

## **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:

Basierend auf der Überprüfung der Daten aus der Arzneimittelüberwachung nach Markteinführung, klinischen Studien und der Literatur kam der PRAC zu der Ansicht, dass ein kausaler Zusammenhang zwischen der Anwendung von Bendamustin und dem Auftreten von Arzneimittelreaktion mit Eosinophilie und systemischen Symptomen (DRESS), Urtikaria sowie Pneumonitis und alveolärer Lungenblutung nicht ausgeschlossen werden kann. Er fordert deshalb, die Produktinformation zu aktualisieren, um diesen unerwünschten Arzneimittelreaktionen mit den Häufigkeiten nicht bekannt, häufig bzw. nicht bekannt Rechnung zu tragen. Außerdem wurde Abschnitt 4.4 aktualisiert, um die Informationen zu DRESS widerzuspiegeln und mit Anweisungen für Patienten zu ergänzen.

Darüber hinaus hielt es der PRAC auf Basis von Berichten über Pneumocystis-Infektionen für erforderlich, Abschnitt 4.4 der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels zu aktualisieren, d. h. die Empfehlung aufzunehmen, bei Patienten mit niedriger CD4 T-Zell-Anzahl eine antimikrobielle Prophylaxe der Pneumocystis-Infektion (z. B. mit Trimethoprim-Sulfamethoxazol) in Betracht zu ziehen.

Dementsprechend wurde auch die Packungsbeilage aktualisiert.

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 dieses 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, dass die betroffenen Mitgliedstaaten sowie der Antragsteller/Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen dieser CMDh-Position angemessen Rechnung tragen.

## **Anhang II**

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

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

## Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels

### • Abschnitt 4.4

Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung soll wie folgt überarbeitet werden:

#### Infektionen

Unter Bendamustinhydrochlorid sind schwerwiegende und tödlich verlaufende Infektionen aufgetreten, einschließlich bakterieller Infektionen (Sepsis, Pneumonie) und Infektionen durch opportunistische Erreger wie Pneumocystis-jirovecii-Pneumonie (PJP), Varizella-Zoster-Virus (VZV) und Cytomegalovirus (CMV). Die Behandlung mit Bendamustinhydrochlorid kann für mindestens 7-9 Monate nach Behandlungsende zu einer verlängerten Lymphozytopenie ( $< 600/\mu\text{l}$ ) und einer verringerten CD4-positiven T-Zell-Anzahl (T-Helferzellen  $< 200/\mu\text{l}$ ) führen. Bei Kombination von Bendamustinhydrochlorid mit Rituximab ist die Lymphozytopenie und die CD4-positiv T-Zell-Depletion stärker ausgeprägt. Patienten mit Lymphopenie und einer niedrigen CD4-positiven T-Zell-Anzahl nach der Behandlung mit Bendamustinhydrochlorid sind anfälliger für (opportunistische) Infektionen. **Im Falle niedriger CD4-positiver T-Zell-Anzahl ( $< 200/\mu\text{l}$ ) ist eine Prophylaxe der Pneumocystis-jirovecii-Pneumonie (PJP) zu erwägen.** Alle Patienten sind ~~deshalb~~ 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. Bei Anzeichen von (opportunistischen) Infektionen sollte die Beendigung der Therapie mit Bendamustinhydrochlorid erwogen werden.

#### Hautreaktionen

Es wurden verschiedene Hautreaktionen beschrieben. Zu diesen Ereignissen zählen Ausschlag, ~~toxische Hautreaktionen~~, **schwere kutane Reaktionen** und bullöses Exanthem. Unter der Anwendung von Bendamustinhydrochlorid sind Fälle von Stevens-Johnson-Syndrom (SJS), toxischer epidermaler Nekrolyse (TEN) **und Arzneimittelreaktion mit Eosinophilie und systemischen Symptomen (DRESS)**, auch mit tödlichem Verlauf, berichtet worden. **Die Patienten sind auf die Anzeichen und Symptome dieser Reaktionen durch ihre Ärzte hinzuweisen und aufzufordern, sich umgehend an einen Arzt zu wenden, wenn diese Symptome bei ihnen auftreten.** Einige Ereignisse traten unter der Anwendung von Bendamustinhydrochlorid in Kombination mit anderen Krebstherapien auf, sodass der genaue Zusammenhang nicht gesichert ist. (...)

### • Abschnitt 4.8

Die folgende Nebenwirkung sollte unter der Systemorganklasse (SOK) Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes unter der Häufigkeit „Nicht bekannt“ hinzugefügt werden:

- **Arzneimittelreaktion mit Eosinophilie und systemischen Symptomen (DRESS)**

Die folgende Nebenwirkung sollte unter der SOK Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes unter der Häufigkeit „Häufig“ hinzugefügt werden:

- **Urtikaria**

Die folgenden Nebenwirkungen sollten unter der SOK Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums unter der Häufigkeit „Nicht bekannt“ hinzugefügt werden:

- **Pneumonitis**,

- alveoläre Lungenblutung

#### **Packungsbeilage**

- Abschnitt 4: Welche Nebenwirkungen sind möglich?

Häufigkeit „Häufig“:

- juckender Hautausschlag (Urtikaria)

Häufigkeit „Nicht bekannt“:

- Pneumonitis
- Blutung aus der Lunge

Wenden Sie sich umgehend an Ihren Arzt oder nehmen Sie unverzüglich ärztliche Hilfe in Anspruch, wenn Sie irgendeine der folgenden Nebenwirkungen (Häufigkeit nicht bekannt) bemerken:

Schwerwiegende Hautausschläge einschließlich Stevens-Johnson-Syndrom und toxische epidermale Nekrolyse. Diese können als rötliche, zielscheibenartige Flecken oder als kreisrunde Stellen, oft mit mittiger Blasenbildung auf dem Rumpf, Ablösen der Haut sowie als Geschwüre im Bereich von Mund, Rachen, Nase, Genitalien und Augen auftreten, denen Fieber und grippeähnliche Symptome vorausgehen können.

Ausgedehnter Hautausschlag, hohe Körpertemperatur, vergrößerte Lymphknoten und Befall anderer Körperorgane (Arzneimittelreaktion mit Eosinophilie und systemischen Symptomen, die auch als DRESS- oder Arzneimittelüberempfindlichkeits-Syndrom bekannt ist).

In einer kleinen Zahl von Fällen wurde von schweren Hautreaktionen (Stevens-Johnson-Syndrom und toxische epidermale Nekrolyse) berichtet. Ob ein Zusammenhang mit Levact besteht, ist unklar.

### **Anhang III**

#### **Zeitplan für die Umsetzung dieser Stellungnahme**

## **Zeitplan für die Umsetzung dieser Stellungnahme**

|                                                                                                                                              |                                    |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------|
| Annahme der Stellungnahme der CMDh:                                                                                                          | Sitzung der CMDh im September 2017 |
| Übermittlung der Übersetzungen der Anhänge der Stellungnahme an die zuständigen nationalen Behörden:                                         | 28. Oktober 2017                   |
| Umsetzung der Stellungnahme durch die Mitgliedstaaten (Einreichung der Änderung durch den Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen): | 27. Dezember 2017                  |