

Anness I

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

Konklużjonijiet xjentifiċi

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

Fid-dawl ta' *data* disponibbli dwar l-ipertrigliceridemija, l-estraważjoni, il-kolite, l-enterokolite, id-defiċjenza tal-vitamina B1, l-enċefalopatija ta' Wernicke u dijanjożi ħażina ta' defiċjenza ta' dihydropyrimidine dehydrogenase (DPD) mill-letteratura, rapporti spontanji li jinkludu f'xi każijiet relazzjoni temporali mill-qrib, de-challenge u/jew re-challenge pożittiv u fid-dawl ta' mekkaniżmu ta' azzjoni plawżibbli, il-PRAC jikkunsidra li relazzjoni kawżali bejn 5-fluorouracil (użu IV) u l-ipertrigliceridemija, l-estraważjoni, il-kolite, l-enterokolite, id-defiċjenza tal-vitamina B1, l-enċefalopatija ta' Wernicke u dijanjożi ħażina ta' defiċjenza ta' DPD hija mill-inqas possibbiltà raġonevoli. Il-PRAC ikkonkluda li l-informazzjoni dwar il-prodott ta' prodotti li fihom 5-fluorouracil (għal użu ġol-vini) għandha tiġi emendata skont dan.

Wara li reġa' eżamina r-rakkomandazzjoni tal-PRAC, is-CMDh jaqbel mal-konklużjonijiet globali u mar-raġunijiet għar-rakkomandazzjoni tal-PRAC.

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

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

Is-CMDh jirrakkomanda li t-termini għall-awtorizzazzjoni(jiet) għat-tqegħid fis-suq għandhom jiġu varjati.

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 għdid sottolinjat u b'tipa grassa, it-test imħassar huwa ~~ingassat~~)

Sommarju tal-Karatteristiċi tal-Prodott

- Sezzjoni 4.4

Għandha tiġi emendata twissija kif ġej:

Ittestjar għal defiċjenza ta' DPD

L-ittestjar tal-fenotip u/jew tal-ġenotip qabel il-bidu tat-trattament b'5-fluorouracil huwa rakkomandat minkejja l-inċertezzji fir-rigward tal-aħjar metodoloġiji ta' ttestjar ta' qabel it-trattament. Għandu jkun hemm kunsiderazzjoni tal-linji gwida kliniċi applikabbli.

Funzjoni tal-kliewi indebolita tista' twassal għal żieda fil-livelli ta' uracil fid-demm, li tirriżulta f'riskju akbar ta' dijanjożi hażina f'pazjenti b'defiċjenza ta' DPD b'indeboliment tal-kliewi moderat jew sever.

[...]

Karatterizzazzjoni fenotipika tad-defiċjenza ta' DPD

Għall-karatterizzazzjoni fenotipika tad-defiċjenza ta' DPD, il-kejl tal-livelli tad-demm pre-terapewtiċi tas-sottostrat endoġenu ta' DPD uracil (U) fil-plażma huwa rakkomandat. Konċentrazzjonijiet għoljin ta' uracil qabel it-trattament huma assoċjati ma' riskju akbar ta' tossiċità. Minkejja l-inċertezzji dwar il-limiti ta' uracil li jiddefinixxu defiċjenza sħiħa jew parzjali ta' DPD, livell ta' uracil fid-demm ta' ≥ 16 ng/mL u < 150 ng/mL għandu jittqies bħala indikattiv ta' defiċjenza parzjali ta' DPD u assoċjat ma' riskju akbar għal tossiċità ta' fluoropyrimidine. Livell ta' uracil fid-demm ta' ≥ 150 ng/mL għandu jittqies bħala indikattiv ta' defiċjenza sħiħa ta' DPD u assoċjat ma' riskju għal tossiċità ta' fluoropyrimidine ta' periklu għall-ħajja jew fatali. **Il-livelli ta' uracil fid-demm għandhom jiġu interpretati b'attenzjoni f'pazjenti b'funzjoni tal-kliewi indebolita (ara 'Ittestjar għal defiċjenza ta' DPD' hawn fuq).**

Enċefalopatija

Ġew irrappurtati każijiet ta' enċefalopatija (inklużi enċefalopatija iperammonemika, lewkoenċefalopatija, sindrome ta' enċefalopatija posterjuri reversibbli [PRES, *posterior reversible encephalopathy syndrome*], **enċefalopatija ta' Wernicke**) assoċjati mat-trattament b'5-fluorouracil minn sorsi ta' wara t-tqegħid fis-suq. Sinjali jew sintomi ta' enċefalopatija huma tibdil fl-istat mentali, konfużjoni, diżorjentazzjoni, koma jew atassija. Jekk pazjent jiżviluppa xi wieħed minn dawn is-sintomi, waqqaf it-trattament u ttestja l-livelli tal-ammonja **u tal-vitamina B1** fis-seru minnufih. F'każ ta' livelli għoljin tal-ammonja fis-seru **jew ta' defiċjenza tal-vitamina B1**, ibda terapija ~~b'x-tbaxxi~~ **b'x-tbaxxi livelli tal-ammonja xierqa**. L-enċefalopatija iperammonemika spiss isseħħ flimkien ma' aċidożi lattika.

- Sezzjoni 4.8

Ir-reazzjoni(jiet) avversa/i li ġejja/ġejjin għandha/għandhom tiżdied/jiżdiedu taħt l-SOC Disturbi fil-metaboliżmu u n-nutrizzjoni bi frekwenza mhux magħrufa:

- **Ipertrigliceridemija**
- **Defiċjenza tal-vitamina B1**

Ir-reazzjoni(jiet) avversa/i li ġejja/ġejjin għandha/għandhom tiżdied/jiżdiedu taħt I-SOC Disturbi fis-sistema nervuża bi frekwenza mhux magħrufa:

- **Enċefalopatija ta' Wernicke**

Ir-reazzjoni(jiet) avversa/i li ġejja/ġejjin għandha/għandhom tiżdied/jiżdiedu taħt I-SOC Disturbi gastro-intestinali bi frekwenza mhux magħrufa:

- **Enterokolite**
- **Kolite (inkluża kolite nekrotika)**

Ir-reazzjoni(jiet) avversa/i li ġejja/ġejjin għandha/għandhom tiżdied/jiżdiedu taħt I-SOC Disturbi generali u kondizzjonijiet ta' mnejn jingħata bi frekwenza mhux magħrufa:

- **Reazzjoni lokali kkawżata minn estravażjoni (uġiġħ, nefha, eritema)**

Fuljett ta' Tagħrif

Aġġornament ta' sezzjoni 2 li jikkorrispondi għall-aġġornamenti f'sezzjoni 4.4 tal-SmPC mhuwiex propost. L-informazzjoni attwali dwar l-enċefalopatija u d-defiċjenza ta' DPD hija suffiċjenti.

• Sezzjoni 4. Effetti Sekondarji Possibbli

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

- **Livelli għoljin tat-trigliceridi fid-demm, tip ta' xaħam**
- **Uġiġħ, ħmura jew nefha fis-sit tal-infużjoni waqt jew ftit wara l-injezzjoni/infużjoni (jista' jkun minħabba li l-injezzjoni ma tkunx daħlet fil-vina kif suppost)**
- **Defiċjenza tal-vitamina B1 u enċefalopatija ta' Wernicke (ħsara fil-moħħ ikkawżata minn defiċjenza tal-vitamina B1)**
- **Infjammazzjoni fil-musrana l-kbira u dik żgħira li tikkawża wġiġħ u dijarea, li tista' twassal għall-mewt tat-tessut tal-imsaren (kolite, enterokolite)**

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 f'Settembru
Trażmissjoni lill-Awtoritajiet Nazzjonali Kompetenti tat-traduzzjonijiet tal-annessi għall-pożizzjoni:	03 ta' Novembru 2024
Implimentazzjoni tal-pożizzjoni mill-Istati Membri (sottomissjoni tal-varjazzjoni mid-Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqegħid fis-Suq):	04 ta' Jannar 2025