

Allegato I

**Conclusioni scientifiche e motivazioni per la variazione dei termini dell' / delle
autorizzazione / i all'immissione in commercio**

Conclusioni scientifiche

Sulla base del Rapporto di valutazione del PRAC [Comitato di farmacovigilanza per la valutazione dei rischi] degli PSURs [Rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza] relativi alla bendamustina cloridrato, le conclusioni scientifiche sono le seguenti:

Il PRAC ha esaminato i dati di sicurezza post-marketing disponibili, la letteratura pubblicata e i dati provenienti dagli studi clinici. Il PRAC ha concluso che potrebbe essere stabilita una associazione causale per le reazioni avverse al farmaco (ADR) di seguito elencate, in base al numero di casi nel tempo, all'associazione temporale nella maggior parte dei casi, alla nota modalità di azione della bendamustina e all'assenza di eziologie alternative plausibili in alcuni dei casi esaminati: infezioni opportunistiche (tra cui Herpes zoster, citomegalovirus, epatite B); polmonite da pneumocystis jiroveci; pancitopenia; insufficienza midollare; mal di testa; vertigini; fibrillazione atriale; sindrome di Stevens-Johnson, Necrolisi Epidermica Tossica (TEN); insufficienza renale; sindrome mielodisplastica, leucemia mieloide acuta.

Sulla base di questa analisi il PRAC ha inoltre evidenziato la necessità di rivedere le avvertenze riportate attualmente nel paragrafo 4.4 del RCP per quanto riguarda la sindrome da lisi tumorale, le infezioni opportunistiche e le reazioni cutanee. Inoltre è stata inclusa un'avvertenza nel paragrafo 4.4 relativa al rischio di riattivazione di epatite B.

Pertanto, alla luce dei dati presentati nel (i) PSUR rivisto (i), il PRAC ha ritenuto che le modifiche alle informazioni sul prodotto di medicinali contenenti bendamustina cloridrato prodotti erano giustificate.

Il CMDh concorda con le conclusioni scientifiche del PRAC.

Motivazioni per la variazione dei termini dell'autorizzazione (i) all'immissione in commercio

Sulla base delle conclusioni scientifiche sulla bendamustina cloridrato il CMDh ritiene che il rapporto rischio-beneficio del (i) prodotto (i) medicinale (i) contenente (i) il principio attivo bendamustina cloridrato sia invariato, a patto di apportare alle informazioni sul prodotto le modifiche proposte.

Il CMDh è quindi giunto alla conclusione che l'autorizzazione (i) all'immissione in commercio dei medicinali nell'ambito di questa singola valutazione del PSUR debba essere modificata. Nella misura in cui i medicinali aggiuntivi contenenti bendamustina cloridrato siano attualmente autorizzati nell'UE o siano sottoposti a future procedure di autorizzazione nell'UE, il CMDh raccomanda di modificare di conseguenza tali autorizzazioni all'immissione in commercio.

Allegato II

Modifiche alle informazioni sul prodotto di medicinali autorizzati a livello nazionale

Modifiche da inserire nei paragrafi pertinenti del Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto
(testo nuovo sottolineato e in grassetto, testo eliminato ~~barrato~~):

Riassunto delle caratteristiche del prodotto

- Paragrafo 4.4

È necessario rivedere l'avvertenza come segue:

Infezioni

Si sono verificate infezioni gravi e fatali con bendamustina cloridrato, incluse le infezioni opportunistiche come la polmonite da pneumocystis jiroveci (PJP), il virus della Varicella-Zoster (VZV) e il cytomegalovirus (CMV). I pazienti con neutropenia e/o linfopenia dopo trattamento con bendamustina cloridrato sono più suscettibili alle infezioni. **I pazienti devono essere monitorati per segni e sintomi respiratori durante il trattamento. I pazienti devono essere avvisati di segnalare immediatamente nuovi segni di infezione, inclusa febbre o sintomi respiratori.**

È necessario aggiungere una avvertenza come segue:

Riattivazione dell'epatite B

La riattivazione dell'epatite B nei pazienti che sono portatori cronici di questo virus si è verificata dopo che questi pazienti hanno ricevuto bendamustina cloridrato. Alcuni casi hanno portato a insufficienza epatica acuta o un esito fatale. I pazienti devono essere testati per l'infezione da HBV prima di iniziare il trattamento con bendamustina cloridrato. Gli esperti delle malattie epatiche e del trattamento dell'epatite B devono essere consultati prima che il trattamento venga iniziato in pazienti con sierologia positiva all'epatite B (inclusi quelli con malattia in fase attiva) e per i pazienti che risultano positivi all'infezione da HBV durante il trattamento. I portatori di HBV, che richiedono un trattamento con bendamustina cloridrato devono essere attentamente monitorati per segni e sintomi dell'infezione da HBV attiva per tutto il corso della terapia e per alcuni mesi dopo la fine della terapia (vedere paragrafo 4.8).

È necessario rivedere l'avvertenza come segue:

Reazioni cutanee

È stato riportato un certo numero di reazioni cutanee. Questi eventi hanno incluso rash, reazioni tossiche cutanee ed esantema bolloso. **Casi di sindrome di Stevens-Johnson (SJS) e necrolisi epidermica tossica (TEN), alcuni di questi fatali, sono stati riportati con l'uso di bendamustina cloridrato.** Alcuni eventi si sono manifestati quando bendamustina cloridrato è stata somministrata in associazione con altri agenti anticancerogeni e per questo motivo è incerta la precisa correlazione.

Quando insorgono reazioni cutanee, queste possono progredire e aumentare di gravità con ulteriori trattamenti. Se le reazioni cutanee peggiorano, la somministrazione di [product name] va interrotta o sospesa. Per reazioni cutanee gravi dove si sospetta una relazione con bendamustina cloridrato, il trattamento deve essere sospeso.

È necessario rivedere l'avvertenza come segue:

Sindrome da lisi tumorale

Nel corso delle sperimentazioni cliniche è stata riportata sindrome da lisi tumorale **(TLS)** associata al trattamento con [product name]. La sindrome da lisi tumorale insorge generalmente entro le 48 ore dalla prima dose di [product name] e, senza interventi, può condurre ad insufficienza renale acuta e morte. Misure preventive **come** una adeguata **idratazione**, lo stretto monitoraggio degli esami ematochimici, in particolare potassiemia ed uricemia **e l'uso di farmaci ipouricemici (allopurinolo e rasburicase) dovrebbe essere considerato prima di iniziare la terapia.** Quando bendamustina e allopurinolo vengono somministrati in concomitanza, sono stati segnalati alcuni casi di sindrome di Stevens-Johnson e di Necrolisi Epidermica Tossica.

- Paragrafo 4.8

È necessario rivedere il testo seguente:

La tabella seguente riflette i dati ottenuti con bendamustina cloridrato negli studi clinici.

Le seguenti reazioni avverse devono essere aggiunte nell'ambito della classificazione per organi e sistemi (SOC) Infezioni e infestazioni con frequenza:

molto comune: **infezioni opportunistiche (incluso Herpes zoster, citomegalovirus, epatite B)**

non comune: **polmonite da Pneumocystis jirovecii**

Le seguenti reazioni avverse devono essere aggiunte nell'ambito della classificazione per organi e sistemi (SOC) Patologie del sistema emolinfopoietico con frequenza:

non comune: **pancitopenia**

raro: insufficienza midollare

Le seguenti reazioni avverse devono essere aggiunte nell'ambito della classificazione per organi e sistemi (SOC) Patologie del sistema nervoso con frequenza:

molto comune: **mal di testa**

comuni: **vertigini**

Le seguenti reazioni avverse devono essere aggiunte nell'ambito della classificazione per organi e sistemi (SOC) Patologie cardiache con frequenza:

non nota: **fibrillazione atriale**

Le seguenti reazioni avverse devono essere aggiunte nell'ambito della classificazione per organi e sistemi (SOC) Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo con frequenza:

non nota: **sindrome di Stevens - Johnson, necrolisi epidermica tossica (TEN)**

Le seguenti reazioni avverse devono essere aggiunte nell'ambito della classificazione per organi e sistemi (SOC) Patologie renali e urinarie con frequenza:

non nota: **insufficienza renale**

Le seguenti reazioni avverse devono essere aggiunte nell'ambito della classificazione per organi e sistemi (SOC) Tumori benigni, maligni con frequenza:

non comune: **sindrome mielodisplastica, leucemia mieloide acuta**

La seguente descrizione di reazioni avverse selezionate deve essere modificata sotto Tab 1 Reazioni avverse in pazienti trattati con bendamustina cloridrato:

(nuovo testo **sottolineato e in grassetto**, il testo cancellato ~~sbarrato~~)

Descrizione di reazioni avverse selezionate

Il rapporto CD4/CD8 può essere ridotto. È stata osservata una riduzione della conta dei linfociti. Nei pazienti immuno-depressi, il rischio di infezione (ad esempio con herpes zoster, **CMV, PJP**) potrebbe aumentare.

Ci sono stati casi isolati di necrosi dopo la somministrazione accidentale extra-vascolare e necrosi epidermica tossica, sindrome da lisi tumorale e anafilassi.

Il rischio di sindrome mielodisplastica e leucemia mieloide acuta aumenta nei pazienti trattati con agenti alchilanti (inclusa la bendamustina). Il tumore maligno secondario può svilupparsi molti anni dopo l'interruzione della chemioterapia.

Foglio illustrativo

Bisogna rivedere l'avvertenza come segue:

2. PRIMA DI USARE [PRODUCT NAME]

Faccia particolare attenzione con [product name]

...

- In caso di reazioni sulla sua cute durante il trattamento con [product name]. La gravità delle reazioni può aumentare.
- **in caso di dolorosa eruzione cutanea rossa o violacea che si diffonde e forma vesciche e/o altre lesioni che cominciano a manifestarsi nella membrana mucosa (ad esempio la bocca e le labbra), in particolare se in precedenza aveva sensibilità alla luce, infezioni del sistema respiratorio (ad esempio bronchite) e/o febbre.**
- In caso di preesistente malattia cardiaca (ad esempio attacco di cuore, dolore toracico, ritmo cardiaco gravemente disturbato).
- nel caso noti qualunque tipo di dolore ai fianchi, sangue nelle urine o una ridotta quantità di urine. Quando la sua malattia è molto grave, il suo corpo può non essere capace di eliminare tutti i prodotti di smaltimento delle cellule tumorali distrutte. Questa è chiamata sindrome da lisi tumorale e può causare insufficienza renale e problemi cardiaci entro 48 ore dalla prima dose di [product name]. Il suo medico potrà **garantire che sia adeguatamente idratato e** darle altre medicine per cercare di prevenirlo.

4. EFFETTI INDESIDERATI

Le seguenti reazioni avverse devono essere aggiunte con frequenza molto comune:

- **Mal di testa**

Le seguenti reazioni avverse devono essere aggiunte con frequenza comune:

- **Vertigini**

Le seguenti reazioni avverse devono essere aggiunte con frequenza non comune:

- **Deficit di produzione di tutte le cellule del sangue (sindrome mielodisplastica)**
- **Leucemia acuta**

Le seguenti reazioni avverse devono essere aggiunte con frequenza rara:

- **Riduzione della funzione midollare, con conseguente possibile sensazione di malessere o che può essere rilevata dagli esami del sangue**

Le seguenti reazioni avverse devono essere aggiunte con frequenza non nota:

- **Insufficienza renale**
- **Frequenza cardiaca irregolare e spesso rapida (fibrillazione atriale)**
- **Dolorosa eruzione cutanea rossa o violacea che si diffonde e forma vesciche e/o altre lesioni che cominciano a manifestarsi nella membrana mucosa (ad esempio la bocca e le labbra), in particolare se in precedenza aveva sensibilità alla luce, infezioni del sistema respiratorio (ad esempio bronchite) e/o febbre.**

Allegato III

Calendario per l'attuazione di questa posizione

Calendario per l'attuazione di questa posizione

Adozione della posizione CMDh:	Settembre 2016 incontro CMDh
La trasmissione alle Autorità Nazionali Competenti delle traduzioni degli allegati alla posizione:	29 Ottobre 2016
Attuazione della posizione da parte degli Stati Membri (presentazione della variazione da parte del Titolare dell'Autorizzazione all'Immissione in Commercio):	28 dicembre 2016