

Anexo I

Conclusões científicas e fundamentos para a alteração dos termos da Autorização de Introdução no Mercado

Conclusões científicas

Tendo em conta o Relatório de Avaliação PRAC no PSUR para o cloridrato de bendamustina, as conclusões científicas são as seguintes:

O PRAC efetuou uma revisão dos dados disponíveis no que diz respeito à segurança pós-comercialização, literatura publicada e dados de ensaios clínicos. O PRAC concluiu que pode ser estabelecida uma associação causal para as RA listadas abaixo, com base no número de casos ao longo do tempo, na associação temporal na maioria dos casos, no conhecido modo de ação da bendamustina e na ausência de etiologias alternativas plausíveis nalguns dos casos revistos: Infecção oportunista (incluindo Herpes zoster, citomegalovírus, hepatite B); Pneumonia por pneumocystis jirovecii; Pancitopenia; Falência da medula óssea; Cefaleias; Tonturas; Fibrilhação auricular; Síndrome de Stevens – Johnson, Necrólise Epidérmica Tóxica (NET); Compromisso renal; Síndrome mielodisplásico, leucemia mieloide aguda.

Com base nesta revisão, o PRAC também concluiu ser necessária a revisão das atuais advertências na secção 4.4 do RCM relativamente ao Síndrome de lise tumoral, infeções oportunistas e reações cutâneas. Foi adicionalmente incluída uma advertência na secção 4.4 relativamente ao risco de reativação da hepatite B.

Por conseguinte, perante os dados disponíveis no PSUR revisto, o PRAC considerou que as alterações às informações do produto nos medicamentos contendo cloridrato de bendamustina se justificavam.

O CMDh concorda com as conclusões científicas feitas pelo PRAC.

Fundamentos para a alteração dos termos da Autorização de Introdução no Mercado

Com base nas conclusões científicas relativas ao cloridrato de bendamustina, o CMDh considera que o perfil benefício-risco dos medicamentos contendo cloridrato de bendamustina permanece inalterado na condição de serem introduzidas as alterações propostas na informação do medicamento.

O CHMP entende que os termos das Autorizações de Introdução de Mercado dos produtos no âmbito da avaliação deste PSUR em particular devem ser alterados. Na medida em que há mais medicamentos contendo cloridrato de bendamustina atualmente autorizados na UE ou que estão sujeitos a futuros processos de autorizações na UE, o CMDh recomenda que os termos de tais Autorizações de Introdução no Mercado devem ser alterados.

Anexo II

Alterações à informação do produto dos medicamentos autorizados a nível nacional

Alterações a serem incluídas nas secções relevantes do Resumo das Características do Medicamento (novo texto **sublinhado e a bold**, texto apagado-rasurado)

Resumo das Características do Medicamento

- Secção 4.4

A advertência deve ser revista conforme indicado:

Infeções

~~Foram notificados casos de infeção, incluindo pneumonia e sepsis.~~ **Ocorreram infeções graves e fatais com o cloridrato de bendamustina, incluindo infeções oportunistas tais como pneumonia por *Pneumocystis jirovecii* (PPJ), vírus da varicella zoster (VVZ) e citomegalovírus (CMV).** ~~Em casos raros, a infeção foi associada a hospitalização, choque séptico e morte.~~ Os doentes que apresentam neutropenia e/ou linfopenia após o tratamento com cloridrato de bendamustina, têm maior suscetibilidade de contrair infeções. ~~Os doentes com mielossupressão após tratamento com cloridrato de bendamustina devem ser aconselhados a contactar um médico se apresentarem sintomas ou sinais de infeção, incluindo febre ou sintomas respiratórios.~~ **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 ser acrescentada uma advertência como se segue:

Reativação da hepatite B

Verificou-se uma reativação da hepatite B em doentes que são portadores crónicos deste vírus, após estes doentes receberem cloridrato de bendamustina. Alguns casos resultaram numa falência hepática aguda ou tiveram um desfecho fatal. Os doentes devem efetuar o teste para a infeção por VHB antes de iniciarem o tratamento com cloridrato de bendamustina. Devem ser consultados especialistas em doenças hepáticas e no tratamento da hepatite B antes de se iniciar o tratamento em doentes com resultados positivos nos testes para despiste da hepatite B (incluindo aqueles com a doença ativa) e em doentes que apresentam testes positivos para a infeção por VHB durante o tratamento. Os portadores de VHB que necessitam de tratamento com cloridrato de bendamustina devem ser estreitamente monitorizados no que diz respeito a sinais e sintomas de infeção ativa pelo VHB ao longo da terapêutica e durante vários meses após terminarem a terapêutica (ver secção 4.8).

A advertência deve ser revista conforme indicado:

Reações cutâneas

Foram notificadas diversas reações cutâneas. Estes episódios incluíram erupções cutâneas, reações cutâneas tóxicas e exantema bolhoso. **Com a utilização de cloridrato de bendamustina têm sido notificados casos de síndrome de Stevens – Johnson (SSJ) e Necrólise Epidérmica Tóxica (NET), alguns fatais.** Alguns episódios ocorreram quando o cloridrato de bendamustina foi administrado em associação com outros fármacos antineoplásicos, pelo que a relação causal não foi

confirmada. Nos casos em que ocorram reações cutâneas, estas podem progredir e tornar-se mais graves com a continuação do tratamento. Se as reações cutâneas forem progressivas, deve interromper-se ou suspender-se a administração de [product name] Nas reações cutâneas graves em que se suspeite de uma relação com o cloridrato de bendamustina, o tratamento deve ser suspenso.

A advertência deve ser revista conforme indicado:

Síndrome de lise tumoral

Foi notificada a ocorrência de síndrome de lise tumoral (**SLT**) associada ao tratamento com [product name] em doentes incluídos em ensaios clínicos. O início tende a dar-se nas primeiras 48 horas após a primeira dose de [product name] e, sem intervenção, pode provocar insuficiência renal aguda e morte. ~~As~~ **Medidas preventivas, tais como uma hidratação adequada, compreendem a normalização da volemia e a monitorização rigorosa dos parâmetros bioquímicos no sangue, em particular dos valores de potássio e ácido úrico e a utilização de agentes hipouricémicos (alopurinol e rasburicase), devem ser consideradas antes da terapêutica.** ~~Pode considerar-se a utilização de alopurinol durante a primeira semana ou nas duas semanas iniciais da terapêutica com [product name], mas esta não constituirá necessariamente uma norma. Contudo, t~~**Tem** sido notificados alguns casos de síndrome de Stevens-Johnson e Necrólise Epidérmica Tóxica com a administração concomitante de bendamustina e alopurinol.

• Secção 4.8

O seguinte texto deve ser revisto:

O quadro seguinte reflete os dados obtidos com o cloridrato de bendamustina ~~em ensaios clínicos.~~

As seguintes reações adversas devem ser acrescentadas na CSO Infecções e infestações com a frequência:

Muito frequente: **Infecção oportunista (incluindo Herpes zoster, citomegalovírus, hepatite B)**

Pouco frequente: **Pneumonia por Pneumocystis jirovecii**

As seguintes reações adversas devem ser acrescentadas na CSO Doenças do sangue e do sistema linfático com a frequência:

Pouco frequente: **Pancitopenia**

Raro: **Falência da medula óssea**

As seguintes reações adversas devem ser acrescentadas na CSO Doenças dos sistema nervoso com a frequência:

Muito frequente: **Cefaleias**

Frequente: **Tonturas**

As seguintes reações adversas devem ser acrescentadas na CSO Cardiopatias com a frequência:

Desconhecida: **Fibrilhação auricular**

As seguintes reações adversas devem ser acrescentadas na CSO Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos com a frequência:

Desconhecida: **Síndrome de Stevens – Johnson, Necrólise Epidérmica Tóxica (NET)**

As seguintes reações adversas devem ser acrescentadas na CSO Doenças renais e urinárias com a frequência

Desconhecida: **Compromisso renal**

As seguintes reações adversas devem ser acrescentadas na CSO Neoplasias benignas, malignas com a frequência:

Pouco frequente: **Síndrome mielodisplásico, leucemia mieloide aguda**

A seguinte descrição de reações adversas selecionadas deve ser modificada abaixo da Tab.1 Reações adversas em doentes tratados com cloridrato de bendamustina:

(novo texto **sublinhado e a bold**, ~~texto apagado-rasurado~~)

Descrição de reações adversas selecionadas

~~Tem havido registo de um pequeno número de casos de Síndrome de Stevens-Johnson e Necrólise Epidérmica Tóxica em doentes tratados com bendamustina em associação com alopurinol ou em associação com alopurinol e rituximab.~~

A razão CD4/CD8 pode diminuir. Foi observada uma redução do número de linfócitos. O risco de infeção (p. ex. por herpes zoster, **CMV, PPJ**) pode aumentar em doentes imunossuprimidos.

Tem havido notificações de casos isolados de necrose após administração extravascular accidental, assim como ~~de necrólise epidérmica tóxica~~, síndrome de lise tumoral e anafilaxia.

~~Há registo de tumores secundários, incluindo síndrome mielodisplásica, afecções mieloproliferativas, leucemia mieloide aguda e carcinoma brônquico. A associação com a terapêutica com [product name] não foi determinada.~~

O risco de síndrome mielodisplásica e de leucemia mieloide aguda encontra-se aumentado em doentes tratados com agentes alquilantes (incluindo a bendamustina). Pode desenvolver-se um tumor maligno secundário vários anos após a quimioterapia ter sido descontinuada.

Folheto Informativo

A advertência deve ser revista conforme indicado:

2. ANTES DE UTILIZAR [PRODUCT NAME]

Tome especial cuidado com [product name]

...

- no caso de reações na pele durante o tratamento com [product name]. As reações podem tornar-se mais graves.
- **no caso de erupção vermelha ou arroxçada e dolorosa na pele que se espalha e bolhas e/ou outras lesões benignas que aparecem nas membranas mucosas (ex. boca e lábios), em particular se antes teve sensibilidade à luz, infeções do sistema respiratório (ex. bronquite) e/ou febre.**

- no caso de doença cardíaca existente (p. ex. ataque cardíaco, dor no peito, alterações graves do ritmo do coração).
- no caso de notar alguma dor nos lados, sangue na urina ou diminuição da quantidade de urina. Quando a sua doença é muito grave, o seu corpo pode não ser capaz de eliminar todos os produtos residuais das células cancerígenas que morrem. Isto chama-se síndrome de lise tumoral e pode causar insuficiência renal e problemas cardíacos nas primeiras 48 horas após a primeira dose de [roduct name]. O seu médico **deverá assegurar-se de que se encontra adequadamente hidratado** ~~tem consciência disto~~ e pode receitar-lhe outros medicamentos para ajudar a preveni-lo.

4. EFEITOS SECUNDÁRIOS POSSÍVEIS

As seguintes reações adversas devem ser acrescentadas com uma frequência de muito frequente:

- **Dor de cabeça**

As seguintes reações adversas devem ser acrescentadas com uma frequência de frequente:

- **Tonturas**

As seguintes reações adversas devem ser acrescentadas com uma frequência de pouco frequente:

- **Produção ineficaz de todas as células do sangue (síndrome mielodisplásico)**
- **Leucemia aguda**

As seguintes reações adversas devem ser acrescentadas com uma frequência rara:

- **Redução da função da sua medula óssea, o que pode fazer com que não se sintam bem ou com valores nas suas análises ao sangue**

As seguintes reações adversas devem ser acrescentadas com uma frequência desconhecida:

- **Falência renal**
- **Frequência cardíaca irregular e frequentemente rápida (fibrilhação auricular)**
- **Erupção vermelha ou arroxçada dolorosa na pele que se espalha e bolhas e/ou outras lesões benignas que aparecem nas membranas mucosas (ex. boca e lábios), em particular se antes teve sensibilidade à luz, infeções do sistema respiratório (ex. bronquite) e/ou febre.**

Anexo III

Calendário para a implementação da presente decisão

Calendário para a implementação da presente decisão

Aprovação da decisão do CMDh:	Reunião de Setembro 2016 do CMDh
Transmissão às Autoridades Nacionais Competentes das traduções dos anexos da decisão:	29 de Outubro de 2016
Implementação da decisão pelos Estados-Membros: (submissão da alteração pelo titular da Autorização de Introdução no Mercado):	28 de Dezembro de 2016