

Anexo I

Conclusões científicas e fundamentos da alteração dos termos da(s) autorização(ões) de introdução no mercado

Conclusões científicas

Tendo em conta o relatório de avaliação do PRAC sobre os relatórios periódicos de segurança (RPS) para cloridrato de bendamustina, as conclusões científicas são as seguintes:

Com base nos dados disponíveis sobre a leucoencefalopatia multifocal progressiva (LMP) em doentes tratados com bendamustina em associação com outras substâncias em ensaios clínicos, incluindo uma estreita relação temporal em alguns casos, e com base num mecanismo de ação plausível, o PRAC considera que a existência de uma relação de causalidade entre a bendamustina e a LMP é, no mínimo, uma possibilidade razoável. O PRAC concluiu que a informação dos medicamentos que contêm bendamustina deve ser atualizada em conformidade.

Com base na relação temporal, o mecanismo de ação plausível e a gravidade da LMP, o PRAC concluiu que deve ser incluída uma advertência na secção 4.4 do RCM. A informação dos medicamentos que contêm cloridrato de bendamustina deve ser atualizada em conformidade.

Com base nos dados disponíveis sobre cancro da pele não melanoma em doentes tratados com regimes que incluem bendamustina em dois estudos clínicos, incluindo uma estreita relação temporal em alguns casos, e com base num mecanismo de ação plausível, o PRAC considera que a existência de uma relação de causalidade entre o cloridrato de bendamustina e os cancros da pele não melanoma é, no mínimo, uma possibilidade razoável. O PRAC concluiu que a informação dos medicamentos que contêm cloridrato de bendamustina deve ser atualizada em conformidade.

Atualização da secção 4.4 do RCM para acrescentar uma advertência sobre a LMP e o cancro da pele não melanoma. O Folheto Informativo foi atualizado em conformidade.

O CMDh concorda com as conclusões científicas do PRAC.

Fundamentos da alteração dos termos da(s) autorização(ões) de introdução no mercado

Com base nas conclusões científicas relativas a cloridrato de bendamustina, o CMDh considera que o perfil benefício-risco do(s) medicamento(s) que contém (contêm) cloridrato de bendamustina se mantém inalterado na condição de serem introduzidas as alterações propostas na informação do medicamento.

O CMDh conclui que os termos da(s) autorização(ões) de introdução no mercado no âmbito desta avaliação única do RPS devem ser alterados. Na medida em que outros medicamentos que contêm cloridrato de bendamustina estão atualmente autorizados na UE ou serão objeto de procedimentos de autorização na UE no futuro, o CMDh recomenda que os Estados-Membros envolvidos e os requerentes/titulares das autorizações de introdução no mercado tenham em devida consideração esta posição do CMDh.

Anexo II

Alterações à Informação do Medicamento do(s) medicamento(s) autorizado(s) por meio de procedimentos nacionais

São recomendadas as seguintes alterações à informação de medicamentos que contêm a substância ativa cloridrato de bendamustina (novo texto **sublinhado e a negrito**, texto a ser eliminado ~~rasurado~~):

Resumo das Características do Medicamento

- Secção 4.4

Uma advertência deve ser revista conforme indicado:

Infeções

Ocorreram infeções graves e fatais com o cloridrato de bendamustina, incluindo infeções bacterianas (sepsis, pneumonia) e infeções oportunistas, tais como pneumonia por *Pneumocystis jirovecii* (PPJ), vírus da varicela-zóster (VVZ) e citomegalovírus (CMV). **Foram notificados casos de leucoencefalopatia multifocal progressiva (LMP), incluindo casos fatais, após a utilização de bendamustina, sobretudo em combinação com rituximab ou obinutuzumab.** O tratamento com cloridrato de bendamustina pode causar linfocitopenia prolongada ($< 600/\mu\text{l}$) e baixas contagens de células T CD-4 positivas (células T-helper) ($< 200/\mu\text{l}$) durante, pelo menos, 7-9 meses após o tratamento ter terminado. A linfocitopenia e a depleção de células T CD-4 positivas são mais pronunciadas quando a bendamustina é combinada com rituximab. Os doentes que apresentam linfopenia e baixas contagens de células T CD-4 positivas após o tratamento com cloridrato de bendamustina têm maior suscetibilidade de contrair infeções (oportunistas). Em caso de baixas contagens de células T CD-4 positivas ($< 200/\mu\text{l}$), deve considerar-se a profilaxia da pneumonia por *Pneumocystis jirovecii* (PPJ). Todos os doentes devem ser monitorizados para deteção de sinais e sintomas respiratórios durante o tratamento. Os doentes devem ser aconselhados a notificar prontamente novos sinais de infeção, incluindo febre ou sintomas respiratórios. Deve considerar-se a interrupção do tratamento com cloridrato de bendamustina caso se verifiquem sinais de infeções (oportunistas).

Tenha a LMP em consideração durante o diagnóstico diferencial em doentes com surgimento ou agravamento de sinais ou sintomas neurológicos, cognitivos ou comportamentais. Se existir suspeita de LMP, deverão realizar-se as avaliações de diagnóstico apropriadas e interromper-se o tratamento até ser possível excluir a LMP.

Deve ser acrescentada a seguinte advertência:

Cancro da pele não melanoma

Nos estudos clínicos, observou-se um risco aumentado de cancros da pele não melanoma (basalioma e carcinoma pavimentocelular) em doentes tratados com terapêuticas que contêm bendamustina. Recomenda-se um exame periódico da pele em todos os doentes, sobretudo nos doentes com fatores de risco de cancro da pele.

Folheto Informativo

2. O que precisa de saber antes de tomar [nome do medicamento]

Advertências e precauções

Em qualquer momento durante ou após o tratamento, informe o seu médico imediatamente se observar ou alguém observar em si: perda de memória, dificuldade em pensar, dificuldade em andar ou perda de visão – estes sintomas podem resultar de uma infeção cerebral muito rara, mas grave e potencialmente fatal (leucoencefalopatia multifocal progressiva ou LMP).

Contacte o seu médico se reparar em qualquer alteração suspeita da pele, visto que pode existir um maior risco de certos tipos de cancro da pele (cancro da pele não melanoma) com a utilização deste medicamento.

Anexo III

Calendário para a implementação da presente posição

Calendário para a implementação da presente posição

Adoção da posição do CMDh:	Reunião do CMDh de setembro de 2020
Transmissão às Autoridades Nacionais Competentes das traduções dos anexos da posição:	1 de novembro de 2020
Implementação da posição pelos Estados-Membros (apresentação da alteração pelo titular da Autorização de Introdução no Mercado):	31 de dezembro de 2020