

## **Anness I**

**Konkluzjonijiet xjentifiċi u raġunijiet għall-varjazzjoni għat-termini tal-Awtorizzazzjoni(jiet) għat-Tqeghid fis-Suq**

## **Konklużjonijiet xjentifiċi**

Meta jiġi kkunsidrat ir-Rapport ta' Valutazzjoni tal-PRAC dwar il-PSUR(s) għal 5 fluorouracil (applikazzjoni i.v.), il-konklużjonijiet xjentifiċi huma kif ġej:

Fid-dawl tad-*data* disponibbli dwar ir-riskju(i) mil-letteratura u mir-rapporti spontanji inkluż f'xi każijiet relazzjoni temporali mill-qrib, irtirar pożittiv u/jew riesponiment pożittiv, il-PRAC jikkunsidra li relazzjoni kawżali bejn 5-fluorouracil (i.v.) u lupus eritematuż tal-ġilda hija mill-inqas possibbiltà raġonevoli. Il-PRAC ikkonkluda li l-informazzjoni dwar il-prodott tal-prodotti li fihom 5-fluorouracil (i.v.) għandha tiġi emendata kif xieraq.

Fid-dawl tad-*data* disponibbli dwar ir-riskju(i) mil-letteratura u mir-rapporti spontanji inkluż relazzjoni temporali mill-qrib, irtirar pożittiv u/jew riesponiment pożittiv, il-PRAC jikkunsidra li relazzjoni kawżali bejn 5-fluorouracil (i.v.) u kardjomijopatija minn stress (sindrome ta' takotsubo) hija mill-inqas possibbiltà raġonevoli. Il-PRAC ikkonkluda li l-informazzjoni dwar il-prodott tal-prodotti li fihom 5-fluorouracil (i.v.) għandha tiġi emendata kif xieraq.

Fid-dawl tad-*data* disponibbli dwar ir-riskju(i) mil-letteratura u mir-rapporti spontanji inkluż relazzjoni temporali mill-qrib, irtirar pożittiv u/jew riesponiment pożittiv, il-PRAC jikkunsidra li relazzjoni kawżali bejn 5-fluorouracil (i.v.) u pneuמוזי intestinali hija mill-inqas possibbiltà raġonevoli. Il-PRAC ikkonkluda li l-informazzjoni dwar il-prodott tal-prodotti li fihom 5-fluorouracil (i.v.) għandha tiġi emendata kif xieraq.

Fid-dawl tad-*data* disponibbli dwar ir-riskju(i) mil-letteratura u mir-rapporti spontanji inkluż relazzjoni temporali mill-qrib, irtirar pożittiv, il-PRAC jikkunsidra li relazzjoni kawżali bejn 5-fluorouracil (i.v.) u s-sindrome ta' enċefalopatija reversibbli posterjuri (PRES) hija mill-inqas possibbiltà raġonevoli. Il-PRAC ikkonkluda li l-informazzjoni dwar il-prodott tal-prodotti li fihom 5-fluorouracil (i.v.) għandha tiġi emendata kif xieraq.

Fid-dawl tad-*data* disponibbli dwar ir-riskju(i) mil-letteratura u mir-rapporti spontanji inkluż relazzjoni temporali mill-qrib, irtirar pożittiv, il-PRAC jikkunsidra li relazzjoni kawżali bejn 5-fluorouracil (i.v.) u aċidożi lattika hija mill-inqas possibbiltà raġonevoli. Il-PRAC ikkonkluda li l-informazzjoni dwar il-prodott tal-prodotti li fihom 5-fluorouracil (i.v.) għandha tiġi emendata kif xieraq.

Fid-dawl tad-*data* disponibbli dwar ir-riskju(i) mil-letteratura u mir-rapporti spontanji inkluż relazzjoni temporali mill-qrib u fid-dawl ta' mekkaniżmu ta' azzjoni plawżibbli, il-PRAC jikkunsidra li relazzjoni kawżali bejn 5-fluorouracil (i.v.) u s-sindrome ta' liži tat-tumur hija mill-inqas possibbiltà raġonevoli. Il-PRAC ikkonkluda li l-informazzjoni dwar il-prodott tal-prodotti li fihom 5-fluorouracil (i.v.) għandha tiġi emendata kif xieraq.

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

## **Raġunijiet għall-varjazzjoni għat-termini tal-Awtorizzazzjoni(jiet) għat-Tqegħid fis-Suq**

Abbażi tal-konklużjonijiet xjentifiċi għal 5 fluorouracil (applikazzjoni i.v.) is-CMDh huwa tal-fehma li l-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju tal-prodott(i) mediċinali li fih/fihom 5 fluorouracil (applikazzjoni i.v.) mhuwix mibdul suġġett għall-bidliet proposti għall-informazzjoni tal-prodott.

Is-CMDh wasal għall-pożizzjoni li l-awtorizzazzjoni(jiet) għat-tqegħid fis-suq tal-prodotti taħt l-iskop ta' din il-valutazzjoni waħdanija tal-PSUR għandha tiġi varjata/għandhom jiġu varjati. Sa fejn il-prodotti mediċinali addizzjonali li fihom 5 fluorouracil (applikazzjoni i.v.) huma awtorizzati attwalment fl-UE jew huma suġġetti għal proċeduri ta' awtorizzazzjoni futuri fl-UE, is-CMDh jirrakkomanda li l-Istati Membri kkonċernati u l-applikant/d-detenturi tal-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq iqisu kif jixraq din il-pożizzjoni tas-CMDh.

## **Anness II**

**Emendi għall-informazzjoni dwar il-prodott tal-prodott(i) mediċinali awtorizzat(i) fuq livell nazzjonali**

Emendi li għandhom ikunu inklużi fis-sezzjonijiet rilevanti tal-Infommazzjoni dwar il-Prodott (**test ġdid sottolinjati u b'tipa grassa, it-test imħassar huwa ingassat**)

### **Sommarju tal-Karatteristiċi tal-Prodott**

- Sezzjoni 4.4

It-twissijiet għandhom jiġu inklużi u emendati kif ġej:

#### **Kardjotossicità**

Il-kardjotossicità ġiet assoċjata ma' terapija bi fluoropyrimidine, li tinkludi infart mijokardijaku, anġina, aritmiji, mijokardite, xokk kardjoġeniku, mewt għal għarrieda, **kardjomijopatija minn stress (sindrome ta' takotsubo)** u bidliet elettrokardjografiċi (li jinkludu każijiet rari ħafna ta' titwil tal-QT). Dawn l-avvenimenti avversi huma aktar komuni f'pazjenti li jirċievu infużjoni kontinwa ta' 5-FU milli injezzjoni bolus. Storja preċedenti ta' mard tal-arterja koronarja tista' tkun fattur ta' riskju għal **xi** reazzjonijiet avversi kardijaċi. Għalhekk għandha tingħata attenzjoni fil-kura ta' pazjenti li kellhom uġiġħ fis-sider waqt korsijiet ta' kura, jew pazjenti bi storja ta' mard tal-qalb. Il-funzjoni kardijaka għandha tiġi mmonitorjata b'mod regolari matul il-kura b'5-FU. F'każ ta' kardjotossicità severa, il-kura għandha titwaqqaf.

#### **Enċefalopatija**

Każijiet ta' enċefalopatiji (inklużi enċefalopatija iperammonemika, lewkoenċefalopatija, **sindrome tal-enċefalopatija riversibbli posterjuri [PRES]**) assoċjati mal-kura b'5-fluorouracil ġew irrappurtati minn sorsi ta' wara t-tqegħid fis-suq. Sinjali jew sintomi ta' enċefalopatija huma bdil fl-istat mentali, konfużjoni, diżorjentazzjoni, koma jew atassja. Jekk pazjent jiżviluppa xi wieħed minn dawn is-sintomi, waqqaf it-trattament u ttestja l-livelli tal-ammonja fis-serum immedjatament. F'każ ta' livelli għoljin ta' ammonja fis-serum, ibda t-terapija li tnaqqas l-ammonja. **Enċefalopatija iperammonemika ħafna drabi sseħħ flimkien ma' aċidożi lattika.**

#### **Sindrome tal-Liżi tat-Tumur**

**Ġew irrappurtati każijiet ta' sindrome tal-liżi tat-tumur assoċjati mal-kura bi fluorouracil minn sorsi ta' wara t-tqegħid fis-suq. Pazjenti f'riskju akbar tas-sindrome tal-liżi tat-tumur (eż. b'indeboliment tal-kliewi, iperurikemija, piż għoli tat-tumur, progressjoni rapida) għandhom jiġu mmonitorjati mill-qrib. Għandhom jiġu kkunsidrati miżuri ta' prevenzjoni (eż. idratazzjoni, korrezzjoni ta' livelli għoljin ta' aċidu uriku).**

- Sezzjoni 4.8

Ir-reazzjoni(jiet) avversa/avversi li ġejja/ġejjin għandhom jiżdiedu taħt l-SOC Disturbi fil-ġilda u fit-tessuti ta' taħt il-ġilda bi frekwenza mhux magħruf:

#### **lupus eritematuż tal-ġilda**

Ir-reazzjoni(jiet) avversa/avversi li ġejja/ġejjin għandhom jiżdiedu taħt Disturbi kardijaċi tal-SOC bi frekwenza mhux magħrufa:

#### **kardjomijopatija minn stress (sindrome ta' takotsubo)**

Ir-reazzjoni(jiet) avversa/avversi li ġejja/ġejjin għandhom jiżdiedu taħt Disturbi gastrointestinali fl-SOC bi frekwenza mhux magħrufa:

### **pnewmatoži intestinali**

Ir-reazzjoni(jiet) avversa/avversi li ġejja/ġejjin għandhom jżiedu taħt Disturbi fis-sistema nervuża tal-SOC bi frekwenza mhux magħrufa:

### **sindrome tal-enċefalopatija riversibbli posterjuri (PRES)**

Ir-reazzjoni(jiet) avversa/avversi li ġejja/ġejjin għandhom jżiedu taħt Disturbi fil-metaboliżmu u n-nutrizzjoni fl-SOC bi frekwenza mhux magħrufa:

### **aċidoži lattika**

### **sindrome tal-lizi tat-tumur**

## **Fuljett ta' Tagħrif**

Sezzjoni 4

Mhux magħruf: ma tistax tittiehed stima tal-frekwenza mid-data disponibbli

**Infjammazzjoni tal-ġilda li tikkawża rqajja' ħomor bil-qoxra u possibbilment isseħħ flimkien ma' uġiġħ fil-ġogi u deni (lupus eritematuż tal-ġilda [CLE])**

**Mard tal-qalb li jidher b'uġiġħ fis-sider, qtugħ ta' nifs, sturdament, ħass ħażin, taħbit tal-qalb irregolari (kardjomijopatija minn stress)**

### **Arja fil-ħajt intestinali**

**Kundizzjoni serja li tidher b'diffikultà biex tieġu n-nifs, remettar u uġiġħ addominali b'bugħawwieġ fil-muskoli (aċidoži lattika)**

**Kundizzjoni kkaratterizzata minn uġiġħ ta' ras, konfużjoni, aċċessionijiet u tibdil fil-vista (sindrome tal-enċefalopatija riversibbli posterjuri [PRES])**

**Kumplikazzjoni serja bit-tkissir rapidu taċ-ċelloli tal-kanċer li jikkawża livelli għoljin ta' aċidu uriku, potassju u fosfat (sindrome tal-lizi tat-tumur)**

### **Anness III**

**Skeda ta' żmien għall-implimentazzjoni ta' din il-pożizzjoni**

## Skeda ta' żmien għall-implimentazzjoni ta' din il-pożizzjoni

|   |                                |
|---|--------------------------------|
| Adozzjoni tal-pożizzjoni tas-CMDh:  | Laqgħa tas-CMDh Settembru 2021 |
| Trażmissjoni lill-Awtoritajiet Nazzjonali Kompetenti tat-traduzzjonijiet tal-annessi għall-pożizzjoni:                                    | 31 ta' Ottubru 2020            |
| Implimentazzjoni tal-pożizzjoni mill-Istati Membri (sottomissjoni tal-varjazzjoni mid-Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqegħid fis-Suq): | 30 ta' Diċembru 2021           |