

## **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 Fluorouracil (topische Anwendung) [im folgendem Abschnitt kurz mit „topisches 5-FU“ bezeichnet] wurden folgende wissenschaftliche Schlussfolgerungen gezogen:

Insgesamt gingen 62 Fallberichte zu Blutung an der Applikationsstelle / Hautblutung ein, darunter drei schwerwiegende Fälle. Während des aktuellen PSUR-Berichtszeitraums gingen sieben Fälle ein. Bei der Mehrzahl der Fälle bestand zumindest ein plausibler zeitlicher Zusammenhang mit der Verabreichung von topischem 5-FU, und die Kausalität mit 5-FU muss mindestens als möglich eingestuft werden. Darüber hinaus wurde die Kausalität vom Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen in etwa 10 Fällen als wahrscheinlich eingestuft. Angesichts der zu erwartenden Entzündungsreaktion nach Anwendung des Arzneimittels, wie in der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels beschrieben (einschließlich Erythem, Bläschenbildung, Erosion, Ulzerationen, Nekrose und Epithelisierung), ist eine Blutung an der Anwendungsstelle pharmakologisch plausibel. Patienten und verschreibende Ärzte sollten angemessen über das Blutungsrisiko informiert werden. Daher sollte in Abschnitt 4.8 der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels und an entsprechender Stelle in der Packungsbeilage Blutung an der Applikationsstelle mit der Häufigkeit „nicht bekannt“ hinzugefügt werden.

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 Grundlage der wissenschaftlichen Schlussfolgerungen für Fluorouracil (topische Anwendung) der Auffassung, dass das Nutzen-Risiko-Verhältnis des Arzneimittels/der Arzneimittel, das/die Fluorouracil (topische Anwendung) 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). Soweit weitere Arzneimittel, die Fluorouracil (topische Anwendung) 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)**

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

## **Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels**

Abschnitt 4.8

Die folgende Nebenwirkung soll unter der Systemorganklasse „Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort“ mit einer Häufigkeitsangabe von „Nicht bekannt“ hinzugefügt werden:

### **Blutung an der Applikationsstelle**

## **Packungsbeilage**

Abschnitt 4

Nicht bekannte Nebenwirkung (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)

### **Blutung an der Verabreichungsstelle**

### **Anhang III**

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

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

|                                                                                                                                               |                                    |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------|
| Annahme der Stellungnahme der CMDh:                                                                                                           | Sitzung der CMDh im September 2019 |
| Übermittlung der Übersetzungen der Anhänge der Stellungnahme an die zuständigen nationalen Behörden:                                          | 03.11.2019                         |
| Umsetzung der Stellungnahme durch die Mitgliedsstaaten (Einreichung der Änderung durch den Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen): | 02.01.2020                         |