

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:

Basándose en la revisión de los datos disponibles de seguridad post-comercialización, ensayos clínicos y bibliografía, el PRAC consideró que no se puede excluir una asociación causal entre el uso de bendamustina y la incidencia de una reacción al fármaco con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS), urticaria, así como pneumonitis y hemorragia alveolar pulmonar y por tanto se solicita que la información del producto se actualice para reflejar estos efectos adversos con frecuencias no conocida, frecuente y no conocida, respectivamente. Además, la sección 4.4 se ha actualizado para reflejar la información sobre DRESS, con instrucciones adicionales para pacientes.

Asimismo, teniendo en cuenta los informes de infección por pneumocystis, el PRAC consideró necesaria la actualización de la sección 4.4 de la Ficha técnica con la recomendación de considerar la profilaxis antimicrobiana para pneumocystis (e.g. trimetoprim-sulfometoxazol) en pacientes con recuento bajo de CD4-T.

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**

<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

Advertencias especiales y precauciones de uso deben modificarse 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). El tratamiento con bendamustina clorhidrato puede causar linfocitopenia prolongada ($< 600/\mu\text{l}$) y recuentos bajos de células T CD4 positivas (células T colaboradoras) ($< 200/\mu\text{l}$) 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 recuento bajo de células T CD4 positivas ($< 200/\mu\text{l}$) se debe considerar la profilaxis para 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).

Reacciones cutáneas

Se han notificado algunas reacciones cutáneas. Estas reacciones incluyen erupciones cutáneas, reacciones cutáneas graves y exantema bulloso. Se han notificado casos de Síndrome de Stevens-Johnson (SSJ), Necrolisis Epidérmica Tóxica (NET) y reacciones al fármaco con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS), algunos mortales, con el uso de bendamustina clorhidrato. Los médicos deben advertir a sus pacientes de los signos y síntomas de estas reacciones y deben indicarles que si desarrollan estos síntomas busquen atención médica inmediatamente. Al combinar bendamustina clorhidrato con otros agentes antineoplásicos se produjeron algunos acontecimientos, por lo que la relación es dudosa. (...)

- Sección 4.8

La siguiente reacción adversa se debe añadir bajo el sistema de clasificación de órganos (SOC) “Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo” con una frecuencia de no conocida:

- **Reacción al fármaco con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS)**

La siguiente reacción adversa se debe añadir bajo el sistema de clasificación de órganos (SOC) “Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo” con una frecuencia de frecuentes:

- **Urticaria**

La siguiente reacción adversa se debe añadir bajo el sistema de clasificación de órganos (SOC) “Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos” con una frecuencia de no conocida:

- Neumonitis
- Hemorragia pulmonar alveolar

Prospecto

- Sección 4. Posibles efectos adversos

Frecuencia de frecuentes:

- erupción cutánea pruriginosa (urticaria)

Frecuencia no conocida:

- neumonitis
- hemorragia pulmonar alveolar

Contacte con su médico o busque atención médica de inmediato si le ocurre cualquiera de los siguientes efectos adversos (frecuencia no conocida):

Erupción cutánea grave incluyendo síndrome de Stevens-Johnson y necrolisis epidérmica tóxica. Ésta puede mostrarse como máculas rojizas con forma de diana o parches circulares en el tronco a menudo con ampollas en el centro, descamación de la piel, úlceras en boca, garganta, nariz, genitales y ojos, y puede ir precedida por fiebre y síntomas de gripe.

Erupciones cutáneas diseminadas, temperatura corporal elevada, aumento de los nódulos linfáticos y compromiso de otros órganos (reacción al fármaco con eosinofilia y síntomas sistémicos que se conoce como DRESS o síndrome de hipersensibilidad al fármaco).

~~A small number of cases of severe skin reactions (Stevens-Johnson Syndrome and Toxic Epidermal Necrolysis) have been reported. The relationship of these reactions with Levact is unclear.~~

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 2017
Envío a las Autoridades Nacionales Competentes de las traducciones de los anexos del dictamen:	28 de octubre de 2017
Implementación del dictamen por los Estados Miembros (presentación de la variación por parte del Titular de la Autorización de Comercialización):	27 de diciembre de 2017