

**Anness II**  
**Konkluzjonijiet xjentifiċi**

## Konklużjonijiet xjentifiċi

5-fluorouracil (5-FU) hija analogu ta' pirimidina li b'mod kompetittiv tinibixxi l-enzima thymilate synthase (TS), u b'hekk toħloq defićjenza ta' timina u li jirriżulta fl-inibizzjoni ta' sintezi u ċitotossicità tal-aċidu deossiribonuklejku (DNA). Hija tinibixxi wkoll, fi grad inqas, il-formazzjoni tal-aċidu ribonuklejku (RNA). Dawn l-effetti huma l-aktar evidenti f'ċelloli li qed jikbru malajr u jistgħu jwasslu għall-mewt taċ-ċelloli.

Id-diidropirimidina deidroġenażi (DPD) hija l-pass li jillimita r-rata tal-kataboliżmu ta' 5-fluorouracil u għandha rwol ċentrali fix-xejriet ta' eliminazzjoni ta' 5-fluorouracil (u sustanzi relatati). Għalhekk, il-kura ta' pazjenti b'defićjenza tad-DPD b'fluorouracil jew b'sustanzi relatati tista' tirriżulta f'tossicità severa u fatali.

Għalkemm id-defićjenza tad-DPD hija riskju magħruf għall-użu ta' dawn il-prodotti u huwa rakkomandat ittestjar ġenetiku għad-defićjenza tad-DPD għall-medicini użati fl-indikazzjonijiet onkoloġiċi, l-ebda skrinjar minn qabel għad-defićjenza tad-DPD mhuwa attwalment obligatorju qabel il-bidu tal-kura.

Fl-2014, l-Istitut Franciż tal-Kanċer (INCA) waqqaf u nieda programm ta' riċerka klinika fl-isptar (PHRC) ta' 3 snin bl-isem ta' FUSAFE (2015-2017), ikkoordinat mill-Grupp Franciż għall-Onkofarmakoloġija Klinika (GPCO-Unicancer) u n-Netwerk Franciż tal-farmakoġenetika (RNPgX). L-għan ta' FUSAFE kien li jiġu elaborati rakkomandazzjonijiet kolleġjali li jippermettu ħruġ ta' riċetti sikur għall-fluoropirimidini, abbażi ta' detezzjoni minn qabel tad-defićjenza tad-DPD.

Fl-2018, l-INCA beda rieżami fil-fond tad-*data* kollha disponibbli relatata mal-ittestjar minn qabel biex tiġi identifikata defićjenza tad-DPD u f'Diċembru 2018, ippubblika rakkomandazzjoni dettaljata dwar il-metodi l-aktar xierqa biex tiġi skrinjata defićjenza tad-DPD fid-dawl tal-prattiki kliniċi attwali fl-onkoloġija.

Abbażi ta' dawn ir-rakkomandazzjonijiet, l-aġenzija Franciża għall-medicini (ANSM) qieset li l-informazzjoni dwar il-prodott ta' fluorouracil sistemiku u l-promedicini tiegħu (capecitabine u tegafur) ma tirriflettix l-evidenza attwali dwar id-diversi testijiet ta' skrinjar biex tiġi identifikata defićjenza tad-DPD u fit-13 ta' Marzu 2019, Franza tat bidu għal riferiment skont l-Artikolu 31 tad-Direttiva 2001/83/KE li rriżulta minn *data* ta' farmakovigilanza, fejn talbet lill-PRAC jivvaluta l-ħtieġa li tittieħed azzjoni fil-livell tal-UE rigward id-detezzjoni ta' pazjenti b'defićjenza tad-DPD (speċjalment permezz tal-ġenotipar u/jew il-fenotipar) f'pazjenti kkurati b'fluorouracil sistemiku u sustanzi relatati ma' fluorouracil (capecitabine u tegafur) u joħroġ rakkomandazzjoni dwar jekk l-awtorizzazzjonijiet għat-tqegħid fis-suq rilevanti għandhomx jinżammu, jiġu varjati, sospiżi jew revokati.

Peress li r-riskju ta' esponiment sistemiku ta' 5-fluorouracil wara l-għoti tal-formulazzjoni topika jew wara l-metaboliżmu ta' flucytosine ma setax jiġi eskluż kompletament, matul il-laqqgħa plenarja tiegħu ta' Marzu 2019, il-PRAC qabel ukoll li jestendi l-kamp ta' applikazzjoni tal-proċedura ta' riferiment biex jinkludi dawn il-prodotti fir-rieżami.

Il-PRAC adotta rakkomandazzjoni fit-12 ta' Marzu 2020 li mbagħhad giet ikkunsidrata mis-CHMP, skont l-Artikolu 107k tad-Direttiva 2001/83/KE.

## Sommarju globali tal-valutazzjoni xjentifika mill-PRAC

5-fluorouracil parenterali u sustanzi relatati bħal capecitabine u tegafur huma fluworopirimidini sistemiċi li jintużaw b'mod wiesa' fl-onkoloġija bħala l-bażi ta' percentwal kbir ta' reġimi ta' kimoterapija attwali minn firxa wiesgħa ta' kanċers.

5-fluorouracil jiġi wkoll bħala formulazzjonijiet topiċi għall-kura ta' keratosi aktinika iperkeratotika kemm kemm palpabbli u/jew ta' ħxuna moderata (grad I/II) f'pazjenti adulti immunokompetenti, kif ukoll biex jiġu kkurati felul (5-fluorouracil, 0.5% soluzzjoni) jew il-kura ta' leżjonijiet tal-ġilda malinni jew ta' qabel l-istadju malinn superfiċjali; keratosi li tinkludi forom senili, attiniċi u arseniċi, keratoakantoma, il-marda ta' Bowen u karċinoma superfiċjali taċ-ċelloli basali (5-FU, 5% krema).

Flucytosine (5-FC), promediċina oħra ta' 5-fluorouracil, hija indikata speċifikament għal infezzjonijiet fungali sistemici severi b'patogeni suxxettibbli.

Id-DPD hija l-enzima metabolizzanti ewlenija ta' 5-fluorouracil (80-85% ta' tneħhija katabolika). L-attività tagħha hija soġġetta għal varjabbiltà wiesgħa, li tirriżulta f'firxa possibbli ta' defiċjenzi enzimatiċi li jvarjaw minn telf parzjali għal totali tal-attività tal-enzimi. Id-defiċjenza tad-DPD hija parzjalment marbuta mal-poliformiżmi fil-ġene DPYD tagħha, iżda jista' jkollha wkoll kawzi oħra. Il-prevalenza tad-defiċjenza parzjali u kompleta tad-DPD fil-popolazzjoni kollha tvarja bejn sorsi differenti u ġiet stmata li tammonta għal madwar 3 %-9 % u 0.01 %-0.3 %, rispettivament.

Il-kura ta' pazjenti b'defiċjenza tad-DPD b'5-fluorouracil jew sustanzi relatati tista' tirriżulta f'effetti sekondarji severi u ta' theddida għall-ħajja bħal dijarea severa, stomatite, newtropenija u newrotossicità. It-tossicità assoċjata ma' fluworopirimidina f'pazjent b'defiċjenza tad-DPD tidher li tikkorrelata mal-attività tad-DPD bit-tossicitàjiet l-aktar b'saħħithom ħafna drabi ta' theddida għall-ħajja jew saħansitra fatali osservati f'pazjenti b'defiċjenza kompleta tad-DPD. Għalhekk, il-PRAC huwa tal-fehma li l-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju ta' 5-fluorouracil parenterali u s-sustanzi relatati capecitabine, tegafur u flucytosine mhuwiex favorevoli f'pazjenti b'defiċjenza kompleta tad-DPD u għalhekk dawn il-prodotti mediċinali għandhom ikunu kontraindikati f'pazjenti b'defiċjenza kompleta magħrufa tad-DPD.

Is-sitwazzjoni klinika f'każ ta' telf parzjali tal-attività tad-DPD hija inqas ċara. Id-defiċjenza parzjali tad-DPD hija assoċjata wkoll ma' żieda fir-riskju għal tossicità severa, iżda fin-nuqqas ta' kura alternattiva xierqa, il-pazjenti jistgħu jiġu kkurati b'kawtela. Jista' jiġi kkunsidrat tnaqqis fid-doża.

Sabiex jiġu evalwati l-metodi biex jiġu identifikati pazjenti b'defiċjenza parzjali jew kompleta tad-DPD qabel il-kura u biex jitnaqqas ir-riskju ta' tossicitàjiet severi jew ta' theddida għall-ħajja, il-PRAC ikkunsidra d-*data* pprezentata matul ir-riferiment mid-detenturi tal-awtorizzazzjoni għat-tqeghid fis-suq tal-prodotti kkonċernati b'rabta mar-riskju ta' tossicità assoċjat mad-defiċjenza ta' diidropirimidina deidroġenażi (DPD) u mal-metodi ta' skrinjar differenti attwalment disponibbli biex jiġu identifikati pazjenti b'defiċjenza tad-DPD, kif ukoll analiżi tad-*data* ta' EudraVigilance mill-EMA u interventi ta' partijiet terzi. Il-PRAC ikkunsidra wkoll l-eżitu ta' konsultazzjoni mal-grupp konsultattiv xjentifiku tal-Onkologija u l-grupp ta' ħidma farmakoġenomika tal-EMA.

L-identifikazzjoni ta' pazjenti b'defiċjenza kompleta u parzjali tad-DPD tista' tiggwida d-deċiżjoni dwar min m'għandux jiġi kkurat bil-fluworopirimidini u min għandu jiġi kkurat b'doża mnaqqsa, minħabba r-riskju akbar tagħhom ta' tossicitàjiet severi jew ta' theddida għall-ħajja. Il-ġenotipar u l-fenotipar huma sa issa meqjusa bħala l-aħjar metodi disponibbli għall-identifikazzjoni tal-pazjenti li għandhom defiċjenza tad-DPD iżda ż-żewġ metodi għandhom xi limitazzjonijiet.

Il-ġenotipar jista' jidentifika biss id-defiċjenzi ta' DPD assoċjati mal-varjanti ttestjati tad-DPYD, għalkemm jidher li varjanti rari jew mhux magħrufa oħra tad-DPYD, jew fatturi mhux ġenetiċi, jistgħu jkunu involuti wkoll fit-tnaqqis fl-attività tad-DPD. Barra minn hekk, il-ġenotip DPYD u l-attività tad-DPD jikkorrelataw biss b'mod moderat. Intwera li għadd ta' pazjenti b'ġenotip DPYD eterożigotika juru attività normali tad-DPD, u għalhekk jistgħu jiġu djanjostikati pożittivi foloz. Madankollu, fost il-metodi ta' skrinjar tad-DPD disponibbli, il-ġenotipar huwa t-teknika l-aktar faċli biex titwettagħ, l-aktar robusta u dik implimentata bl-aħjar mod.

Il-fenotipar tad-DPD jista' jegħleb dawn l-isfidi b'kejl dirett tas-sottostrat tad-DPD endoġenu uracil (U). Madankollu, hemm incertezzi dwar il-livelli ta' limitu ta' uracil li jiddefinixxu d-defiċjenza kompleta u parzjali tad-DPD, peress li dawn ma ġewx ivvalidati b'mod prospettiv. Barra minn hekk, hija nieqsa *data* solida kemm dwar is-sigurtà kif ukoll dwar l-effikaċja ta' dożaġġ adattiv wara riżultati ta' test tal-fenotipar tad-DPD.

Fin-nuqqas ta' *data* li tqabbel iż-żewġ metodi, il-PRAC ippropona li t-tnejn jiġu inklużi fl-SmPC bħala approċċi possibbli biex jiġu identifikati pazjenti b'defiċjenza tad-DPD.

Ittestjar ta' qabel il-kura għal mutazzjonijiet rari tal-gene DPYD jista' jidentifika pazjenti b'defiċjenza tad-DPD.

L-erba' varjanti tad-DPYD c.1905+1G>A [magħrufa wkoll bħala DPYD\*2A], c.1679T>G [DPYD\*13], c.2846A>T u c.1236G>A/HapB3 jistgħu jikkawżaw assenza jew tnaqqis totali tal-attività enzimatika tad-DPD. Varjanti oħra rari jistgħu jkunu assoċjati wkoll ma' zieda fir-riskju ta' tossiċità severa jew ta' theddida għall-ħajja. Pazjenti b'ċerti varjanti ta' DPYD eterożigotika (inklużi varjanti c.1905+1G>A, c.1679T>G, c.2846A>T u c.1236G>A/HapB3) għandhom riskju akbar ta' tossiċità severa meta jiġu kkurati bil-fluoropirimidini. Ċerti mutazzjonijiet omozigoti u komposti eterożigoti fil-lokus tal-gene DPYD (eż. kombinazzjonijiet tal-erba' varjanti b'mill-inqas allel wieħed ta' c.1905+1G>A jew c.1679T>G) huma magħrufa li jikkawżaw nuqqas totali jew kważi totali ta' attività enzimatika tad-DPD.

Il-frekwenza tal-ġenotip eterożigotiku c.1905+1G>A fil-gene DPYD għall-pazjenti Kawkasi hija ta' madwar 1 %, 1.1 % għal c.2846A>T, 2.6-6.3 % għall-varjanti c.1236G>A/HapB3 u bejn 0.07 u 0.1 % għal c.1679T>G. *Data* dwar il-frekwenza tal-erba' varjanti tad-DPYD f'popolazzjonijiet oħra minbarra l-Kawkasi hija limitata. Fil-preżent, l-erba' varjanti DPYD (c.1905+1G>A, c.1679T>G, c.2846A>T u c.1236G>A/HapB3) huma kkunsidrati bħala prattikament assenti fil-popolazzjonijiet ta' oriġini Afrikana (-Amerikana) jew Asjatika.

Fost id-diversi metodi tal-fenotipar investigati s'issa, il-kejl tal-livelli ta' uracil fil-demmm ġie identifikat bħala l-aktar klinikament utli. Għal karatterizzazzjoni fenotipika tad-defiċjenza tad-DPD, huwa rakkomandat il-kejl tal-livelli ta' qabel it-terapija tas-sottostrat tad-DPD endoġenu uracil (U) fid-demmm. Koncentrazzjonijiet elevati ta' uracil qabel il-kura huma assoċjati ma' riskju akbar ta' tossiċità. Minkejja l-incertezzi dwar il-limiti ta' uracil li jiddefinixxu d-defiċjenza kompleta u parzjali tad-DPD, livell ta' uracil fid-demmm  $\geq 16$  ng/ml u  $< 150$  ng/ml għandu jitqies bħala indikattiv tad-defiċjenza parzjali tad-DPD u assoċjat ma' riskju akbar ta' tossiċità tal-fluoropirimidina. Livell ta' uracil fid-demmm  $\geq 150$  ng/ml għandu jitqies bħala indikattiv ta' defiċjenza kompleta tad-DPD u assoċjat ma' riskju ta' tossiċità mill-fluoropirimidina ta' theddida għall-ħajja jew fatali. Sabiex jiġu kkaratterizzati aħjar il-livelli ta' limitu għad-defiċjenza tad-DPD u l-aġġustament tad-doża ottimali relatat, għad hemm bżonn ta' aktar riċerka.

Minbarra l-ittestjar preventiv tad-DPD, il-monitoraġġ terapewtiku tal-medicina (TDM) tal-livelli ta' 5-fluorouracil fid-demmm huwa strategija rakkomandata biex jiġu ottimizzati d-doži ta' 5-fluorouracil. Għal pazjenti kkurati b'5-fluorouracil (i.v.), TDM jista' għalhekk jikkostitwixxi metodu komplementari ta' valur għall-metodi ta' detezzjoni minn qabel tad-DPD bħall-fenotipar jew il-ġenotipar u biex jingħeleb l-għarfien limitat dwar is-sigurtà u l-effikaċja ta' tnaqqis fid-doża. L-ikkombinar tal-fenotipar jew il-ġenotipar minn qabel ma' TDM jista' jtejjeb il-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju ta' terapija bbażata fuq 5-fluorouracil. Għalhekk, l-informazzjoni dwar TDM hija inkluża fl-SmPC ta' prodotti li fihom 5-fluorouracil (i.v.). TDM mhux ikkunsidrat utli għal pazjenti li ġew ikkurati b'capecitabine peress li esponiment sistemiku għal capecitabine u metaboliti ta' capecitabine fil-plażma jidhru li joffru previżjoni ħażina tas-sigurtà u l-effikaċja.

Ir-rakkomandazzjonijiet il-ġodda għall-ittestjar tad-DPD qabel il-kura jikkwalifikaw bħala bidla importanti fil-prattika attwali fir-rigward tal-prodotti mediċinali u għandhom jiġu kkomunikati lil professjonisti fil-qasam tal-kura tas-saħħa rilevanti mid-DHPC.

Il-kura ottimali tal-pazjenti b'defiċjenza parzjali tad-DPD kif ukoll l-aħjar metodoloġija tal-ittestjar biex jiġu identifikati pazjenti f'riskju akbar ta' tossiċità severa għandhom inċerti u għandhom jiġu esplorati aktar. L-MAHs u partijiet ikkonċernati rilevanti oħra, inkluża l-akkademja, huma mhegġa jwettqu aktar riċerka li tiffoka fuq il-lakuni u l-inċertezzi attwali fl-għarfien, inkluż iżda mhux esklużiv għal, il-metodu ta' ttestjar ottimali biex jiġu identifikati pazjenti f'riskju ta' tossiċità severa assoċjata mad-DPD, id-doża ottimali għall-pazjenti li rriżultaw pożittivi għal deficijenza parzjali tad-DPD, l-eżitu kliniku f'termini tal-effikaċja (OS, PFS) u s-sigurtà (frekwenza ta' tossiċità ta'  $\geq$  grad 3) f'pazjenti b'deficijenza parzjali tad-DPD, ir-robustezza tal-valuri ta' limitu superjuri ( $>150$  ng/ml) u inferjuri ( $\leq 16$  ng/ml) proposti għal uracilemia biex jiddistingwu l-pazjenti b'attività normali tad-DPD, deficijenza parzjali tad-DPD u deficijenza kompleta tad-DPD, u l-implimentazzjoni tar-rakkomandazzjoni biex il-pazjenti jiġu skrinjati għal deficijenza tad-DPD u biex jintuża t-TDM fl-Istati Membri differenti tal-UE.

B'differenza mill-esponiment għal fluworopirimidina fil-kanċer, id-disponibbiltà sistemika ta' 5-fluorouracil normalment hija baxxa ħafna wara l-applikazzjoni topika. Fil-pazjenti kkurati bil-formulazzjoni ta' 5 % fluorouracil, b'koncentrazzjonijiet ta' 5-fluorouracil fil-plażma li jistgħu jitkejlu u punti tad-*data* suffiċjenti għall-kalkolu tal-parametri farmakokinetiċi, l-AUC varjat bejn 14.507 u 37.518 ng-h/ml, li huwa 100-1,000 darba inqas mill-AUC rakkomandata għal terapija bbażata fuq il-fluworopirimidina fil-kanċer. Għalhekk, il-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju tal-formulazzjonijiet topikali ta' 5-fluorouracil f'kull indikazzjoni awtorizzata jibqa' l-istess u l-ittestjar tad-DPD qabel il-kura mhuwix meħtieġ għal pazjenti kkurati b'5-fluorouracil topikali. Madankollu, il-PRAC ikkunsidra li għandha tiġi pprovduta informazzjoni dwar il-prodott ta' dawn il-prodotti fl-informazzjoni dwar il-prodott biex tirrifletti r-riskju baxx għall-pazjenti b'deficijenza tad-DPD u r-riskju potenzjali oġġla f'każ ta' esponiment sistemiku.

Fluorouracil huwa metabolit ta' flucytosine. Id-DPD hija enzima ewlenija involuta fil-metaboliżmu u fl-eliminazzjoni ta' fluorouracil u għalkemm ammont żgħir biss ta' flucytosine huwa metabolizzat għal fluorouracil ir-riskju ta' tossiċitajiet severi indotti minn fluorouracil minħabba deficijenza tad-DPD ma jistax jiġi kompletament eskluż. Fuq din il-bażi, il-PRAC ikkunsidra li flucytosine ma għandux jintuża f'pazjenti b'deficijenza kompleta magħrufa tad-DPD. Barra minn hekk, tista' titqies id-determinazzjoni tal-attività tad-DPD meta tiġi kkonfermata jew issuspettata tossiċità tal-mediċini. Fil-każ ta' suspett ta' tossiċità tal-mediċina, għandu jiġi kkunsidrat li titwaqqaf il-kura. Il-PRAC irrakkomanda li din l-informazzjoni tiġi kkomunikata lil professjonisti fil-qasam tal-kura tas-saħħa rilevanti mid-DHPC. Peress li l-infezzjonijiet fungali għandhom jiġu kkurati malajr, m'hemmx bżonn ta' dewmien fl-inizjazzjoni ta' flucytosine u, għalhekk, mhuwix meħtieġ l-ittestjar tad-DPD qabel il-kura.

## **Raġunijiet għar-rakkomandazzjoni tal-PRAC**

Billi,

- Il-PRAC ikkunsidra l-proċedura skont l-Artikolu 31 tad-Direttiva 2001/83/KE li tirriżulta minn *data* ta' farmakoviġilanza, għall-prodotti mediċinali li fihom 5-fluorouracil u sustanzi relatati.
- Il-PRAC ikkunsidra t-totalità tad-*data* ppreżentata matul dan ir-rieżami fir-rigward tar-riskju ta' tossiċità assoċjata man-nuqqas ta' diidropirimidina deidroġenażi (DPD) u mal-metodi ta' skrinjar differenti attwalment disponibbli biex jiġu identifikati pazjenti b'deficijenza tad-DPD. Din id-*data* kienet tinkludi t-tweġibiet ippreżentati bil-miktub mid-detenturi tal-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq, analiżi tad-*data* ta' EudraVigilance mill-EMA, interventi ta' partijiet terzi,

kif ukoll l-eżitu ta' konsultazzjoni mal-grupp konsultattiv xjentifiku tal-Onkologija u l-grupp ta' ħidma farmakoġenomika tal-EMA.

- Il-PRAC ikkonferma l-għarfien attwali li l-użu ta' 5-fluorouracil għall-użu sistemiku u s-sustanzi relatati f'pazjenti b'defiċjenza tad-DPD huwa assoċjat ma' riskju akbar ta' tossiċità.
- Il-PRAC ikkonkluda li l-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju ta' 5-fluorouracil (i.v.) u tas-sustanzi relatati, capecitabine, tegafur u flucytosine huwa negattiv f'pazjenti b'defiċjenza kompleta tad-DPD u kkonferma li dawn il-prodotti mediċinali għandhom ikunu kontraindikati f'pazjenti b'defiċjenza kompleta magħrufa tad-DPD. Il-PRAC ikkonkluda wkoll li l-pazjenti b'defiċjenza parzjali tad-DPD għandhom jiġu kkurati b'doża inizjali aġġustata.
- Sabiex jiġi minimizzat ir-riskju ta' tossiċità akbar, il-PRAC irrakkomanda li l-ittestjar tad-defiċjenza tad-DPD jitwettaq qabel tinbida l-kura. Il-PRAC ikkunsidra l-ġenotipar u l-fenotipar permezz ta' evalwazzjoni tat-testijiet tal-livelli ta' uracil fid-demm bħala dawk li bħalissa huma l-metodi l-aktar adattati biex jiġu identifikati pazjenti b'defiċjenza tad-DPD. Għalkemm iż-żewġ metodi għandhom limitazzjonijiet, il-PRAC qabel li l-informazzjoni dwar il-prodott ta' prodotti li fihom 5-fluorouracil (i.v.), capecitabine u tegafur għandha tipprovi informazzjoni dwar dawn iż-żewġ metodoloġiji tal-ittestjar flimkien ma' gwida biex jiġu kkunsidrati l-linji gwida kliniċi applikabbli.
- Għal pazjenti li jeħtieġu kura b'flucytosine, il-PRAC ikkunsidra li l-ittestjar tad-DPD qabel il-kura ma jkunx kompatibbli mal-bżonn ta' kura immedjata meħtieġa għal kandidjażi u mikozi sistemici u għalhekk qabel li mhux meħtieġ ittestjar qabel il-kura għal deficijenza tad-DPD.
- Meta jitqies il-livell baxx ta' disponibbiltà ta' 5-fluorouracil wara l-applikazzjoni topika, il-PRAC ikkonkluda li l-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju tal-formulazzjonijiet topikali ta' 5-fluorouracil jibqa' l-istess fl-indikazzjonijiet kollha awtorizzati, iżda li għandha tiġi introdotta informazzjoni dwar ir-riskju ta' tossiċità f'pazjenti b'defiċjenza tad-DPD fil-każ ta' esponiment sistemiku fl-informazzjoni dwar il-prodott.
- Il-PRAC qabel ukoll dwar komunikazzjonijiet diretti lill-professjonisti fil-qasam tal-kura tas-saħħa (DHPC), flimkien mal-iskedi ta' żmien għat-tqassim tagħhom.

Fid-dawl ta' dan ta' hawn fuq, il-Kumitat jikkunsidra li l-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju tal-prodotti mediċinali li fihom 5-fluorouracil u sustanzi relatati capecitabine, tegafur u flucytosine jibqa' favorevoli soġġett għall-emendi fl-informazzjoni dwar il-prodott li dwarhom hemm qbil.

Konsegwentement, il-Kumitat jirrakkomanda l-varjazzjoni għat-termini tal-awtorizzazzjonijiet għat-tqegħid fis-suq għal prodotti mediċinali li fihom 5-fluorouracil jew sustanzi relatati capecitabine, flucytosine u tegafur.

### **Opinjoni tas-CHMP**

Wara li rrieżamina r-rakkomandazzjoni tal-PRAC, is-CHMP jaqbel mal-konkluzjonijiet u mar-raġunijiet globali tal-PRAC għal rakkomandazzjoni.