

Bilaga I

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

Vetenskapliga slutsatser

Med hänsyn till PRAC:s utredningsprotokoll om den periodiska säkerhetsrapporten (de periodiska säkerhetsrapporterna) för 5-fluorouracil (topikal applicering) är de vetenskapliga slutsatserna följande:

Sammanlagt mottogs 62 fallrapporter om blödning på appliceringsstället/hudblödning, inbegripet tre allvarliga fall. Sju fall mottogs under den aktuella rapporteringsperioden. I merparten av fallen fanns ett åtminstone rimligt tidsmässigt samband med administreringen av 5-fluorouracil (topikal applicering), och orsakssambandet med 5-fluorouracil måste bedömas vara minsta möjliga. För övrigt bedömde innehavaren av godkännandet för försäljning att orsakssambandet sannolikt fanns i omkring 10 fall. Med tanke på den förväntade inflammatoriska reaktionen efter applicering av läkemedlet som beskrivs i produktresumén – bland annat erytem (hudrodnad), vesikulation (blåsbildning), erosion (ytliga sår), ulceration (sårbildning), nekros (lokal vävnadsdöd) och epitelisering – är det farmakologiskt sett troligt med blödning på appliceringsstället. Patienter och förskrivare bör informeras om blödningsrisken på lämpligt sätt. Informationen om blödning på appliceringsstället bör därför läggas till i avsnitt 4.8 i produktresumén och i bipacksedeln med ingen känd frekvens.

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

Skäl att ändra villkoren för godkännandet (godkännandena) för försäljning

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

CMD(h) anser att godkännandet (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 är föremål för framtida godkännandeförfaranden i EU, rekommenderar CMD(h) att de berörda medlemsstaterna och sökande/innehavare av godkännande för försäljning tar hänsyn till denna ståndpunkt.

Bilaga II

**Ändringar i produktinformationen till det nationellt godkända läkemedlet
(de nationellt godkända läkemedlen)**

Ändringar som ska inkluderas i berörda avsnitt i produktinformationen (ny text understruken och i fetstil, borttagen text ~~genomstruken~~)

Produktresumé

Avsnitt 4.8

Följande biverkning ska läggas till under organsystem "Allmänna symtom och/eller symtom vid administrationsstället" med "ingen känd frekvens":

Blödning på appliceringsstället

Bipacksedel

Avsnitt 4

Biverkning utan känd frekvens (frekvensen kan inte beräknas från tillgängliga data)

Blödning på appliceringsstället

Bilaga III

Tidtabell för implementering av detta ställningstagande

Tidtabell för implementering av detta ställningstagande

Antagande av CMD(h):s ställningstagande:	September 2019 CMD(h)-möte
Överföring av översättningarna av ställningstagandets bilagor till nationella behöriga myndigheter:	3 november 2019
Medlemsstaternas implementering av ställningstagandet (inlämning av ändringen från innehavaren av godkännande för försäljning):	2 januari 2020