Příloha I

Vědecké závěry a zdůvodnění změny v registraci

Vědecké závěry

S ohledem na hodnotící zprávu výboru PRAC týkající se pravidelně aktualizované zprávy / aktualizovaných zpráv o bezpečnosti (PSUR) látky brivudin byly přijaty tyto vědecké závěry:

Důležité identifikované riziko: Podávání fluoropyrimidinů s brivudinem současně nebo dříve než 4 týdny od ukončení léčby brivudinem

Brivudin vyvolá ireverzibilní inhibici dihydropyrimidin dehydrogenázy (DPD), enzymu, který reguluje katabolismus jak přírodních nukleosidů (např. thymidinu), tak i léčiv na bázi pyrimidinů, jako je 5-FU, prostřednictvím svého hlavního metabolitu bromovinyl uracilu (BVU). V důsledku inhibice enzymu dochází k nadměrné expozici a zvýšené toxicitě vůči fluoropyrimidinům. Tato interakce mezi brivudinem a fluoropyrimidiny je potenciálně fatální.

„Kumulativně (do 5. července 2019) bylo identifikováno 243 nežádoucích lékových reakcí (z toho 242 závažných) z 52 hlášení (z toho 51 závažných)… Příčinný vztah mezi brivudinem a ADR byl posouzen jako možný u 173, pravděpodobný u 57, nepravděpodobný pro 3, vztahující se u 1 a nehodnotitelný u 8 reakcí. …

Kumulativně, až do DLP (5. července-2019), byl reporting rate (RR) takových závažných případů 0,88 hlášení na milion DDD (51 ICSR/58,1 milionu DDD)…

V níže uvedené tabulce 16.4.2 je zobrazen reporting rate výše uvedených případů podle období, analyzovaný s ohledem jak na datum přijetí hlášení, tak i na datum počátku nežádoucí reakce, aby se lépe identifikovaly trendy ve frekvenci bez zkreslení v důsledku zpoždění v podávání zpráv držiteli rozhodnutí o registraci.

Tabulka 16.4.2. Vykazování podle období (počet případů na 1 000 000 pacientů)

	První spuštění - 30.06. 2011	01.07. 2011 - 30.06. 2012	01.07. 2012 - 30.06. 2013	01.07. 2013 - 30.06. 2014	01.07. 2014 - 30.06. 2015	01.07. 2015 - 30.06. 2016	01.07. 2016 - 30.06. 2017	01.07. 2017 - 30.06. 2018	01.07. 2018 - 05.07. 2019
RR podle data hlášení	5,94	7,57	13,58	0,00	1,73	3,31	1,59	13,44	10,32
RR podle data začátku reakce	6,51	9,46	9,70	0,00	5,18	4,97	6,36	**8,96**	4,42

V období od prvního uvedení na trh do 30. června 2011 bylo shromážděno asi 6 případů na milion pacientů. Při samostatné analýze osmi let intervalu PSUR lze vypozorovat, že v prvních dvou letech byl pozorovaný RR vyšší než v předchozím období. Mezi srpnem a říjnem 2012 byl rozeslán informační dopis lékařům v této záležitosti a v bezprostředně následujícím období byl zaznamenán pokles RR. **V následujících letech byl zaznamenán vzestup RR a návrat téměř k výchozím hodnotám, v případě analýzy podle data začátku reakce…"**

Přestože výskyt zůstává nízký, počet případů se v roce 2017/2018 opět zvýšil. Vzhledem k tomu, že tyto případy jsou potenciálně závažné a často fatální, považuje se za nezbytné přijmout další opatření k minimalizaci tohoto rizik, aby se vylepšila informovanost předepisujících lékařů a pacientů, zejména pokud jde o použití brivudinu v intervalech mezi léčbami 5-FU: aktualizace informací o produktu,

zavedení Karty pacienta a kontrolního seznamu pro předepisující lékaře jsou navrženy jako další opatření k minimalizaci rizika. Zároveň má být rozeslán také další informační dopis lékařům.

Skupina CMDh souhlasí s vědeckými závěry výboru PRAC.

Zdůvodnění změny v registraci

Na základě vědeckých závěrů týkajících se brivudinu zastává výbor CMDh stanovisko, že poměr přínosů a rizik léčivých přípravků obsahujících léčivou látku brivudin je nezměněný pod podmínkou, že v textech provázejících léčivý přípravek budou provedeny navržené změny a budou přijaty navržené podmínky registrace.

Skupina CMDh dospěla ke stanovisku, že je nezbytná změna v registraci přípravků zahrnutých do procedury jednotného hodnocení PSUR. Vzhledem k tomu, že v EU jsou v současné době registrovány další léčivé přípravky s obsahem brivudinu nebo jsou takové přípravky předmětem budoucích registračních řízení v EU, doporučuje skupina CMDh u těchto registrací zvážení tohoto stanoviska CMDh.

.

Příloha II

Změny v informacích o přípravku pro léčivý přípravek registrovaný / léčivé přípravky registrované na vnitrostátní úrovni

Změny, které mají být vloženy do příslušných bodů informací o přípravku (nový text momentálně podtržený text podtrženě, tučný text **tučně**, text v rámečku v rámečku, podtržený text popsaný dále v [hranatých závorkách], který by měl být po podtržení vymazán, červené písmo červeným písmem, vymazaný text ~~přeškrtnutý~~):

Souhrn údajů o přípravku

4.3 Kontraindikace

Chemoterapie onkologických onemocnění fluoropyrimidiny[celý nadpis je třeba zdůraznit]
~~Premovir~~Brivudin ~~nesmí být podáván~~ je kontraindikován ~~v případě hypersenzitivity na aktivní látku nebo kteroukoli pomocnou látku uvedenou v odstavci 6.1.~~

~~Chemoterapie rakoviny~~ ~~pacientů~~

~~Použití je kontraindikováno~~ u pacientů, kteří nedávno podstoupili nebo v současné době podstupují nebo podstoupí (do 4 týdnů) chemoterapii onkologických onemocnění ~~obzvláště pokud je~~ léčivy obsahujícími fluoruracil (5-FU), včetně jeho lokálních forem, jeho prekurzorů (např. kapecitabin, ~~floxuridin,~~ tegafur) a kombinované přípravky obsahující tyto léčivé látky nebo jiné ~~5~~ fluoropyrimidiny (viz také body 4.3 Pacienti s oslabeným imunitním systémem, 4.4, 4.5 a 4.~~5~~8).

~~Pacient s antifugální~~Antimykotická terapie flucytosinem

Použití ~~Premoviru~~Brivudinu je kontraindikováno u pacientů, ~~pod~~kteří nedávno podstoupili nebo v současné době podstupují antimykotickou léčbu flucytosinem, protože se jedná o prekurzor fluoruracilu (5-FU) (viz také body 4.4, 4.5 a 4.8).

Interakce mezi brivudinem a fluoropyrimidiny (např. kapecitabin, 5-FU, apod.) je potenciálně fatální (viz body 4.4, 4.5 a 4.8).

Pacienti s oslabeným imunitním systémem

~~Použití Premoviru~~Brivudin je kontraindikován u pacientů s oslabeným imunitním systémem, jako jsou pacienti, ~~pod~~kteří nedávno podstoupili nebo v současné době podstupují chemoterapii onkologického onemocnění nebo pacienti s imunosupresivní terapií.

Děti

Bezpečnost a účinnost ~~Premoviru~~brivudinu u dětí nebyly stanoveny, a proto není jeho použití indikováno.

Hypersenzitivita [má být potrženo]

Brivudin nesmí být podáván v případě hypersenzitivity na léčivou látku nebo kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.

Těhotenství a kojení

BrivudinPremovir je kontraindikován v průběhu těhotenství nebo u kojících matek (viz také bod 4.6).

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

PremovirBrivudin **nesmí být podáván pacientům**, kteří nedávno podstoupili nebo v současné době podstupují nebo podstoupí (do 4 týdnů) chemoterapii onkologického onemocnění a léčivy obsahujícími fluoruracil (5-FU), včetně jeho lokálních forem, jeho prekurzorů (např. kapecitabin, floxuridin, tegafur) nebo a kombinované přípravky obsahující tyto léčivé látky anebo jiné 5-fluoropyrimidiny (např. viz také body 4.3, 4.5 a 4.8).

Brivudin nesmí být podáván pacientům, kteří nedávno podstoupili nebo v současné době podstupují antimykotickou léčbu flucytosinem) nesmí být podávána současně a minimálně 4 (prekurzor fluoruracilu).

Interakce mezi brivudinem a fluoropyrimidiny (např. kapecitabinem, 5-FU, tegafurem, flucytosinem atd.) je potenciálně fatální. Po této lékové interakci byly hlášeny případy končící úmrtím. Mezi ukončením léčby brivudinem a zahájením léčby fluoropyrimidinem (např. kapecitabinem, 5-FU, tegafurem, flucytosinem atd.) musí uplynout nejméně 4 týdny ~~interval musí být dodržen před zahájením~~ (viz body 4.3, 4.5 a 4.8).

V případě náhodného podání brivudinu u pacientů, kteří nedávno podstoupili nebo v současné době podstupují léčbě fluoropyrimidiny, musí být všechna léčiva vysazena a musí být přijata účinná opatření ke snížení toxicity fluoropyrimidinů: Okamžitá hospitalizace a všechna opatření k prevenci vzniku systémových infekcí a dehydratace. Zvláštní toxikologická centra (pokud jsou k dispozici) je nutné kontaktovat co nejdříve, aby byla nalezena odpovídající opatření proti toxicitě fluoropyrimidinu (viz body 4.3, 4.5 a 4.8). Jako další preventivní opatření by měla být sledována enzymatická aktivita DPD před zahájením jakékoli léčby 5- fluoropyrimidinovými léčivy u pacientů, kteří nedávno podstoupili léčbě Premovirem (viz také odstavce 4.5 a 4.8).

PremovirBrivudin nesmí být použit, pokud již došlo k plnému rozvoji kožních ů PremovirBrivudin má být používán s opatrností u pacientů s chronickými onemocněními jater, jako je hepatitida. Údaje po uvedení na trh naznačují, že prodloužení léčby nad doporučenou dobu 7 dnů zvyšuje riziko vzniku hepatitidy (viz také bod 4.8).

Jelikož přípravek obsahuje pomocnou látku laktózu, pacienti se vzácnými dědičnými problémy s intolerancí galaktózy, úplným nedostatkem laktázy nebo malabsorpcí glukózy a galaktózy nemají tento lék používat.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Kontraindikace současného použití s 5-fluorouracilem (včetně jeho lokálních přípravků)

Byla popsána klinicky významná interakce (potenciálně fatální) mezi brivudinem Premovirem a proléčivy, fluoropyrimidiny (např. kapecitabinem, 5-FUfloxuridin, tegafurem) nebo jiné 5 fluoropyrimidiny jako například flucytosinem apod.) (viz také body 4.3, 4.4 a 4.8). Tato interakce vedoucí ke zvýšení fluoropyrimidinové toxicity je potenciálně fatální.

Brivudin prostřednictvím svého hlavního metabolitu bromovinyl uracilu (BVU) vykazuje ireverzibilní inhibici dihydropyrimidin dehydrogenázy (DPD), enzymu, který reguluje metabolismus jak přírodních nukleosidů (např. thymidinu), tak i léčiv na bázi pyrimidinů (fluoropyrimidinů), jako je kapecitabin

nebo fluoruracil (5-FU). V důsledku inhibice enzymu dochází k nadměrné expozici a zvýšené toxicitě vůči ~~5-FU~~fluoropyrimidinů.

Klinické důkazy ukázaly, že u zdravých dospělých osob, které podstoupily léčebnému cyklu ~~Premoviru~~brivudinu (125 mg jednou denně po dobu 7 dnů), dojde k úplnému funkčnímu zotavení enzymatické aktivity DPD po 18 dnech od posledního podání.

Každopádně ~~Premovir~~ **brivudin nesmí být podáván pacientům**, kteří nedávno podstoupili nebo v současné době podstupují nebo podstoupí (do 4 týdnů) chemoterapii onkologického onemocnění léčivými přípravky obsahujícími fluoruracil~~nebo jinými 5-fluoropyrimidiny jako například~~(5-FU), včetně jeho lokálních forem, jeho prekurzoru (např. kapecitabinu, ~~floxuridin a~~ tegafuru) ~~(nebo~~a kombinované přípravky obsahující tyto léčivé látky nebo ~~flucytosin~~ jiné fluoropyrimidiny (viz také body 4.3, 4.4 a 4.8).

Brivudin~~Premovir~~ nesmí být ~~současně~~ podáván~~, a~~ pacientům, kteří nedávno podstoupili nebo právě podstupují antimykotickou léčbu flucytosinem (prekurzor fluoruracilu).

Mezi koncem léčby brivudinem a začátkem léčby kapecitabinem nebo jinými ~~5-~~fluoropyrimidiny včetně flucytosinu musí být dodržen interval minimálně 4 týdnů. ~~Jako další preventivní opatření by měla být sledována enzymatická aktivita DPD před zahájením jakékoli léčby 5-fluoropyrimidinovými léčivy u pacientů, kteří nedávno podstoupili léčbě Premovirem.~~

V případě **náhodného podání** ~~5-FU a příbuzná léčiva pro pacienty léčené s Premovirem, obě léčiva~~ **brivudinu u pacientů**, kteří nedávno podstoupili nebo právě podstupují léčbu fluoropyrimidiny, musí být všechna léčiva vysazena a musí být přijata ~~agresivní~~ účinná opatření ke snížení ~~5-FU~~ fluoropyrimidinové toxicity: Okamžitá opatření~~, která je nutná přijmout. Doporučuje se okamžitá hospitalizace~~ hospitalizace a ~~měla by být přijata~~ všechna opatření k prevenci systémových infekcí a dehydratace. Zvláštní toxikologická centra je nutné kontaktovat (pokud jsou k dispozici) co nejdříve, aby byla nalezena odpovídající opatření proti toxicitě fluoropyrimidinu (viz body 4.3, 4.4 a 4.8). Mezi známky toxicity ~~5-FU~~fluoropyrimidinových léčiv patří nauzea, zvracení, průjem, a v závažných případech stomatitida, mukozitida, toxická epidermální nekrolýza, neutropenie a útlum kostní dřeně.

…

4.8 Nežádoucí účinky

…

Popis vybraných nežádoucích účinků

Brivudin může vzájemně reagovat s chemoterapeutiky třídy ~~5-~~fluoropyrimidinů. Tato interakce, která vede ke zvýšené fluoropyrimidinové toxicitě, je potenciálně fatální (viz také body 4.3, 4.4 a 4.5).

Mezi známky **toxicity** ~~5-FU~~ **fluoropyrimidinových léčiv** patří nauzea, zvracení, průjem a v závažných případech stomatitida, mukozitida, toxická epidermální nekrolýza, neutropenie a útlum kostní dřeně (viz také body ~~odstavec~~ 4.3, 4.4 a 4.5).

Příbalová informace

<Název přípravku>

Brivudin

NEUŽÍVEJTE <název přípravku> (BRIVUDIN), POKUD jste v poslední době podstoupil(a) nebo právě podstupujete nebo podstoupíte (do 4 týdnů) určitou chemoterapii zhoubného nádorového onemocnění. NEUŽÍVEJTE <název přípravku>, POKUD MÁTE PLÍSŇOVOU INFEKCI a nedávno jste podstoupil(a) nebo právě podstupujete protiplísňovou léčbu flucytosinem (viz bod 2, včetně červeného rámečku). **INTERAKCE** mezi <název přípravku> (brivudin) a některými léky k léčbě zhoubného nádorového onemocnění nebo flucytosinem je **POTENCIÁLNĚ SMRTELNÝ**.

…

2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete ~~Premovir~~<název přípravku> užívat.

~~Neužívejte~~NEUŽÍVEJTE ~~Premovir~~<název přípravku>:

► jestliže jste nedávno podstoupil(a) nebo v současné době podstupujete nebo podstoupíte (do 4 týdnů) chemoterapii zhoubného nádorového onemocnění (např. kapecitabinem, fluoruracilem (5-FU), tegafurem atd.) (viz červený rámeček a bod „Další léčivé přípravky a <název přípravku>“)

► jestliže máte plísňovou infekci a nedávno jste podstoupil(a) nebo v současné době podstupujete protiplísňovou léčbu flucytosinem (viz červený rámeček a bod „Další léčivé přípravky a <název přípravku>“)

► jestliže jste alergický(á) na léčivou látku brivudin

► jestliže jste alergický(á) na kteroukoli další složku <název přípravku>~~Premovir~~ (viz bod 6)

► jestliže jste těhotná nebo pokud kojíte

► pokud je Vám méně než 18 let.

~~Zejména,~~ NESMÍTE [„NE“ podtrženo] užívat ~~Premovir~~<název přípravku>:

►pokud jste v nedávné době podstoupil(a) nebo v současné době podstupujete ~~léky pro léčbu~~ nebo podstoupíte (do 4 týdnů) určitou ~~(~~chemoterapii~~)~~ zhoubného nádorového onemocnění (zejména~~, pokud jste v nedávné době podstoupili: 5-fluorouracil (také nazývaný 5-FU, účinná látka patřící do skupiny nazývané 5-~~ kapecitabinen, fluoruracilem (5-FU) nebo jinými fluoropyrimidiny~~)~~ ústy nebo injekcí nebo místně jako krémy, mastmi, očními kapkami nebo jakoukoliv jinou formou zevně aplikovaného léčiva~~, která obsahuje 5-fluorouracil~~

~~- aktivní látky, které~~

☐ jestliže máte plísňovou infekci a nedávno jste podstoupil(a) nebo v současné době podstupujete protiplísňovou léčbu flucytosinem

► pokud jste v poslední době užíval(a) nebo v současné době ~~převedeni v těle na 5-fluorouracil, jako například:~~

~~- kapecitabin~~

~~- floxuridin~~

~~- tegafur~~

~~jakoukoliv jinou aktivní~~ užíváte nebo plánujete užívat (do 4 týdnů) léky používané k odstranění bradavic obsahující fluoropyrimidiny (fluoruracil nebo jiné)

~~• kombinace kterékoli z výše uvedených aktivních látek~~

☐ pokud je váš imunitní systém (tj. obranyschopnost vašeho těla proti infekcím) vážně narušen; například, pokud jste~~jste léčeni s:~~ nedávno podstoupil(a) nebo v současné době podstupujete léčbu:

• léky proti zhoubným nádorovým onemocněním (chemoterapie) nebo

• imunosupresivy
(tj. léky, které potlačují nebo snižují funkci imunitního systému)

~~► pokud léčíte plísňovou infekci lékem obsahujícím flucytosin~~

~~► pokud užíváte léky na bradavice obsahující aktivní látku ze skupiny 5-fluoropyrimidinů~~

► Zejména:

• NESMÍTE užívat <název přípravku> současně s léčbou fluoropyrimidiny (např. kapecitabinem, 5-FU, tegafurem, flucytosinem) (včetně období bez léčby mezi jednotlivými cykly léčby, kdy nepoužíváte kapecitabin ve formě tablet nebo nedostáváte infuze s 5-FU nebo jiné formy fluoropyrimidinu nebo pokud jste tyto léky používal(a) nedávno)

• Pokud jste používal(a) přípravek <název přípravku>, musíte vyčkat alespoň 4 týdny po ukončení používání <název přípravku> před zahájením používání kapecitabinu nebo 5-FU nebo jiných fluoropyrimidinů. Viz také bod „Neužívejte <název přípravku> (brivudin)".

Upozornění a opatření

Neužívejte <název přípravku> a obraťte se na Vašeho lékaře nebo lékárníka: ~~před užitím Premoviru~~

~~Neužívejte Premovir současně s léky obsahujícími 5-FU~~ • pokud jste v nedávné době podstoupil(a) nebo v současné době podstupujete nebo plánujete podstoupit (do 4 týdnů) chemoterapii zhoubného nádorového onemocnění (ústy nebo injekcí nebo místně jako krémy, mastmi, očními kapkami nebo jakoukoliv jinou~~5-fluoropyrimidiny~~ formou zevně podávaného léku)

• pokud máte plísňovou infekci a nedávno jste podstoupil(a) nebo v současné době podstupujete protiplísňovou léčbu flucytosinem (viz bod „~~NE~~ [„NE" podržené] užívejte <název přípravku> ~~Premovir~~", červený rámeček, a „Další léčivé přípravky a <název přípravku>~~Premovir~~").

Neužívejte <název přípravku>~~Premovir,~~ je-li vaše **kožní vyrážka** již plně rozvinuta (začátek tvorby krust). Pokud si nejste jistý(á), obraťte se na lékaře.

Pokud trpíte **chronickým onemocněním jater** (např. chronickou hepatitidou (zánětem jater)), obraťte se na svého lékaře předtím, než začnete užívat <název přípravku>~~Premovir~~.

Neužívejte <název přípravku>~~Premovir~~ déle než 7 dní, protože užívání léčby po dobu delší než je 7 doporučených dnů zvyšuje riziko vzniku hepatitidy (viz také bod 4).

Děti a dospívající

Nepodávejte <název přípravku>~~Premovir~~ dětem a dospívajícím mezi 0 a 18 lety, jelikož bezpečnost a účinnost v této věkové skupině nebyly studovány.

Další léčivé přípravky a <název přípravku>~~Premovir~~

Před zahájením léčby <název přípravku> ~~I~~informujte svého lékaře nebo lékárníka o všech lécích, které používáte, které jste v nedávné době používal(a), které pravděpodobně budete používat. Informujte je i o lécích, které jsou dostupné bez lékařského předpisu. Je to nesmírně důležité, jelikož <název přípravku> může posílit toxický účinek jiných léků.

VEZMĚTE PROSÍM NA VĚDOMÍ:

Zvláštní upozornění pro pacienty~~, kteří podstupují terapii~~ **s** ~~produkty obsahujícími 5-fluoruracil nebo jinými fluoropyrimidiny~~ podstupující **chemoterapii zhoubného nádorového onemocnění nebo s plísňovými infekcemi** (viz také výše uvedený červený rámeček):

<Název přípravku>~~Premovir~~ **nesmí být používán** ~~současně~~**u pacientů,** ~~s žádnými léky,~~ kteří nedávno podstoupili, právě podstupují nebo budou podstupovat (do 4 týdnů) určitou chemoterapii zhoubného nádorového onemocnění~~. které obsahují jednu z následujících aktivních látek, jako,~~ Škodlivé účinky těchto léčiv (fluoropyrimidiny) by se mohly výrazně zvýšit a **mohou být smrtelné**~~.~~.

☐ fluoruracil (5-FU), včetně forem pro místní podání
► kapecitabin
~~► floxuridin~~
► tegafur
► jiné fluoropyrimidiny
► kombinace kterékoli z výše uvedených látek s jinou léčivou látkou.

~~Neužívejte~~ <název přípravku>~~Premovir~~ nesmí být používán současně s léky obsahujícími léčivou látku flucytosin používanou k léčbě plísňových infekcí.

Neužívejte <název přípravku>~~Premovir~~ a okamžitě se obraťte na svého lékaře, pokud:

☐ v nedávné době jste podstoupil(a) nebo v současné době podstupujete nebo podstoupíte (do 4 týdnů) léčbu některým z výše uvedených léků

☐ v nedávné době jste podstoupil(a) nebo v současné době podstupujete protiplísňovou léčbu flucytosinem

~~► podstoupíte terapii s jakýmkoliv z výše uvedených léků do 4 týdnů od ukončení léčby Premovirem.~~

Pokud jste náhodně užil(a) <název přípravku>~~Premovir~~ a některý z výše uvedených léků:

☐ přestaňte užívat oba léky

☐ ihned se obraťte na lékaře~~.~~

~~Možná bude nutné~~► **běžte do nemocnice k okamžitému ošetření**~~.~~ (Chraňte se před systémovými infekcemi a dehydratací).

Mezi známky a příznaky toxicity fluoruracilu (a dalších fluoropyrimidinů) v důsledku výše uvedených interakcí patří:

☐ pocit na zvracení; průjem; zánět úst a/nebo sliznice dutiny ústní; vyčerpání, zvýšená vnímavost k infekci, únava (snížený počet bílých krvinek a snížená funkce kostní dřeně); plochá červená vyrážka po celém těle, citlivost kůže na dotek, po níž následuje tvorba velkých puchýřů vedoucí k olupování na rozsáhlých oblastech kůže (toxická epidermální nekrolýza) (viz také bod 4).

Zkušenosti získané po uvedení brivudinu na trh ukazují na možnou interakci brivudinu s antiparkinsonickými dopaminergními léčivy, která mohou usnadnit nástup chorey (abnormální, mimovolní, taneční pohyby, zejména rukou, nohou a obličeje).

…

Vnější označení obalu

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

Přední strana:

⚠ **UPOZORNĚNÍ: ~~VEZMĚTE PROSÍM NA VĚDOMÍ:~~ ~~Musí~~INTERAKCE mezi <název přípravku> a některými léky proti zhoubným nádorovým onemocněním nebo léky proti plísňové infekci je POTENCIÁLNĚ SMRTELNÁ. <Název přípravku> NESMÍ BÝT POUŽÍVÁN [„NESMÍ BÝT POUŽÍVÁN" podtržený] u pacientů,** kteří nedávno podstoupili, právě podstupují nebo budou podstupovat (do 4 týdnů) určité chemoterapie zhoubných nádorových onemocnění. **<Název přípravku> NESMÍ BÝT POUŽÍVÁN [„NESMÍ BÝT POUŽÍVÁN" podtržený] u pacientů,** kteří podstoupili, právě podstupují protiplísňovou léčbu flucytosinem.

Přečtěte si prosím informace na zadní straně.

Zadní strana:

⚠ **UPOZORNĚNÍ: ~~VEZMĚTE PROSÍM NA VĚDOMÍ~~:INTERAKCE mezi <název přípravku> a některými léky proti zhoubným nádorovým onemocněním nebo léky proti plísňové infekci je POTENCIÁLNĚ SMRTELNÝ. NESMÍTE UŽÍVAT [„NESMÍTE UŽÍVAT" podtrženo] ~~Premovir~~<název přípravku>,** pokud jste nedávno podstoupil(a) nebo ~~pacient~~právě podstupujete nebo podstoupíte (během 4 týdnů) **určitou chemoterapii zhoubného nádorového onemocnění. NESMÍTE UŽÍVAT [„NESMÍTE UŽÍVAT" podtrženo] <název přípravku>,** pokud jste nedávno podstoupil(a) nebo právě podstupujete protiplísňovou léčbu flucytosinem.

Pečlivě si pozorně přečtěte zvláštní upozornění v bodu „Co potřebujete vědět před použitím ~~Premovir~~<název přípravku>" ~~pečlivě~~ a informujte svého lékaře.

…

15. NÁVOD K POUŽITÍ

~~Bude doplněno na národní úrovni~~

Otevřete zde

…

Výstražná karta pacienta

VYJMĚTE

<název přípravku> (brivudin) Výstražná karta pacienta

Tuto kartu noste vždy s sebou až do doby 4 týdnů po ukončení léčby

Tato karta obsahuje důležité bezpečnostní informace, které máte znát před tím, než začnete užívat <název přípravku> a/nebo během léčby přípravkem <název přípravku>.

Tuto kartu ukažte každému lékaři, kterého navštívíte, a lékárníkovi před tím, než Vám vydají jakýkoliv jiný lék.

VEZMĚTE PROSÍM NA VĚDOMÍ: INTERAKCE mezi <název přípravku> (brivudin) a některými chemoterapeutiky (např. kapecitabinem, fluoruracilem, tegafurem atd.) nebo protiplísňovými léky obsahujícími flucytosin je POTENCIÁLNĚ SMRTELNÁ.

<Název přípravku> NESMÍ BÝT UŽÍVÁN u pacientů, pokud nedávno podstoupili nebo v současné době podstupují nebo budou podstupovat (do 4 týdnů) chemoterapii zhoubného nádorového onemocnění (např. kapecitabinem, fluoruracilem, tegafurem atd.) nebo u pacientů s plísňovými infekcemi, pokud nedávno podstoupili nebo v současné době podstupují protiplísňovou léčbu flucytosinem.

Před léčbou <název přípravku>

Před užitím <název přípravku> se poraďte se svým lékařem, pokud:

• nedávno jste podstoupil(a) nebo v současné době podstupujete nebo budete podstupovat (do 4 týdnů) chemoterapii zhoubného nádorového onemocnění (zejména kapecitabinem, fluoruracilem (5-FU) nebo jinými fluoropyrimidiny)

• máte plísňovou infekci a nedávno jste podstoupil(a) nebo v současné době

Během léčby a po léčbě <název přípravku> (brivudin)

• Informujte svého lékaře, že brivudin užíváte nebo jste užíval(a) v posledních čtyřech týdnech pro případ, že potřebujete podstoupit chemoterapii (ústy, injekcí nebo lokálně jako krémy, mastmi, očními kapkami nebo jakoukoli jinou formu zevně podaného léčiva) nebo protiplísňovou léčbu flucytosinem.

• Pokud po zahájení užívání <název přípravku> pocítíte závratě nebo pocit na zvracení, onemocníte nebo se u vás vyskytnou nějaké neočekávané příznaky, kontaktujte svého lékaře.

Běžte ihned do nemocnice na okamžité ošetření, pokud se u vás objeví pocit na zvracení, máte průjem; zánět úst a/nebo sliznice dutiny ústní; cítíte vyčerpání, zvýšenou vnímavost k infekci; máte plochou červenou vyrážku po celém těle, spolu s bolestí kůže na dotek a následně s tvorbou velkých puchýřů vedoucích k olupování na rozsáhlých oblastech kůže.

Chraňte se před systémovými infekcemi a dehydratací.

Léčba s brivudinem:

Start……

Konec……..

Doba čekání po použití <název přípravku>:

<název přípravku>	Týden 1	Týden 2	Týden 3	Týden 4
Potenciálně fatální toxicita z fluoropyrimidinů				

Další informace naleznete v příbalové informaci přípravku <název přípravku>.

Při každé návštěvě zdravotnického pracovníka se ujistěte, že máte s sebou seznam všech svých dalších léků.

Jméno pacienta ……

Jméno lékaře ……

Telefon lékaře ……..

podstupujete protiplísňovou léčbu obsahující flucytosin

• pokud jste v poslední době používal(a) nebo v současné době používáte nebo budete používat přípravky k odstranění bradavic obsahující fluoropyrimidiny (fluoruracil nebo jiné)

• pokud je váš imunitní systém (např. obranyschopnost vašeho těla proti infekcím) vážně narušen; například, pokud jste v nedávné době podstoupil(a) nebo právě podstupujete léčbu:

◦ léky proti zhoubným nádorovým onemocněním (chemoterapie) nebo

◦ imunosupresivy (tj. léky, které potlačují nebo snižují funkci imunitního systému)

Podmínky registrace/í pro vnitrostátní produkty:

V souladu s článkem 21a směrnice 2001/83/ES se stanovují tyto podmínky:

Další opatření k minimalizaci rizik

Výstražná karta pacienta (součást označení obalu)

Výstražná karta pacienta má obsahovat základní informace o potenciálně ohrožujících interakcích s 5-FU a doporučení nosit s sebou kartu na jakoukoli návštěvu u jakéhokoli lékaře (včetně dermatologů) a ukázat kartu lékárníkovi před tím, než mu bude vydán jakýkoli jiný lék, a to alespoň po dobu 4 týdnů po ukončení léčby brivudinem.

DHPC

Kontrolní seznam předepisujícího lékaře

Kontrolní seznam předepisujícího lékaře obsahuje tyto základní prvky:

Důležité riziko: Potenciálně fatální toxicita fluoropyrimidinů (např. fluoruracilu, kapecitabinu, tegafuru, flucytosinu), pokud byly podávány v nedávné době nebo současně s brivudinem nebo byly použity do 4 týdnů po ukončení léčby brivudinem.

Doba bez léčby po podání brivudinu:

I--použití Brivudinu --I I--Týden 1 --I I --Týden 2 --I I --Týden 3 --I I --Týden 4 –I

I ---------- Potenciálně fatální toxicita fluoropyrimidinů ----------I

Z výše uvedeného důvodu vyplňte prosím následující kontrolní seznam, abyste se ujistil(a), že můžete vašemu pacientu brivudin předepsat:

Brivudin předepisujte, pouze pokud jsou všechny následující otázky zodpovězeny „Ne“:

	Ano	Ne
Léčí se pacient nebo nedávno podstoupil chemoterapii onkologického onemocnění?		
Nachází se pacient v klidovém období mezi cykly chemoterapie?		
Je naplánovaná léčba fluoropyrimidiny?		
Byl pacient nedávno léčen antimykotickou terapií flucytosinem?		
Byla pacientovi nedávno diagnostikována systémová mykotická infekce a byla zahájena léčba flucytosinem?		
Jde o pacienta s oslabeným imunitním systémem?		

V balení se nachází výstražná karta pacienta, která obsahuje důležité informace pro pacienta a zdravotníka o této potenciálně fatální interakci. Informujte prosím svého pacienta, že musí s sebou nosit kartu na jakoukoli návštěvu u jakéhokoli lékaře (včetně dermatologů) a ukázat kartu lékárníkovi před tím, než mu bude vydán jakýkoli jiný lék, a to alespoň po dobu nejméně 4 týdnů po ukončení léčby brivudinem.

Příloha III

Harmonogram pro implementaci závěrů

Harmonogram pro implementaci závěrů

Schválení závěrů skupinou CMDh:	září 2020 Zasedání skupiny CMDh
Předání přeložených příloh těchto závěrů příslušným národním orgánům:	10.05.2020
Implementace závěrů členskými státy (předložení změny držitelem rozhodnutí o registraci):	09.07.2020