



EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH

24 September 2015
EMA/757666/2015
Procedure Management and Committees Support

CMDh Scientific conclusions and grounds for variation, amendments to the Product Information and timetable for the implementation (all EU languages included)

Active substance: 5 fluorouracil (topical application)

Procedure no.: PSUSA/00010000/201412



Annex I

Scientific conclusions and grounds for variation to the terms of the marketing authorisations

Scientific conclusions

Taking into account the PRAC Assessment Report on the PSURs for 5 fluorouracil (topical application), the scientific conclusions are as follows:

A total of 23 cases of nausea, 20 cases of dizziness and 19 cases of headache, including serious cases, have been reported from post-marketing data for 5 fluorouracil (topical application) in the reporting period. Based on this data nausea, dizziness and headache have been added as adverse drug reactions with unknown frequency in the product information.

In addition, in order to prevent the important identified risk of photosensitivity, a warning on the need to avoid exposure to UV-radiation has been added to the product information as routine risk minimisation measure.

Furthermore, to be in accordance with the Guideline on Summary of Product Characteristics and to facilitate healthcare professionals finding the proper information, the product information has been updated to indicate that it is unlikely that treatment will have any effect on the ability to drive and use machines.

Finally, based on a literature review it has been concluded that normal skin is also affected by 5 fluorouracil, however 5 fluorouracil has less effect on normal cells than on neoplastic and pre-neoplastic skin lesions. This information has been clarified in the product information.

Therefore, in view of available data regarding 5 fluorouracil (topical application), the PRAC considered that changes to the product information of medicinal products containing 5-fluorouracil (topical application), were warranted.

The CMDh agrees with the scientific conclusions made by the PRAC.

Grounds recommending the variation to the terms of the Marketing Authorisation

On the basis of the scientific conclusions for 5 fluorouracil (topical application) the CMDh is of the opinion that the benefit-risk balance of the medicinal products containing the active substance 5 fluorouracil (topical application) is favourable subject to the proposed changes to the product information.

The CMDh reaches the position that the marketing authorisation of products in the scope of this single PSUR assessment should be varied. To the extent that additional medicinal products containing 5 fluorouracil (topical application) are currently authorised in the EU or are subject to future authorisation procedures in the EU, the CMDh recommends that such marketing authorisations are varied accordingly.

Annex II

Amendments to the product information of the nationally authorised medicinal products

Amendments to be included in the relevant sections of the Summary of Product Characteristics

- Section 4.4

Warnings should be added as follows:

-Exposure to UV-radiation (e.g. natural sunlight, tanning salon) should be avoided.

-Occlusive dressing may increase inflammatory reactions of the skin.

- Section 4.7

The following warning has been added:

It is unlikely that treatment will have any effect on the ability to drive and use machines when used according to the dosage instructions. ~~None known.~~

- Section 4.8

The following adverse reaction should be added under the SOC Nervous system disorders with a frequency not known:

- Headache, dizziness

The following adverse reaction should be added under the SOC Gastrointestinal disorders with a frequency not known:

- Nausea

- Section 5.1

The section has been reworded as follows:

Efudix is a topical cytostatic preparation which exerts a beneficial therapeutic effect on neoplastic and pre-neoplastic skin lesions ~~without damaging normal skin~~ **while having less effect on normal cells.**

Amendments to be included in the relevant sections of the Package Leaflet

Sections have been amended as follows:

- Section 2: Warnings and precautions

-Exposure to UV-radiation (e.g. natural sunlight, tanning salon) should be avoided.

-Closing bandages or dressing may increase inflammatory reactions of the skin.

-It is unlikely that the treatment will have any effect on your ability to drive or use machines.

- Section 4: Possible side effects

Frequency not known: headache, dizziness, nausea

Annex III

Timetable for the implementation of this position

Timetable for the implementation of the agreement

Adoption of CMDh agreement:	September 2015 CMDh meeting
Transmission to National Competent Authorities of the translations of the annexes to the agreement:	7 November 2015
Implementation of the agreement by the Member States (submission of the variation by the Marketing Authorisation Holder):	6 January 2016

Приложение I

Научни заключения и основания за промяна на условията на разрешенията за употреба

Научни заключения

Предвид оценъчния доклад на PRAC относно ПАДБ за 5-флуороурацил (за локално приложение), научните заключения са, както следва:

В отчетния период, от постмаркетингови данни за 5-флуороурацил (за локално приложение) са съобщени общо 23 случая на гадене, 20 случая на световъртеж и 19 случая на главоболие, включително сериозни случаи. Въз основа на тези данни, в продуктовата информация като нежелани лекарствени реакции с неизвестна честота са добавени гадене, световъртеж и главоболие.

В допълнение, с цел предотвратяване на важния идентифициран риск от фоточувствителност, като рутинна мярка за свеждане на риска до минимум, в продуктовата информация трябва да се добави предупреждение за необходимостта да се избягва излагането на UV-лъчение.

Освен това, с цел да се приведе в съответствие с Указание относно кратката характеристика на продукта и за улеснение на медицинските специалисти в намирането на правилната информация, продуктовата информация е актуализирана, за да посочи, че е малко вероятно лечението да окаже някакво влияние върху способността за шофиране и работа с машини.

И накрая, въз основа на литературния преглед е направено заключението, че 5-флуороурацил оказва влияние и върху здравата кожа, но той има по-слаб ефект върху здравите клетки, отколкото върху неопластичните и пренеопластичните кожни лезии. Тази информация е пояснена в продуктовата информация.

Следователно, с оглед на наличните данни относно 5-флуороурацил (за локално приложение), PRAC счита, че промените в продуктовата информация на лекарствените продукти, съдържащи 5-флуороурацил (за локално приложение), са оправдани.

CMDh се съгласява с научните заключения на PRAC.

Основания за препоръчване на промяната в условията на разрешението(ята) за употреба

Въз основа на научните заключения за 5-флуороурацил (за локално приложение) CMDh счита, че съотношението полза/риск за лекарствените продукти, съдържащи активното вещество 5-флуороурацил (за локално приложение), е благоприятно с предложените промени в продуктовата информация.

CMDh достигна до становище, че разрешенията за употреба на продуктите, попадащи в обхвата на настоящата единна оценка на ПАДБ, трябва да бъдат изменени. В случаите, при които други лекарствени продукти, съдържащи 5-флуороурацил (за локално приложение), са понастоящем разрешени за употреба в ЕС или са предмет на бъдещи процедури по разрешаване за употреба в ЕС, CMDh препоръчва да бъде направена съответната промяна в разрешенията за употреба.

Приложение II

**Изменения в продуктова информация на лекарствените продукти,
разрешени по национални процедури**

Изменения, които трябва да бъдат включени в съответните точки на кратката характеристика на продукта

- Точка 4.4

Необходимо е да се добавят следните предупреждения:

-Излагането на UV-лъчение (напр. естествена слънчева светлина, солариум) трябва да се избягва.

-Оклузивната превръзка може да засили възпалителните кожни реакции.

- Точка 4.7

Добавено е следното предупреждение:

Малко вероятно е лечението да окаже влияние върху способността за шофиране и работа с машини, при използване съгласно указанията за дозиране.

Не са известни:

- Точка 4.8

Следната нежелана лекарствена реакция трябва да се добави в СОК *Нарушения на нервната система* с неизвестна честота:

- Главоболие, световъртеж

Следната нежелана лекарствена реакция трябва да се добави в СОК *Гастроинтестинални нарушения* с неизвестна честота:

- Гадене

- Точка 5.1

Текстът трябва да бъде преформулиран по следния начин:

Efudix е цитостатичен препарат за локално приложение, който упражнява благоприятен терапевтичен ефект при неопластични и пренеопластични кожни лезии без да уврежда нормалната кожа, като има по слаб ефект върху здравите клетки.

Изменения, които трябва да бъдат включени в съответните точки на листовката

Точките са изменени както следва:

- Точка 2: Предупреждения и предпазни мерки

- Излагането на UV-лъчение (напр. естествена слънчева светлина, солариум) трябва да се избягва.

- Прилагането на затворени превръзки може да засили възпалителните кожни реакции.

- Малко вероятно е лечението да окаже влияние върху способността Ви за шофиране или работа с машини.

- Точка 4: Възможни нежелани реакции

С неизвестна честота: главоболие, световъртеж, гадене

Приложение III

График за прилагане на настоящото становище

График за изпълнение на решението

Приемане на решението от CMDh:	Заседание на CMDh през месец септември 2015 г.
Предаване на преводите на приложенията към решението на националните компетентни органи:	7 ноември 2015 г.
Изпълнение на решението от държавите членки (подаване на заявление за промяна от притежателя на разрешението за употреба):	6 януари 2016 г.

Příloha I
Vědecké závěry a zdůvodnění změny v registraci

Vědecké závěry

S ohledem na hodnotící zprávu výboru PRAC týkající se pravidelně aktualizovaných zpráv o bezpečnosti (PSUR) pro fluoruracil (5-fluorouracil) (topické použití), byly přijaty tyto vědecké závěry:

Z post-marketingových dat pro fluoruracil (topické použití) bylo ve sledovaném období celkem hlášeno: 23 případů pocitu na zvracení, 20 případů závratí a 19 případů bolesti hlavy, včetně závažných případů. Na základě těchto dat byly do nežádoucích účinků v údajích o přípravku přidány pocit na zvracení, závrať a bolest hlavy s neznámou frekvencí výskytu.

Kromě toho, aby se zabránilo významnému riziku vzniku fotosenzitivity, je třeba do údajů o přípravku přidat varování, aby se zabránilo expozici UV-zářením jako rutinního opatření k minimalizaci rizika.

Kromě toho, aby bylo dosaženo souladu s pokynem o souhrnu údajů o přípravku (ORD template) a proto, abychom zdravotníkům usnadnili najít správné informace, byly údaje o přípravku aktualizovány tak, aby bylo zřejmé, že je nepravděpodobné, že léčba bude mít vliv na schopnost řídit a obsluhovat stroje.

A nakonec, na základě literární rešerše bylo konstatováno, že zdravá kůže je sice také ovlivněna fluoruracilem, ale fluoruracil má na zdravé buňky nižší účinek, než na neoplastické a pre-neoplastické kožní léze. Tato informace byla vyjasněna v údajích o přípravku.

Proto s ohledem na dostupné údaje o fluoruracilu (topické použití), je výbor PRAC toho názoru, že změny v údajích o přípravku u léčivých přípravků obsahujících fluoruracil (topické použití), jsou odůvodněné.

Skupina CMDh souhlasí s vědeckými závěry výboru PRAC.

Zdůvodnění pro doporučení změny v registraci

Na základě vědeckých závěrů týkajících se fluoruracilu (topické použití) zastává skupina CMDh stanovisko, že poměr přínosů a rizik léčivého přípravku obsahujícího léčivou látku fluoruracil (topické použití) je příznivý pod podmínkou, že v údajích o přípravku budou provedeny navrhované změny.

Skupina CMDh dospěla ke stanovisku, že je nezbytná změna registrace přípravků zahrnutých do procedury jednotného hodnocení PSUR. Vzhledem k tomu, že v EU jsou v současné době registrovány další přípravky s obsahem fluoruracilu (topické použití) nebo jsou takovéto přípravky předmětem budoucích registračních řízení v EU, doporučuje skupina CMDh u těchto registrací odpovídající změnu.

Příloha II
Změny v textech doprovázejících léčivé přípravky

Změny, které mají být vloženy do příslušných bodů souhrnu údajů o přípravku

- Bod 4.4

Mají být přidána následující varování:

- **Je třeba se vyhnout expozici UV-záření (např. přirozené sluneční světlo, solárium).**
- **Okluzivní obvaz může zvýšit zánětlivé reakce na kůži.**

- Bod 4.7

Musí být přidána následující varování:

Je nepravděpodobné, že léčba bude mít vliv na schopnost řídit a obsluhovat stroje, pokud budou dodrženy pokyny pro dávkování.

- Bod 4.8

Následující nežádoucí účinek má být přidán do třídy orgánových systémů (SOC) Poruchy nervového systému s frekvencí výskytu není známo:

- **Bolest hlavy, závrať**

Následující nežádoucí účinek má být přidán do třídy orgánových systémů (SOC) Gastrointestinální poruchy s frekvencí výskytu není známo:

- **Nauzea**

- Bod 5.1

Tato část musí být přeformulována takto:

Efudix je lokální cytostatikum, které vykazuje příznivý terapeutický účinek na neoplastické a pre-neoplastické kožní léze † a zároveň má nižší účinek na zdravé buňky.

Změny, které mají být vloženy do příslušných bodů příbalové informace

Jednotlivé body byly změněny takto:

- Bod 2: Upozornění a opatření

-Je třeba se vyhnout UV-záření (např. přirozené sluneční světlo, solárium).

-Okluzivní (neprodyšný) obvaz může zvýšit zánětlivé reakce na kůži.

-Je nepravděpodobné, že léčba bude mít nějaký vliv na Vaši schopnost řídit nebo obsluhovat stroje.

- Bod 4: Nežádoucí účinky

Frekvence není známo: bolest hlavy, závrať, pocit na zvracení

Příloha III
Harmonogram pro implementaci závěrů

Harmonogram pro implementaci závěrů

Schválení závěrů skupinou CMDh:	září 2015 schůzka CMDh
Předání přeložených příloh těchto závěrů příslušným národním autoritám:	7. listopadu 2015
Implementace závěrů členskými státy (předložení změny držitelem rozhodnutí o registraci):	6. ledna 2016

Bilag I

**Videnskabelige konklusioner og begrundelser for ændring af betingelserne
for markedsføringstilladelse**

Videnskabelige konklusioner

Under hensyntagen til PRAC's vurderingsrapport om PSUR'erne for 5-fluoruracil (topikal anvendelse) er der nået frem til følgende videnskabelige konklusioner:

Samlet set er 23 tilfælde af kvalme, 20 tilfælde af svimmelhed og 19 tilfælde af hovedpine, inklusiv alvorlige tilfælde, indrapporteret i forbindelse med post-marketing data for 5-fluoruracil (topikal anvendelse) i indrapporteringsperioden. Baseret på disse data er kvalme, svimmelhed og hovedpine tilføjet som bivirkninger med frekvens ikke kendt i produktinformationen.

Desuden er en advarsel om nødvendigheden af at undgå at blive udsat for UV-stråler tilføjet til produktinformationen som en rutinemæssig risikominimering for at forhindre den alvorlige identificerede risiko for fotosensitivitet.

Endvidere er produktinformationen blevet opdateret for at indikere, at det er usandsynligt, at behandlingen vil påvirke evnen til at køre bil eller bruge maskiner, for at bringe det i overensstemmelse med Vejledningen vedrørende produktresuméer og for at hjælpe læger og andet sundhedspersonale med at finde korrekt information.

Endelig kan det på baggrund af en litteraturgennemgang konkluderes, at normal hud også påvirkes af 5-fluoruracil, dog har 5-fluoruracil mindre virkning på normale celler i forhold til neoplastiske og pre-neoplastiske læsioner. Denne information uddybes i produktinformationen.

Derfor har PRAC - i lyset af de tilgængelige data vedrørende 5-fluoruracil (topikal anvendelse) - afgjort, at ændringer af produktinformationen for lægemidler, som indeholder 5-fluoruracil (topikal anvendelse), er underbyggede.

CMDh tilslutter sig PRACs videnskabelige konklusioner.

Begrundelser for at anbefale ændring af betingelserne for markedsføringstilladelsen

På baggrund af de videnskabelige konklusioner for 5-fluoruracil (topikal anvendelse) er CMDh af den opfattelse, at benefit/risk-forholdet for de lægemidler, der indeholder det aktive stof 5-fluoruracil (topikal anvendelse), er gunstigt under forudsætning af, at de foreslåede ændringer indføres i produktinformationen.

Det er CMDh's opfattelse, at markedsføringstilladelsen for produkter omfattet af denne enkelte PSUR-vurdering bør ændres. I det omfang andre lægemidler indeholdende 5-fluoruracil (topikal anvendelse) aktuelt er godkendt eller i fremtiden søges godkendt i EU, anbefaler CMDh tilsvarende ændringer i disse markedsføringstilladelser.

Bilag II

Ændringer i produktinformationen for de nationalt godkendte lægemidler

Ændringer, der skal inkluderes i de relevante punkter i produktresumeeet

- Afsnit 4.4

Advarsler skal tilføjes, som følger:

-Udsættelse for UV-stråler (f.eks. naturligt sollys og solcenter) bør undgås.

-Okklusive forbindinger kan øge risikoen for inflammation i huden.

- Afsnit 4.7

Følgende advarsel er tilføjet:

Det er usandsynligt at behandlingen vil påvirke evnen til at køre bil og betjene maskiner, når dosisvejledningen følges. Ingen mærkning.

- Afsnit 4.8

Følgende bivirkninger skal tilføjes under system organ klasse "Nervesystemet" med frekvens ikke kendt:

- Hovedpine, svimmelhed

Følgende bivirkninger skal tilføjes under system organ klasse "Fordøjelseskanalen" med frekvens ikke kendt:

- Kvalme

- Afsnit 5.1

Afsnittet er omskrevet som følger:

Efudix er et cytostatisk præparat til topikal anvendelse som udviser fordelagtig terapeutisk virkning på neoplastiske og pre-neoplastiske hudlæsioner ~~uden at skade normal hud~~ **samtidig med, at der er mindre virkning på normale celler.**

Ændringer, der skal inkluderes i de relevante punkter i indlægssedlen

Afsnit er ændret som følger:

- Afsnit 2: Advarsler og forsigtighedsregler

-Undgå at udsætte dig for UV-stråler (f.eks. naturligt sollys og solcenter).

-Tætssluttende forbindinger eller bandager kan øge risikoen for betændelse i huden.

-Det er usandsynligt, at behandlingen vil påvirke evnen til at køre bil og betjene maskiner.

- Afsnit 4: Bivirkninger

Frekvens ikke kendt: hovedpine, svimmelhed, kvalme

Bilag III

Tidsplan for implementering af denne aftale

Tidsplan for implementering af aftalen

CMDh-aftalen vedtages:	CMDh møde september 2015
Oversættelserne af aftalens bilag fremsendes til de relevante nationale myndigheder:	07/11/2015
Aftalen implementeres i medlemsstaterne (indehaveren af markedsføringstilladelsen indsender variationsansøgning):	06/01/2016

Anhang I

**Wissenschaftliche Schlussfolgerungen und Gründe für die Änderung der
Bedingungen der Genehmigungen für das Inverkehrbringen**

Wissenschaftliche Schlussfolgerungen

Unter Berücksichtigung des Beurteilungsberichts des PRAC im PSUR-Bewertungsverfahren für 5-Fluorouracil (topische Anwendung) wurden folgende wissenschaftlichen Schlussfolgerungen gezogen:

In dem Berichtszeitraum wurden insgesamt 23 Fälle von Übelkeit, 20 Fälle von Benommenheit und 19 Fälle von Kopfschmerzen, einschließlich schwerwiegender Fälle, für 5-Fluorouracil (topische Anwendung) als Post-Marketing Daten gemeldet. Aufgrund dieser Daten wurden Übelkeit, Schwindelgefühl und Kopfschmerzen als Nebenwirkungen mit unbekannter Häufigkeit in die Produktinformationen aufgenommen.

Um dem wichtigen identifizierten Risiko Lichtempfindlichkeit vorzubeugen, wurde im Rahmen einer Routine-Risikominimierungsmaßnahme zusätzlich die Notwendigkeit die Exposition gegenüber UV-Strahlung zu meiden als Warnhinweis in die Produktinformationen aufgenommen. Um der Guideline on Summary of Product Characteristics zu entsprechen und dem medizinischen Fachpersonal das Finden der richtigen Informationen zu erleichtern, wurde die Produktinformationen mit dem Hinweis, dass Auswirkungen der Behandlung auf die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen unwahrscheinlich sind, aktualisiert.

Schließlich wurde basierend auf der Literaturanalyse gefolgert, dass die gesunde Haut auch von 5-Fluorouracil angegriffen wird. Allerdings hat 5-Fluorouracil weniger Effekt auf gesunden Zellen als auf die neoplastischen und präneoplastischen Hautläsionen. Diese Information wurde in der Produktinformation klar gestellt.

Angesichts der verfügbaren Daten für 5-Fluorouracil (topische Anwendung), betrachtete das PRAC demzufolge die Änderungen in den Produktinformationen für die Arzneimittel, die 5-Fluorouracil (topische Anwendung) enthalten, als berechtigt.

Die CMDh stimmt den wissenschaftlichen Schlussfolgerungen des PRAC zu.

Gründe für die Empfehlung der Änderung der Bedingungen der Genehmigung(en) für das Inverkehrbringen

Die CMDh ist auf der Grundlage der wissenschaftlichen Schlussfolgerungen für 5-Fluorouracil (topische Anwendung) der Auffassung, dass das Nutzen-Risiko-Verhältnis der Arzneimittel, die den Wirkstoff 5-Fluorouracil (topische Anwendung) enthalten, vorbehaltlich der vorgeschlagenen Änderungen der Produktinformationen positiv 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 5-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 der national zugelassenen Arzneimittel

In die entsprechenden Abschnitte der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels aufzunehmende Änderungen

- Abschnitt 4.4

Folgende Warnhinweise sind zu ergänzen:

- Die Exposition gegenüber UV - Strahlung (z.B. natürliches Sonnenlicht, Sonnenstudio) sollte vermieden werden.

- Okklusivverbände können die entzündlichen Reaktionen der Haut erhöhen.

- Abschnitt 4.7

Der folgende Hinweis wurde hinzugefügt:

Es ist unwahrscheinlich, dass die Behandlung Auswirkungen auf die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen haben wird, wenn die Behandlung nach den Dosierungsanweisungen durchgeführt wird. ~~Keine bekannt-~~

- Abschnitt 4.8

Die folgenden Nebenwirkungen sollen unter dem SOC Erkrankungen des Nervensystems mit einer Häufigkeitsangabe von „nicht bekannt“ hinzugefügt werden:

- Kopfschmerzen, Schwindelgefühl

Die folgende Nebenwirkung soll unter dem SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts mit einer Häufigkeitsangabe von „nicht bekannt“ hinzugefügt werden:

- Übelkeit

- Abschnitt 5.1

Der Abschnitt wurde wie folgt neu gefasst:

Efudix ist eine topische Zytostatikazubereitung, die eine positive therapeutische Wirkung auf neoplastische und präneoplastische Hautveränderungen hat, ~~ohne die gesunde Haut zu schädigen~~ **und weniger Effekt auf die gesunden Zellen hat.**

In die entsprechenden Abschnitte der Packungsbeilage aufzunehmende Änderungen

Die Abschnitte werden wie folgt geändert:

- Abschnitt 2: Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen

-Es sollte vermieden werden sich UV - Strahlung (z.B. natürliches Sonnenlicht, Sonnenstudio) auszusetzen.

-Abdeckende Bandagen oder Verbände können die Entzündungsreaktionen der Haut verstärken.

-Es ist unwahrscheinlich, dass die Behandlung eine Auswirkung auf Ihre Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen hat.

- Abschnitt 4: Mögliche Nebenwirkungen

Häufigkeit nicht bekannt: Kopfschmerzen, Schwindelgefühl, Übelkeit

Anhang III

Zeitplan für die Umsetzung dieser Stellungnahme

Zeitplan für die Umsetzung der Vereinbarung

Annahme der Vereinbarung der CMDh:	Sitzung der CMDh im September 2015
Übermittlung der Übersetzungen der Anhänge der Vereinbarung an die zuständigen nationalen Behörden:	07. 11. 2015
Umsetzung der Vereinbarung durch die Mitgliedstaaten (Einreichung der Änderung durch den Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen):	06. 01. 2016

Παράρτημα Ι

**Επιστημονικά πορίσματα και λόγοι για την τροποποίηση των όρων των
αδειών κυκλοφορίας**

Επιστημονικά πορίσματα

Λαμβάνοντας υπόψη την Έκθεση Αξιολόγησης της Επιτροπής Φαρμακοεπαγρύπνησης-Αξιολόγησης Κινδύνου (PRAC) σχετικά με τις Εκθέσεις Περιοδικής Παρακολούθησης της Ασφάλειας (PSURs) για την 5-φθοριουρακίλη (τοπική εφαρμογή), τα επιστημονικά πορίσματα είναι τα εξής:

Έχει αναφερθεί ένα σύνολο 23 περιπτώσεων ναυτίας, 20 περιπτώσεων ζάλης και 19 περιπτώσεων κεφαλαλγίας, περιλαμβανομένων σοβαρών περιπτώσεων, από δεδομένα μετά την κυκλοφορία για την 5-φθοριουρακίλη (τοπική εφαρμογή) κατά την διάρκεια της περιόδου αναφοράς. Με βάση αυτά τα δεδομένα η ναυτία, η ζάλη και η κεφαλαλγία προστέθηκαν στις πληροφορίες προϊόντος ως ανεπιθύμητες ενέργειες φαρμάκου με μη γνωστή συχνότητα.

Επιπλέον, προκειμένου να αποφευχθεί ο σημαντικός διαπιστωμένος κίνδυνος φωτοευαισθησίας, προστέθηκε στις πληροφορίες προϊόντος μια προειδοποίηση για την ανάγκη αποφυγής της έκθεσης στην υπεριώδη ακτινοβολία ως συστηματικό μέτρο ελαχιστοποίησης του κινδύνου.

Περαιτέρω, για λόγους συμμόρφωσης με την Κατευθυντήρια Οδηγία για την Περίληψη Χαρακτηριστικών Προϊόντος και για τη διευκόλυνση των επαγγελματιών της υγειονομικής περίθαλψης στην εξεύρεση των κατάλληλων πληροφοριών, οι πληροφορίες προϊόντος επικαιροποιήθηκαν για να υποδειχθεί ότι δεν είναι πιθανή η οποιαδήποτε επίδραση της θεραπείας στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων.

Τέλος, με βάση βιβλιογραφική ανασκόπηση, εξήχθη το συμπέρασμα ότι το φυσιολογικό δέρμα επηρεάζεται επίσης από την 5-φθοριουρακίλη, ωστόσο η 5-φθοριουρακίλη έχει μικρότερη επίδραση στα φυσιολογικά κύτταρα απ' ό,τι στις νεοπλασματικές και τις προ-νεοπλασματικές βλάβες του δέρματος. Οι πληροφορίες αυτές έχουν διευκρινιστεί στις πληροφορίες προϊόντος.

Κατά συνέπεια, εν όψει των διαθέσιμων δεδομένων σχετικά με την 5-φθοριουρακίλη (τοπική εφαρμογή), η PRAC θεώρησε ότι απαιτούνταν αλλαγές στις πληροφορίες προϊόντος των φαρμακευτικών προϊόντων που περιέχουν 5-φθοριουρακίλη (τοπική εφαρμογή).

Η CMDh συμφωνεί με τα επιστημονικά πορίσματα της PRAC.

Λόγοι για τους οποίους συνιστάται η τροποποίηση των όρων άδειας (αδειών) κυκλοφορίας

Με βάση τα επιστημονικά πορίσματα για την 5-φθοριουρακίλη (τοπική εφαρμογή), η CMDh έκρινε ότι η σχέση οφέλους-κινδύνου των φαρμακευτικών προϊόντων που περιέχουν την δραστική ουσία 5-φθοριουρακίλη είναι θετική υπό την επιφύλαξη των προτεινόμενων αλλαγών στις πληροφορίες προϊόντος.

Η CMDh καταλήγει στο συμπέρασμα ότι οι άδειες κυκλοφορίας των προϊόντων, που εμπίπτουν στο πλαίσιο εφαρμογής της παρούσας διαδικασίας αξιολόγησης PSUR, πρέπει να τροποποιηθούν. Στο βαθμό που υπάρχουν άλλα φαρμακευτικά προϊόντα που περιέχουν 5-φθοριουρακίλη (τοπική εφαρμογή) και διαθέτουν ήδη άδεια κυκλοφορίας στην ΕΕ ή υπόκεινται σε μελλοντικές διαδικασίες έκδοσης άδειας κυκλοφορίας στην ΕΕ, η CMDh συνιστά οι εν λόγω άδειες κυκλοφορίας να τροποποιηθούν αναλόγως.

Παράρτημα ΙΙ

Τροποποιήσεις στις πληροφορίες προϊόντος των εγκεκριμένων σε εθνικό επίπεδο φαρμακευτικών προϊόντων

Τροποποιήσεις που πρέπει να συμπεριληφθούν στις αντίστοιχες παραγράφους της Περιλήψης των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος

- Παράγραφος 4.4
Πρέπει να προστεθούν προειδοποιήσεις ως ακολούθως:
-Η έκθεση στην υπεριώδη ακτινοβολία (π.χ. άμεσο ηλιακό φως, ινστιτούτο μαυρίσματος) πρέπει να αποφεύγεται.
-Η αδιαπέραστη επίδεση μπορεί να αυξήσει τις φλεγμονώδεις αντιδράσεις του δέρματος.

- Παράγραφος 4.7
Προστέθηκε η ακόλουθη προειδοποίηση:
Δεν είναι πιθανή η οποιαδήποτε επίδραση της θεραπείας στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων όταν χορηγείται σύμφωνα με τις οδηγίες δοσολογίας. Καμία γνώση.

- Παράγραφος 4.8
Η ακόλουθη ανεπιθύμητη ενέργεια πρέπει να προστεθεί υπό την ΚΟΣ Διαταραχές του νευρικού συστήματος με συχνότητα μη γνωστή:
- Κεφαλαλγία, ζάλη
Η ακόλουθη ανεπιθύμητη ενέργεια πρέπει να προστεθεί υπό την ΚΟΣ Διαταραχές του γαστρεντερικού με συχνότητα μη γνωστή:
- Ναυτία

- Παράγραφος 5.1
Η παράγραφος έχει αναδιατυπωθεί ως ακολούθως:
Το Efudix είναι ένα τοπικό κυτταροστατικό σκεύασμα που επιφέρει ωφέλιμο θεραπευτικό αποτέλεσμα για νεοπλασματικές και προ-νεοπλασματικές βλάβες του δέρματος χωρίς να προκαλεί βλάβες στο φυσιολογικό δέρμα **ενώ έχει μικρότερη επίδραση στα φυσιολογικά κύτταρα.**

Τροποποιήσεις που πρέπει να συμπεριληφθούν στις αντίστοιχες παραγράφους του Φύλλου Οδηγιών Χρήσης

Οι παράγραφοι έχουν τροποποιηθεί ως ακολούθως:

- Παράγραφος 2: Προειδοποιήσεις και Προφυλάξεις
-Η έκθεση στην υπεριώδη ακτινοβολία (π.χ. άμεσο ηλιακό φως, ινστιτούτο μαυρίσματος) πρέπει να αποφεύγεται.
-Οι στεγανοί αυτοκόλλητοι επίδεσμοι ή άλλοι στεγανοί επίδεσμοι μπορεί να αυξήσουν τις φλεγμονώδεις αντιδράσεις του δέρματος.
-Δεν είναι πιθανή η οποιαδήποτε επίδραση της θεραπείας στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων.

- Παράγραφος 4: Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες

Μη γνωστή συχνότητα: κεφαλαλγία, ζάλη, ναυτία

Παράρτημα ΙΙΙ

Χρονοδιάγραμμα για την εφαρμογή της παρούσας σύστασης

Χρονοδιάγραμμα για την εφαρμογή της συμφωνίας

Έγκριση της συμφωνίας της CMDh:	Συνεδρίαση της CMDh τον Σεπτέμβριο 2015
Διαβίβαση των μεταφράσεων των παραρτημάτων της συμφωνίας στις Εθνικές Αρμόδιες Αρχές:	7 Νοεμβρίου 2015
Εφαρμογή της συμφωνίας από τα Κράτη Μέλη (υποβολή της τροποποίησης από τον Κάτοχο της Άδειας Κυκλοφορίας):	6 Ιανουαρίου 2016

Anexo I

Conclusiones científicas y motivos para la modificación de las condiciones de las autorizaciones de comercialización

Conclusiones científicas

Teniendo en cuenta lo dispuesto en el Informe de Evaluación del Comité para la Evaluación de Riesgos en Farmacovigilancia (PRAC) sobre los informes periódicos de seguridad (IPSS) para 5-fluorouracilo (aplicación tópica), las conclusiones científicas son las siguientes:

Se han identificado un total de 23 casos de náuseas, 20 casos de mareos y 19 casos de cefalea, incluyendo casos graves, a partir de los datos pos-comercialización para 5-fluorouracilo (aplicación tópica) en el periodo que cubre el IPS. Basándose en estos datos se ha añadido en la información del producto náuseas, mareo y cefalea como reacciones adversas con frecuencia no conocida.

Además, para prevenir el importante riesgo identificado de fotosensibilidad, se ha añadido a la información del producto una advertencia sobre la necesidad de evitar la exposición a la radiación UV como una medida rutinaria de minimización del riesgo.

Más aún, para estar de acuerdo con la Directriz de Ficha Técnica o Resumen de Características del Producto y para facilitar a los profesionales sanitarios encuentren la información apropiada, se ha actualizado la información del producto para indicar que es poco probable que el tratamiento tenga algún efecto sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas.

Finalmente, en base a la revisión de la literatura científica, se ha concluido que la piel normal también se ve afectada por el 5-fluorouracilo, sin embargo el 5-fluorouracilo tiene un efecto menor sobre las células normales que sobre las lesiones de la piel neoplásicas y pre-neoplásicas. Esta información ha sido aclarada en la información del producto.

Por tanto, en vista de los datos disponibles en relación a 5-fluorouracilo (aplicación tópica), el PRAC consideró que los cambios en la información del producto de los medicamentos que contienen 5-fluorouracilo (aplicación tópica) estaban garantizados.

El CMDh está de acuerdo con las conclusiones científicas del PRAC.

Motivos por los que se recomienda la modificación de las condiciones de la Autorización de Comercialización

De acuerdo con las conclusiones científicas para 5-fluorouracilo (aplicación tópica) el CMDh considera que el balance beneficio-riesgo del medicamento o medicamentos que contienen el principio activo 5-fluorouracilo (aplicación tópica) es favorable sujeto a los cambios propuestos en la información del producto.

El CMDh concluye que se debe modificar la autorización de comercialización del medicamento en el ámbito de la evaluación única de este IPS. Por lo que se refiere a otros medicamentos que contienen 5-fluorouracilo (aplicación tópica) y que están actualmente autorizados en la UE o vayan a ser objeto de futuros procedimientos de autorización en la UE, el CMDh recomienda que las correspondientes autorizaciones de comercialización se modifiquen en consecuencia.

Anexo II

**Modificaciones de la información del producto para el (los) medicamento(s)
autorizado(s) por procedimiento nacional**

Modificaciones que se deben incluir en las secciones relevantes de la Ficha Técnica o Resumen de las Características del Producto

- Sección 4.4

Se deben de añadir las siguientes advertencias:

- Se debe evitar la exposición a las radiaciones UV (ej: luz solar natural, salones de bronceado).

- Las ropas ajustadas pueden aumentar las reacciones inflamatorias de la piel.

- Sección 4.7

Se ha añadido las siguiente advertencia:

Es poco probable que el tratamiento tenga efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas cuando se utiliza según las instrucciones de dosificación. ~~No conocida.~~

- Sección 4.8

La siguiente reacción adversa se debe añadir en el Sistema de Clasificación de Órganos (SOC) "Trastornos del sistema nervioso" con "frecuencia no conocida":

- Cefalea, mareo

La siguiente reacción adversa se debe añadir en el Sistema de Clasificación de Órganos (SOC) "Trastornos gastrointestinales" con "frecuencia no conocida":

- Náuseas

- Sección 5.1

La sección se ha vuelto a redactar como sigue:

Efudix es una preparación citostática tópica que ejerce un efecto terapéutico beneficioso sobre las lesiones dérmicas neoplásicas o pre-neoplásicas ~~sin dañar la piel normal~~ **mientras que tiene menos efectos sobre las células normales.**

Modificaciones que se deben incluir en las secciones relevantes del Prospecto

Las secciones han sido modificadas como sigue:

- Sección 2: Advertencias y precauciones

- Se debe evitar la exposición a las radiaciones UV (ej: luz solar natural, centros de bronceado).

- Los vendajes y ropas ajustadas pueden aumentar las reacciones inflamatorias de la piel.

- Es poco probable que el tratamiento afecte a la capacidad para conducir o utilizar máquinas.

- Sección 4: Posibles efectos adversos

Frecuencia no conocida: cefalea, mareo, náuseas.

Anexo III

Calendario para la implementación de este dictamen

Calendario para la implementación del acuerdo

Adopción del acuerdo CMDh:	Reunión del CMDh en Septiembre 2015
Envío a las Autoridades Nacionales Competentes de las traducciones de los anexos del acuerdo:	7 Noviembre 2015
Implementación del acuerdo por parte de los Estados Miembros (presentación de la variación por parte del Titular de la Autorización de Comercialización):	6 Enero 2016

I lisa

Teaduslikud järeldused ja müügilubade tingimuste muutmise alused

Teaduslikud järeldused

Võttes arvesse ravimiohutuse riskihindamiskomitee hindamisaruannet 5-fluorouratsiili (paikseks kasutamiseks) perioodiliste ohutusaruannete kohta, on teaduslikud järeldused järgmised.

Ohutuasuande perioodil on turustamisjärgselt 5-fluorouratsiili (paikseks kasutamiseks) kasutamisel teataud 23 iivelduse juhust, 20 peeringluse juhust ja 19 peavalu juhust, sh tõsised juhud. Tuginedes sellele on ravimiteabesse teadmata sagedusega lisatud kõrvaltoimetena iiveldus, peeringlus ja peavalu.

Et vältida olulist tuvastatud fotosensitiivsuse riski, on rutiinse riskiminimeerimise meetmena lisatud ravimiteabesse hoiatus seoses vajadusega vältida kokkupuudet UV-kiirgusega.

Lisaks sellele, on ravimiteabesse vastavalt ravimi omaduste kokkuvõtte juhendile lisatud informatsioon, mis määratleb ebatõenäolist riski, et ravim võiks omada mõju autojuhtimise ja masinatega töötamise võimele .

Lõpetuseks, tuginedes kirjanduse ülevaatele leiti, et 5-fluorouratsiilil on mõju ka tervele nahale, kuigi mõju normaalsetele naharakkudele on väiksem kui kasvajalistele ja pre-neoplastilistele nahakahjustustele. See teave on lisatud ravimiteabesse.

Seega, arvestades olemasolevaid andmeid 5-fluorouratsiili (paikseks kasutamiseks) kohta, leidis ravimiohutuse riskihindamiskomitee, et 5-fluorouratsiili sisaldavate ravimite tooteinfode muutmine on põhjendatud.

Euroopa ravimiametite koordineerimisgrupp nõustub ravimiohutuse riskihindamiskomitee teaduslike järeldustega.

Müügiloa (müügilubade) tingimuste muutmise alused

5-fluorouratsiili kohta tehtud teaduslike järelduste põhjal on Euroopa ravimiametite koordineerimisgrupp arvamusel, et toimeainet 5-fluorouratsiili sisaldava(te) ravimi(te) kasu/riski suhe on soodne juhul, kui ravimiteabes tehakse vastavad muudatused.

Euroopa ravimiametite koordineerimisgrupp on seisukohal, et kõnealuses perioodilise ohutusaruande hinnangus käsitletavate ravimite müügiluba (müügilube) tuleb muuta. Kui Euroopa Liidus on praegu väljastatud või kavas edaspidi väljastada müügilube ka teistele 5-fluorouratsiili sisaldavatele ravimitele soovib Euroopa ravimiametite koordineerimisgrupp ka nende müügilube vastavalt muuta.

II lisa

**Muudatused liikmesriikides müügiluba omava(te) ravimi(te)
ravimiteabes**

Muudatused, mis tuleb teha ravimi omaduste kokkuvõtte asjakohastesse lõikudesse

- Lõik 4.4

Lisada tuleks järgnevad hoiatused:

-Kokkupuudet UV-kiirgusega (nt. päikesevalgus, solaariumid) tuleks vältida.

-Kinnised sidemed võivad suurendada naha põletikuliste reaktsioonide tekke riski.

- Lõik 4.7

Lisatud on järgnevad hoiatused:

On ebatõenäoline, et ravim võiks omada mingisugust toimet võimele juhtida autot või kasutada masinaid, kui ravimit annustada vastavalt juhistele. -Ei ole teada

- Lõik 4.8

SOC Närvisüsteemi häirete nimekirja tuleks teadamata sagedusega lisada järgmised kõrvaltoimed:

- Peavalu, uimasus

SOC Gastrointestinaalsete häirete nimekirja tuleks teadamata sagedusega lisada järgmised kõrvaltoimed:

- Iiveldus

- Lõik 5.1

Lõik on järgnevalt ümbersõnastatud:

Efudix on paikne tsütostaatiline preparaat, mis avaldab soodsat ravitoimet kasvajalistele ja pre-neoplastilistele nahakahjustustele ~~kahjustamata normaalset nahka~~ **omades nõrka toimet normaalsele nahale.**

Muudatused, mis tuleb teha pakendi infolehe asjakohastesse lõikudesse

Lõigud on muudetud järgnevalt:

- Lõik 2: Hoiatused ja ettevaatusabinõud

-Kokkupuudet UV-kiirgusega (nt. päikesevalgus, solaariumid) tuleks vältida.

-Kinnised sidemed võivad suurendada naha põletikuliste reaktsioonide tekke riski.

-On ebatõenäoline, et ravim võiks avalda mõju autojuhtimisele või masinate kasutamisele.

- Lõik 4: Võimalikud kõrvaltoimed

Sagedus teadmata: peavalu, uimasus, iiveldus

III lisa

Seisukoha rakendamise ajakava

Kokkuleppe rakendamise ajakava

Euroopa ravimiametite koordineerimisgrupi kokkuleppe vastuvõtmine:	Euroopa ravimiametite koordineerimisgrupi september 2015 koosolek
Kokkuleppe lisade tõlgete edastamine liikmesriikide pädevatele asutustele:	7 November 2015
Kokkuleppe rakendamine liikmesriikides (müügiloa hoidja esitab muudatuse taotluse):	6 Jaanuar 2016

Liite I

Tieteelliset johtopäätökset ja perusteet myyntilupien ehtojen muuttamiselle

Tieteelliset johtopäätökset

Ottaen huomioon arviointiraportin, jonka Lääketurvatoiminnan riskinarviointikomitea (PRAC) on tehnyt (paikallisesti annosteltavaa) 5-fluorourasiilia koskevista määräaikaista turvallisuusraporteista (PSUR), tieteelliset johtopäätökset ovat seuraavat:

Markkinoille tulon jälkeisen raportointijakson aikana on (paikallisesti annosteltavan) 5-fluorourasiilin käytön yhteydessä ilmoitettu yhteensä 23 pahoinvointitapausta, 20 heitehuimaustapausta ja 19 päänsärkytapausta, vakavat tapaukset mukaan lukien. Näiden perusteella valmistetietoihin on lisätty haittavaikutukseksi pahoinvointi, heitehuimaus ja päänsärky kohtaan esiintymistiheys tuntematon.

Riskienminimointiin tähtäävänä rutiinitoimenpiteenä valmistetietoihin on myös lisätty varoitus, jossa kehoitetaan välttämään altistumista UV-säteilylle tärkeän tunnistetun valoherkkyyden riskin ehkäisemiseksi.

Näiden lisäksi valmistetietoja on päivitetty vastaamaan valmisteyhteenvedoa koskevaa ohjeistoa ja helpottamaan hoitoalan ammattilaisia oikean informaation löytämisessä lisäämällä tieto, että on epätodennäköistä, että hoito vaikuttaisi ajokykyyn tai kykyyn käyttää koneita.

Kirjallisuuskatsausten perusteella on päädytty siihen, että 5-fluorourasiili vaikuttaa myös normaaliin ihoon. 5-fluorourasiilin vaikutus normaaleihin soluihin on kuitenkin vähäisempi kuin neoplastisiin tai esineoplastisiin ihomuutoksiin. Tätä seikkaa koskevaa tietoa on tarkennettu valmistetiedoissa.

Saatavilla olevien (paikallisesti annosteltavaa) 5-fluorourasiilia koskevien tietojen perusteella PRAC katsoi näin ollen, että (paikallisesti annosteltavaa) 5-fluorourasiilia sisältävien lääkevalmisteiden valmistetietoihin tehtävät muutokset olivat aiheellisia.

Tunnustamis- ja hajautetun menettelyn koordinoitiryhmä (CMDh) on yhtä mieltä PRAC:n tekemien päätelmien kanssa.

Myyntilupien ehtojen muuttamista puoltavat perusteet

5-fluorourasiilia (paikallisesti annosteltavaa) koskevien tieteellisten päätelmien perusteella CMDh katsoo, että (paikallisesti annosteltavaa) 5-fluorourasiilia sisältävien lääkevalmisteiden hyöty-haitta-tasapaino on suotuisa, mikäli valmistetietoja muutetaan ehdotetulla tavalla.

CMDh:n kanta on, että tämän yksittäisen määräaikaisen turvallisuuskatsauksen piiriin kuuluvien lääkevalmisteiden myyntilupia on muutettava. Siltä osin kuin EU:ssa on tällä hetkellä hyväksytty muitakin (paikallisesti annosteltavaa) 5-fluorourasiilia sisältäviä lääkevalmisteita tai jos niitä käsitellään tulevissa hyväksymismenettelyissä EU:ssa, CMDh suosittelee muuttamaan niidenkin myyntilupia vastaavasti.

Liite II

Kansallisesti hyväksytyjen lääkkeiden valmistetietoja koskevat muutokset

Valmisteyhteenvedon asianmukaisten kohtien muutokset

- Kohta 4.4

Seuraavat varoitukset on lisättävä:

-Altistumista UV-säteilylle (esim. luonnollinen auringonvalo, solarium) on vältettävä.

-Okklusiositeet voivat lisätä tulehdusreaktioita iholla.

- Kohta 4.7

Seuraava varoitus on lisätty:

On epätodennäköistä, että hoito vaikuttaisi ajokykyyn tai kykyyn käyttää koneita annostusohjeiden mukaan käytettäessä. Ei-tunnetta-

- Kohta 4.8

Seuraava haittavaikutus on lisättävä SOC-luokkaan Hermosto kohtaan esiintymistiheys tuntematon:

- Päänsärky, heitehuimaus

Seuraava haittavaikutus on lisättävä SOC-luokkaan Ruoansulatuselimistö kohtaan esiintymistiheys tuntematon:

- Pahoinvointi

- Kohta 5.1

Kohdan sanamuotoa on muutettu seuraavasti:

Efudix on paikallisesti käytettävä sytostaattivalmiste, jolla on suotuisa hoitovaikutus neoplastisiin ja esineoplastisiin ihomuutoksiin ~~vahingoittamatta normaalia ihoa.~~ **Vaikutus normaaleihin soluihin on vähäisempi.**

Pakkausselosteen asianmukaisten kohtien muutokset

Kohtia on muutettu seuraavasti:

- Kohta 2: Varoitukset ja varotoimet

-Vältä altistumista UV-säteilylle (esim. luonnollinen auringonvalo, solarium).

-Peittävät siteet tai kääreet voivat lisätä tulehdusreaktioita iholla.

-On epätodennäköistä, että hoito vaikuttaisi kykyysi ajaa autoa tai käyttää koneita.

- Kohta 4: Mahdolliset haittavaikutukset

Esiintymistiheys tuntematon: päänsärky, heitehuimaus, pahoinvointi

Liite III

Tämän lausunnon toteuttamisaikataulu

Sopimuksen toteuttamisaikataulu

CMDh: n päätöksen hyväksyminen:	CMDh: n kokous syyskuu 2015
Sopimuksen liitteiden käännösten välittäminen kansallisille toimivaltaisille viranomaisille:	7.11.2015
Sopimuksen täytäntöönpano jäsenvaltioissa (myyntiluvan haltijan on toimitettava muutoshakemus):	6.1.2016

Annexe I

Conclusions scientifiques et motifs de modification des termes des autorisations de mise sur le marché

Conclusions scientifiques

Compte tenu du rapport d'évaluation du PRAC relatif aux PSUR concernant le 5-Fluorouracile (voie cutanée), les conclusions scientifiques sont les suivantes:

Un total de 23 cas de nausées, 20 cas de vertiges et 19 cas de céphalées, incluant des cas graves, ont été rapportés après commercialisation du 5-Fluorouracile (voie cutanée) pendant la période de référence. Sur la base de ces données, les nausées, vertiges et maux de tête ont été ajoutés comme réactions indésirables à un médicament avec fréquence indéterminée dans l'information produit.

De plus, afin de prévenir l'important risque identifié de photosensibilité, une mise en garde sur la nécessité d'éviter l'exposition au rayonnement UV a été ajoutée dans l'information produit en tant que mesure de minimisation du risque en routine.

Par ailleurs, afin d'être en accord avec la ligne directrice sur le Résumé des Caractéristiques du Produit et d'aider les professionnels de santé à trouver l'information correcte, l'information produit a été mise à jour pour indiquer qu'il est peu probable que le traitement ait un effet sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

Enfin, sur la base de la revue de la littérature, il a été conclu que la peau normale est aussi affectée par le 5-Fluorouracile, cependant le 5-Fluorouracile a moins d'effet sur les cellules normales que sur les lésions de la peau néoplasique et pré néoplasique. Cette information a été clarifiée dans l'information produit.

En conclusion, au vue des données disponibles concernant le 5-Fluorouracile (voie cutanée), le PRAC considéra que ces changements de l'information produit des médicaments contenant du 5-Fluorouracile (voie cutanée) étaient justifiés.

Le CMDh approuve les conclusions scientifiques formulées par le PRAC.

Motifs de la recommandation de modification des termes de la/des autorisation(s) de mise sur le marché

Sur la base des conclusions scientifiques relatives au 5-Fluorouracile (voie cutanée), le CMDh estime que le rapport bénéfice-risque des médicaments contenant la substance active 5-Fluorouracile (voie cutanée) est favorable sous réserve des modifications proposées des informations sur le produit.

Le CMDh a abouti à la conclusion que la ou les autorisations de mise sur le marché des médicaments, dans le cadre de cette évaluation unique des PSUR, doivent être modifiées. Dans la mesure où d'autres médicaments contenant du 5-Fluorouracile (voie cutanée) sont actuellement autorisés dans l'UE ou feront l'objet de procédures d'autorisation dans l'UE à l'avenir, le CMDh recommande la modification des termes de ces autorisations de mise sur le marché en conséquence.

Annexe II

Modifications apportées aux informations sur le produit du ou des médicaments autorisés au niveau national

Modifications à apporter aux rubriques concernées du résumé des caractéristiques du produit

- Section 4.4

Des mises en garde doivent être ajoutées comme ci-après :

- L'exposition au rayonnement UV (par ex. soleil direct, salon de bronzage) doit être évitée.

- Les pansements occlusifs peuvent augmenter les réactions inflammatoires de la peau.

- Section 4.7

La mise en garde suivante a été ajoutée :

Il est peu probable que le traitement ait un effet sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines quand il est utilisé conformément à la posologie.

- Section 4.8

L'effet indésirable suivant doit être ajouté dans le système organe-classe Affections du système nerveux avec une fréquence inconnue :

- Céphalée, vertiges

L'effet indésirable suivant doit être ajouté dans le système organe-classe Affections gastro-intestinales avec une fréquence inconnue :

- Nausée

- Section 5.1

La section a été reformulée comme ci-après :

Efudix est une préparation cytostatique topique qui exerce un effet thérapeutique bénéfique sur les lésions de la peau néoplasique et pré-néoplasique ~~sans altérer la peau saine~~ **alors qu'il a moins d'effet sur les cellules saine.**

Modifications à apporter aux rubriques concernées de la notice

- Section 2 : Précautions d'emploi ; mises en garde spéciales

- L'exposition au rayonnement UV (par ex. soleil direct, salon de bronzage) doit être évitée.

- Les bandages ou pansements occlusifs peuvent augmenter les réactions inflammatoires de la peau.

- Il est peu probable que le traitement ait un effet sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

- Section 4 : Effets indésirables éventuels

Fréquence inconnue : mal de tête, vertige, nausée

Annexe III

Calendrier de mise en œuvre de cet avis

Calendrier de mise en œuvre de l'accord

Adoption de l'accord du CMDh:	Septembre 2015 Réunion du CMDh
Transmission des traductions des annexes de l'accord aux autorités nationales compétentes:	07/11/2015
Mise en œuvre de l'accord par les États membres (soumission de la modification par le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché):	06/01/2016

Dodatak I

**Znanstveni zaključci i razlozi za izmjenu uvjeta odobrenja za stavljanje
lijeka u promet**

Znanstveni zaključci

Uzimajući u obzir PRAC-ovo Izvješće o ocjeni periodičkih izvješća o neškodljivosti (PSUR) za 5-fluorouracil (za topikalnu primjenu), znanstveni zaključci su sljedeći:

Ukupno 23 slučaja mučnine, 20 slučajeva omaglice i 19 slučajeva glavobolje, uključujući ozbiljne slučajeve, prijavljeno je prema podacima nakon stavljanja lijeka u promet za 5-fluorouracil (za topikalnu primjenu) u izvještajnom razdoblju. Na temelju ovih podataka, mučnina, omaglica i glavobolja dodane su kao nuspojave s nepoznatom učestalosti u informacije o lijeku.

Osim toga, u svrhu prevencije važnog identificiranog rizika fotosenzibilnosti, upozorenje o potrebi izbjegavanja izlaganja UV zračenju dodano je u informacije o lijeku kao rutinska mjera minimizacije rizika.

Nadalje, kako bi bile u skladu sa Smjernicom o Sažetku opisa svojstava lijeka te kako bi se zdravstvenim radnicima olakšalo pronalaženje odgovarajućih informacija, informacije o lijeku su ažurirane kako bi naznačile da nije vjerojatno da će liječenje imati bilo kakav utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima.

Konačno, na temelju pregleda literature zaključeno je da 5-fluorouracil utječe i na zdravu kožu, međutim 5-fluorouracil ima manji učinak na zdrave stanice nego na neoplastične i preneoplastične lezije kože. Ova informacija je pojašnjena u informacijama o lijeku.

Stoga, prema dostupnim podacima za 5-fluorouracil (za topikalnu primjenu), PRAC je smatrao da su izmjene informacija o lijeku za lijekove koji sadrže 5-fluorouracil (za topikalnu primjenu) opravdane.

CMDh je suglasan sa znanstvenim zaključcima koje je donio PRAC.

Razlozi za preporuku izmjena uvjeta odobrenja za stavljanje lijeka u promet

Na temelju znanstvenih zaključaka za 5-fluorouracil (za topikalnu primjenu), CMDh smatra da je omjer koristi i rizika lijekova koji sadrže djelatnu tvar 5-fluorouracil (za topikalnu primjenu) povoljan, uz predložene izmjene informacija o lijeku.

CMDh je usvojio mišljenje da je potrebna izmjena odobrenja za stavljanje lijeka u promet za lijekove u sklopu ove jedinstvene ocjene PSUR-a. CMDh je preporučio odgovarajuću izmjenu odobrenja za stavljanje lijeka u promet za dodatne lijekove trenutno odobrene u EU-u ili koji će biti predmetom budućeg postupka odobravanja u EU-u, a koji sadrže 5-fluorouracil (za topikalnu primjenu).

Dodatak II

Izmjene informacija o lijeku nacionalno odobrenih lijekova

Izmjene koje treba unijeti u odgovarajuće dijelove sažetka opisa svojstava lijeka

- Dio 4.4

Treba dodati sljedeća upozorenja:

-Izlaganje UV zračenju (npr. prirodna sunčeva svjetlost, solarij) treba izbjegavati.
-Okluzivni zavoji mogu pojačati upalne reakcije kože.

- Dio 4.7

Dodano je sljedeće upozorenje:

Nije vjerojatno da će liječenje imati bilo kakav utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima kad se provodi u skladu s uputama o doziranju. ~~Nema poznatih učinaka.~~

- Dio 4.8

Sljedeća se nuspojava treba dodati pod SOC Poremećaji živčanog sustava s nepoznatom učestalosti:

- Glavobolja, omaglica

Sljedeća se nuspojava treba dodati pod SOC Poremećaji probavnog sustava s nepoznatom učestalosti:

- Mučnina

- Dio 5.1

Tekst je u ovom dijelu izmijenjen kako slijedi:

Efudix je topikalni citostatski pripravak koji ima povoljan terapijski učinak na neoplastične i preneoplastične lezije kože bez oštećivanja normalne kože **dok ima manji učinak na zdrave stanice.**

Izmjene koje treba unijeti u odgovarajuće dijelove upute o lijeku

Dijelovi su izmijenjeni kako slijedi:

- Dio 2: Upozorenja i mjere opreza

-Izlaganje UV zračenju (npr. prirodna sunčeva svjetlost, solarij) treba izbjegavati.
-Okluzivni oblozi ili zavoji mogu pojačati upalne reakcije kože.
-Nije vjerojatno da će liječenje imati bilo kakav utjecaj na Vašu sposobnost upravljanja vozilima ili rada sa strojevima.

- Dio 4: Moguće nuspojave

Nepoznata učestalost: glavobolja, omaglica, mučnina

Dodatak III

Raspored provedbe mišljenja

Raspored provedbe sporazuma

Usvajanje sporazuma CMDh-a:	sastanak CMDh-a u rujnu 2015.
Dostavljanje prijevoda dodataka sporazumu nadležnim nacionalnim tijelima:	7. studenoga 2015.
Provedba sporazuma u državama članicama (nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet predaje izmjenu):	6. siječnja 2016.

I. melléklet

**Tudományos következtetések és a forgalomba hozatali engedélyek
feltételeinek a módosításának az indoklása**

Tudományos következtetések

Figyelembe véve a Farmakovigilanciai kockázatértékelési bizottságnak (PRAC) a helyileg alkalmazott 5-fluorouracil-ra vonatkozó időszakos gyógyszerbiztonsági jelentésekkel (PSUR) kapcsolatos értékelő jelentését, a tudományos következtetések az alábbiak:

A helyileg alkalmazott 5-fluorouracil forgalomba hozatalát követően ebben a jelentési időszakban, 23 esetben hányingert, 20 esetben szédülést valamint 19 esetben fejfájást – beleértve a súlyos eseteket is – jelentettek. Ezen adatok alapján a kísérőiratok az alábbiakkal egészülnek ki: hányinger, szédülés és fejfájás, mint nem ismert gyakoriságú mellékhatások.

Rutin kockázatcsökkentő intézkedésként a kísérőiratok kiegészültek továbbá az UV sugárzás kerülésének fontosságára vonatkozó figyelmeztetéssel, a fényérzékenység, mint fontos azonosított kockázat megelőzése érdekében.

Az Alkalmazási előírásra vonatkozó irányelv alapján és az egészségügyi szakemberek megfelelő információhoz való hozzáféréseinek megkönnyítése érdekében az aktualizált kísérőiratok tartalmazzák, hogy az 5-fluorouracil nem valószínű, hogy befolyásolja a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeket.

Az irodalmi adatok áttekintése alapján az 5-fluorouracil hat az ép bőrre is, azonban a normál sejtekre kevésbé hat, mint a malignus vagy pre-malignus bőrléziókra. Ezt az információt kísérőiratok egyértelműsítik.

Ezért a helyileg alkalmazott 5-fluorouracil-ra vonatkozó, rendelkezésre álló adatok áttekintése alapján a PRAC javasolta a helyileg alkalmazott 5-fluorouracil-t tartalmazó gyógyszerek kísérőiratainak módosítását.

A CMDh egyetért a PRAC tudományos következtetéseivel.

A forgalomba hozatali engedély(ek) feltételeinek a módosításának az indoklása

A helyileg alkalmazott 5-fluorouracil-ra vonatkozó tudományos következtetések alapján a CMDh-nak az a véleménye, hogy a helyileg alkalmazott 5-fluorouracil hatóanyagot tartalmazó gyógyszer(ek) előny-kockázat profilja kedvező, feltéve, hogy a kísérőiratokat a javasoltaknak megfelelően módosítják.

A CMDh állásfoglalása szerint az ezen PSUR-értékelés hatálya alá tartozó gyógyszerek forgalomba hozatali engedélyét/engedélyeit módosítani kell. Amennyiben vannak olyan további, a helyileg alkalmazott 5-fluorouracil-t tartalmazó gyógyszerek, amelyek jelenleg engedélyezettek az EU-ban, illetve a jövőben engedélyezési eljárás tárgyát képezik, a CMDh javasolja, hogy ezek forgalomba hozatali engedélyeit is ennek megfelelően módosítsák.

II. melléklet

A nemzeti szinten engedélyezett gyógyszer(ek) kísérőiratainak módosításai

Az alkalmazási előírás vonatkozó pontjaiba bevezetendő módosítások

- 4.4 pont

A következő szövegeket kell ebbe a fejezetbe beépíteni

-Az UV sugárzást (pl. napozás szolárium) kerülni kell.

-Fedőkötés alkalmazása súlyosbíthatja a bőr gyulladásos reakcióit.

- 4.7 pont

A következő figyelmeztetéssel kell kiegészíteni:

Nem valószínű, hogy a kezelés befolyásolja a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeket. Nem ismert

- 4.8 pont

Az alábbi „Idegrendszeri betegségek és tünetek” szervrendszeri csoportba tartozó, nem ismert gyakoriságú mellékhatással kell kiegészíteni:

- Fejfájás, szédülés

Az alábbi „Emésztőrendszeri betegségek és tünetek” szervrendszeri csoportba tartozó, nem ismert gyakoriságú mellékhatással kell kiegészíteni:

- Hányinger

- 5.1 pont

A következőképp kell átfogalmazni:

Az Efudix, egy helyi alkalmazásra szánt citosztatikus készítmény, ami terápiás hatással bír a malignus vagy pre-malignus bőrléziókra, (anélkül, hogy az egészséges bőrt károsítaná), míg az egészséges sejtekre kevésbé van hatással.

A betegtájékoztató vonatkozó pontjaiba bevezetendő módosítások

Az egyes fejezetek az alábbiakkal egészülnek ki

- 2. fejezet Figyelmeztetések és óvintézkedések

- Az UV sugárzást (pl. napozás szolárium) kerülni kell.

- Fedőkötés alkalmazása súlyosbíthatja a bőr gyulladásos reakcióit.

-Nem valószínű, hogy a kezelés befolyásolja az Ön gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeit.

- 4. fejezet Lehetséges mellékhatások

Nem ismert: fejfájás, szédülés, hányinger

III. melléklet

Ütemterv az álláspont végrehajtásához

Ütemterv a megállapodás végrehajtásához

A CMDh megállapodás elfogadása:	2015 szeptember CMDh ülés
A megállapodás lefordított mellékleteinek a továbbítása a nemzeti illetékes hatóságokhoz:	2015. november 7
A megállapodás tagállamok általi végrehajtása (a módosítás benyújtása a forgalomba hozatali engedély jogosultja által):	2016. január 6.

Viðauki I

**Vísindalegar niðurstöður og ástæður fyrir breytingu á skilmálum
markaðsleyfanna**

Vísindalegar niðurstöður

Að teknu tilliti til matsskýrslu PRAC um PSUR fyrir 5-fluorouracil (til útvortis notkunar) eru vísindalegu niðurstöðurnar svohljóðandi:

Gögn eftir markaðssetningu 5-fluorouracil (til útvortis notkunar) greina frá samtals 23 tilfellum ógleði, 20 tilfellum um sundl og 19 tilfellum höfuðverks, þ.m.t. alvarlegum tilfellum, á tímabilinu. Byggt á þessum upplýsingum hefur ógleði, sundl og höfuðverk verið bætt við samantekt á eiginleikum lyfs sem aukaverkanir með óþekkta tíðni.

Því til viðbótar, til að koma í veg fyrir þýðingarmikla, þekkta hættu á ljósnæmi, hefur aðvörun um nauðsyn þess að forðast útsetningu fyrir UV-geislum verið bætt við samantekt á eiginleikum lyfs sem reglubundnar ráðstafanir til lágmarkunar áhættu.

Enn fremur, til að uppfylla leiðbeiningar um samantekt á eiginleikum lyfs og til að auðvelda heilbrigðisstarfsmönnum að finna viðeigandi upplýsingar, hefur samantekt á eiginleikum lyfs verið uppfærð til að gefa til kynna að ólíklegt sé að meðferð hafi nokkur áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla.

Út frá birtum heimildum hefur að lokum verið dregin sú ályktun að eðlileg húð verði einnig fyrir áhrifum vegna 5-fluorouracils, þó 5-fluorouracil hafi minni áhrif á venjulegar frumur heldur en á vefjaskemmdir tengdar krabbameini eða forvera vefjaskemmda tengdum krabbameini. Þessar upplýsingar hafa verið útskýrðar í lyfjatextanum.

Í ljósi fyrirliggjandi upplýsinga um 5-fluorouracil (til útvortis notkunar) álitur PRAC því að breytingar á lyfjatextum lyfja sem innihalda 5-fluorouracil (til útvortis notkunar) hafi átt rétt á sér.

CMDh er sammála vísindalegum niðurstöðum PRAC.

Ástæður sem mæla með breytingum á skilmálum markaðsleyfisins/markaðsleyfanna

Á grundvelli vísindalegra niðurstöðna fyrir 5-fluorouracil (til útvortis notkunar) telur CMDh að jafnvægið á milli ávinnings og áhættu af lyfinu/lyfjunum, sem innihalda virka efnið 5-fluorouracil (til útvortis notkunar) sé hagstætt að því gefnu að áformaðar breytingar á lyfjaupplýsingunum séu gerðar.

CMDh kemst að þeirri niðurstöðu að breyta skuli markaðsleyfum lyfja sem tilgreind eru í þessu sameiginlega PSUR mati. CMDh mælir einnig með því að markaðsleyfum annarra lyfja, sem innihalda 5-fluorouracil (til útvortis notkunar) og eru með markaðsleyfi innan Evrópusambandsins eða fá markaðsleyfi innan Evrópusambandsins í framtíðinni, verði breytt til samræmis.

Viðauki II

Breytingar á lyfjaupplýsingum lyfja með landsmarkaðsleyfi

Breytingar sem gera á í viðeigandi köflum í samantekt á eiginleikum lyfs

- Kafli 4.4

Eftirfarandi varnaðarorðum skal bæta við:

- Forðast skal útsetningu fyrir UV-geislum (t.d. náttúrulegt sólarljós, ljósabekkir)
- Loftþéttar umbúðir geta aukið bólguviðbrögð húðarinnar.

- Kafli 4.7

Eftirfarandi viðvörðun skal bætt við:

Ólíklegt er að meðferðin hafi nokkur áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla þegar skammtafyrirmælum er fylgt. Ekki þekkt.

- Kafli 4.8

Bæta skal eftirfarandi aukaverkun við undir taugakerfi í flokkun eftir líffærum með tíðni ekki þekkt:

- Höfuðverkur, sundl

Bæta skal eftirfarandi aukaverkun við undir meltingarfæri í flokkun eftir líffærum með tíðni ekki þekkt:

- Ógleði

- Kafli 5.1

Eftirfarandi efnisgrein skal umorða á þennan hátt:

Efudix er frumuhemjandi lyf til útvortis notkunar sem hefur jákvæð læknandi áhrif á vefjaskemmdir tengdar krabbameini eða forvera vefjaskemmda tengdum krabbameini ~~án þess að skaða venjulega húð~~ **og minni áhrif á venjulegar frumur.**

Breytingar sem gera á í viðeigandi köflum fylgiseðils

Köflum hefur verið breytt á eftirfarandi hátt:

- Kafli 2: Varnaðarorð og varúðarreglur

- Forðast skal útsetningu fyrir UV-geislum (t.d. náttúrulegt sólarljós, sólarbekkir).

- Plástrar eða umbúðir sem loka mikið geta aukið bólguviðbrögð húðarinnar.

- Ólíklegt er að meðferðin hafi nokkur áhrif á hæfni þína til aksturs eða notkunar véla.

- Kafli 4: Hugsanlegar aukaverkanir

Tíðni ekki þekkt: höfuðverkur, sundl, ógleði

Viðauki III

Tímaáætlun fyrir innleiðingu þessarar niðurstöðu

Tímaáætlun fyrir innleiðingu á niðurstöðunni

Samþykki CMDh á niðurstöðunni:	CMDh fundur september 2015
Þýðingar á viðaukum niðurstöðunnar sendar til yfirvalda í viðkomandi löndum:	07.11.2015
Innleiðing aðildarríkjanna á niðurstöðunni (umsókn um breytingu frá markaðsleyfishafa):	06.01.2016

Allegato I

**Conclusioni scientifiche e motivazioni per la variazione dei termini
dell'/delle autorizzazione/i all'immissione in commercio**

Conclusioni scientifiche

Tenendo conto della valutazione del Comitato per la valutazione dei rischi in farmacovigilanza (PRAC) dei Rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza (PSUR) per 5 fluorouracile (ad uso topico), le conclusioni scientifiche sono le seguenti:

Nel periodo di riferimento, dai dati derivanti dall'uso post-autorizzazione di 5 fluorouracile (uso topico), sono stati riportati un totale di 23 casi di nausea, 20 casi di capogiro e 19 casi di cefalea, inclusi casi seri. Sulla base di questi dati nelle informazioni sul medicinale, sono state aggiunte, come reazioni avverse al farmaco con frequenza non nota, nausea, capogiro e cefalea.

In aggiunta, al fine di prevenire il rischio importante e noto di fotosensibilità, è stata aggiunta alle informazioni sul medicinale un'avvertenza sulla necessità di evitare l'esposizione alle radiazioni UV come misura routinaria di minimizzazione del rischio.

Inoltre, in accordo alla Linea Guida sul Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto e per facilitare gli operatori sanitari nell'individuazione delle informazioni appropriate, le informazioni sul medicinale sono state aggiornate per indicare che è improbabile che il trattamento abbia effetto sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari.

Infine, sulla base di una revisione della letteratura si è stabilito che 5 fluorouracile ha un effetto anche sulla pelle normale, tuttavia l'effetto di 5 fluorouracile è inferiore sulle cellule normali rispetto a quello sulle lesioni cutanee neoplastiche e preneoplastiche. Questa informazione è stata chiarita nelle informazioni sul medicinale.

Pertanto, alla luce dei dati disponibili per 5 fluorouracile (uso topico), il PRAC ha valutato di apportare delle modifiche alle informazioni sul medicinale per i medicinali contenenti 5 fluorouracile (uso topico).

Il CMDh concorda con le conclusioni scientifiche del PRAC.

Motivazioni per la variazione dei termini della/e autorizzazione/i all'immissione in commercio

Sulla base delle conclusioni scientifiche su 5 fluorouracile (uso topico) il CMDh ritiene che il rapporto beneficio/rischio dei medicinali contenenti il principio attivo 5 fluorouracile (uso topico) sia favorevole fatte salve le modifiche proposte alle informazioni sul medicinale.

Il CMDh ha concluso che l'autorizzazione all'immissione in commercio dei medicinali oggetto di questa valutazione del singolo PSUR deve essere variata. Il CMDh raccomanda che le autorizzazioni all'immissione in commercio, relative ad ulteriori medicinali contenenti 5 fluorouracile (uso topico), attualmente autorizzati o che saranno autorizzati nella UE, siano variate di conseguenza.

Allegato II

**Modifiche alle informazioni sul prodotto del/dei medicinale/i autorizzato/i
a livello nazionale**

Modifiche da inserire nei paragrafi pertinenti del Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto

- Paragrafo 4.4

Avvertenze da aggiungere come di seguito indicato:

- **L'esposizione alle radiazioni-UV (es. luce solare naturale, lampade abbronzanti) deve essere evitata.**
- **Il bendaggio occlusivo può aumentare le reazioni infiammatorie della pelle.**

- Paragrafo 4.7

E' stata aggiunta la seguente avvertenza:

E' improbabile che il trattamento abbia effetto sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari qualora sia utilizzato secondo le dosi raccomandate. ~~Non noto.~~

- Paragrafo 4.8

Le seguenti reazioni avverse devono essere aggiunte alla SOC (Classificazione per Sistemi e Organi) Patologie del sistema nervoso con frequenza non nota:

- **Cefalea, capogiro**

Le seguenti reazioni avverse devono essere aggiunte alla SOC (Classificazione per Sistemi e Organi) Patologie gastrointestinali con frequenza non nota:

- **Nausea**

- Paragrafo 5.1

Il paragrafo è stato riformulato come segue:

Efudix è una preparazione topica cistostatica che esercita un effetto terapeutico benefico sulle lesioni cutanee neoplastiche e pre-neoplastiche **esercitando un effetto minore sulle cellule normali.**

Modifiche da inserire nei paragrafi pertinenti del Foglio Illustrativo

I paragrafi devono essere modificati come segue:

- Paragrafo 2: Avvertenze e precauzioni
 - **L'esposizione alle radiazioni-UV (es. luce solare naturale, lampade abbronzanti) deve essere evitata.**
 - **Il bendaggio occlusivo può aumentare le reazioni infiammatorie della pelle.**
 - **E' improbabile che il trattamento abbia effetto sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari.**

- Paragrafo 4: Possibili effetti indesiderati

Frequenza non nota: cefalea, capogiro, nausea

Allegato III

Calendario per l'attuazione del presente parere

Calendario per l'attuazione del parere

Adozione del parere del CMDh:	Riunione CMDh di Settembre 2015
Trasmissione alle competenti autorità nazionali delle traduzioni degli Allegati del parere:	7 Novembre 2015
Attuazione del parere da parte degli Stati Membri (presentazione della variazione da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio):	6 Gennaio 2016

I priedas

Mokslinės išvados ir pagrindas keisti registracijos pažymėjimų sąlygas

Mokslinės išvados

Atsižvelgiant į Farmakologinio budrumo rizikos vertinimo komiteto (PRAC) atlikto 5-fluoruracilo (vartojamo ant odos) periodiškai atnaujinamų saugumo protokolų (PASP) vertinimo ataskaitą, padarytos toliau išdėstytos mokslinės išvados.

Poregistraciniu periodu, vartojant 5-fluoruracilo (vartojamo ant odos), buvo pranešta apie 23 pykinimo, 20 galvos svaigimo ir 19 galvos skausmo atvejus, įskaitant sunkius atvejus. Remiantis šiais duomenimis, pykinimas, galvos svaigimas ir galvos skausmas buvo įtraukti į preparato informacinius dokumentus kaip nepageidaujamos reakcijos į vaistą, kurių dažnis nežinomas.

Be to, siekiant išvengti reikšmingos nustatytos padidėjusio jautrumo šviesai rizikos, įspėjimas, kad reikia saugotis UV spindulių, kaip įprastinė rizikos mažinimo priemonė buvo įtrauktas į preparato informacinius dokumentus.

Be to, siekiant, kad preparato informaciniai dokumentai atitiktų preparato charakteristikų santraukos gaires ir sveikatos priežiūros specialistams būtų lengviau rasti tinkamą informaciją, preparato informaciniai dokumentai buvo atnaujinti informacija, jog neįtikėtina, kad gydymas darytų poveikį gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus.

Galiausiai, remiantis literatūros apžvalga, buvo nutarta, kad normali odas taip pat būna paveikta 5-fluoruracilo, tačiau 5-fluorouracilio poveikis normalioms ląstelėms būna mažesnis, nei navikinėms ląstelėms ir ikivėžinių odos pažeidimų paveiktoms ląstelėms. Ši informacija buvo patikslinta preparato informaciniuose dokumentuose.

Todėl, atsižvelgiant į turimus duomenis apie 5-fluoruracilą (vartojamą ant odos), PRAC nusprendė, kad būtina pakeisti vaistinių preparatų, kurių sudėtyje yra 5-fluoruracilo (vartojamo ant odos), informacinius dokumentus.

Žmonėms skirtų vaistinių preparatų savitarpio pripažinimo ir decentralizuotos procedūrų koordinavimo grupė [*CMD(h)*] pritaria PRAC pateiktoms mokslinėms išvadoms.

Priežastys, dėl kurių rekomenduojama keisti registracijos pažymėjimų sąlygas

Remdamasi mokslinėmis išvadomis dėl 5-fluoruracilo (vartojamo ant odos), *CMD(h)* laikosi nuomonės, kad vaistinių preparatų, kurių sudėtyje yra veikliosios medžiagos 5-fluoruracilo (vartojamo ant odos), naudos ir rizikos santykis yra palankus su sąlyga, kad bus įgyvendinti vaistinio preparato informacinių dokumentų pakeitimai.

CMD(h) nariai sutaria, kad vaistinių preparatų, kurie buvo vertinami šios bendros PASP vertinimo procedūros metu, registracijos pažymėjimų sąlygas reikia keisti. Kadangi šiuo metu ES yra registruota daugiau vaistinių preparatų, kurių sudėtyje yra 5-fluoruracilo (vartojamo ant odos), arba ateityje ES bus prašoma registruoti tokių vaistinių preparatų, *CMD(h)* rekomenduoja atitinkamai pakeisti tokių vaistinių preparatų registracijos pažymėjimų sąlygas.

II priedas

Pagal nacionalinę procedūrą registruotų vaistinių preparatų informacinių dokumentų pakeitimai

Pakeitimai, kuriuos reikia įtraukti į atitinkamus preparato charakteristikų santraukos skyrius

- 4.4 skyrius

Turi būti įrašyti toliau nurodytas įspėjimas:

-Turi būti vengiama buvimo UV spinduliuose (pvz., natūralioje saulės šviesoje, soliariume).

-Sandarinamasis tvarstis gali padidinti uždegimines odos reakcijas.

- 4.7 skyrius

Turi būti įrašytas toliau nurodytas įspėjimas:

Neitikėtina, kad gydymas darytu įtaką Jūsų gebėjimui vairuoti ar valdyti mechanizmus, jei bus laikomasi dozavimo instrukcijų. Nežinoma.

- 4.8 skyrius

Toliau išvardytos nepageidaujamos reakcijos turi būti įrašytos skyrelyje prie organų sistemų klasės (OSK) „Nervų sistemos sutrikimai“ ir pažymėta, kad „dažnis nežinomas“:

- **Galvos skausmas, galvos svaigimas**

Toliau išvardytos nepageidaujamos reakcijos turi būti įrašytos skyrelyje prie organų sistemų klasės (OSK) „Virškinimo trakto sutrikimai“ ir pažymėta, kad „dažnis nežinomas“:

- **Pykinimas**

- 5.1 skyrius

Skyrius buvo reformuluotas, kaip nurodyta toliau:

Efudix yra tepamas citostatinis preparatas, kuris daro palankų gydomąjį poveikį navikiniams ir ikivėžiniams odos pažeidimams, o poveikis normalioms ląstelėms būna mažesnis. ~~nepažeidžiant~~

Pakeitimai, kuriuos reikia įtraukti į atitinkamus pakuotės lapelio skyrius

Skyrius buvo pakeistas, kaip nurodyta toliau:

- 2 skyrius: Įspėjimai ir atsargumo priemonės

-Turi būti bengiama buvimo UV spinduliuose (pvz., natūralioje saulės šviesoje, soliariume).

-Sandarinamieji aprišalai artvarščiai gali didinti uždegimines odos reakcijas.

-Neitikėtina, kad gydymas darytu įtaką Jūsų gebėjimui vairuoti ar valdyti mechanizmus.

- 4 skyrius: Galimas šalutinis poveikis

Dažnis nežinomas: galvos skausmas, galvos svaigimas, pykinimas

III priedas

Šio sutarimo įgyvendinimo tvarkaraštis

Sutarimo įgyvendinimo tvarkaraštis

Sutarimo priėmimas <i>CMD(h)</i> :	2015 m. rugsėjo mėn. <i>CMD(h)</i> posėdis
Sutarimo priedų vertimų perdavimas nacionalinėms kompetentingoms institucijoms:	2015-11-07
Sutarimo įgyvendinimas valstybėse narėse (registruotojas pateikia paraišką keisti registracijos pažymėjimo sąlygas):	2016-01-06

I pielikums

Zinātniskie secinājumi un reģistrācijas nosacījumu izmaiņu pamatojums

Zinātniskie secinājumi

Ņemot vērā Farmakovigilances riska vērtēšanas komitejas (*Pharmacovigilance Risk Assessment Committee – PRAC*) novērtējuma ziņojumu par 5-fluoruracila (ārīgai lietošanai) periodiski atjaunojamiem drošuma ziņojumiem (PADZ), zinātniskie secinājumi ir šādi.

5-fluoruracila (ārīgai lietošanai) pēc-reģistrācijas perioda atskaites periodā kopumā ziņots par 23 nelabuma, 20 reiboņa un 19 galvassāpju gadījumiem, ieskaitot smagus gadījumus. Pamatojoties uz šiem datiem, produkta informācijā blakusparādību uzskaitījumam tika pievienota informācija par sekojošām blakusparādībām - nelabumu, reiboni un galvassāpēm, kuru sastopamības biežums nav zināms.

Turklāt, kā rutīnas risku mazinošs pasākums, lai mazinātu būtisku identificēto fotosensitivitātes reakciju risku, tika pievienots brīdinājums par nepieciešamību izvairīties no UV starojuma ietekmes.

Sekojoši, lai būtu saskaņā ar vadlīnijām par zāļu aprakstu un nodrošinātu veselības aprūpes speciālistus ar atbilstošu informāciju, tika atjaunota produkta informācija ar norādi, ka ir maz ticams, ka ārstēšanai varētu būt jebkāda ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekli vai apkalpot iekārtas.

Noslēgumā, pamatojoties uz literatūras pārskatu, tika secināts, ka 5-fluoruracils ietekmē arī normālu ādu, tomēr tam ir mazāka ietekme uz normālām šūnām nekā uz neoplastiskiem un pre-neoplastiskiem ādas bojājumiem. Šī informācija tika izskaidrota produkta informācijā.

Tādēļ, ņemot vērā pieejamos datus attiecībā uz 5-fluoruracilu (ārīgai lietošanai), *PRAC* nolēma, ka šo izmaiņu ieviešana 5-fluoruracilu (ārīgai lietošanai) saturošu zāļu produkta informācijā ir pamatota.

Humāno zāļu savstarpējās atzīšanas un decentralizēto procedūru koordinācijas grupa (*Coordination Group for Mutual Recognition and Decentralised Procedures-Human – CMDh*) piekrīt *PRAC* sagatavotajiem zinātniskajiem secinājumiem.

Ieteikto reģistrācijas nosacījumu izmaiņu pamatojums

Pamatojoties uz zinātniskajiem secinājumiem par 5-fluoruracilu, *CMDh* uzskata, ka ieguvumu un riska līdzsvars zālēm, kas satur aktīvo vielu 5-fluoruracilu (ārīgai lietošanai), ir labvēlīgs, ja tiek veiktas ieteiktās izmaiņas zāļu informācijā.

CMDh ir vienojusies par nostāju, ka šī PADZ vienotā novērtējuma ietvaros ir jāmaina zāļu reģistrācijas nosacījumi. Tā kā ES pašlaik ir reģistrētas arī citas zāles, kas satur 5-fluoruracilu (ārīgai lietošanai), vai tādas tiks reģistrētas nākotnē, *CMDh* iesaka attiecīgi mainīt arī šo zāļu reģistrācijas nosacījumus.

II pielikums

Grozījumi nacionāli reģistrēto zāļu informācijā

Grozījumi, kuri jāiekļauj atbilstošos zāļu apraksta apakšpunktos

4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Jāpievieno sekojoši brīdinājumi:

- Jāizvairās no UV-starojuma ietekmes (piemēram, dabīgā saules gaisma, solārijs).

- Ciešs apģērbs var pastiprināt ādas iekaisuma reakcijas.

4.7. Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

Jāpievieno sekojošs brīdinājums:

Maz ticams, ka ārstēšanai varētu būt jebkāda ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus vai apkalpot mehānismus, ja zāles tiek lietotas atbilstoši norādītajām devām. ~~Nekas nav zināms.~~

4.8. Nevēlamās blakusparādības

Sekojošām blakusparādībām jābūt uzskaitītām sadaļā *Nervu sistēmas traucējumi*, sastopamības biežums "nav zināms":

- Galvassāpes, reibonis

Sekojoša blakusparādība jāpievieno sadaļā *Kuņģa –zarnu trakta darbības traucējumi*, sastopamības biežums "nav zināms":

- Nelabums

5.1. Farmakodinamiskās īpašības

Apakšpunkta teksts jāpārfrāzē sekojoši:

Efudix ir arīgi lietojams citostātisks līdzeklis ar labvēlīgu ietekmi uz neoplastiskiem un pre-neoplastiskiem ādas bojājumiem nesabojājot normālai ādai, **un ar vienlaicīgi mazāku ietekmi uz normālām šūnām.**

Grozījumi, kuri jāiekļauj atbilstošajos lietošanas instrukcijas punktos

Punkti jāpapildina sekojoši:

2. punkts: Brīdinājumi un piesardzība lietošanā

- Jāizvairās no UV-starojuma ietekmes (piemēram, dabīgā saules gaisma, solārijs).

- Slēdzoši pārsēji vai apģērbs var pastiprināt ādas iekaisuma reakcijas.

- Maz ticams, ka ārstēšana jebkādā veidā varētu ietekmēt spēju vadīt transportlīdzekļus vai apkalpot mehānismus.

4. punkts: **Iespējamās blakusparādības**

Sastopamības biežums "nav zināms": galvassāpes, reibonis, nelabums

III

Šis nostājas ieviešanas grafiks

Vienošanās ieviešanas grafiks

<i>CMDh</i> vienošanās pieņemšana	2015. gada septembra <i>CMDh</i> sanāksme
Vienošanās pielikumu tulkojumu nosūtīšana valstu kompetentajām iestādēm	07/11/2015
Vienošanās ieviešana, kuru veic dalībvalstis (reģistrācijas apliecības īpašnieks iesniedz izmaiņu pieteikumu)	06/01/2016

Anness I

Konklużjonijiet xjentifiċi u raġunijiet għal varjazzjoni għat-termini tal-awtorizzazzjonijiet għat-tqegħid fis-suq

Konklużjonijiet xjentifiċi

Meta jiġi kkunsidrat ir-Rapport ta' Valutazzjoni tal-PRAC dwar il-PSURs għal 5 fluorouracil (applikazzjoni topika), il-konklużjonijiet xjentifiċi huma kif ġej:

Fil-perjodu ta' rappurtar ġew irrappurtati total ta' 23 każ ta' dardir, 20 każ ta' sturdament u 19-il każ ta' uġiġħ ta' ras, inkluż każijiet serji, minn dejta ta' wara t-tqegħid fis-suq għal 5 fluorouracil (applikazzjoni topika). Abbażi ta' din id-dejta dardir, sturdament u uġiġħ ta' ras ġew miżjuda bħala reazzjonijiet avversi tal-mediċina bi frekwenza mhux magħrufa fl-informazzjoni tal-prodott.

Barra minn hekk, sabiex jiġi evitat ir-riskju identifikat importanti ta' fotosensittività, twissija dwar il-ħtieġa biex jiġi evitat esponiment għal radjazzjoni UV ġiet miżjuda fl-informazzjoni tal-prodott bħala miżura ta' tnaqqis tar-riskju ta' rutina.

Barra dan, biex tkun konformi mal-Linji Gwida dwar is-Sommarju tal-Karatteristiċi tal-Prodott u biex il-professjonisti fil-kura tas-saħħa biex isibu l-informazzjoni xierqa b'mod aktar faċli, l-informazzjoni tal-prodott ġiet aġġornata biex jiġi indikat li mhux probabbli li t-trattament se jkollu xi effett fuq il-ħila biex issuq u tħaddem magni.

Fl-aħħarnett, abbażi ta' analiżi tal-letteratura ġie konkluż li ġilda normali hija affettwata wkoll minn 5 fluorouracil, madankollu 5 fluorouracil għandu inqas effett fuq ċelluli normali milli fuq leżjonijiet tal-ġilda neoplastiċi u pre-neoplastiċi. Din l-informazzjoni ġiet iċċarata fl-informazzjoni tal-prodott.

Għalhekk, fid-dawl tad-dejta disponibbli dwar 5 fluorouracil (applikazzjoni topika), il-PRAC ikkunsidra li bidliet fl-informazzjoni tal-prodott ta' prodotti mediċinali li fihom 5-fluorouracil (applikazzjoni topika), kienu ġġustifikati.

Is-CMDh jaqbel mal-konklużjonijiet xjentifiċi magħmula mill-PRAC.

Raġunijiet li jirrakkomandaw il-varjazzjoni għat-termini tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqegħid fis-Suq

Abbażi ta' konklużjonijiet xjentifiċi għal 5 fluorouracil (applikazzjoni topika) is-CHMP huwa tal-opinjoni li l-bilanċ bejn benefiċċju u riskju tal-prodotti mediċinali li fihom is-sustanza attiva 5 fluorouracil (applikazzjoni topika) huwa favorevoli soġġett għall-bidliet proposti fl-informazzjoni tal-prodott.

Is-CMDh wasal għad-deċiżjoni li l-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq tal-prodotti taht is-skop ta' applikazzjoni ta' din il-valutazzjoni waħdanija tal-PSUR għandha tiġi varjata. Sa fejn il-prodotti mediċinali addizzjonali li fihom 5 fluorouracil (applikazzjoni topika), huma awtorizzati attwalment fl-UE jew huma soġġetti għal proċeduri ta' awtorizzazzjoni futuri fl-UE, is-CMDh jirrakkomanda li awtorizzazzjonijiet għat-tqegħid fis-suq bħal dawn jiġu varjati kif xieraq.

Anness II

Emendi għall-informazzjoni dwar il-prodott tal-prodotti mediċinali awtorizzati fuq livell nazzjonali

Emendi li għandhom ikunu inklużi fis-sezzjonijiet rilevanti tas-Sommarju tal-Karatteristiċi tal-Prodott

- Sezzjoni 4.4

Twissijiet għandhom jiġu miżjuda kif ġej:

-Esponiment għal radjazzjoni UV (eż. dawl tax-xemx naturali, salun biex wieħed jismar) għandu jiġi evitat.

-Garża okklussiva tista' żżid ir-reazzjonijiet infjammatorji tal-ġilda.

- Sezzjoni 4.7

Għandha tiġi miżjuda t-twissija li ġejja:

Mhux probabbli li t-trattament se jkollu xi effett fuq il-ħila biex issuq u tħaddem magni meta jintuża skont l-istruzzjonijiet ta' dożaġġ. ~~Xejn magħrufa.~~

- Sezzjoni 4.8

Ir-reazzjoni avversa li ġejja għandha tiżdied taħt l-SOC Disturbi fis-sistema nervuża bi frekwenza mhux magħrufa:

- Uġiġħ ta' ras, sturdament

Ir-reazzjoni avversa li ġejja għandha tiżdied taħt l-SOC Disturbi Gastrointestinali bi frekwenza mhux magħrufa:

- Dardir

- Sezzjoni 5.1

Is-sezzjoni ġiet miktuba mill-ġdid kif ġej:

Efudix huwa preparazzjoni ċitostatika topika li jeżerċita effett terapewtiku ta' benefiċċju fuq leżjonijiet tal-ġilda neoplastiċi u pre-neoplastiċi ~~mingħajr ma jagħmel ħsara lill-ġilda normali~~ **filwaqt li għandu effett iżgħar fuq ċelluli normali.**

Emendi li għandhom jiġu inklużi fis-sezzjonijiet rilevanti tal-Fuljett ta' Tagħrif

Sezzjonijiet ġew emendati kif ġej:

- Sezzjoni 2: Twissijiet u prekawzjonijiet

-Esponiment għal radjazzjoni UV (eż. dawl tax-xemx naturali, salun biex wieħed jismar) għandu jiġi evitat.

-Faxex jew gareż okklussivi jistgħu iżidu ir-reazzjonijiet infjammatorji tal-ġilda.

-Mhux probabbli li t-trattament se jkollu xi effett fuq il-ħila tiegħek biex issuq u tħaddem magni.

- Sezzjoni 4: Effetti sekondarji possibli

Frekwenza mhux magħrufa: uġiġh ta' ras, sturdament, dardir

Anness III

Skeda ta' zmien għall-implimentazzjoni ta' din il-pożizzjoni

Skeda ta' żmien għall-implimentazzjoni tal-ftehim

Adozzjoni tal-ftehim tas-CMDh:	Laqgħa tas-CMDh ta' Settembru 2015
Trażmissjoni lill-Awtoritajiet Nazzjonali Kompetenti tat-traduzzjonijiet tal-annessi għall-ftehim:	7 ta' Novembru 2015
Implimentazzjoni tal-ftehim mill-Istati Membri (sottomissjoni tal-varjazzjoni mid-Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqegħid fis-Suq):	6 ta' Jannar 2016

Bijlage I

Wetenschappelijke conclusies en redenen voor de wijziging van de voorwaarden van de vergunningen voor het in de handel brengen

Wetenschappelijke conclusies

Rekening houdend met het beoordelingsrapport van het Risicobeoordelingscomité voor geneesmiddelenbewaking (PRAC) over de periodieke veiligheidsupdates (PSUR's) voor 5-fluoro-uracil (topische toepassing), heeft de CMD(h) de volgende wetenschappelijke conclusies getrokken:

In de verslagperiode is een totaal van 23 gevallen van misselijkheid, 20 gevallen van duizeligheid en 19 gevallen van hoofdpijn, waaronder ernstige gevallen, gemeld uit post-marketing gegevens voor 5-fluoro-uracil (topische toepassing). Op basis van deze gegevens zijn misselijkheid, duizeligheid en hoofdpijn toegevoegd als bijwerkingen met niet bekende frequentie in de productinformatie.

Teneinde de belangrijkste geïdentificeerde risico van lichtgevoeligheid te voorkomen, is bovendien een waarschuwing over de noodzaak om blootstelling aan UV-straling te vermijden toegevoegd aan de productinformatie als routinematige risico beperkende maatregel.

In overeenstemming met de Richtlijn voor de Samenvatting van de Productkenmerken en om het beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg te vergemakkelijken om de juiste informatie te vinden, is verder de productinformatie bijgewerkt om aan te geven dat het onwaarschijnlijk is dat de behandeling een effect zal hebben op de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen.

Tenslotte, gebaseerd op een literatuuroverzicht is geconcludeerd dat normale huid ook wordt aangetast door 5-fluoro-uracil, maar dat 5-fluoro-uracil minder effect heeft op normale cellen dan op neoplastische en pre-neoplastische huidlaesies. Deze informatie is verduidelijkt in de productinformatie.

Daarom is, in het licht van de beschikbare gegevens met betrekking tot 5-fluoro-uracil (topische toepassing), de PRAC van mening dat wijzigingen in de productinformatie van geneesmiddelen die 5-fluoro-uracil (topische toepassing) bevatten, gerechtvaardigd waren.

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

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

Op basis van de wetenschappelijke conclusies voor 5-fluoro-uracil (topische toepassing) is de CMD(h) van mening dat de verhouding tussen voordelen en risico's van geneesmiddelen die de werkzame stof 5-fluoro-uracil (topische toepassing) bevatten gunstig is op voorwaarde dat de voorgestelde wijzigingen in de productinformatie worden aangebracht.

De CMD(h) is van mening dat de vergunningen voor het in de handel brengen van producten die binnen het toepassingsgebied van deze enkelvoudige PSUR-beoordeling vallen, dienen te worden gewijzigd. Voor zover bijkomende geneesmiddelen die 5-fluoro-uracil (topische toepassing) bevatten op dit moment in de EU zijn goedgekeurd of aan toekomstige goedkeuringsprocedures in de EU onderhevig zijn, adviseert de CMD(h) de betreffende vergunningen voor het in de handel brengen dienovereenkomstig 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 Samenvatting van de productkenmerken

- Rubriek 4.4

Waarschuwingen dienen als volgt te worden opgenomen:

- Blootstelling aan UV-straling (bijv. natuurlijk zonlicht, zonnestudio) moet worden vermeden.
- Afsluitend verband kan ontstekingsreacties van de huid doen toenemen.

- Rubriek 4.7

De volgende waarschuwing is toegevoegd:

Het in niet waarschijnlijk dat de behandeling een effect heeft op de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen. Geen bekend-

- Rubriek 4.8

De volgende bijwerking moet worden toegevoegd onder de SOC Zenuwstelselaandoeningen met een frequentie niet bekend:

- Hoofdpijn, duizeligheid

De volgende bijwerking moet worden toegevoegd onder de SOC Maagdarmstelselaandoeningen met een frequentie niet bekend:

- Misselijkheid

- Rubriek 5.1

De rubriek is als volgt herschreven:

Efudix is een topisch cytostaticum dat een gunstig therapeutisch effect heeft op pre-neoplastische en neoplastische huidlaesies ~~zonder beschadiging van de normale huid~~ **terwijl het minder effect heeft op normale cellen.**

Wijzigingen die opgenomen dienen te worden in de relevante rubrieken van de bijsluiter

Hoofdstukken moeten als volgt worden aangepast:

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

- Blootstelling aan UV-straling (bijv. natuurlijk zonlicht, zonnestudio) moet worden vermeden.
- Afsluitend verband kan ontstekingsreacties van de huid doen toenemen.
- Het in niet waarschijnlijk dat de behandeling een effect heeft op de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen.

- Hoofdstuk 4: Bijwerkingen

Frequentie niet bekend: hoofdpijn, duizeligheid, misselijkheid

Bijlage III

Tijdschema voor de tenuitvoerlegging van deze aanbeveling

Tijdschema voor de tenuitvoerlegging van de overeenkomst

Vaststelling van de CMD(h) -overeenkomst:	September 2015, bijeenkomst van de CMD(h)
Overdracht van de vertalingen van de bijlagen bij de overeenkomst aan de nationale bevoegde instanties:	07/11/2015
Tenuitvoerlegging van de overeenkomst door de lidstaten (indiening van de wijziging door de houder van de vergunning voor het in de handel brengen):	06/01/2016

Vedlegg I

Vitenskapelige konklusjoner og grunnlag for endring i vilkårene for markedsføringstillatelsen

Vitenskapelige konklusjoner

Basert på evalueringsrapporten fra PRAC vedrørende de periodiske sikkerhetsoppdateringsrapportene (PSUR) for 5-fluorouracil (topikal anvendelse) er de vitenskapelige konklusjonene som følger:

I alt 23 tilfeller av kvalme, 20 tilfeller av svimmelhet og 19 tilfeller av hodepine, inkludert alvorlige tilfeller, er rapportert post-marketing for 5-fluorouracil (topikal anvendelse) i rapporteringsperioden. Basert på disse data er kvalme, svimmelhet og hodepine lagt til som bivirkninger med ukjent frekvens i produktinformasjonen.

Dessuten er en advarsel om nødvendigheten av å unngå å bli utsatt for UV-stråler tilføyet til produktinformasjonen som en rutinemessig risikominimering for å forhindre den alvorlige identifiserte risiko for fotosensitivitet.

Videre er produktinformasjonen blitt oppdatert for å indikere at det er usannsynlig at behandlingen vil påvirke evnen til å kjøre bil eller bruke maskiner, for å bringe det i overensstemmelse med veiledningen vedrørende produkttekster og for å hjelpe leger og annet helsepersonell med å finne korrekt informasjon.

Til slutt kan det på bakgrunn av en litteraturgjennomgang konkluderes at normal hud også påvirkes av 5-fluorouracil, selv om 5-fluorouracil har mindre virkning på normale celler i forhold til neoplastiske og pre-neoplastiske lesjoner. Denne informasjonen utdypes i produktinformasjonen.

Derfor har PRAC - i lys av tilgjengelige data vedrørende 5-fluorouracil (topikal anvendelse) - bestemt at endringer av produktinformasjonen for legemidler som inneholder 5-fluorouracil (topikal anvendelse), er underbygget.

CMDh støtter PRACs vitenskapelige konklusjoner.

Grunnlag for å anbefale endring i vilkårene for markedsføringstillatelse(n)

Basert på de vitenskapelige konklusjonene for 5-fluorouracil (topikal anvendelse) mener CMDh at nytte-/ risikoforholdet for legemidler som inneholder virkestoffet 5-fluorouracil (topikal anvendelse) er positivt, under forutsetning av de foreslåtte endringene i produktinformasjonen.

CMDh er kommet til at markedsføringstillatelse(n) for legemidler som omfattes av denne PSUR-en, skal endres. I den grad andre legemidler som inneholder 5-fluorouracil (topikal anvendelse) er godkjent i EU/EØS, eller vil bli godkjent i fremtidige godkjeningsprosedyrer i EU/EØS, anbefaler CMDh at de aktuelle markedsføringstillatelsene endres tilsvarende.

Vedlegg II

**Endringer i produktinformasjonen for nasjonalt godkjent(e)
legemiddel(legemidler)**

Endringer som skal tas inn i de aktuelle avsnittene i preparatomtalen

- Avsnitt 4.4

Advarsler skal tilføyes, som følger:

-Utsettelse for UV-stråler (f.eks. naturlig sollys og solarium) bør unngås.

-Okklusive forbindinger kan øke risikoen for inflammasjon i huden.

- Avsnitt 4.7

Følgende advarsel er tilføyet:

Det er usannsynlig at behandlingen vil påvirke evnen til å kjøre bil og betjene maskiner, når doseringen følges. Ingen merking-

- Avsnitt 4.8

Følgende bivirkninger skal tilføyes under systemorganklasse "Nevrologiske sykdommer" med frekvens ikke kjent:

- Hodepine, svimmelhet

Følgende bivirkninger skal tilføyes under systemorganklasse "Gastrointestinale sykdommer" med frekvens ikke kjent:

- Kvalme

- Avsnitt 5.1

Avsnittet er omskrevet som følger:

Efudix er et cytostatisk preparat til topikal anvendelse som utviser fordelaktig terapeutisk virkning på neoplastiske og pre-neoplastiske hudlesjoner uten å skade normal hud **samtidig med at det er mindre virkning på normale celler.**

Endringer som skal tas inn i de aktuelle avsnittene i pakningsvedlegget

Avsnitt er endret som følger:

- Avsnitt 2: Advarsler og forsiktighetsregler

-Unngå å utsette deg for UV-stråler (f.eks. naturlig sollys og solarium).

-Tettsittende forbindinger eller bandasjer kan øke risikoen for betennelse i huden.

-Det er usannsynlig at behandlingen vil påvirke evnen til å kjøre bil og betjene maskiner.

- Avsnitt 4: Bivirkninger

Frekvens ikke kjent: hodepine, svimmelhet, kvalme

Vedlegg III

Tidsplan for gjennomføring av dette vedtaket

Tidsplan for gjennomføring av vedtaket

Godkjenning av CMDh-vedtak:	CMDh møte september 2015
Oversettelsene av vedleggene til vedtaket oversendes til nasjonalemyndigheter:	07/11/2015
Medlemsstatene implementerer vedtaket (MT-innehaver sender inn endringssøknad):	06/01/2016

Aneks I

Wnioski naukowe i podstawy zmiany warunków pozwoleń na dopuszczenie do obrotu

Wnioski naukowe

Biorąc pod uwagę raport oceniający PRAC dotyczący raportów PSUR dla 5 fluorouracylu (do stosowania miejscowego), wnioski naukowe są następujące:

po wprowadzeniu 5-fluorouracylu (do stosowania miejscowego) do obrotu, w okresie obejmującym raporty, zgłoszono ogółem wystąpienie 23 przypadków nudności, 20 przypadków zawrotów głowy oraz 19 przypadków bólu głowy, w tym przypadki ciężkie. Na podstawie tych danych do wykazu niepożądanych działań o nieznanym częstości występowania zamieszczonych w drukach informacyjnych dodano nudności, zawroty głowy i ból głowy.

Ponadto w celu zapobieżenia wystąpieniu ważnego, zidentyfikowanego ryzyka dotyczącego nadwrażliwości na światło, w ramach rutynowych działań ograniczających to ryzyko, zawarto w drukach informacyjnych ostrzeżenie o konieczności unikania ekspozycji na promieniowanie UV.

Będąc w zgodności z zaleceniami dotyczącymi Charakterystyki Produktu Leczniczego oraz w celu ułatwienia pracownikom ochrony zdrowia znalezienia odpowiednich informacji, uaktualniono druki informacyjne wskazując, że jest mało prawdopodobne aby leczenie produktem wpływało na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

Na podstawie danych pochodzących z przeglądu piśmiennictwa stwierdzono, że również zdrowa skóra podlega wpływowi 5-fluorouracylu, jednakże 5-fluorouracyl wywiera mniejszy wpływ na prawidłowe komórki w porównaniu ze skórnymi zmianami nowotworowymi lub przednowotworowymi. Informacje te zostały wyjaśnione w drukach informacyjnych.

W związku z tym, w kontekście dostępnych danych dotyczących 5-fluorouracylu (do stosowania miejscowego), PRAC uznał, że zmiany w drukach informacyjnych produktów leczniczych zawierających 5-fluorouracyl (do stosowania miejscowego) były uzasadnione.

CMDh zgodziła się z wnioskami naukowymi PRAC.

Podstawy do zalecenia zmiany warunków pozwoleń na dopuszczenie do obrotu

Na podstawie wniosków naukowych dotyczących 5 fluorouracylu (do stosowania miejscowego) CMDh jest zdania, że stosunek korzyści do ryzyka stosowania produktów leczniczych zawierających substancję czynną 5 fluorouracyl (do stosowania miejscowego) jest korzystny pod warunkiem wprowadzenia proponowanych zmian do druków informacyjnych.

CMDh przyjęła stanowisko, że pozwolenie na dopuszczenie do obrotu dla produktów objętych oceną niniejszego raportu PSUR powinno zostać zmienione. Zależnie od tego, czy dodatkowe produkty lecznicze zawierające 5 fluorouracyl (do stosowania miejscowego) są obecnie dopuszczone do obrotu w UE, czy są przedmiotem przyszłych procedur wydania pozwoleń na dopuszczenie do obrotu w UE, CMDh zaleca ich odpowiednią zmianę.

Aneks II

Zmiany w drukach informacyjnych produktów leczniczych dopuszczonych do obrotu w drodze procedur narodowych

Zmiany, które zostaną wprowadzone w odpowiednich punktach Charakterystyki Produktu Leczniczego

- Punkt 4.4

Należy dodać następujące ostrzeżenia:

-Należy unikać ekspozycji na promieniowanie UV (np. naturalne światło słoneczne, solarium).

-Opatrunek okluzyjny może nasilać reakcje zapalne skóry.

- Punkt 4.7

Dodano następujące ostrzeżenie:

Podczas stosowania zgodnie z zaleceniami dotyczącymi dawkowania jest mało prawdopodobne aby leczenie miało jakikolwiek wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Nie są znane.

- Punkt 4.8

W sekcji Zaburzenia układu nerwowego wg. klasyfikacji SOC należy dodać następujące działania niepożądane z nieznaną częstością występowania:

- Ból głowy, zawroty głowy

W sekcji Zaburzenia żołądka i jelit wg. klasyfikacji SOC należy dodać następujące działanie niepożądane z nieznaną częstością występowania:

- Nudności

- Punkt 5.1

Punkt przeformułowano w następujący sposób:

Efudix jest lekiem cytostatycznym przeznaczonym do stosowania miejscowego, który wywiera korzystne działanie lecznicze na nowotworowe i przednowotworowe zmiany skórne ~~nie powodując~~ uszkodzeń zdrowej skóry **podczas gdy jego wpływ na prawidłowe komórki jest mniejszy.**

Zmiany, które zostaną wprowadzone w odpowiednich punktach Ulotki dla pacjenta

Punkty zostały zmienione następująco:

- Punkt 2: Ostrzeżenia i środki ostrożności

-Należy unikać ekspozycji na promieniowanie UV (np. naturalne światło słoneczne, solarium).

-Zakrywanie bandażami lub opatrunkami może nasilać reakcje zapalne skóry.

-Jest mało prawdopodobne aby leczenie miało jakikolwiek wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

- Punkt 4: Możliwe działania niepożądane

Częstość nieznana: ból głowy, zawroty głowy, nudności

Aneks III

Terminarz wdrażania niniejszego stanowiska

Terminarz wdrażania postanowienia

Przyjęcie postanowienia przez CMDh:	posiedzenie CMDh we wrześniu 2015
Przekazanie tłumaczeń aneksów do postanowienia właściwym organom narodowym:	7 listopad 2015
Wprowadzenie postanowienia w życie przez państwa członkowskie (przedłożenie zmiany przez podmiot odpowiedzialny):	6 styczeń 2016

Anexo I

Conclusões científicas e fundamentos para a alteração dos termos das autorizações de introdução no mercado

Conclusões científicas

Tendo em conta o relatório de avaliação do PRAC sobre o RPS para o 5 fluorouracilo (aplicação tópica), as conclusões científicas são as seguintes:

Dos dados de pós comercialização para o 5 fluorouracilo (aplicação tópica) no período de notificação, foram notificados um total de 23 casos de náuseas, 20 casos de tonturas e 19 casos de cefaleias, incluindo casos graves.

Adicionalmente, a fim de prevenir o importante risco de fotossensibilidade identificado, foi adicionada uma advertência sobre a necessidade de evitar a exposição à radiação UV ao folheto informativo como medida de rotina de minimização de risco.

Além disso, para estar de acordo com a Recomendação do Resumo das Características do Medicamento e para facilitar o acesso dos profissionais de saúde à informação correta, o folheto informativo foi atualizado de forma a indicar que é improvável que o tratamento tenha qualquer efeito na capacidade de conduzir e utilizar máquinas.

Finalmente, com base na revisão bibliográfica, concluiu-se que a pele normal também é afetada pelo 5 fluorouracilo, contudo o 5 fluorouracilo tem menos efeito nas células normais do que nas lesões cutâneas neoplásicas ou pré-neoplásicas. Esta informação foi clarificada no folheto informativo.

Portanto, à luz dos dados disponíveis relativos ao 5 fluorouracilo (aplicação tópica), o PRAC considerou que estas alterações ao folheto informativo dos medicamentos que contêm 5 fluorouracilo (aplicação tópica) estavam garantidas.

O CMDh concorda com as conclusões científicas do PRAC:

Fundamentos da recomendação dos termos da Autorização de Introdução no Mercado

Com base nas conclusões científicas para o 5 fluorouracilo (aplicação tópica) o CMDh é de opinião que a relação benefício-risco dos medicamentos contendo a substância ativa 5 fluorouracilo (aplicação tópica) é favorável se sujeita às alterações propostas ao folheto informativo.

O CMDh considera que as autorizações de introdução no mercado no âmbito desta avaliação simples do RPS devem ser alteradas. Uma vez que estão atualmente autorizados na EU medicamentos adicionais contendo 5 fluorouracilo (aplicação tópica) ou serão objeto de autorização no futuro, o CMDh recomenda que estas autorizações de introdução sejam alteradas em conformidade.

Anexo II

Alterações ao folheto informativo de medicamentos autorizados a nível nacional

Alterações a incluir nas secções relevantes do Resumo das Características do Medicamentos

- Secção 4.4

Devem ser adicionadas advertências da forma seguinte:

-A exposição à radiação-UV (Ex: exposição natural ao sol, solários) deve ser evitada.

- Os pensos oclusivos podem aumentar as reações inflamatórias da pele.

- Secção 4.7

Foi adicionada a seguinte advertência:

Não é de esperar que o tratamento tenha qualquer efeito na capacidade de conduzir e utilizar máquinas quando utilizado de acordo com as instruções posológicas.

~~Nenhuma conhecida.~~

- Secção 4.8

Deve ser adicionada a seguinte reação adversa em Afeções no sistema nervoso com uma frequência desconhecida:

- Cefaleias, tonturas

Deve ser adicionada a seguinte reação adversa em Afeções gastrointestinais com uma frequência desconhecida:

- Náuseas

- Secção 5.1

A secção foi reescrita da forma seguinte:

Efudix é uma preparação citostática tópica que exerce um efeito terapêutico benéfico nas lesões cutâneas neoplásicas e pré-neoplásicas ~~sem afetar a pele normal~~, **apresentando menos efeito nas células normais.**

Alterações a incluir nas secções relevantes do Folheto informativo

As secções foram alteradas da forma seguinte:

- Secção 2: Advertências e precauções

-A exposição à radiação-UV (Ex: exposição natural ao sol, solários) deve ser evitada.

- Os pensos oclusivos podem aumentar as reações inflamatórias da pele.

- Não é de esperar que o tratamento tenha qualquer efeito na capacidade de conduzir e utilizar máquinas quando utilizado de acordo com as instruções posológicas.

- Secção 4: Possíveis efeitos secundários

Frequencia desconhecida: cefaleias, tonturas, náuseas

Anexo III

Calendário para implementação destas alterações

Calendário para implementação do acordado

Adoção do acordo com o CMDh:	Setembro 2015 reunião do CMDh
Transmissão às Autoridades Competentes Nacionais das traduções dos anexos ao acordo:	7 de Novembro 2015
Implementação do acordo pelos Estados Membros (submissão da alteração pelo Titular da Autorização de Introdução no Mercado):	6 de Janeiro 2016

Anexa I

Concluzii științifice și motive pentru modificarea condițiilor autorizațiilor de punere pe piață

Concluzii științifice

Având în vedere raportul de evaluare al PRAC privind Rapoartele periodice actualizate privind siguranța (RPAS) pentru 5 fluorouracil (aplicare topică), concluziile științifice sunt următoarele:

Un total de 23 de cazuri de greață, 20 de cazuri de amețeală și 19 de cazuri de dureri de cap, inclusiv cazuri grave, au fost raportate din datele după punerea pe piață pentru 5 fluorouracil (aplicare topică), în perioada de raportare. Pe baza acestor date greața, amețelile și durerile de cap au fost adăugate ca reacții adverse cu frecvență necunoscută în informațiile despre produs.

În plus, în scopul de a preveni importanța riscului identificat de fotosensibilitate, a fost adăugat la informațiile despre produs, un avertisment cu privire la necesitatea de a evita expunerea la radiațiile UV, ca măsură de reducere la minimum a riscului de rutină.

În plus, pentru a fi în conformitate cu Ghidul privind Rezumatul Caracteristicilor Produsului și pentru a facilita găsirea informațiilor corespunzătoare de către personalul medical, informațiile referitoare la produs au fost actualizate pentru a indica faptul că este puțin probabil ca tratamentul să aibă vreun efect asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje.

În cele din urmă, pe baza revizuirii literaturii de specialitate, s-a ajuns la concluzia că pielea normală este, de asemenea, afectată de 5 fluorouracil, însă 5 fluorouracil are un efect mai redus asupra celulelor normale decât pe leziuni ale pielii neoplazice și pre-neoplazice. Această informație a fost clarificată în informațiile despre produs.

Ca urmare, având în vedere datele disponibile privind 5 fluorouracil (aplicare topică), PRAC a considerat că modificările informațiilor produselor medicamentoase care conțin 5-fluorouracil (aplicare topică), au fost justificate.

CMDh este de acord cu concluziile științifice formulate de PRAC.

Motive care recomandă modificarea condițiilor autorizației/autorizațiilor de punere pe piață

Pe baza concluziilor științifice pentru 5 fluorouracil, CMDh consideră că raportul beneficiu-risc pentru medicamentele care conțin substanța activă 5 fluorouracil este favorabil, sub rezerva modificărilor propuse pentru informațiile referitoare la produs.

CMDh consideră că trebuie modificate autorizațiile de punere pe piață pentru medicamentele care fac obiectul acestei evaluări unice a RPAS. În măsura în care în prezent sunt autorizate în UE și alte medicamente care conțin 5 fluorouracil (aplicare topică) sau care fac obiectul procedurilor ulterioare de autorizare la nivelul UE, CMDh recomandă ca aceste autorizații de punere pe piață să fie modificate în mod corespunzător.

Anexa II

Modificări la informațiile referitoare la produs pentru medicamentele autorizate la nivel național

Modificări care trebuie incluse la punctele relevante din Rezumatul caracteristicilor produsului

- Capitolul 4.4

Atenționările trebuie adăugate după cum urmează:

-Expunerea la radiațiile UV (de exemplu lumina naturală, saloanele de bronzare) ar trebui evitate

-Pansamentele ocluzive pot crește reacțiile inflamatorii ale pielii.

- Capitolul 4.7

Este puțin probabil ca tratamentul să aibă vreun efect asupra abilității de a conduce și de a folosi utilaje atunci când este utilizat în concordanță cu instrucțiunile de dozare. Necunoscute

- Capitolul 4.8

Următoarele reacții adverse trebuie adăugate sub capitolul Tulburări ale sistemului nervos cu frecvență necunoscută:

-Dureri de cap, amețeli

Următoarele reacții adverse trebuie adăugate sub capitolul Tulburări gastro intestinale cu frecvență necunoscută:

-Greață

- Capitolul 5.1

Secțiunea a fost modificată după cum urmează:

Efudix este un medicament citostatic topic care are efecte benefice terapeutice asupra leziunilor pielii de tip neoplasic și pre-neoplasic ~~fără a deteriora pielea normală~~ **având efect mai redus asupra celulelor normale.**

Modificări care trebuie incluse la punctele relevante din prospect

Secțiunile au fost modificate după cum urmează:

- Capitolul 2: Atenționări și precauții

-expunerea la radiațiile UV (de exemplu lumina naturală, saloanele de bronzare) trebuie evitate.

-pansamentele de închidere sau ocluzive pot crește reacțiile inflamatorii ale pielii.

-este puțin probabil ca tratamentul să aibă vreun efect asupra abilității de a conduce sau de a folosi utilaje.

- Capitolul 4: Reacții adverse posibile

Frecvență necunoscută: dureri de cap, amețeli, greață

Anexa III

Calendarul pentru punerea în aplicare a acestei poziții

Calendarul pentru punerea în aplicare a acordului

Adoptarea acordului CMDh:	Septembrie 2015 reuniunea CMDh
Transmiterea traducerilor anexelor la acord către autoritățile naționale competente:	7 Noiembrie 2015
Punerea în aplicare a acordului de către statele membre (depunerea variației de tip IA _{IN} de către deținătorul autorizației de punere pe piață):	6 Ianuarie 2016

Príloha I

Vedecké závery a dôvody zmeny podmienok rozhodnutia o registrácii

Vedecké závery

Vzhľadom na hodnotiacu správu Výboru pre hodnotenie rizík liekov (PRAC) o periodicky aktualizovaných správach o bezpečnosti lieku (PSUR) pre 5-fluórouracil (na lokálnu aplikáciu) sú vedecké závery nasledovné:

Celkovo sa v údajoch po uvedení 5-fluórouracilu (na lokálnu aplikáciu) na trh v hlásenom období zaznamenalo 23 prípadov nauzey, 20 prípadov závratu a 19 prípadov bolesti hlavy vrátane závažných prípadov. Na základe týchto údajov boli nauzea, závrat a bolesť hlavy doplnené do informácií o lieku ako nežiaduce reakcie lieku s neznámou frekvenciou.

Ďalej sa na prevenciu dôležitého identifikovaného rizika fotosenzitivity, pridalo varovanie do informácií o lieku o potrebe vyhnúť sa expozícii UV žiareniu, ako rutinné opatrenie na minimalizáciu rizika.

Okrem toho, sa musia v súlade s pokynom o súhrne charakteristických vlastností lieku a na uľahčenie získania správnej informácie zdravotníckymi pracovníkmi aktualizovať informácie o lieku, v ktorých sa uvedie, že nie je pravdepodobné, že liečba bude mať nejaký účinok na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje.

Nakoniec, sa na základe posúdenia literatúry usúdilo, že normálna koža je tiež ovplyvnená 5-fluórouracilom, hoci má 5-fluórouracil menší účinok na normálne bunky než na neplastické a preneoplastické kožné lézie. Táto informácia bola objasnená v informáciách o lieku.

Preto z hľadiska dostupných údajov týkajúcich sa 5-fluórouracilu (na lokálnu aplikáciu) považuje PRAC zmeny v informáciách o lieku u liekov obsahujúcich 5-fluórouracil (na lokálnu aplikáciu) za oprávnené.

Koordináčna skupina pre vzájomné uznávanie a decentralizované postupy (CMDh) súhlasí s vedeckými závermi PRAC.

Dôvody, na základe ktorých sa odporúča zmena podmienok rozhodnutí o registrácii

Na základe vedeckých záverov pre 5-fluórouracil (na lokálnu aplikáciu) je CMDh toho názoru, že pomer prínosu a rizika liekov obsahujúcich liečivo 5-fluórouracil (na lokálnu aplikáciu) je priaznivý za predpokladu, že budú prijaté navrhované zmeny v informáciách o lieku.

CMDh dospela k stanovisku, že rozhodnutie o registrácii liekov, ktorých sa týka jednotné hodnotenie PSUR, má byť zmenené. CMDh odporúča takúto zmenu rozhodnutí o registrácii aj pre ďalšie lieky obsahujúce 5-fluórouracil (na lokálnu aplikáciu), ktoré sú v súčasnej dobe registrované v Európskej únii, alebo sú predmetom budúcich schvaľovacích postupov v rámci EÚ.

Príloha II

Zmeny v informáciách o lieku pre národne registrované lieky

Do príslušných častí súhrnu charakteristických vlastností lieku majú byť zahrnuté uvedené zmeny

- Časť 4.4

Majú sa doplniť varovania v tomto znení:

-Má sa vyhnúť expozícii UV žiareniu (napr. prirodzenému slnečnému svetlu, soláriám).
-Okluzívny zábal môže zvýšiť zápalové reakcie kože.

- Časť 4.7

Majú sa doplniť varovania v tomto znení:

Nie je pravdepodobné, že liečba bude mať nejaký účinok na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje, ak sa použije v súlade s pokynmi dávkovania lieku.~~Nie je známe.~~

- Časť 4.8

Nasledovná nežiaduca reakcia sa má doplniť do triedy orgánového systému Poruchy nervového systému s neznámou frekvenciou:

- **Bolesť hlavy, závrat**

Nasledovná nežiaduca reakcia sa má doplniť do triedy orgánového systému Poruchy gastrointestinálneho traktu s neznámou frekvenciou:

- **Nauzea**

- Časť 5.1

Časť sa má preformulovať v tomto znení:

Efudix je lokálne cytostatikum, ktoré sa používa s priaznivým terapeutickým účinkom na neoplastické a preneoplastické kožné lézie, ~~bez poškodenia normálnej kože~~ **pričom má malý účinok na normálne bunky.**

Do príslušných častí písomnej informácie pre používateľa majú byť zahrnuté uvedené zmeny

Časti sa majú upraviť v tomto znení:

- Časť 2: Upozornenia a opatrenia

-Má sa vyhnúť expozícii UV žiareniu (napr. prirodzenému slnečnému svetlu, soláriám).
-Okluzívne zábal alebo bandáž môžu zvýšiť zápalové reakcie kože.
-Nie je pravdepodobné, že liečba bude mať nejaký účinok na vašu schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje.

- Časť 4: Možné vedľajšie účinky

Neznáma frekvencia: bolesť hlavy, závrat, nevoľnosť

Príloha III

Časový harmonogram na vykonanie tohto stanoviska

Časový harmonogram na vykonanie dohody

Prijatie dohody CMDh:	Zasadnutie CMDh v septembri 2015
Zaslanie prekladov príloh k dohode príslušným vnútroštátnym orgánom:	7. novembra 2015
Vykonanie dohody členskými štátmi (predloženie žiadosti o zmenu držiteľom rozhodnutia o registrácii):	6. januára 2016

Priloga I

Znanstveni zaključki in podlaga za spremembo pogojev dovoljenj za promet z zdravilom

Znanstveni zaključki

Upoštevajoč poročilo Odbora za oceno tveganja na področju farmakovigilance (PRAC) o oceni redno posodobljenih poročil o varnosti zdravila (PSUR) za 5-fluorouracil (lokalna uporaba) so bili sprejeti naslednji znanstveni zaključki:

Na osnovi podatkov, zbranih v obdobju poročanja po prihodu zdravila na trg, so za 5-fluorouracil (lokalna uporaba) poročali o skupno 23 primerih navzee, 20 primerih omotičnosti in 19 primerih glavobola, vključno z resnimi primeri. Na podlagi teh podatkov so bili navzea, omotičnost in glavobol dodani v informacije o zdravilu kot neželeni učinki zdravila z neznano pogostostjo.

Poleg tega je bilo v informacije o zdravilu, kot rutinski ukrep za zmanjševanje tveganj, dodano opozorilo glede izogibanju izpostavljanja UV-sevanju, da bi preprečili ugotovljeno pomembno tveganje za fotosenzitivnost.

Nadalje, da bi zagotovili skladnost s smernicami o povzetku glavnih značilnosti zdravila ter z namenom, da bi zdravstvenim strokovnjakom olajšali iskanje ustreznih informacij, so bile informacije o zdravilu posodobljene s podatkom, da ni verjetno, da bi zdravilo kakor koli vplivalo na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji.

Na podlagi pregleda znanstvene literature je bilo tudi potrjeno, da 5-fluorouracil vpliva tudi na zdravo kožo, vendar ima manjši vpliv na zdrave celice kot na neoplastične in preneoplastične kožne lezije. Ta podatek je pojasnjen v informacijah o zdravilu.

Zato je Odbor za oceno tveganja na področju farmakovigilance (PRAC) glede na razpoložljive podatke o 5-fluorouracilu (lokalna uporaba) menil, da so bile spremembe informacij o zdravilu za zdravila, ki vsebujejo 5-fluorouracil (lokalna uporaba), upravičene.

Skupina CMDh se strinja z znanstvenimi zaključki odbora PRAC.

Podlaga za priporočilo spremembe pogojev dovoljenj(-a) za promet z zdravilom

Na podlagi znanstvenih zaključkov za 5-fluorouracil (lokalna uporaba) skupina CMDh meni, da je razmerje med koristjo in tveganjem zdravil(-a), ki vsebuje(-jo) učinkovino(-e) 5-fluorouracil (lokalna uporaba) ugodno ob upoštevanju predlaganih sprememb v informacijah o zdravilu.

Skupina CMDh je sprejela stališče, da je potrebna sprememba dovoljenj(-a) za promet z zdravilom za zdravila, ki so zajeta v to enotno oceno PSUR. Če imajo dovoljenje za promet v EU tudi druga zdravila, ki vsebujejo 5-fluorouracil (lokalna uporaba), ali če bodo taka zdravila v prihodnje predmet postopkov za pridobitev dovoljenja za promet v EU, skupina CMDh priporoča, da se dovoljenja za promet s temi zdravili ustrezno spremenijo.

Priloga II

**Spremembe informacij o zdravilu za zdravila, ki so pridobila dovoljenje
za promet po nacionalnem postopku**

Spremembe, ki jih je treba vključiti v ustrezna poglavja povzetka glavnih značilnosti zdravila

- Poglavlje 4.4

Dodati je treba naslednja opozorila:

- **Izogibati se je treba izpostavljanju UV-sevanja (npr. sončni svetlobi, uporabi solarija).**
- **Okluzivni povoj lahko poveča vnetne reakcije kože.**

- Poglavlje 4.7

Dodano je bilo naslednje opozorilo:

Če se zdravilo uporablja v skladu z navodili za odmerjanje, ni verjetno, da bi imelo kakšen vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji. Ni znano.

- Poglavlje 4.8

Pod organski sistem *Bolezni živčevja* je treba dodati naslednja neželena učinka z neznano pogostnostjo:

- **glavobol, omotica**

Pod organski sistem *Bolezni prebavil* je treba dodati naslednji neželeni učinek z neznano pogostnostjo:

- **navzea**

- Poglavlje 5.1

Spremenjeno besedilo poglavja se glasi:

Zdravilo Efudix je citostatik za lokalno uporabo z koristnim terapevtskim učinkom na neoplastične in preneoplastične kožne spremembe ~~in ne poškoduje zdrave kože~~ manjši škodljiv učinek na zdrave celice.

Spremembe, ki jih je treba vključiti v ustrezna poglavja navodila za uporabo

Poglavja so bila spremenjena kot sledi:

- Poglavlje 2: Opozorila in previdnostni ukrepi
- **Izogibati se je treba izpostavljanju UV-sevanja (npr. sončni svetlobi, uporabi solarija).**
- **Okluzivna preveza ali povoj lahko poveča vnetne reakcije kože.**
- **Ni verjetno, da bo zdravljenje vplivalo na sposobnost upravljanja vozil in strojev.**

- Poglavlje 4: Možni neželeni učinki

Neznana pogostnost: glavobol, omotica, siljenje na bruhanje

Priloga III

Časovnica za uveljavitev tega stališča

Časovnica za uveljavitev odločitve

Odločitev skupine CMDh:	Zasedanje skupine CMDh septembra 2015
Posredovanje prevodov prilog k odločitvi pristojnim nacionalnim organom:	7. november 2015
Uveljavitev s strani držav članic (predložitev spremembe s strani imetnika dovoljenja za promet z zdravilom):	6. januar 2016

Bilaga I

**Vetenskapliga slutsatser och skäl till ändring av villkoren för
godkännande för försäljning**

Vetenskapliga slutsatser

Efter att ha beaktat utredningsrapporten från kommittén för riskbedömning och säkerhetsövervakning av läkemedel (PRAC) gällande de periodiska säkerhetsuppdateringar (PSUR) för 5-fluorouracil (topikal applicering) dras följande vetenskapliga slutsatser:

Totalt 23 fall av illamående, 20 fall av yrsel och 19 fall av huvudvärk, inklusive allvarliga fall, har rapporterats från klinisk användning för 5-fluorouracil (topikal applicering) under rapporteringsperioden. Baserat på dessa data har illamående, yrsel och huvudvärk lagts till som biverkningar med frekvens okänd i produktinformationen.

Dessutom, för att förhindra att viktig identifierad risk för ljuskänslighet, har en varning om behovet av att undvika exponering för UV-strålning lagts till i produktinformationen som rutinriskminimerings åtgärd.

Därutöver, för att vara i enlighet med riktlinjen på produktresumén och för att underlätta för vårdpersonal att hitta korrekt information, har produktinformationen uppdaterats för att ange att det är osannolikt att behandlingen kommer att ha någon effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner.

Slutligen, baserat på en litteraturgenomgång, har man kommit fram till att även normal hud påverkas av 5-fluorouracil, men 5-fluorouracil har mindre effekt på normala celler än på neoplastiska och pre-neoplastiska hudförändringar. Denna information har klargjorts i produktinformationen.

Med anledning av tillgängliga uppgifter om 5-fluorouracil (topikal applicering) anser PRAC att ändringar i produktinformationen för läkemedel som innehåller 5-fluorouracil (topikal applicering), är berättigade.

CMD(h) instämmer i PRAC:s vetenskapliga slutsatser.

Skäl att rekommendera att villkoren för godkännande för försäljning ändras

Baserat på de vetenskapliga slutsatserna för 5-fluorouracil (topikal applicering) anser CMD(h) att nytta-riskförhållandet för läkemedlen som innehåller de aktiva substanserna 5-fluorouracil (topikal applicering) är fördelaktigt under förutsättning att de föreslagna ändringarna görs i produktinformationen.

CMD(h) anser att godkännandena för försäljning av produkter som omfattas av denna PSUR-bedömning ska ändras. I den mån ytterligare läkemedel som innehåller 5-fluorouracil (topikal applicering) för närvarande är godkända i EU eller genomgår framtida godkännandeförfaranden i EU, rekommenderar CMD(h) att dessa godkännanden för försäljning ändras i enlighet med detta.

Bilaga II

Ändringar i produktinformationen till de nationellt godkända läkemedlen

Ändringar som ska inkluderas i berörda avsnitt i produktresumén

- Avsnitt 4.4
Följande varningar skall läggas till:

-Exponering för UV-strålning (t.ex. naturligt solljus, solarium) skall undvikas.
-Occlusivt förband kan öka inflammatoriska reaktioner i huden.

- Avsnitt 4.7
Följande varning har lagts till:

Det är osannolikt att behandlingen kommer att ha någon effekt på förmågan att framföra fordon eller använda maskiner vid användning enligt doseringsanvisningarna. ~~inga kända.~~

- Avsnitt 4.8
Följande biverkningar bör läggas till under SOC perifera nervsystemet med ingen känd frekvens:

- Huvudvärk, yrsel

Följande biverkningar bör läggas till under SOC Magtarmkanalen med ingen känd frekvens:

- Illamående

- Avsnitt 5.1
Avsnittet har följande lydelse:

Efudix är ett utvärtes cytostatiskt preparat som utövar en gynnsam terapeutisk effekt på neoplastiska och pre-neoplastiska hudförändringar ~~utan att skada normal hud~~ **samtidigt som det har mindre effekt på normala celler.**

Ändringar som ska inkluderas i berörda avsnitt i bipacksedeln

- Avsnitt 2: Varningar och försiktighet

-Exponering för UV-strålning (t.ex. naturligt solljus, solarium) skall undvikas.

-Täta bandage eller förband kan öka inflammatoriska reaktioner i huden.

-Det är osannolikt att behandlingen kommer att ha någon effekt på din förmåga att köra bil eller använda maskiner.

- Avsnitt 4: Eventuella biverkningar

Ingen känd frekvens: huvudvärk, yrsel, illamående

Bilaga III

Tidtabell för implementering av detta ställningstagande

Tidtabell för implementering av överenskommelsen

Antagande av CMD(h):s överenskommelse:	September 2015 CMD(h)-möte
Överföring av översättningarna av överenskommelsens bilagor till nationella behöriga myndigheter:	07/11/2015
Medlemsstaternas implementering av överenskommelsen (inlämning av ändringen från innehavaren av godkännande för försäljning):	06/01/2016