

## **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:

Angesichts der verfügbaren Daten aus klinischen Studien über progressive multifokale Leukenzephalopathie (PML) bei Patienten, die mit Bendamustin in Kombination mit anderen Wirkstoffen behandelt wurden, darunter in einigen Fällen in engem zeitlichem Zusammenhang, und angesichts eines plausiblen Wirkmechanismus hält der PRAC einen kausalen Zusammenhang zwischen Bendamustin und PML für eine zumindest nachvollziehbare Möglichkeit. Der PRAC kam zu dem Schluss, dass die Produktinformationen von Arzneimitteln, die Bendamustin enthalten, entsprechend geändert werden müssen.

Angesichts des zeitlichen Zusammenhangs, des plausiblen Wirkmechanismus und des Schweregrads der PML kommt der PRAC zu dem Schluss, dass in Abschnitt 4.4. der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels ein Warnhinweis aufzunehmen ist. Die Produktinformationen von Arzneimitteln, die Bendamustinhydrochlorid enthalten, müssen entsprechend geändert werden.

Angesichts der verfügbaren Daten aus zwei klinischen Studien über nicht-melanozytären Hautkrebs bei Patienten, die mit Bendamustin-haltigen Schemata behandelt wurden, darunter in einigen Fällen in engem zeitlichem Zusammenhang, und angesichts eines plausiblen Wirkmechanismus hält der PRAC einen kausalen Zusammenhang zwischen Bendamustinhydrochlorid und nicht-melanozytären Hautkrebs für eine zumindest nachvollziehbare Möglichkeit. Der PRAC kam zu dem Schluss, dass die Produktinformationen von Arzneimitteln, die Bendamustinhydrochlorid enthalten, entsprechend geändert werden müssen.

In einer Aktualisierung des Abschnitts 4.4 der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels ist ein Warnhinweis über PML und nicht-melanozytären Hautkrebs hinzuzufügen. Die Packungsbeilage ist entsprechend zu aktualisieren.

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 diese Genehmigungen für das Inverkehrbringen entsprechend zu ändern..

## **Anhang II**

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

Es werden die folgenden Änderungen an den Produktinformationen von Arzneimitteln mit dem Wirkstoff Bendamustinhydrochlorid empfohlen (neuer Text ist **unterstrichen und fett**, gelöschter Text ist ~~durchgestrichen~~):

### Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels

- Abschnitt 4.4

Ein Warnhinweis soll wie folgt geändert 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 Cytomegalievirus (CMV). **Fälle von progressiver multifokaler Leukenzephalopathie (PML), darunter tödlich verlaufende, wurden nach Anwendung von Bendamustin hauptsächlich in Kombination mit Rituximab oder Obinutuzumab berichtet.** Die Behandlung mit Bendamustinhydrochlorid kann für mindestens 7–9 Monate nach Behandlungsende zu einer verlängerten Lymphozytopenie (< 600/µl) und einer verringerten CD4-positiven T-Zell-Anzahl (T-Helferzellen < 200/µl) 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. Bei einer verringerten CD4-positiven T-Zell-Anzahl (T-Helferzellen <200/µl) sollte eine Prophylaxe gegen eine Pneumocystis-jirovecii-Pneumonie (PJP) in Betracht gezogen werden. Alle 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. Bei Anzeichen von (opportunistischen) Infektionen sollte die Beendigung der Therapie mit Bendamustinhydrochlorid erwogen werden.

**Bei der Differenzialdiagnose von Patienten mit neu auftretenden oder sich verschlechternden neuronalen, kognitiven oder verhaltensbezogenen Anzeichen oder Symptomen ist an eine PML zu denken. Bei Verdacht auf PML sind geeignete diagnostische Untersuchungen vorzunehmen und ist die Behandlung bis zum Ausschluss einer PML zu unterbrechen.**

Ein Warnhinweis soll wie folgt hinzugefügt werden:

#### Nicht-melanozytärer Hautkrebs

**In klinischen Studien wurde ein erhöhtes Risiko für nicht-melanozytären Hautkrebs (Basalzellkarzinom und Plattenepithelkarzinom) bei Patienten beobachtet, die mit Bendamustin-haltigen Therapien behandelt wurden. Für alle Patienten werden regelmäßige Hautuntersuchungen empfohlen, insbesondere für solche mit Hautkrebsrisikofaktoren.**

#### Packungsbeilage

2. Was sollten Sie vor der <Einnahme> <Anwendung> von [Name des Arzneimittels] beachten?

#### Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen

**Informieren Sie sofort Ihren Arzt, wenn Sie während oder nach der Behandlung Folgendes an sich bemerken oder andere dies an Ihnen bemerken: Gedächtnisverlust, Denkstörungen, Schwierigkeiten beim Gehen oder Sehstörungen – diese könnten durch eine sehr seltene, aber**

**schwerwiegende Gehirninfection verursacht werden, die tödlich verlaufen kann (progressive multifokale Leukenzephalopathie, kurz: PML).**

**Wenden Sie sich an Ihren Arzt, wenn Sie verdächtige Hautveränderungen bemerken, denn es kann bei der Anwendung dieses Arzneimittels ein erhöhtes Risiko bestimmter Arten von Hautkrebs (weißer Hautkrebs) bestehen.**

### **Anhang III**

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

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

Annahme der Stellungnahme der CMDh:	Sitzung der CMDh im September 2020
Übermittlung der Übersetzungen der Anhänge der Stellungnahme an die zuständigen nationalen Behörden:	1. November 2020
Umsetzung der Stellungnahme durch die Mitgliedstaaten (Einreichung der Änderung durch den Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen):	31. Dezember 2020