

Anhang I

Wissenschaftliche Schlussfolgerungen und Gründe für die Änderung der Bedingungen der Genehmigung(en) für das Inverkehrbringen

Wissenschaftliche Schlussfolgerungen

Unter Berücksichtigung des PRAC-Beurteilungsberichts zum PSUR/zu den PSURs für Bendamustinhydrochlorid wurden folgende wissenschaftlichen Schlussfolgerungen gezogen:

Der PRAC hat die verfügbaren Sicherheitsdaten seit der Markteinführung, die veröffentlichte Literatur und Daten aus klinischen Studien geprüft. Der PRAC kam zu dem Schluss, dass bei den nachstehend aufgeführten UAW angesichts der Fallzahlen im Laufe der Zeit, des zeitlichen Zusammenhangs in den meisten Fällen, des bekannten Wirkmechanismus von Bendamustin und des Fehlens plausibler anderer Ätiologien in einigen der geprüften Fälle ein kausaler Zusammenhang besteht: Infektion durch opportunistische Erreger (einschließlich Herpes zoster, Cytomegalievirus, Hepatitis B); Pneumocystis-jirovecii-Pneumonie; Panzytopenie; Knochenmarkversagen; Kopfschmerzen; Schwindel; Vorhofflimmern; Stevens-Johnson-Syndrom, toxische epidermale Nekrolyse (TEN); Nierenversagen; myelodysplastisches Syndrom, akute myeloische Leukämie.

Auf der Grundlage dieser Prüfung kam der PRAC außerdem zu dem Schluss, dass die bestehenden Warnhinweise in Abschnitt 4.4 der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels bezüglich Tumorlysesyndrom, Infektionen durch opportunistische Erreger und Hautreaktionen geändert werden müssen. Darüber hinaus wurde in Abschnitt 4.4 ein Warnhinweis bezüglich des Risikos einer Hepatitis-B-Reaktivierung aufgenommen.

In Anbetracht der Daten des/der überprüften PSURs ist der PRAC daher der Ansicht, dass Änderungen an den Produktinformationen von Arzneimitteln, die Bendamustinhydrochlorid enthalten, gerechtfertigt sind.

Die CMDh stimmt den wissenschaftlichen Schlussfolgerungen des PRAC zu.

Gründe für die Änderung der Bedingungen der Genehmigung(en) für das Inverkehrbringen

Die CMDh ist auf der Grundlage der wissenschaftlichen Schlussfolgerungen für Bendamustinhydrochlorid der Auffassung, dass das Nutzen-Risiko-Verhältnis des Arzneimittels/der Arzneimittel, das/die Bendamustinhydrochlorid enthält/enthalten, vorbehaltlich der vorgeschlagenen Änderungen der Produktinformationen, unverändert ist.

Die CMDh nimmt die Position ein, dass die Genehmigung(en) für das Inverkehrbringen der Arzneimittel, die Gegenstand des vorliegenden PSUR-Bewertungsverfahrens (PSUSA) sind, geändert werden soll(en). Sofern weitere Arzneimittel, die Bendamustinhydrochlorid enthalten, derzeit in der EU zugelassen sind oder künftigen Zulassungsverfahren in der EU unterliegen, empfiehlt die CMDh, die betreffenden Genehmigungen für das Inverkehrbringen entsprechend zu ändern.

Anhang II

Änderungen der Produktinformation des/der national zugelassenen Arzneimittel(s)

In die entsprechenden Abschnitte der Produktinformation aufzunehmende Änderungen
(neuer Text erscheint unterstrichen und fett, gelöschter Text ist durchgestrichen)

Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels

- Abschnitt 4.4

Ein Warnhinweis soll wie folgt geändert werden:

Infektionen

~~Infektionen, einschließlich Pneumonie und Sepsis, wurden beschrieben. In~~ **Unter Bendamustinhydrochlorid sind schwerwiegende und tödlich verlaufende Infektionen, einschließlich Infektionen durch opportunistische Erreger wie Pneumocystis-jirovecii-Pneumonie (PJP), Varizella-zoster-Virus (VZV) und Cytomegalievirus (CMV), aufgetreten. In**
~~seltenen Fällen waren die Infektionen mit stationärer Aufnahme, septischem Schock und Tod verbunden. Patienten mit Neutropenie und/oder Lymphopenie nach einer Behandlung mit Bendamustinhydrochlorid sind anfälliger für Infektionen. Patienten mit Myelosuppression nach Behandlung mit Bendamustinhydrochlorid sind darauf hinzuweisen, sich an einen Arzt zu wenden, falls sie Anzeichen oder Symptome einer Infektion, wie Fieber oder Atembeschwerden, feststellen. Die~~ **Patienten sind über den gesamten Behandlungsverlauf auf Anzeichen und Symptome von Atemwegsproblemen zu überwachen. Die Patienten sind anzuweisen, neue Anzeichen einer Infektion, einschließlich Fieber oder Atembeschwerden, unverzüglich zu melden.**

Ein Warnhinweis soll wie folgt ergänzt werden:

Hepatitis-B-Reaktivierung

Bei chronischen Trägern des Hepatitis-B-Virus ist eine Reaktivierung einer Hepatitis B aufgetreten, nachdem diese Patienten Bendamustinhydrochlorid erhalten haben. Einige dieser Fälle führten zu akutem Leberversagen oder verliefen tödlich. Die Patienten sind auf das Vorliegen einer HBV-Infektion zu testen, bevor die Behandlung mit Bendamustinhydrochlorid begonnen wird. Spezialisten für Lebererkrankungen und Spezialisten für die Behandlung von Hepatitis B sind bei Patienten mit einem positiven Test auf Hepatitis B (einschließlich Patienten mit aktiver Erkrankung) vor Behandlungsbeginn sowie bei Patienten, die während der Behandlung positiv auf Hepatitis B getestet werden, zu Rate zu ziehen. HBV-Träger, bei denen eine Behandlung mit Bendamustinhydrochlorid erforderlich ist, sind während der gesamten Behandlungsdauer und mehrere Monate nach Ende der Behandlung engmaschig auf Anzeichen und Symptome einer aktiven HBV-Infektion zu überwachen (siehe Abschnitt 4.8).

Ein Warnhinweis soll wie folgt geändert werden:

Hautreaktionen

Es wurden verschiedene Hautreaktionen berichtet. Zu diesen Ereignissen zählen Ausschlag, toxische Hautreaktionen und bullöses Exanthem. **Unter der Anwendung von Bendamustinhydrochlorid sind Fälle von Stevens-Johnson-Syndrom (SJS) und toxischer epidermaler Nekrolyse (TEN), auch mit tödlichem Verlauf, berichtet worden.** Einige Ereignisse traten unter der Anwendung von Bendamustinhydrochlorid in Kombination mit anderen Krebsmedikamenten auf, so dass der genaue Zusammenhang nicht gesichert ist. Etwaige Hautreaktionen können progredient sein und bei

fortgesetzter Behandlung zu Exazerbationen führen. Falls die Hautreaktionen progredient sind, ist die Behandlung mit [product name] zu unterbrechen oder abubrechen. Bei schweren Hautreaktionen mit Verdacht auf einen kausalen Zusammenhang mit Bendamustinhydrochlorid ist die Behandlung abubrechen.

Ein Warnhinweis soll wie folgt geändert werden:

Tumorlysesyndrom

Bei Patienten in klinischen Studien wurde im Zusammenhang mit der [product name]Therapie das Auftreten eines Tumorlysesyndroms **(TLS)** beschrieben. Dieses setzt gewöhnlich innerhalb von 48 Stunden nach der ersten Dosis [product name] ein und kann ohne entsprechende Behandlung zu akutem Nierenversagen und zum Tod führen. Zu den möglichen Präventivmaßnahmen **zählen** die Aufrechterhaltung **einer entsprechenden Flüssigkeitsversorgung** eines ~~entsprechenden Volumenstatus~~ und eine engmaschige Überwachung der Blutchemie, vor allem des Kalium- und des Harnsäurespiegels, **und vor der Therapie sollte die Anwendung hypourikämischer Wirkstoffe (Allopurinol und Rasburicase) in Erwägung gezogen werden**. ~~Eine Anwendung von Allopurinol in den ersten 1-2 Wochen der Behandlung mit [product name] kann in Erwägung gezogen werden, stellt jedoch nicht notwendigerweise eine Standardmaßnahme dar.~~ Bei gleichzeitiger Verabreichung von Bendamustin und Allopurinol wurden einige Fälle von Stevens-Johnson-Syndrom und toxischer epidermaler Nekrolyse berichtet.

Der folgende Wortlaut soll geändert werden:

Aus der nachstehenden Tabelle sind die Daten ~~aus klinischen Studien~~ mit Bendamustinhydrochlorid ersichtlich.

Die folgenden Nebenwirkungen sollen mit Häufigkeitsangabe unter der Systemorganklasse Infektionen und parasitäre Erkrankungen ergänzt werden:

Sehr häufig: Infektion durch opportunistische Erreger (einschließlich Herpes zoster, Cytomegalievirus, Hepatitis B)

Gelegentlich: **Pneumocystis-jirovecii-Pneumonie**

Die folgenden Nebenwirkungen sollen mit Häufigkeitsangabe unter der Systemorganklasse Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems ergänzt werden:

Gelegentlich: **Panzytopenie**

Selten: **Knochenmarkversagen**

Die folgenden Nebenwirkungen sollen mit Häufigkeitsangabe unter der Systemorganklasse Erkrankungen des Nervensystems ergänzt werden:

Sehr häufig: **Kopfschmerzen**

Häufig: **Schwindel**

Die folgenden Nebenwirkungen sollen mit Häufigkeitsangabe unter der Systemorganklasse Herzerkrankungen ergänzt werden:

Nicht bekannt: Vorhofflimmern

Die folgenden Nebenwirkungen sollen mit Häufigkeitsangabe unter der Systemorganklasse *Erkrankungen* der Haut und des Unterhautzellgewebes ergänzt werden:

Nicht bekannt: **Stevens-Johnson-Syndrom, toxische epidermale Nekrolyse (TEN)**

Die folgenden Nebenwirkungen sollen mit Häufigkeitsangabe unter der Systemorganklasse Erkrankungen der Nieren und Harnwege ergänzt werden:

Nicht bekannt: **Nierenversagen**

Die folgenden Nebenwirkungen sollen mit Häufigkeitsangabe unter der Systemorganklasse Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen) ergänzt werden:

Gelegentlich: **Myelodysplastisches Syndrom, akute myeloische Leukämie**

Die folgende Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen unter Tabelle 1, Nebenwirkungen bei mit Bendamustinhydrochlorid behandelten Patienten, soll geändert werden:

(neuer Text erscheint **unterstrichen und fett**, gelöschter Text ist ~~durchgestrichen~~)

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

~~Einige wenige Fälle von Stevens-Johnson-Syndrom und toxischer epidermaler Nekrolyse wurden bei Patienten unter Bendamustin in Kombination mit Allopurinol oder in Kombination mit Allopurinol und Rituximab berichtet.~~

Der CD4/CD8-Quotient kann verringert sein. Eine Reduktion der Lymphozytenzahl wurde beschrieben. Bei immungeschwächten Patienten kann das Risiko für Infektionen (z. B. mit Herpes zoster, **CMV, PJP**) erhöht sein.

In vereinzelten Fällen wurden nach versehentlicher extravaskulärer Verabreichung Nekrose sowie ~~toxische epidermale Nekrolyse, Tumorlysesyndrom und Anaphylaxie~~ berichtet.

~~Es liegen Berichte über Sekundärtumoren, zum Beispiel myelodysplastisches Syndrom, myeloproliferative Störungen, akute myeloische Leukämie und Bronchialkarzinom, vor. Der kausale Zusammenhang mit Bendamustin wurde nicht ermittelt.~~

Das Risiko für ein myelodysplastisches Syndrom und akute myeloische Leukämien ist bei Patienten, die mit alkylierenden Wirkstoffen (einschließlich Bendamustin) behandelt werden, erhöht. Die sekundäre Malignität kann mehrere Jahre nach Absetzen der Chemotherapie auftreten.

Packungsbeilage

Ein Warnhinweis soll wie folgt geändert werden:

2. WAS MÜSSEN SIE VOR DER ANWENDUNG VON [PRODUCT NAME] BEACHTEN?

Besondere Vorsicht bei der Anwendung von [product name] ist erforderlich

...

- bei Hautreaktionen während der Behandlung mit [product name]. Diese Reaktionen können an Schwere zunehmen;
- **bei einem sich ausbreitenden, schmerzhaften roten oder leicht lilafarbenen Ausschlag mit Blasenbildung und/oder anderen Läsionen, die auf der Schleimhaut (z. B. Mund und Lippen) erscheinen, insbesondere dann, wenn zuvor Lichtempfindlichkeit, Atemwegsinfektionen (z. B. Bronchitis) und/oder Fieber aufgetreten waren;**

- bei bestehenden Herzerkrankungen, wie z. B. Herzinfarkt, Brustschmerzen, schweren Herzrhythmusstörungen (unregelmäßigem Herzschlag);
- bei Schmerzen in der Nierengegend, Blut im Harn oder einer verminderten Harnmenge; Falls Sie an einer sehr schweren Krankheit leiden, ist Ihr Körper u. U. nicht in der Lage, alle Abbauprodukte der absterbenden Krebszellen auszuscheiden. Dies kann innerhalb von 48 Stunden nach der ersten Dosis von [product name] zu Nierenversagen und Herzproblemen führen (Tumorlysesyndrom). Ihr Arzt ~~ist sich dessen bewusst und~~ wird **dafür sorgen, dass Sie ausreichend mit Flüssigkeit versorgt sind und** Ihnen unter Umständen andere Arzneimittel geben, um das zu verhindern.

4. WELCHE NEBENWIRKUNGEN SIND MÖGLICH?

Die folgenden Nebenwirkungen sollen mit der Häufigkeitsangabe „sehr häufig“ ergänzt werden:

- **Kopfschmerzen**

Die folgenden Nebenwirkungen sollen mit der Häufigkeitsangabe „häufig“ ergänzt werden:

- **Schwindel**

Die folgenden Nebenwirkungen sollen mit der Häufigkeitsangabe „gelegentlich“ ergänzt werden:

- **unzureichende Produktion sämtlicher Blutzellen (myelodysplastisches Syndrom)**
- **akute Leukämie**

Die folgenden Nebenwirkungen sollen mit der Häufigkeitsangabe „selten“ ergänzt werden:

- **verminderte Knochenmarkfunktion, die zu Unwohlsein führen oder in Blutuntersuchungen festgestellt werden kann**

Die folgenden Nebenwirkungen sollen mit der Häufigkeitsangabe „nicht bekannt“ ergänzt werden:

- **Nierenversagen**
- **unregelmäßiger und häufig schneller Herzschlag (Vorhofflimmern)**
- **sich ausbreitender, schmerzhafter roter oder leicht lilafarbener Ausschlag mit Blasenbildung und/oder andere Läsionen, die auf der Schleimhaut (z. B. Mund und Lippen) erscheinen, insbesondere dann, wenn zuvor Lichtempfindlichkeit, Atemwegsinfektionen (z. B. Bronchitis) und/oder Fieber aufgetreten waren.**

Anhang III

Zeitplan für die Umsetzung dieser Stellungnahme

Zeitplan für die Umsetzung dieser Stellungnahme

Annahme der Stellungnahme der CMDh:	Sitzung der CMDh im September 2016
Übermittlung der Übersetzungen der Anhänge der Stellungnahme an die zuständigen nationalen Behörden:	29. Oktober 2016
Umsetzung der Stellungnahme durch die Mitgliedstaaten (Einreichung der Änderung durch den Pharmazeutischen Unternehmer):	28. Dezember 2016