

Amsterdam, 14 September 2023
EMA/CMDh/409038/2023
Co-ordination group for Human Use (CMDh)
PSUSA/00001519/202301 – Corr.¹

Position of the Co-ordination Group for Mutual Recognition and Decentralised Procedures for human use on Periodic Safety Update Reports for

Active substance(s): gemcitabine

Nationally authorised Medicinal product(s): See PRAC PSUR Assessment Report appendix

Basis for position

Pursuant to Article 107b of Directive 2001/83/EC, the Marketing Authorisation Holder(s) for nationally authorised medicinal products (for details see PRAC PSUR Assessment report) submitted to the European Medicines Agency periodic safety update reports (PSURs) for the medicinal products containing the above referred active substance(s).

The evaluation procedure started on 04 May 2023.

The steps taken for the assessment of the PSURs are detailed in the appended Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC) assessment report.

The recommendation was adopted by the PRAC on 31 August 2023.

Position

1. The CMDh, having considered in accordance with Article 107g(1) of Directive 2001/83/EC the PSUR on the basis of the PRAC recommendation and the PRAC assessment report as appended, reaches its position by consensus on the variation to the terms of the Marketing Authorisation(s) for the medicinal products containing the above referred active substance(s), concerning the following change(s):

Update section 4.4 of the SmPC with a general warning regarding SCARs.

Update of section 4.8 of the SmPC under SOC Skin and subcutaneous tissue disorders to add the adverse reaction AGEF with a frequency Not known.

The Package leaflet should be updated accordingly.

The Icelandic, of Liechtenstein and the Norwegian CMDh member(s) agree(s) with the above-mentioned position of the CMDh.

2. The scientific conclusions are set out in Annex I.
3. The amendments to be introduced to the product information of the medicinal products containing the above referred active substance(s) are set out in Annex II.

¹ 25 October 2023

4. The timetable for the implementation of this CMDh position is set out in Annex III.

To the extent that other medicinal products containing gemcitabine not listed in the PRAC assessment report are currently authorised in the EU or are subject to future authorisation procedures in the EU, the CMDh recommends that the concerned Member States and Marketing Authorisation Holders take due consideration of this CMDh position.

This position is forwarded to Member States, to Iceland, Liechtenstein and Norway, to the MAHs together with its annexes and appendix(es).

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 Gemcitabin wurden folgende wissenschaftlichen Schlussfolgerungen gezogen:

In Anbetracht der verfügbaren Daten zur akuten generalisierten exanthematischen Pustulose (AGEP) aus zwei Fallberichten nach Markteinführung mit bestätigter Diagnose und Kausalität, die wahrscheinlich mit Gemcitabin zusammenhängt, einschließlich eines engen zeitlichen Zusammenhangs, einer positiven De-Challenge und keiner alternativen Ursache, hält der PRAC einen kausalen Zusammenhang zwischen Gemcitabin-haltigen Arzneimitteln und AGEP zumindest für eine begründete Möglichkeit. Der PRAC kam zu dem Schluss, dass die Produktinformation von Arzneimitteln, die Gemcitabin enthalten, entsprechend geändert werden sollte. Darüber hinaus sind andere Arten schwerwiegender kutaner Nebenwirkungen (severe cutaneous adverse reaction, SCARs), nämlich Stevens-Johnson-Syndrom (SJS) / toxische epidermale Nekrolyse (TEN), bereits in Abschnitt 4.8 der Fachinformation als Nebenwirkung von Gemcitabin aufgeführt. Angesichts der Schwere von AGEP, SJS/TEN sollte ein allgemeiner Warnhinweis bezüglich SCARs hinzugefügt werden.

Nach Prüfung der Empfehlung des PRACs, stimmt die CMDh 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 Gemcitabin der Auffassung, dass das Nutzen-Risiko-Verhältnis des Arzneimittels/der Arzneimittel, die Gemcitabin 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 geändert werden soll(en).

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

Ein Warnhinweis sollte wie folgt hinzugefügt werden:

Im Zusammenhang mit der Behandlung mit Gemcitabin wurden schwerwiegende kutane Nebenwirkungen (severe cutaneous adverse reaction, SCARs), einschließlich des Stevens-Johnson-Syndroms (SJS), der toxischen epidermalen Nekrolyse (TEN) und der akuten generalisierten exanthematischen Pustulose (AGEP) berichtet. Diese können lebensbedrohlich oder tödlich verlaufen. Patienten sollten über die Anzeichen und Symptome informiert werden und engmaschig auf Hautreaktionen überwacht werden. Wenn Anzeichen und Symptome auftreten, die auf diese Reaktionen hinweisen, sollte Gemcitabin sofort abgesetzt werden.

- Abschnitt 4.8

Folgende Nebenwirkung sollte unter der Systemorganklasse Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes mit der Häufigkeit **nicht bekannt** aufgenommen werden: **akute generalisierte exanthematische Pustulose.**

Packungsbeilage

2. Was sollten Sie vor der Anwendung von Gemcitabin beachten?

Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen

Bitte sprechen Sie mit Ihrem Arzt, bevor Sie Gemcitabin anwenden, wenn:

- **Sie nach der Anwendung von Gemcitabin jemals einen schweren Hautausschlag oder Schälen der Haut, Blasenbildung und/oder wunde Stellen im Mund entwickelt haben.**

<...>

Im Zusammenhang mit der Behandlung mit Gemcitabin wurde über schwerwiegende Hautreaktionen einschließlich des Stevens-Johnson-Syndroms, der toxischen epidermalen Nekrolyse und der akuten generalisierten exanthematischen Pustulose (AGEP) berichtet. Suchen Sie sofort einen Arzt auf, wenn Sie eines der in Abschnitt 4 beschriebenen Symptome im Zusammenhang mit diesen schwerwiegenden Hautreaktionen bemerken.

4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?

Benachrichtigen Sie sofort Ihren Arzt, wenn Sie Folgendes bemerken:

- **Ein roter, schuppiger, ausgedehnter Ausschlag mit Beulen unter der geschwellenen Haut (einschließlich Hautfalten, Rumpf und oberen Extremitäten) und Blasen, begleitet von Fieber (akute generalisierte exanthematische Pustulose (AGEP)) (Häufigkeit nicht bekannt).**

Anhang III

Zeitplan für die Umsetzung dieser Stellungnahme

Zeitplan für die Umsetzung dieser Stellungnahme

Annahme der Stellungnahme der CMDh:	Sitzung der CMDh im September 2023
Übermittlung der Übersetzungen der Anhänge der Stellungnahme an die zuständigen nationalen Behörden:	29. Oktober 2023
Umsetzung der Stellungnahme durch die Mitgliedstaaten (Einreichung der Änderung durch den Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen):	28. Dezember 2023