

Anexa I

Concluzii științifice și motive pentru modificarea condițiilor autorizației/autorizațiilor de punere pe piață

Concluzii științifice

Având în vedere raportul de evaluare al PRAC privind Rapoartele periodice actualizate privind siguranța (RPAS) pentru clorhidrat de bendamustină, concluziile științifice sunt următoarele:

Pe baza analizei datelor din supravegherea după punerea pe piață, a studiilor clinice și a literaturii, PRAC a considerat că o relație cauzală între utilizarea bendamustinei și apariția reacției medicamentoase cu eozinofilie și simptome sistemice (DRESS), urticaria, precum și pneumonia și hemoragiile alveolare hemoragice nu pot fi excluse și, prin urmare, solicită ca informațiile despre produs să fie actualizate pentru a reflecta aceste reacții adverse la medicament cu frecvența necunoscută, frecvente și respectiv cu frecvența necunoscută. În plus, secțiunea 4.4 a fost actualizată pentru a reflecta informațiile despre DRESS, cu instrucțiuni suplimentare pentru pacienți.

În plus, pe baza rapoartelor privind infecția cu pneumocystis, PRAC considerat necesară o actualizare a secțiunii 4.4 din RCP, pentru recomandarea de a lua în considerare profilaxia antimicrobiană a pneumocystis (de exemplu trimetoprim-sulfametoxazol) la pacienții cu număr scăzut de celule T CD4.

Prospectul a fost actualizat în consecință.

CMDh este de acord cu concluziile științifice formulate de PRAC.

Motive pentru modificarea condițiilor autorizăției/autorizațiilor de punere pe piață

Pe baza concluziilor științifice pentru clorhidratul de bendamustină, CMDh consideră că raportul beneficiu-risc pentru medicamentul care conține clorhidrat de bendamustină este neschimbat, sub rezerva modificărilor propuse pentru informațiile referitoare la medicament.

CMDh consideră că trebuie modificată autorizația de punere pe piață pentru medicamentele care fac obiectul acestei evaluări unice a RPAS. În măsura în care în prezent sunt autorizate în UE și alte medicamente care conțin clorhidrat de bendamustină sau care fac obiectul procedurilor ulterioare de autorizare la nivelul UE, CMDh recomandă ca aceste autorizații de punere pe piață să fie modificate în mod corespunzător.

Anexa II

Modificări la informațiile referitoare la medicament pentru medicamentul autorizat la nivel național

Modificările ce vor fi incluse în secțiunile relevante ale Informațiilor referitoare la produs (textul nou este **subliniat și îngroșat**, iar textul șters ~~este tăiat~~)

Rezumatul caracteristicilor produsului

- Punctul 4.4

Atenționări și precauții speciale de utilizare

Infecții

Au apărut infecții grave și fatale cu clorhidrat de bendamustină, inclusiv infecții bacteriene (sepsis, pneumonie) și infecții oportuniste, cum ar fi pneumonia *Pneumocystis jirovecii* (PJP), virusul varicela zoster (VZV) și citomegalovirusul (CMV). Tratamentul cu clorhidrat de bendamustină poate determina o limfocitopenie prelungită ($<600 / \mu\text{l}$) și un număr scăzut de celule T cu celule T pozitive ($<200 / \mu\text{l}$) cel puțin 7-9 luni după terminarea tratamentului. Limfocitopenia și depleția celulelor T cu CD4 pozitiv sunt mai pronunțate atunci când bendamustina este combinată cu rituximab. Pacienții cu limfopenie și număr scăzut de celule T CD4 pozitive sunt mai sensibili la infecțiile (oportuniste) după tratamentul cu clorhidrat de bendamustină. **În cazul unui număr scăzut de celule T CD4-pozitive ($<200 / \mu\text{l}$), trebuie luată în considerare profilaxia împotriva pneumoniei *Pneumocystis jirovecii* (PJP).** ~~Prin urmare,~~ **Totți** pacienții trebuie monitorizați pentru semne și simptome respiratorii de-a lungul tratamentului. Pacienții trebuie sfătuiți să raporteze cu promptitudine noi semne de infecție, inclusiv febră sau simptome respiratorii. Întreruperea tratamentului cu clorhidrat de bendamustină trebuie luată în considerare dacă există semne de infecții (oportuniste).

Reacții cutanate

Au fost raportate o serie de reacții cutanate. Aceste evenimente au inclus erupții cutanate, ~~reacții cutanate toxice~~ **reacții cutanate severe** și exantemul bulos. În cazul utilizării clorhidratului de bendamustină s-au raportat cazuri de sindrom Stevens-Johnson (SJS) și necroliză epidermică toxică (TEN) și **reacție medicamentoasă cu eozinofilie și simptome sistemice (DRESS)**, unele letale.

Pacienții trebuie avertizați cu privire la semnele și simptomele acestor reacții de către medicii lor și trebuie să li se recomande să solicite imediat asistență medicală dacă dezvoltă aceste simptome. Unele evenimente au apărut atunci când clorhidratul de bendamustină a fost administrat în asociere cu alte medicamente antineoplazice, astfel încât relația precisă este incertă. (...)

- Punctul 4.8

Următoarea reacție adversă trebuie adăugată la clasa de sisteme organice (SOC) Tulburări cutanate și ale țesutului subcutanat cu frecvență necunoscută:

- Reacția medicamentului cu eozinofilie și simptome sistemice (DRESS)

Următoarea reacție adversă trebuie adăugată la clasa de sisteme organice (SOC) Tulburări cutanate și ale țesutului subcutanat cu frecvență frecventă:

- Urticarie

Următoarea reacție adversă trebuie adăugată la clasa de sisteme organice (SOC) Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale cu frecvență necunoscută:

- Pneumonie

- hemoragie alveolară pulmonară

Prospect

- Secțiunea 4. Reacții adverse posibile

Frecvente:

- erupție cutanată (urticarie)

Cu frecvență necunoscută:

- pneumonită

- sângerare din plămâni

Adresați-vă medicului dumneavoastră sau solicitați imediat asistență medicală dacă observați oricare dintre următoarele reacții adverse (frecvență necunoscută):

Erupții cutanate grave, incluzând sindromul Stevens-Johnson și necroliza epidermică toxică. Acestea pot apărea ca niște pete roșii, în forma de țintă, sau petice circulare, adesea cu vezicule centrale pe corp, descuamare (decojirea) pielii, ulceratii ale gurii, gâtului, nasului, organelor genitale și ochilor și pot fi precedate de febră și simptome asemănătoare gripei.

Erupție răspândită, temperatură ridicată a corpului, umflarea ganglionilor limfatici și alte implicații ale altor organe (Reacție medicamentoasă cu eozinofilie și simptome sistemice, cunoscută și sub numele de DRESS sau sindrom de hipersensibilitate la medicamente).

~~Adresați-vă medicului dumneavoastră sau solicitați medicul. Un număr mic de cazuri de reacții cutanate severe (sindrom Stevens-Johnson și necroliză epidermică toxică) au fost raportate. Relația acestor reacții cu Ribovact este neclară.~~

Anexa III

Calendarul pentru punerea în aplicare a acestei poziții

Calendarul pentru punerea în aplicare a acestei poziții

Adoptarea poziției CMDh:	Reuniunea CMDh septembrie 2017
Transmiterea traducerilor anexelor la această poziție către autoritățile naționale competente:	28 octombrie 2017

Punerea în aplicare a acestei poziții de către statele membre (depunerea variației de către deținătorul autorizației de punere pe piață):	27 decembrie 2017
--	--------------------------