

Allegato I

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

Conclusioni scientifiche

Tenendo conto della valutazione del Comitato per la valutazione dei rischi in farmacovigilanza (*Pharmacovigilance and Risk Assessment Committee*, PRAC) <del Rapporto periodico di aggiornamento sulla sicurezza><dei Rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza> (*Periodic Safety Update Report*, PSUR) per 5 fluorouracile (applicazione topica), le conclusioni scientifiche sono le seguenti:

Cumulativamente, sono state segnalate 62 relazioni relative a casi di emorragia in sede di applicazione/emorragia cutanea, di cui tre casi gravi. Sette casi sono stati segnalati durante il periodo PSUR attuale. Nella maggioranza dei casi vi è stata almeno una correlazione temporale ragionevole con la somministrazione del 5-FU per uso topico e il nesso di causalità con 5-FU deve essere valutato quanto meno possibile. Inoltre, il nesso di causalità è stato valutato dal Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio come probabilmente correlato in circa 10 casi. Data la risposta infiammatoria attesa dopo l'applicazione del medicinale, come indicato nel Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto (compresi eritema, vescicolazione, erosione, ulcerazione, necrosi ed epitelizzazione), il sanguinamento nella sede di applicazione è farmacologicamente plausibile. I pazienti e i medici prescrittori devono essere adeguatamente informati sul rischio di sanguinamento. Pertanto, fra gli effetti indesiderati del paragrafo 4.8 del Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto e del corrispondente Foglietto Illustrativo si deve aggiungere l'emorragia in sede di applicazione con frequenza non nota.

Il CMDh concorda con le conclusioni scientifiche del PRAC.

Motivazioni per la variazione dei termini <dell'autorizzazione><delle autorizzazioni> all'immissione in commercio

Sulla base delle conclusioni scientifiche su 5 fluorouracile (applicazione topica) il CMDh ritiene che il rapporto beneficio/rischio <del medicinale contenente><dei medicinali contenenti> 5 fluorouracile (applicazione topica) sia invariato fatte salve le modifiche proposte alle informazioni sul medicinale.

Il CMDh raccomanda la variazione dei termini <dell'autorizzazione><delle autorizzazioni> all'immissione in commercio dei medicinali oggetto della valutazione di questo specifico PSUR. Nella misura in cui altri medicinali contenenti 5 fluorouracile (applicazione topica) fossero attualmente autorizzati o fossero oggetto di future procedure di autorizzazione nella UE, il CMDh raccomanda che gli Stati Membri coinvolti e i richiedenti/titolari delle autorizzazioni all'immissione in commercio tengano nella dovuta considerazione il presente parere del CMDh.

Allegato II

**Modifiche alle informazioni sul medicinale <del medicinale autorizzato>
<dei medicinali autorizzati> a livello nazionale**

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

Riassunto delle caratteristiche del prodotto

Paragrafo 4.8

La seguente reazione avversa deve essere inserita nell'ambito della classificazione per sistemi e organi (SOC) "Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione", con una frequenza "non nota":

Emorragia nella sede di applicazione

Foglio illustrativo

Paragrafo 4

Effetto indesiderato non noto (la frequenza non può essere stimata sulla base dei dati disponibili):

Sanguinamento nella sede di applicazione

Allegato III

Tempistica per l'attuazione del presente parere

Tempistica per l'attuazione del presente parere

Adozione del parere del CMDh:	riunione del CMDh di settembre 2019
Trasmissione delle traduzioni degli allegati del parere alle autorità nazionali competenti:	03/11/2019
Attuazione del parere da parte degli Stati membri (presentazione della variazione da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio):	02/01/2020