

## **Bijlage I**

**Wetenschappelijke conclusies en redenen voor de wijziging van de voorwaarden van de vergunning(en) voor het in de handel brengen**

## **Wetenschappelijke conclusies**

Rekening houdend met het beoordelingsrapport van het Risicobeadelingscomité voor geneesmiddelenbewaking (PRAC) over de periodieke veiligheidsupdate(s) (PSUR('s)) voor gemcitabine, heeft de CMD(h) de volgende wetenschappelijke conclusies getrokken:

Gezien de beschikbare gegevens over acute gegeneraliseerde exanthemateuze pustulose (AGEP) uit twee postmarketingcasusrapporten met bevestigde diagnose, met een nauw temporeel verband, positieve de-challenge, geen alternatieve oorzaken en waarbij een causaal verband met gemcitabine waarschijnlijk werd geacht, is het PRAC van mening dat een oorzakelijk verband tussen gemcitabineproducten en AGEP op zijn minst een redelijke mogelijkheid is. Het PRAC heeft geconcludeerd dat de productinformatie van producten die gemcitabine bevatten dienovereenkomstig moet worden gewijzigd. Bovendien zijn andere soorten ernstige huidbijwerkingen (SCAR's), namelijk stevens-johnsonsyndroom (SJS) / toxische epidermale necrolyse (TEN), al vermeld als bijwerkingen van gemcitabine in rubriek 4.8 van de SmPC. Gezien de ernst van AGEP, SJS/TEN, moet een algemene waarschuwing met betrekking tot SCAR's worden toegevoegd.

De CMD(h) stemt in met de door het PRAC getrokken wetenschappelijke conclusies.

### **Redenen voor de wijziging van de voorwaarden verbonden aan de vergunning(en) voor het in de handel brengen**

Op basis van de wetenschappelijke conclusies voor gemcitabine is de CMD(h) van mening dat de baten-risicoverhouding van het (de) geneesmiddel(en) dat (die) gemcitabine bevat(ten) ongewijzigd blijft op voorwaarde dat de voorgestelde wijzigingen in de productinformatie worden aangebracht.

Het CHMP beveelt aan de voorwaarden van de vergunning(en) voor het in de handel brengen te wijzigen.

## **Bijlage II**

### **Wijzigingen in de productinformatie van het (de) nationaal geregistreerde geneesmiddel(en)**

Wijzigingen die opgenomen dienen te worden in de relevante rubrieken van de productinformatie (nieuwe tekst **onderstreept en vetgedrukt**, verwijderde tekst ~~doorgehaald~~)

#### Samenvatting van de productkenmerken

- Rubriek 4.4

Een waarschuwing moet als volgt worden toegevoegd:

**Ernstige huidbijwerkingen (SCAR's, *Severe cutaneous adverse reactions*), waaronder Stevens-Johnson-syndroom (SJS), toxische epidermale necrolyse (TEN) en acute gegeneraliseerde exanthemateuze pustulose (AGEP), die levensbedreigend of fataal kunnen zijn, zijn gemeld in verband met behandeling met gemcitabine. Patiënten moeten op de hoogte worden gebracht van de tekenen en symptomen en nauwlettend in de gaten gehouden worden voor huidreacties. Als er tekenen en symptomen optreden die wijzen op deze reacties, moet het gebruik van gemcitabine onmiddellijk worden gestaakt.**

- Rubriek 4.8

De volgende bijwerking(en) moeten worden toegevoegd onder het SOC huid- en onderhuidaandoeningen met een frequentie die **niet bekend** is: **acute gegeneraliseerde exanthemateuze pustulose.**

#### Bijsluiter

2. Wanneer mag u dit middel niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?

Neem contact op met uw arts voordat u gemcitabine gebruikt als:

- **u ooit een ernstige huiduitslag of afschilferende huid, blaarvorming en/of zweertjes in de mond heeft gehad na het gebruik van gemcitabine.**

<...>

**Sommige mensen die werden behandeld met gemcitabine kregen ernstige huidreacties, zoals stevens-johnsonsyndroom, toxische epidermale necrolyse en acute gegeneraliseerde exanthemateuze pustulose (AGEP). Zoek meteen medische hulp als u een van de klachten krijgt die horen bij deze ernstige huidreacties. Deze worden beschreven in rubriek 4.**

#### 4. Mogelijke bijwerkingen

Neem onmiddellijk contact op met uw arts als u een van de volgende bijwerkingen opmerkt:

- **Een rode, schilferige wijdverspreide uitslag met bultjes onder de gezwollen huid (waaronder uw huidplooien, romp en armen) en blaren samen met koorts (Acute Gegeneraliseerde Exanthemateuze Pustulose (AGEP)) (frequentie niet bekend).**

### **Bijlage III**

#### **Tijdschema voor de tenuitvoerlegging van deze aanbeveling**

### Tijdschema voor de tenuitvoerlegging van deze aanbeveling

|                                                                                                                                                     |                                           |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------|
| Vaststelling van de CMD(h)-aanbeveling:                                                                                                             | September 2023, bijeenkomst van de CMD(h) |
| Overdracht van de vertalingen van de bijlagen bij de aanbeveling aan de nationale bevoegde instanties:                                              | 29 oktober 2023                           |
| Tenuitvoerlegging van de aanbeveling door de lidstaten (indiening van de wijziging door de houder van de vergunning voor het in de handel brengen): | 28 december 2023                          |