

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:

Auf der Grundlage von Berichten nach der Markteinführung sowie Literaturdaten war das PRAC der Ansicht, dass ein kausaler Zusammenhang zwischen den Nebenwirkungen "thrombotische Mikroangiopathie", "Infektion", "Sepsis" und "Pseudocellulitis" nicht ausgeschlossen werden kann. Als Konsequenz wird empfohlen, diese als unerwünschte Arzneimittelreaktionen in Abschnitt 4.8 der SmPCs von Produkten, die Gemcitabin enthalten, hinzuzufügen. Entsprechende Aktualisierungen der Gebrauchsinformation werden ebenso empfohlen.

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 Gemcitabin der Auffassung, dass das Nutzen-Risiko-Verhältnis der Arzneimittel, die Gemcitabin 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 Gemcitabin enthalten, derzeit in der EU zugelassen sind oder künftigen Zulassungsverfahren in der EU unterliegen, empfiehlt die CMDh, dass die betroffenen Mitgliedstaaten und Antragsteller/Zulassungsinhaber die Stellungnahme der CMDh berücksichtigen.

Anhang II

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

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

Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels

- Abschnitt 4,8

Die folgende Nebenwirkungen sollte der folgenden Systemorganklasse aufgenommen werden:
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems:

Thrombotische Mikroangiopathie mit einer Frequenz sehr selten

Folgende Nebenwirkungen sollten unter der folgenden Systemorganklasse aufgenommen werden:
Infektionen

Infektionen mit einer Frequenz häufig

Sepsis mit einer Frequenz nicht bekannt

Folgende Nebenwirkung sollte unter der folgenden Systemorganklasse aufgenommen werden:
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes

Pseudocellulitis mit einer Frequenz nicht bekannt

Packungsbeilage

Die Packungsbeilage sollte mit diesen Nebenwirkungen aktualisiert werden:

Abschnitt 4

Sie müssen unverzüglich einen Arzt kontaktieren, wenn Sie Folgendes bemerken:

-Extreme Müdigkeit und Schwäche, Purpura oder kleine Blutungen in der Haut (Blutergüsse), akute Niereninsuffizienz (geringe Urinausscheidung oder keine Urinausscheidung) und Anzeichen einer Infektion. Dabei kann es sich um Merkmale einer thrombotischen Mikroangiopathie (Gerinnsel, die sich in kleinen Blutgefäßen bilden) und eines hämatolytisch-urämischen Syndroms handeln, die tödlich sein können.

Die folgende unerwünschte Reaktion sollte der Tabelle der anderen Nebenwirkungen hinzugefügt werden:

Thrombotische Mikroangiopathie: Gerinnsel, die sich in kleinen Blutgefäßen bilden mit Frequenz "sehr selten"

Infektionen mit einer Frequenz "häufig"

Sepsis: Wenn Bakterien und ihre Giftstoffe im Blut zirkulieren und beginnen, die Organe zu schädigen mit einer Frequenz "nicht bekannt"

Pseudocellulitis: Hautrötung mit Schwellungen mit einer Frequenz "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 2018
Übermittlung der Übersetzungen der Anhänge der Stellungnahme an die zuständigen nationalen Behörden:	03. November 2018
Umsetzung der Stellungnahme durch die Mitgliedstaaten (Einreichung der Änderung durch den Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen):	02. Januar 2019