

Allegato I

**Conclusioni scientifiche e motivazioni per la variazione dei termini dell'autorizzazione
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 (Periodic Safety Update Report, PSUR) per idrossicarbamide, le conclusioni scientifiche del Comitato dei medicinali per uso umano (Committee for Human Medicinal Products, CHMP) sono le seguenti:

È stato identificato un numero elevato di casi di assunzione di idrossicarbamide associata a segnalazione di malattia polmonare interstiziale, inclusi casi con rechallenge positivo, dechallenge positivo ed esito fatale. Il tempo di insorgenza è risultato variabile da giorni a diversi anni ed è considerato imprevedibile. Nella maggior parte dei casi l'interruzione dell'idrossicarbamide insieme alla somministrazione di corticosteroidi ha portato a un rapido miglioramento. In conclusione, sulla base dell'elevato numero di casi in cui non è stato possibile escludere il contributo dell'idrossicarbamide e sulla base della gravità dell'ADR, è giustificata una modifica dell'RCP nelle sezioni 4.4 e 4.8.

Lo sviluppo di cancro della cute non melanoma è un rischio ampiamente descritto dell'idrossicarbamide. Il più delle volte si verifica nelle zone della cute esposte al sole, nei pazienti con pelle di tipo Fitzpatrick I e II e nei pazienti più anziani con esposizioni cumulative maggiori ai raggi UV. È stato osservato che la recidiva e i cancri della cute si sviluppano diversi anni dopo la sospensione della terapia con idrossicarbamide, rendendo necessaria una sorveglianza a lungo termine. In conclusione, il paragrafo 4.4 dell'RCP deve essere modificato in modo tale da includere informazioni rilevanti per ridurre al minimo il rischio di cancro della cute.

Il CHMP concorda con le conclusioni scientifiche del PRAC.

Motivazioni per la variazione dei termini dell'autorizzazione all'immissione in commercio

Sulla base delle conclusioni scientifiche su idrossicarbamide (ad eccezione del prodotto autorizzato centralmente) il CHMP ritiene che il rapporto beneficio/rischio dei medicinali contenenti idrossicarbamide (ad eccezione del prodotto autorizzato centralmente) sia invariato fatte salve le modifiche proposte alle informazioni sul medicinale.

Il CMDh raccomanda la variazione dei termini dell'autorizzazione all'immissione in commercio dei medicinali oggetto di questa valutazione unica degli PSUR. Nella misura in cui altri medicinali contenenti idrossicarbamide (ad eccezione del prodotto autorizzato centralmente) 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 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 4.4

Devono essere aggiunte le avvertenze seguenti:

È stato riportato cancro della cute in pazienti trattati con idrossicarbamide a lungo termine. Ai pazienti deve essere indicato di proteggere la cute dall'esposizione solare. Inoltre, i pazienti devono eseguire l'auto-ispezione della pelle durante il trattamento e dopo l'interruzione della terapia con idrossicarbamide ed essere sottoposti a screening per tumori maligni secondari durante le visite di controllo di routine.

(...)

Disturbi respiratori:

Malattia interstiziale polmonare, incluse fibrosi polmonare, infiltrazione polmonare, polmonite e alveolite/alveolite allergica, è stata riportata in pazienti trattati per neoplasia mieloproliferativa e può essere associata a esiti fatali. I pazienti che sviluppano piressia, tosse, dispnea o altri sintomi respiratori devono essere monitorati, sottoposti a indagini e trattati attentamente. L'interruzione tempestiva dell'idrossicarbamide e il trattamento con corticosteroidi sembrano essere associati alla risoluzione degli eventi polmonari (vedere paragrafo 4.8).

- Paragrafo 4.8

Le seguenti reazioni avverse devono essere aggiunte alla classificazione per sistemi e organi Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche con frequenza non nota:

Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche

Non nota: Malattia polmonare interstiziale

Foglio illustrativo

Paragrafo 2

Avvertenze e precauzioni

È stato riportato cancro della cute in pazienti trattati con idrossicarbamide a lungo termine. Deve proteggere la pelle dal sole e controllarla regolarmente durante il trattamento e dopo l'interruzione della terapia con idrossicarbamide. Anche il medico le ispezionerà la cute durante le visite di controllo di routine.

Paragrafo 4

Si rivolga immediatamente al medico se manifesta sintomi quali:

-febbre, tosse o problemi respiratori, che potrebbero essere un segno di una grave malattia polmonare (frequenza non nota)

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 luglio 2018
Trasmissione delle traduzioni degli allegati del parere alle autorità nazionali competenti:	8 settembre 2018
Attuazione del parere da parte degli Stati membri (presentazione della variazione da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio):	7 novembre 2018