

Allegato I

Conclusioni scientifiche e motivazioni per la variazione dei termini delle autorizzazioni all'immissione in commercio

Conclusioni scientifiche

Tenendo conto della valutazione del Comitato per la valutazione dei rischi in farmacovigilanza (*Pharmacovigilance and Risk Assessment Committee*, PRAC) del Rapporto periodico di aggiornamento sulla sicurezza (*Periodic Safety Update Report*, PSUR) per gemcitabina, le conclusioni scientifiche sono le seguenti:

Alla luce dei dati disponibili sulla pustolosi esantematica acuta generalizzata (*acute generalised exanthematous pustulosis*, AGEP) provenienti da due casi clinici post-marketing con diagnosi confermata e causalità considerata probabilmente correlata a gemcitabina, tra cui una stretta relazione temporale, de-challenge positivo e nessuna causa alternativa, il PRAC ritiene che una relazione causale tra i prodotti a base di gemcitabina e l'AGEP sia almeno una ragionevole possibilità. Il PRAC ha concluso che le informazioni sul medicinale dei medicinali contenenti gemcitabina devono essere modificate di conseguenza. Inoltre, altri tipi di reazioni avverse cutanee severe (*severe cutaneous adverse reactions*, SCAR), vale a dire la sindrome di Stevens-Johnson (*Stevens-Johnson syndrome*, SJS) / necrolisi epidermica tossica (*toxic epidermal necrolysis*, TEN), sono già elencati come effetti indesiderati di gemcitabina nel paragrafo 4.8 del RCP. Data la gravità di AGEP, SJS/TEN, deve essere aggiunta una avvertenza generale relativa alle SCAR.

Il Comitato per le procedure di mutuo riconoscimento e decentrate (*Co-ordination group for Mutual recognition and Decentralised procedures - human*, CMDh) concorda con le conclusioni scientifiche del PRAC.

Motivazioni per la variazione dei termini delle autorizzazioni all'immissione in commercio

Sulla base delle conclusioni scientifiche su *gemcitabina* il CMDh ritiene che il rapporto beneficio/rischio dei medicinali contenenti *gemcitabina* sia invariato fatte salve le modifiche proposte alle informazioni sul medicinale.

Il CMDh raccomanda la variazione dei termini delle autorizzazioni all'immissione in commercio dei medicinali oggetto di questa valutazione unica degli PSUR.

Allegato II

Modifiche alle informazioni sul medicinale dei medicinali autorizzati a livello nazionale

Modifiche da inserire nei paragrafi pertinenti delle informazioni sul medicinale (testo nuovo sottolineato e in grassetto, testo eliminato ~~barrato~~)

Riassunto delle caratteristiche del prodotto

- Paragrafo 4.4

Deve essere aggiunta un'avvertenza come segue:

Reazioni avverse cutanee severe (*Severe cutaneous adverse reactions*, SCAR), tra cui la sindrome di Stevens-Johnson (*Stevens-Johnson syndrome*, SJS), la necrolisi epidermica tossica (*toxic epidermal necrolysis*, TEN) e la pustolosi esantematica acuta generalizzata (*acute generalized exanthematous pustulosis*, AGEP), che possono essere potenzialmente letali o fatali, sono state segnalate in associazione al trattamento con gemcitabina. I pazienti devono essere informati dei segni e dei sintomi e monitorati attentamente per le reazioni cutanee. Se compaiono segni e sintomi indicativi di queste reazioni, gemcitabina deve essere sospesa immediatamente.

- Paragrafo 4.8

Le seguenti reazioni avverse devono essere aggiunte sotto la classificazione per sistemi e organi (*System Organ Class*, SOC) Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo con una frequenza **non nota: pustolosi esantematica acuta generalizzata.**

Foglio illustrativo

2. Cosa deve sapere prima di usare gemcitabina

Si rivolga al medico prima di utilizzare gemcitabina se:

- **ha sviluppato in passato una grave eruzione cutanea o esfoliazione della pelle, vescicole e/o ulcere in bocca dopo l'uso di gemcitabina.**

<...>

Reazioni cutanee gravi, tra cui la sindrome di Stevens-Johnson, la necrolisi epidermica tossica e la pustolosi esantematica acuta generalizzata (AGEP), sono state segnalate in associazione al trattamento con gemcitabina. Consulti immediatamente un medico se nota uno qualsiasi dei sintomi correlati a queste gravi reazioni cutanee descritte nel paragrafo 4.

4. Possibili effetti collaterali

Deve contattare immediatamente il medico se nota uno qualsiasi dei seguenti sintomi:

- **Un'eruzione cutanea diffusa, rossa e squamosa, con protuberanze sotto la pelle gonfia (comprese le pieghe della pelle, il tronco e gli arti superiori) e vescicole accompagnate da febbre (Pustolosi esantematica acuta generalizzata (AGEP)) (frequenza non nota).**

Allegato III

Tempistica per l'attuazione del presente parere

Tempistica per l'attuazione del presente parere

Adozione del parere del CMDh:	riunione del CMDh di settembre 2023
Trasmissione delle traduzioni degli allegati del parere alle autorità nazionali competenti:	29/10/2023
Attuazione del parere da parte degli Stati membri (presentazione della variazione da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio):	28/12/2023