debe modificarse como sigue::

Infecciones

~~Se han notificado casos de infecciones, incluyendo neumonía y sepsis.~~ **Se han producido infecciones graves y mortales con bendamustina clorhidrato, incluyendo infecciones oportunistas como neumonía por *Pneumocystis jirovecii* (NPJ), virus varicela zoster (VVZ) y citomegalovirus (CMV)** ~~En raras ocasiones la infección ha estado relacionada con una hospitalización, un shock séptico o la muerte.~~ Los pacientes que presentan neutropenia o linfopenia tras el tratamiento con bendamustina clorhidrato son más susceptibles a las infecciones. **A lo largo del tratamiento, 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.**

~~A los pacientes que presenten mielosupresión después del tratamiento con bendamustina clorhidrato se les aconsejará que se pongan en contacto con un médico si presentan síntomas o signos de infección, como fiebre o síntomas respiratorios.~~

La siguiente advertencia debe añadirse como sigue:

Reactivación de la hepatitis B

Se ha producido reactivación de la hepatitis B en pacientes portadores crónicos después de recibir bendamustina clorhidrato. En algunos casos se produjo un fallo hepático agudo o la muerte. Antes de iniciar el tratamiento con bendamustina clorhidrato se debe determinar si los pacientes padecen infección por VHB. Se debe consultar a expertos en enfermedades hepáticas y tratamiento de la hepatitis B antes de iniciar el tratamiento en pacientes con un resultado positivo en el test para hepatitis B (incluyendo aquellos con la enfermedad activa) y en pacientes que dieron positivo en el test para infección por VHB durante el tratamiento. Los portadores del VHB que requieran tratamiento con bendamustina hidrocloreuro deben ser vigilados estrechamente para detectar signos y síntomas de infección activa por VHB durante el tratamiento y durante varios meses después de la finalización del tratamiento (ver sección 4.8).

La siguiente advertencia debe modificarse como sigue:

Reacciones cutáneas

Se han notificado algunas reacciones cutáneas. Estas reacciones incluyen erupciones cutáneas, reacciones cutáneas tóxicas y exantema bulloso. **Se han notificado casos de Síndrome de Stevens-Johnson (SSJ) y Necrolisis Epidérmica Tóxica (NET), algunos mortales, con el uso de bendamustina clorhidrato.** Al combinar bendamustina clorhidrato con otros agentes antineoplásicos se produjeron algunos acontecimientos, por lo que la relación es dudosa. Cuando se producen reacciones cutáneas, pueden ser progresivas y aumentar de intensidad si se mantiene el tratamiento. Si las reacciones cutáneas son progresivas, se suspenderá la administración de [product name] con carácter transitorio o definitivo. Si se sospecha que existe una relación entre las reacciones cutáneas graves y bendamustina clorhidrato, se suspenderá el tratamiento.

La siguiente advertencia debe modificarse como sigue
:

Síndrome de lisis tumoral

En pacientes de ensayos clínicos se han notificado casos de síndrome de lisis tumoral (**SLT**) asociados al tratamiento con [product name]. Este trastorno suele empezar en las 48 horas siguientes a la primera administración de [product name] y, si no se actúa, puede producir una insuficiencia renal y la muerte. **Antes de iniciar el tratamiento se deben considerar** Las medidas preventivas ~~incluyen~~ **comomantener** una adecuada **hidratación**, y vigilar estrechamente los parámetros de bioquímica sanguínea, sobre todo las concentraciones de potasio y ácido úrico, **y el uso de agentes hipouricémicos (alopurinol y rasburicasa)**. ~~Se puede considerar la posibilidad de utilizar alopurinol en las dos primeras semanas de tratamiento con [product name] pero no es necesario hacerlo sistemáticamente. Sin embargo,~~ **Se** han comunicado unos pocos casos de Síndrome de Stevens-Johnson y Necrolisis Epidérmica Tóxica cuando bendamustina y alopurinol se administraron de forma concomitante.

- Sección 4.8.
- Sección 4.8.

El siguiente texto debe modificarse:

La **siguiente** ~~siguiente~~ tabla ~~siguiente~~ presenta los datos obtenidos con bendamustina clorhidrato, ~~en ensayos clínicos.~~

Las siguientes reacciones adversas deben añadirse bajo la clasificación “Infecciones e infestaciones” con la siguiente frecuencia:

Muy frecuentes: Infecciones oportunistas (que incluye Herpes zoster, citomegalovirus, hepatitis B)

Poco frecuentes: **Neumonía por Pneumocystis jirovecii**

Las siguientes reacciones adversas deben añadirse bajo la clasificación “Trastornos de la sangre y del sistema linfático” con la siguiente frecuencia:

Poco frecuentes: **Pancitopenia**

Raras: **Insuficiencia de médula ósea**

Las siguientes reacciones adversas deben añadirse bajo la clasificación “Trastornos del sistema nervioso” con la siguiente frecuencia:

Muy frecuentes: **Cefalea**

Frecuentes: **Mareo**

Las siguientes reacciones adversas deben añadirse bajo la clasificación “Trastornos cardíacos” con la siguiente frecuencia:

Frecuencia no conocida: **Fibrilación auricular**

Las siguientes reacciones adversas deben añadirse bajo la clasificación “Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo” con la siguiente frecuencia:

Frecuencia no conocida: **Síndrome de Stevens-Johnson, Necrólisis epidérmica tóxica (NET)**

Las siguientes reacciones adversas deben añadirse bajo la clasificación “Trastornos renales y urinarios” con la siguiente frecuencia:

Frecuencia no conocida: **Fallo renal**

Las siguientes reacciones adversas deben añadirse bajo la clasificación “Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incl quistes y pólipos)” con la siguiente frecuencia:

Poco frecuentes: **Síndrome mielodisplásico, leucemia mieloide aguda**

La siguiente descripción de determinadas reacciones adversas debe modificarse bajo la tabla 1 Reacciones Adversas en paciente tratados con clorhidrato de bendamustina:

(texto nuevo **subrayado y en negrita**, texto eliminado ~~tachado atravesado con barra~~)

Descripción de determinadas reacciones adversas

~~Se han comunicado un número pequeño de casos de Síndrome de Stevens Johnson y de Necrosis Epidérmica Tóxica en pacientes a los que se les administró bendamustina en combinación con alopurinol o en combinación con alopurinol y rituximab.~~

Puede disminuir la proporción CD4/CD8. Se ha observado una disminución del recuento de linfocitos. En los pacientes inmunodeprimidos puede aumentar el riesgo de infección (p. ej., por Herpes zoster, **CMV, NPJ**).

Ha habido casos aislados de necrosis tras la administración extravascular accidental y de ~~necrosis epidérmica tóxica, síndrome de lisis tumoral y anafilaxia.~~

~~Ha habido casos de tumores secundarios, como síndrome mielodisplásico, trastornos mieloproliferativos, leucemia mielogena aguda y carcinoma bronquial. No se ha determinado la asociación con [product name].~~

El riesgo de síndrome mielodisplásico y leucemia mieloide aguda es mayor en pacientes tratados con agentes alquilantes (incluyendo la bendamustina). La malignidad secundaria se puede desarrollar varios años después de que haya interrumpido la quimioterapia.

<Prospecto>

La siguiente advertencia debe revisarse como sigue:

2. ANTES DE USAR [PRODUCT NAME]

Tenga especial cuidado con [product name]

...

- si presenta reacciones en la piel durante el tratamiento con [product name] Las reacciones pueden incrementar en intensidad.
- **en caso de erupciones diseminadas dolorosas de color rojo o púrpura y ampollas y/o otras lesiones que comienzan a aparecer en la membrana mucosa (p. ej. boca y labios), particularmente si se ha tenido previamente una sensibilidad a la luz, infecciones del sistema respiratorio (p. ej. bronquitis) y/o fiebre.**
- si padece una enfermedad del corazón (p. ej., ataque cardíaco, dolor torácico, trastornos graves del ritmo cardíaco).
- si nota dolor en un costado o si observa sangre en la orina o que orina menos. Si su enfermedad es muy grave, es posible que su organismo no pueda eliminar todos los productos de desecho de las células cancerosas que se están muriendo. Esto se denomina síndrome de lisis tumoral y puede producir un fallo de su riñón y problemas cardíacos en las 48 horas siguientes a la administración de la primera dosis de [product name] Su médico ~~será consciente de ello y~~ **se asegurará de que esté adecuadamente hidratado y** le dará otros medicamentos para evitar que esto ocurra.

4. POSIBLES EFECTOS ADVERSOS

La siguiente reacción adversa debe añadirse con una frecuencia de muy frecuentes:

- **Dolor de cabeza**

La siguiente reacción adversa debe añadirse con una frecuencia de frecuentes:

- **Mareo**

La siguiente reacción adversa debe añadirse con una frecuencia de poco frecuentes:

- **Producción ineficaz de todas las células de la sangre (síndrome mielodisplásico)**
- **Leucemia aguda**

La siguiente reacción adversa debe añadirse con una frecuencia de raras:

- **Disminución de la función de la médula ósea, lo cual puede hacer que se encuentre mal o aparecer en sus análisis de sangre**

La siguiente reacción adversa debe añadirse con una frecuencia de no conocida:

- **Fallo renal**
- **Latidos del corazón irregulares y a menudo rápidos (fibrilación auricular)**
- **Erupciones diseminadas dolorosas de color rojo o púrpura y ampollas y/o otras lesiones que comienzan a aparecer en la membrana mucosa (p. ej. boca y labios), particularmente si se ha tenido previamente sensibilidad a la luz, infecciones del sistema respiratorio (p. ej. bronquitis) y/o fiebre.**

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 2016
Envío a las Autoridades Nacionales Competentes de las traducciones de los anexos del dictamen:	29/10/ 2016
Implementación del dictamen por los Estados Miembros (presentación de la variación por parte del Titular de la Autorización de Comercialización):	28/12/2016