

Allegato I

**Conclusioni scientifiche e motivazioni per la variazione dei termini dell'Autorizzazione(i)
all'immissione in commercio**

Conclusioni scientifiche

Tenendo conto del rapporto di valutazione del PRAC contenute nello PSUR della bendamustina cloridrato, le conclusioni scientifiche sono le seguenti:

Sulla base della revisione dei dati provenienti dalla sorveglianza post-marketing, dagli studi clinici e dalla letteratura, il PRAC ha ritenuto di non poter escludere una relazione causale tra l'uso di bendamustina e il verificarsi di reazione da farmaci con eosinofilia e sintomi sistemici (DRESS), orticaria, nonché polmoniti e emorragia alveolare polmonare e chiede pertanto che le informazioni sul prodotto siano aggiornate per includere queste reazioni avverse ai farmaci con frequenze non nota, comune e non nota, rispettivamente. Inoltre, il paragrafo 4.4 è stato aggiornato per includere le informazioni sulla DRESS, con ulteriori istruzioni per i pazienti.

Inoltre, sulla base delle relazioni di infezione da pneumocisti, il PRAC ha ritenuto necessario un aggiornamento del paragrafo 4.4 dell'RCP con la raccomandazione di considerare la profilassi antimicrobica per la pneumocisti (ad esempio trimetoprim-sulfametossazolo) nei pazienti con bassa conta delle cellule T CD4.

Il foglietto illustrativo è stato aggiornato di conseguenza.

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 beneficio/rischio del (i) medicinale (i) contenente (i) bendamustina cloridrato sia invariato fatte salve le modifiche proposte alle informazioni sul medicinale.

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

Allegato II

Modifiche al Riassunto delle caratteristiche del prodotto e al foglietto illustrativo autorizzati a livello nazionale

<Modifiche da inserire nei paragrafi pertinenti del Riassunto delle caratteristiche del prodotto e del foglietto illustrativo (il testo nuovo è sottolineato e in grassetto, il testo eliminato è ~~barrato~~)>

Riassunto delle caratteristiche del prodotto

- Paragrafo 4.4

Le avvertenze speciali e le precauzioni d'impiego devono essere riviste come segue:

Infezioni

Si sono verificate infezioni gravi e fatali con bendamustina cloridrato, incluse infezioni batteriche (sepsi, polmonite) e infezioni opportunistiche come la polmonite da pneumocystis jirovecii (PJP), il virus della Varicella-Zoster (VZV) e il citomegalovirus (CMV). I trattamenti con bendamustina cloridrato possono causare prolungata linfocitopenia ($<600/\mu\text{l}$) e basse conte ($<200/\mu\text{l}$) dei linfociti T CD4-positivi (linfociti T-helper) fino a 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. Pazienti con linfopenia e basse conte di linfociti T CD4-positivi dopo il trattamento con bendamustina cloridrato sono più suscettibili alle infezioni (opportunistiche). **In caso di bassa conta dei linfociti T CD4-positivi ($<200/\mu\text{l}$) deve essere considerata la profilassi per la polmonite da pneumocystis jirovecii (PJP).** ~~Perciò,~~ **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. L'interruzione del trattamento con bendamustina dovrebbe essere tenuto in considerazione se ci dovessero essere segni di infezioni (opportunistiche).

Reazioni cutanee

È stato riportato un certo numero di reazioni cutanee. Questi eventi hanno incluso rash, ~~reazioni cutanee tossiche~~ **gravi reazioni cutanee** ed esantema bolloso. Casi di sindrome di Stevens-Johnson (SJS), e necrolisi epidermica tossica (TEN) **e reazione da farmaci con eosinofilia e sintomi sistemici (DRESS)**, alcuni di questi fatali, sono stati riportati con l'uso di bendamustina cloridrato. **I pazienti devono essere informati dei segni e dei sintomi di queste reazioni da parte del proprio medico ed essere avvisati di consultare immediatamente il medico se sviluppano questi sintomi.** Alcuni eventi si sono verificati quando bendamustina cloridrato è stata somministrata in associazione con altri agenti antitumorali, per questo motivo è incerta la precisa correlazione. (...)

- Paragrafo 4.8

La seguente reazione avversa deve essere aggiunta fra le patologie della cute e del tessuto sottocutaneo, nella Classificazione Sistemica Organica (SOC), con frequenza non nota:

- **Reazione da farmaci con eosinofilia e sintomi sistemici (DRESS)**

La seguente reazione deve essere aggiunta fra le patologie della cute e del tessuto sottocutaneo, nella Classificazione Sistemica Organica (SOC), con frequenza comune:

- **Orticaria**

La seguente reazione avversa deve essere aggiunta fra le patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche, nella Classificazione Sistemica Organica (SOC), con frequenza non nota:

- **Polmonite**
- **Emorragia alveolare polmonare**

Foglio illustrativo

- Paragrafo 4. Possibili effetti collaterali

Frequenza comune:

- **rash prurito (orticaria)**

Frequenza non nota:

- **polmonite**
- **sanguinamento dai polmoni**

Contatti il suo medico o cerchi immediatamente assistenza medica se nota uno qualsiasi dei seguenti effetti indesiderati (frequenza non nota):

Eruzioni cutanee gravi compreso la sindrome di Stevens-Johnson e necrolisi epidermica tossica. Queste possono apparire come macchie rossastre simili a un bersaglio o chiazze circolari spesso con bolle centrali sul tronco, desquamazione della pelle, ulcere della bocca, della gola, del naso, dei genitali e degli occhi e possono essere precedute da febbre e sintomi simil-influenzali.

Eruzioni cutanee diffuse, elevata temperatura corporea, aumento del volume dei linfonodi e coinvolgimento di più organi del corpo (reazione da farmaco con eosinofilia e sintomi sistemici, nota anche come DRESS o sindrome da ipersensibilità a farmaci).

E' stato segnalato un piccolo numero di casi di reazioni cutanee serie (Sindrome di Stevens-Johnson e Necrolisi Epidermica Tossica). Non è chiara la relazione di queste reazioni con Levact.

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 2017
Trasmissione alle autorità nazionali competenti delle traduzioni degli allegati al parere:	28 Ottobre 2017
Attuazione del parere da parte degli Stati membri (presentazione della variazione da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio):	27 Dicembre 2017