

Anexo I

Conclusões científicas e fundamentos para a alteração dos termos da(s)

Autorização(ões) de Introdução no Mercado

Conclusões científicas

Tendo em consideração o Relatório de Avaliação do PRAC do PSUR para o cloridrato de bendamustina, as conclusões científicas são as seguintes:

Com base na revisão dos dados disponíveis de segurança pós-comercialização, literatura publicada e ensaios clínicos, o PRAC considerou que pode ser estabelecida uma relação causal entre a utilização de bendamustina e a ocorrência de uma reação medicamentosa com eosinofilia e sintomas sistémicos (DRESS), urticária, assim como não pode ser excluída pneumonite e hemorragia alveolar pulmonar, pelo que solicita que a informação do produto seja atualizada por forma a refletir estas reações adversas ao medicamento, respetivamente com frequência desconhecida, frequente e frequência desconhecida. Adicionalmente, a secção 4.4 foi atualizada para incluir a informação sobre a DRESS, com instruções adicionais para os doentes.

Adicionalmente, com base nos relatórios de infeção por pneumocystis, o PRAC considerou ainda necessário atualizar a secção 4.4 do RCM, com as recomendações para se considerar a realização de profilaxia antimicrobiana de pneumocystis (p.ex. com sulfametoxazol + trimetoprim), em doentes com baixa contagem de células T CD4.

O Folheto Informativo foi atualizado em conformidade.

O CMDh concorda com as conclusões científicas do 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 é de opinião de que o benefício-risco dos medicamentos contendo cloridrato de bendamustina permanece inalterado na condição de serem introduzidas as alterações propostas na informação do produto.

O CMDh entende que os termos das Autorizações de Introdução de Mercado dos produtos no âmbito da avaliação deste PSUR devem ser diferentes. Na medida em que há mais medicamentos contendo cloridrato de bendamustina atualmente autorizados na UE ou que estão sujeitos a futuros processos de autorização na UE, o CMDh recomenda que os Estados Membros envolvidos e os requerentes/titulares de Autorizações de Introdução no Mercado tenham em devida consideração esta posição do CMDh.

Anexo II
Alterações à informação do produto do(s) medicamento(s)
autorizado(s) 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 secção Advertências e precauções especiais de utilização 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 zoster (VVZ) e citomegalovírus (CMV). O tratamento com cloridrato de bendamustina pode causar linfocitopenia prolongada (<600/ μ l) e baixas contagens de células T CD-4 positivas (células T-helper) (<200/ μ 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/ μ l) deve considerar-se a profilaxia da pneumonia por *Pneumocystis jirovecii* (PPJ).** ~~Deste modo,~~ **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).

Reações cutâneas

Foram notificadas diversas reações cutâneas. Estes episódios incluíram erupções cutâneas, ~~reações cutâneas tóxicas~~ **reações cutâneas graves** 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) **e Reação Medicamentosa com Eosinofilia e Sintomas Sistémicos (DRESS)**, alguns fatais. **Os doentes devem ser alertados para os sinais e sintomas destas reações pelos seus médicos e deve-lhes ser dito para procurar imediatamente assistência médica, caso desenvolvam estes sintomas.** Alguns episódios ocorreram quando o cloridrato de bendamustina foi administrado em associação com outros fármacos antineoplásicos, pelo que a relação causal não foi confirmada. (...)

• Secção 4.8

Deve ser acrescentada a seguinte reação adversa na Classe de Sistema de Órgãos (CSO) «Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos», com a frequência desconhecida:

- Reação Medicamentosa com Eosinofilia e Sintomas Sistémicos (DRESS)

Deve ser acrescentada a seguinte reação adversa na CSO «Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos», com a frequência «Frequente»:

- Urticária

Devem ser acrescentadas as seguintes reações adversa na CSO «Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino», com a frequência desconhecida:

- Pneumonite

- Hemorragia alveolar pulmonar

Folheto Informativo

- Secção 4. Efeitos Secundários Possíveis

Frequência “Frequente”:

- Erupção na pele com comichão (urticária)

Frequência desconhecida:

- pneumonite
- hemorragia dos pulmões

Contacte imediatamente o seu médico ou procure assistência médica caso sinta algum dos efeitos secundários descritos em seguida (frequência desconhecida):

Reações graves na pele tais como síndrome de Stevens-Johnson e necrólise epidérmica tóxica. Estas podem manifestar-se sob a forma de manchas avermelhadas tipo alvo ou manchas circulares frequentemente com bolhas centrais na zona do tronco, descamação da pele, úlceras na boca, garganta, nariz, órgãos genitais e olhos e podem ser precedidas por febre e sintomas semelhantes à gripe.

Erupção generalizada na pele, temperatura corporal elevada, gânglios linfáticos aumentados e envolvimento de outros órgãos (Reação Medicamentosa com Eosinofilia e Sintomas Sistémicos também conhecida por DRESS ou síndrome de hipersensibilidade medicamentosa).

~~Foi notificado um pequeno número de casos de reacções graves da pele (síndrome de Stevens-Johnson e necrólise epidérmica tóxica). A relação destas reacções com Levact não é clara.~~

Anexo III

Calendário para a implementação da presente decisão

Calendário para a implementação da presente decisão

Aprovação da decisão do CMDh:	Reunião de Setembro de 2017 do CMDh
Transmissão às Autoridades Nacionais Competentes das traduções dos anexos da decisão:	28 de outubro de 2017
Implementação da decisão pelos Estados-Membros: (submissão da alteração pelo titular da Autorização de Introdução no Mercado):	27 de dezembro de 2017