

Bilag I

**Videnskabelige konklusioner og begrundelser for ændring af betingelserne
for markedsføringstilladelsen/-tilladelserne**

Videnskabelige konklusioner

Under hensyntagen til PRAC's vurderingsrapport om PSUR'en/PSUR'erne for brivudin er de videnskabelige konklusioner som følger:

Vigtig identificeret risiko: Administration af 5-FPyr på samme tid som eller før 4 uger efter afsluttet behandling med brivudin

Brivudin medfører en irreversibel inhibering af dihydropyrimidinehydrogenase (DPD), et enzym, som regulerer katabolismen af både naturlige nukleosider (f.eks. thymidin) og pyrimidin-baserede lægemidler som f.eks. 5-FU via dets vigtigste metabolit bromovinylluracil (BVU). Som følge af enzyminhiberingen forekommer der overeksponering for og øget toksicitet af fluorpyrimidiner. Denne interaktion mellem brivudin og fluorpyrimidiner er potentielt dødelig.

"Kumulativt (frem til 05-jul-2019) er der identificeret 243 bivirkninger (heraf 242 alvorlige) ud fra 52 individuelle sikkerhedsindberetninger (ICSR'er) (heraf 51 alvorlige)... Kausalt forhold mellem brivudin og bivirkninger blive vurderet som mulig for 173 bivirkninger, sandsynlig for 57 bivirkninger, usandsynlig for 3 bivirkninger, relateret for 1 bivirkning og kunne ikke vurderes for 8 bivirkninger...

Kumulativt frem til *Data Lock Point* (DLP -05-jul-2019) var indberetningsfrekvensen for sådanne alvorlige ICSR'er 0,88 ICSR'er pr. million definerede døgndoser (*Defined Daily Doses* - DDD'er) (51 ICSR'er/58,1 millioner DDD'er)...

Nedenstående tabel 16.4.2 viser tendensen for indberetningsfrekvensen (*reporting rate* – RR) for ovennævnte tilfælde efter perioder, analyseret under hensyntagen til både ICSR-modtagelsesdatoen og datoen for bivirkningens opståen, for bedre at identificere tendenser i frekvens uden forskydninger som følge af forsinket indberetning til indehaveren af markedsføringstilladelsen.

Tabel 16.4.2. Indberetningsfrekvens efter perioder (antal tilfælde pr. 1.000.000 patienter)

	Første lancering - 30. juni 2011	1. juli 2011 - 30. juni 2012	1. juli 2012 - 30. juni 2013	1. juli 2013 - 30. juni 2014	1. juli 2014 - 30. juni 2015	1. juli 2015 - 30. juni 2016	1. juli 2016 - 30. juni 2017	1. juli 2017 - 30. juni 2018	1. juli 2018 - 5. juli 2019
RR efter modtagelsesdato	5,94	7,57	13,58	0,00	1,73	3,31	1,59	13,44	10,32
RR efter dato for opståen	6,51	9,46	9,70	0,00	5,18	4,97	6,36	8,96	4,42

I perioden fra første lancering til 30. juni 2011, er der indsamlet cirka 6 tilfælde pr. million patienter. Hvis man analyserer denne PSUR's otte årige interval separat, kan man se, at den observerede RR i de første to år har været højere end i den foregående periode. Mellem august og oktober 2012 er der udsendt et DHPC, og i perioden umiddelbart efter observeredes et fald i RR. **I de følgende år blev der observeret en stigning i RR, der vendte tilbage til omtrent de samme værdier som ved baseline, hvis analyseret ud fra datoen for opståen ..."**

Selv om forekomsten forbliver lav, er antallet af tilfælde steget igen i 2017/2018. Da disse tilfælde er potentielt alvorlige og ofte dødelige, anses yderligere risikominimeringsforanstaltninger for nødvendige

for at forbedre informationerne til den ordinerende læge og patientenoplysningen, især med hensyn til brugen af brivudin i intervallerne mellem 5-FU-behandlinger: en opdatering af produktinformationen samt introduktion af et patientkort og en tjekliste til ordinerende læger som en ekstra risikominimeringsforanstaltning foreslås. Derudover bør der udsendes et DHPC for at informere ordinerende læger herom.

CMDh tilslutter sig PRAC's videnskabelige konklusioner.

Begrundelser for ændring af betingelserne for markedsføringstilladelsen/-tilladelserne

På baggrund af de videnskabelige konklusioner for brivudin er CMDh af den opfattelse, at benefit/risik-forholdet for det lægemiddel/de lægemidler, der indeholder brivudin, forbliver uændret under forudsætning af, at de foreslåede ændringer indføres i produktinformationen og betingelserne for markedsføringstilladelsen/-tilladelserne.

CMDh er nået frem til, at markedsføringstilladelsen/-tilladelserne omfattet af denne PSUR-vurdering bør ændres. I det omfang andre lægemidler indeholdende brivudin allerede er godkendt eller søges godkendt i EU, anbefaler CMDh, at de relevante medlemsstater og ansøger/indehaver af markedsføringstilladelsen/-tilladelserne tager behørigt hensyn til CMDh's indstilling.

Bilag II

**Ændringer i produktinformationen for det/de nationalt godkendte
lægemiddel/lægemidler**

Ændringer, der skal indføres i de relevante punkter i produktinformationen (ny og nuværende understreget tekst med understregning, fed tekst med **fed skrift**, tekst i boks indrammet, tekst, der skal understreges er beskrevet derefter i [firkantede parenteser], som skal slettes efter understregning, rød skrift med **rød skrift**, slettet tekst med ~~gennemstregning~~):

Produktresumé

4.3 Kontraindikationer

Cancerkemoterapi med fluorpyrimidiner[hele overskriften skal understreges]

~~PremovirBrivudin må ikke administreres er kontraindiceret i tilfælde af overfølsomhed over for det aktive stof eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.~~

~~Patienter, i kemoterapi mod kræft~~

~~Brugen er kontraindiceret hos patienter, som for nylig har fået, aktuelt får eller er planlagt til at få (inden for 4 uger) cancerkemoterapi med med lægemidler indeholdende 5-fluorouracil (5-FU), også inklusive topikale formuleringer af 5-FU, 5-FU's prodrugs (f.eks. capecitabin, ~~flouxuridin~~, tegafur) og kombinationspræparater, der indeholder disse aktive stoffer eller andre 5-fluorpyrimidiner (se også pkt. 4.3 Immunkompromitterede patienter, 4.4, 4.5 og 4.58).~~

Patienter i Antifungal behandling med flucytosin[hele overskriften skal understreges]

~~Brug af PremovirBrivudin er kontraindiceret til patienter, undersom for nylig har fået eller aktuelt får antifungalbehandling med flucytosin, fordi det er et prodrug af 5-fluoruracil (5-FU) (se også pkt. 4.4, 4.5 og 4.8).~~

Interaktionen mellem brivudin og fluorpyrimidiner (f.eks. capecitabin, 5-FU, osv.) er potentielt dødelig (se pkt. 4.4, 4.5 og 4.8).

Immunkompromitterede patienter

~~Brug af PremovirBrivudin er kontraindiceret til immunkompromiterede patienter såsom patienter, der for der er der for nylig har fået eller aktuelt får cancerkemoterapi, eller patienter i immunsuppressiv behandling.~~

Børn

~~PremovirBrivudins sikkerhed og virkning hos børn er ikke klarlagt, hvorfor brugen af det ikke er indiceret.~~

Overfølsomhed[overfølsomhed skal understreges]

Brivudin må ikke administreres i tilfælde af overfølsomhed over for det aktive stof eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.

Graviditet og amning

Brivudin~~Premovir~~ er kontraindiceret under graviditet og til ammende mødre (se også pkt. 4.6).

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

~~Premovir~~**Brivudin må ikke administreres til patienter**, som for nylig har fået, aktuelt får eller er planlagt til at få (inden for 4 uger) cancerkemoterapi med lægemidler ~~og indeholdende~~ 5-fluorouracil (5-FU), også inklusive topikale formuleringer af 5-FU ~~eller~~ 5-FU's prodrugs (f.eks. capecitabin, flouxuridin, tegafur) ~~eller~~ og kombinationspræparater, der indeholder disse aktive stoffer ~~og eller~~ andre 5-fluoropyrimidiner (f.eks. ~~se også~~ pkt. 4.3, 4.5 og 4.8).

Brivudin må ikke administreres til patienter, som for nylig har fået eller for øjeblikket får antifungal behandling med flucytosin) ~~må ikke administreres samtidigt, og mindst 4 (et prodrug af 5-fluorouracil).~~

Interaktionen mellem brivudin og fluorpyrimidiner (f.eks. capecitabin, 5-FU, tegafur, flucytosin etc.) er potentielt dødelig. Der er rapporteret dødelige tilfælde som følge af denne lægemiddelinteraktion. Der skal holdes en pause på mindst 4 uger efter mellem-~~end~~ behandling med 5-brivudin og start på behandling med fluorpyrimidiner (f.eks. capecitabin, 5-FU, tegafur, flucytosin, osv.) (se pkt. 4.3, 4.5 og 4.8).

I tilfælde af utilsigtet administration af brivudin til patienter, der for nylig har fået eller aktuelt får fluoropyrimidiner, skal alle lægemidler seponeres, og der skal træffes effektive foranstaltninger for at reducere toksiciteten af fluorpyrimidinholdige lægemidler: Øjeblikkelig hospitalsindlæggelse samt alle foranstaltninger for at forhindre systemiske infektioner og dehydrering. Specielle forgiftningscentre (hvis tilgængelige) skal kontaktes hurtigst muligt for at finde passende foranstaltninger mod fluorpyrimidintoksicitet (se pkt. 4.3, 4.5 og 4.8). Som en yderligere foranstaltning bør DPD-enzymaktivitet monitoreres, før der påbegyndes nogen behandling med 5-fluoropyrimidin-lægemidler hos patienter, der for nylig har fået Premovir (se også pkt. 4.5 og 4.8).

~~Premovir~~Brivudin skal ikke anvendes, hvis der allerede er fuldt udviklede kutane manifestationer. ~~Premovir~~Brivudin bør anvendes med forsigtighed til patienter med kroniske leverlidelser, så som hepatitis. Data efter markedsføring tyder på, at forlængelse af behandlingen ud over den anbefalede varighed på 7 dage øger risikoen for udvikling af hepatitis (se også pkt. 4.8).

Da lactose er blandt hjælpestofferne, bør patienter med arvelig galactoseintolerans, total lactasemangel eller glucose/galactosemalabsorption ikke anvende dette lægemiddel.

4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

~~Kontraindikation ved samtidig anvendelse med 5-fluorouracil (inklusive også dets topiske præparater~~

En klinisk signifikant interaktion (potentielt dødelig) mellem brivudin~~Premovir~~ og prodrugs, fluorpyrimidiner (f.eks. capecitabin, 5-FU~~flouxuridin~~, tegafur) eller andre 5-fluoropyrimidiner såsom, flucytosin osv.) er blevet beskrevet (se også pkt. 4.3, 4.4 og 4.8). Denne interaktion, som medfører øget fluorpyrimidintoksicitet, er potentielt dødelig.

Brivudin udøver gennem sin vigtigste metabolit bromovinyl uracil (BVU) en irreversibel inhibering af dihydropyrimidin dehydrogenase (DPD), et enzym, der regulerer metabolismen af både naturlige nukleosider (f.eks. thymidin) og af pyrimidinbaserede lægemidler (fluorpyrimidiner) såsom capecitabin eller 5-fluorouracil (5-FU). Som følge af enzymhæmningen forekommer der overeksponering for og øget toksicitet af 5-FU~~fluorpyrimidiner~~.

Klinisk evidens har vist, at der hos raske voksne, der gennemgår et terapeutisk forløb med Premovir-brivudin (125 mg en gang dagligt i 7 dage), forekommer fuldstændig funktionel gendannelse af DPD-enzymaktivitet efter 18 dage fra sidste dosering.

Alligevel må Premovir **brivudin ikke administreres til patienter**, som for nylig har fået, aktuelt får eller er planlagt til at få (inden for 4 uger) cancerkemoterapi med lægemidler ~~og~~ indeholdende 5-fluorouracil ~~eller andre 5-fluoropyrimidiner såsom (5-FU)~~, også inklusive topikale formuleringer af 5-FU, 5-fu's prodrugs (f.eks. capecitabin, flouxuridin, tegafur) ~~(eller og kombinationspræparater, der indeholder disse aktive stoffer eller flucytosin andre fluorpyrimidiner (se også pkt. 4.3, 4.4 og 4.8)).~~

BrivudinPremovir må ikke administreres~~administrereseller~~ til patienter, der for nylig har fået eller i øjeblikket får antifungal behandling med flucytosin (et prodrug af 5-fluorouracil).

Der skal overholdes mindst 4 ugers interval ~~inden mellem afslutning af behandlingen med brivudin og start på behandling med capecitabin eller andre 5-fluoropyrimidinholdige lægemidler, inklusive flucytosin.~~ Som en yderligere foranstaltning bør DPD-enzymaktivitet monitoreres, før der påbegyndes nogen behandling med 5-fluoropyrimidin-lægemidler hos patienter, der for nylig har fået Premovir.

I tilfælde ~~tilfælde af~~ **utilsigtet administration af 5-FU og relaterede lægemidler** til patienter behandlet med Premovir, ~~begge lægemidler~~ **brivudin til patienter**, der for nylig har fået eller i øjeblikket får fluorpyrimidiner, skal alle lægemidler seponeres og der skal træffes ~~aggressive, effektive~~ foranstaltninger for at reducere 5-FU toksiciteten af ~~de af~~ fluorpyrimidinholdige lægemidler: Øjeblikkelig ~~hospitalsindlæggelse~~ nødvendig. Hurtig indlæggelse til og alle forholdsregler for at forhindre systemiske infektioner og dehydrering ~~bør træffes~~. Specielle forgiftningscentre (hvis tilgængelige) skal kontaktes hurtigst muligt for at finde passende foranstaltninger mod fluorpyrimidintoksicitet (se pkt. 4.3, 4.4 og 4.8). Tegn på toksicitet af 5-FU fluorpyrimidinholdige lægemidler inkluderer kvalme, opkastning, diarré og i alvorlige tilfælde stomatitis, mucositis, toksisk epidermal nekrolyse, neutropeni og knoglemarvsdepression.

...

4.8 Bivirkninger

...

Beskrivelse af udvalgte bivirkninger)

Brivudin kan interagere med kemoterapeutiske stoffer i 5-fluoropyrimidin-klassen. Interaktionen, som medfører øget fluorpyrimidintoksicitet, er potentielt dødelig (se også pkt. 4.3, 4.4 og 4.5).

Tegn på toksicitet af 5-FU **fluorpyrimidinholdige lægemidler inkluderer** kvalme, opkastning, diarré og i alvorlige tilfælde stomatitis, mucositis, toksisk epidermal nekrolyse, neutropeni og knoglemarvsdepression (se også pkt. 4.3, 4.4 og 4.5).

Indlægsseddel

<Handelsnavn>

Brivudin

TAG IKKE <Handelsnavn> (BRIVUDIN) HVIS DU for nylig har fået, i øjeblikket får eller er planlagt til at få (inden for 4 uger) visse former for kemoterapi mod kræft. **TAG IKKE <Handelsnavn> HVIS DU HAR EN SVAMPEINFEKTION**, og du for nylig har fået eller i øjeblikket får visse former for behandling mod svampeinfektion, som indeholder flucytosin (se pkt. 2, inklusive rød boks). **INTERAKTIONEN mellem <Handelsnavn> (brivudin) og visse lægemidler mod kræft eller flucytosin er POTENTIelt DØDELIG.**

...

2. Det skal du vide, før du begynder at tage Premovir<Handelsnavn>

Tag ~~ikke~~**IKKE Premovir<Handelsnavn>**:

- ▶ hvis du for nylig har fået, i øjeblikket får eller er planlagt til at få (inden for 4 uger) visse former for kemoterapi mod kræft (f.eks. capecitabin, 5-fluorouracil (5-FU), tegafur osv.) (se rød boks og pkt. "Brug af anden medicin sammen med Handelsnavn>")
- ▶ hvis du har en svampeinfektion, og du for nylig har fået eller i øjeblikket får behandling mod svampeinfektion, som indeholder flucytosin (se rød boks og pkt. "Brug af anden medicin sammen med <Handelsnavn>")
- ▶ hvis du er allergisk (overfølsom) over for det aktive stof brivudin
- ▶ hvis du er allergisk (overfølsom) over for et af de andre indholdsstoffer i <Handelsnavn>Premovir (se pkt. 6)
- ▶ hvis du er gravid eller ammer
- ▶ hvis du er under 18 år.

~~Især må du~~**Du må ["IKKE" skal understreges] tage Premovir<Handelsnavn>**:

- ▶ hvis du ~~for nylig har modtaget, i øjeblikket modtager eller eller er planlagt til at modtage (inden for 4 uger) visse former for~~ (kemoterapi) mod kræft, (især ~~hvis du bliver behandlet med: 5-fluorouracil (også kaldet 5-FU, et aktivt stof, der tilhører en gruppe kaldet 5-capecitabin, 5-fluorouracil (5-FU) eller andre fluorpyrimidiner)~~ gennem munden eller ved injektion eller lokalt som cremer, salver, øjendråber eller som enhver anden form for eksternt påført lægemiddel) ~~der indeholder 5-fluorouracil~~

~~aktive stoffer, som~~

- ▶ hvis du har en svampeinfektion, og du for nylig har fået eller i øjeblikket får behandling mod svampeinfektion, som indeholder flucytosin

- ▶ hvis du for nylig har brugt, i øjeblikket er konverteret af kroppen til 5-fluorouracil såsom:

~~capecitabin~~

~~floxuridin~~

~~tegafur~~

ethvert andet aktivt stof af 5- bruger eller har planlagt at bruge (inden for 4 uger) et lægemiddel mod vorter, der indeholder en fluorpyrimidin-gruppe (så som 5-fluoruracil)

~~• kombinationer af et hvilket som helst af de ovennævnte aktive stoffer~~

► hvis dit immunsystem (dvs. din krops forsvar mod infektioner) er alvorligt forringet; for eksempel, hvis du ~~behandles med:~~for nylig har fået eller i øjeblikket får:

- kræftmedicin (kemoterapi) eller
- immunundertrykkende lægemidler (dvs. lægemidler, der undertrykker eller mindsker immunforsvarets funktion)

► ~~hvis du bliver behandlet for en svampeinfektion med et lægemiddel, der indeholder flucytosin~~

► ~~hvis du bruger et lægemiddel mod vorter, der indeholder et aktivt stof i 5-fluoropyrimidin-gruppen~~



► Især:

- Du må IKKE tage <Handelsnavn> på samme tid som behandling med fluorpyrimidiner (f.eks. capecitabin, 5-FU, tegafur, flucytosin) (heller ikke i hvileperioder mellem behandling, hvor du ikke tager nogen capecitabin-tabletter eller får 5-FU infusioner eller anden form for fluorpyrimidin eller hvis du har for nylig har fået sådanne lægemidler)

- Hvis du har taget <Handelsnavn>, skal du vente i mindst 4 uger efter at behandling med <Handelsnavn> er stoppet, før du begynder at tage capecitabin eller 5-FU eller andre fluorpyrimidiner. Se også afsnittet "Tag ikke <Handelsnavn> (brivudin)".

Advarsler og forsigtighedsregler

Tag ikke <Handelsnavn> og tal med din læge eller apotekspersonalet: ~~før du tager Premovir~~

~~Tag ikke Premovir sammen med lægemidler, der indeholder 5-FU~~ • , hvis du for nylig har fået, i øjeblikket får eller er planlagt til at få (inden for 4 uger) kemoterapi mod kræft (gennem munden eller ved injektion eller lokalt som cremer, salver, øjendråber eller som en anden 5-fluoropyrimidin-form for eksternt påført lægemiddel)

- hvis du har en svampeinfektion, og du for nylig har fået eller i øjeblikket får en behandling mod svampeinfektion, som indeholder flucytosin (se pkt. "Tag IKKE ["IKKE" skal understreges] tag <Handelsnavn> Premovir", rød boks, og "Brug af anden medicin sammen med <Handelsnavn> Premovir").

Tag ikke <Handelsnavn> Premovir, hvis dit **hududslæt** allerede er fuldt udviklet (begynder at danne skorpe). Hvis du er i tvivl, skal du spørge din læge.

Spørg din læge til råds, før du tager <Mærkenavn> Premovir, hvis du lider af **kroniske leversygdomme** (f.eks. kronisk leverbetændelse (hepatitis)).

Du bør ikke tage <Handelsnavn>Premovir i mere end 7 dage, da en forlængelse af behandlingen ud over den anbefalede varighed på 7 dage øger risikoen for at udvikle hepatitis (se også pkt. 4).

Børn og unge

Giv ikke <Handelsnavn>Premovir til børn og unge mellem 0 og 18 år, da sikkerheden og effekten for denne aldersgruppe ikke er undersøgt.

Brug af anden medicin sammen med <Handelsnavn>Premovir

Før du begynder behandling med <Handelsnavn>, skal du tale med~~skal du for~~ din læge eller apotekspersonalet, hvis du bruger, for nylig har brugt eller planlægger at bruge andre lægemidler, herunder lægemidler, der fås uden recept. Dette er ekstremt vigtigt, da <Handelsnavn> kan forstærke den giftige virkning af andre lægemidler.

BEMÆRK:

Særlig advarsel til patienter i behandling, ~~der får behandling med produkter, der indeholder 5-fluorouracil eller andre 5-fluoropyrimidiner~~ **kemoterapi mod kræft eller som behandles mod svampeinfektioner** (se også den røde boks ovenfor):

<Handelsnavn>Premovir må ikke bruges sammen~~til patienter,~~ med nogen ~~former for kræft,~~ der for nylig har fået, i øjeblikket får eller er planlagt til at få (inden for 4 uger) visse former for kemoterapi mod kræft, ~~lægemiddel, der indeholder et af følgende aktive stoffer, som~~ De skadelige virkninger af disse lægemidler (fluorpyrimidiner) kan forstærkes betydeligt, og **kan være dødelige**.

- ▶ 5-fluorouracil (5-FU), inklusive lægemiddelformer, der skal anvendes lokalt
- ▶ capecitabin
- ▶ flouxuridin
- ▶ tegafur
- ▶ andre 5-fluorpyrimidiner
- ▶ kombinationer af et hvilket som helst af de ovennævnte stoffer med andre aktive stoffer.

~~Tag ikke <Handelsnavn> må ikke tages~~Premovir sammen med lægemidler, der indeholder det aktive stof flucytosin, der bruges til behandling af svampeinfektioner.

Tag ikke <Handelsnavn>Premovir og kontakt straks din læge, hvis du:

- ▶ for nylig har fået, i øjeblikket får eller vil få (indenfor 4 uger) behandling med et af ovenstående lægemidler
- ▶ hvis du for nylig har fået eller i øjeblikket får behandling mod svampeinfektion med lægemidler, som indeholder flucytosin
- ▶ ~~modtager behandling med et hvilket som helst af ovennævnte lægemidler inden for 4 uger efter afslutningen af behandlingen med Premovir.~~

Hvis du ved et uheld har brugt <Handelsnavn>Premovir og et af de ovenfor anførte lægemidler:

- ▶ stop med at tage begge lægemidler
- ▶ kontakt straks en læge.

Du skal muligvis tage til ► **Tag på hospitalet for øjeblikkelig behandling** - (Beskyt dig selv mod systemiske infektioner og dehydrering).

Symptomer og tegn på forgiftning med 5-fluorouracil (og andre fluorpyrimidiner) på grund af ovenstående påvirkninger af andre lægemidler inkluderer:

► kvalme; diarré; betændelse i munden og/eller mundens slimhinde; udmattelse, øget følsomhed for infektioner, træthed (nedsat antal hvide blodlegemer og deprimeret knoglemarvsfunktion); fladt rødt udslæt over hele kroppen, hvor huden bliver smertefuld at røre ved, efterfulgt af store blærer, der fører til omfattende områder med afskalning af hud (toksisk epidermal nekrolyse) (se også pkt. 4).

Erfaring efter markedsføringen indikerer en mulig interaktion mellem brivudin og dopaminerge lægemidler mod Parkinsons sygdom, der kan føre til chorea (unormale, ufrivillige, danselignende bevægelser, især af arme, ben og ansigt).

...

Mærkning på ydersiden af pakningen

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

Forside:

 **ADVARSEL: BEMÆRK: ~~Ska~~INTERAKTIONEN mellem <Handelsnavn> og visse lægemidler mod kræft eller mod svampeinfektioner kan være DØDELIG. <Handelsnavn> MÅ IKKE ANVENDES**["IKKE ANVENDES" skal understreges] **til patienter, der for nylig**~~der for nylig~~ har fået, i øjeblikket får eller er planlagt til at få (inden for 4 uger) visse cancerkemoterapeutika. **<Handelsnavn> MÅ IKKE ANVENDES**["IKKE ANVENDES" skal understreges] **til patienter, der** for nylig har fået eller i øjeblikket får antifungalbehandling med flucytosin.

Læs bagsiden.

Bagside:

 **ADVARSEL: BEMÆRK:INTERAKTIONEN mellem <Handelsnavn> og visse lægemidler mod kræft eller mod svampeinfektioner KAN VÆRE DØDELIG. Du MÅ IKKE TAGE** ["Du MÅ IKKE TAGE" skal understreges] **Premovir<Handelsnavn>** hvis du for nylig har fået, i øjeblikket får ~~en~~eller er planlagt til at få (inden for 4 uger) visse former for kemoterapi mod kræft. **Du MÅ IKKE TAGE**["Du MÅ IKKE TAGE" skal understreges] **<Handelsnavn>**, hvis du for nylig har fået eller i øjeblikket får behandling mod svampeinfektion med flucytosin.

Læs omhyggeligt de særlige advarsler i afsnittet "Det skal du vide, før du begynder at tage Premovir<Handelsnavn>" omhyggeligt og informer din læge.

...

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

Udfyldes nationalt

[Åbn her](#)

...

Patientkort

FOLDES UD

<Handelsnavn> (brivudin) Patientkort

Hav altid dette kort på dig indtil 4 uger efter behandlingen er afsluttet

Dette kort indeholder vigtige sikkerhedsoplysninger, som du skal være bekendt med, inden du begynder at tage <Handelsnavn> og/eller under behandlingen med <Handelsnavn>.

Vis dette kort til enhver læge, du ser, og til apotekspersonalet, inden du får udleveret andre lægemidler.



BEMÆRK: INTERAKTIONEN mellem <Handelsnavn> (brivudin) og visse kemoterapeutiske lægemidler (f.eks. capecitabin, 5-fluorouracil, tegafur osv.) eller lægemidler til behandling mod svampeinfektioner, der indeholder flucytosin, kan være DØDELIG.

<Handelsnavn> MÅ IKKE BRUGES til patienter, der for nylig har fået, i øjeblikket får eller er planlagt til at få (inden for 4 uger) kemoterapi mod kræft (f.eks. capecitabin, 5-fluorouracil, tegafur osv.) eller til patienter med svampeinfektioner, hvis de for nylig har fået eller i øjeblikket får behandling med flucytosin mod svampeinfektion.

Før behandling med <Handelsnavn>

Før du tager <Handelsnavn>, skal du tale med din læge, hvis du:

- for nylig har fået, i øjeblikket får eller er planlagt til at få (inden for 4 uger) kemoterapi mod kræft (især capecitabin, fluoruracil (5-FU) eller andre fluorpyrimidiner)
- har en svampeinfektion og for nylig har fået eller i øjeblikket får behandling mod svampeinfektion, som indeholder flucytosin
- hvis du for nylig har brugt, i øjeblikket bruger eller planlægger at bruge et lægemiddel mod vorter, der indeholder en fluorpyrimidin-gruppe (5-fluorouracil eller andet)
- hvis dit immunsystem (dvs. din krops forsvar

Under og efter behandling med <Handelsnavn> (brivudin)

• Fortæl din læge, at du bruger eller har brugt brivudin indenfor de sidste fire uger, hvis du har brug for kemoterapi (gennem munden, eller ved injektion eller lokalt som cremer, salver, øjendråber eller anden form for eksternt påført lægemiddel) eller behandling mod svampeinfektion med flucytosin.

• Ring til din læge, hvis du føler dig svimmel eller har kvalme, kaster op eller oplever uventede symptomer, efter du er begyndt at tage <Handelsnavn>.

Tag på hospitalet for øjeblikkelig behandling, hvis du har kvalme; diarré; betændelse i munden og/eller imundens slimhinde; træthed, øget følsomhed over for infektioner; fladt rødt udslæt over hele kroppen, hvor huden bliver smertefuld at røre ved, efterfulgt af store blærer, der fører til omfattende områder med afskalning af hud.

Beskyt dig selv mod systemiske infektioner og dehydrering.

Behandling med brivudin:

Startdato.....

Slutdato.....

Ventetid efter indtagelse af <Handelsnavn>:

<Handelsnavn> Uge 1	Uge 2	Uge 3	Uge 4
Potentielt dødelig forgiftning med fluorpyrimidiner			

Se indlægssedlen til <Handelsnavn> for yderligere information.

Sørg for, at du har en liste over alle dine andre lægemidler med dig ved ethvert besøg hos sundhedspersonalet.

Patientens navn.....

Lægens navn.....

Lægens telefonnummer.....

mod infektioner) er alvorligt forringet; for eksempel, hvis du for nylig har fået eller i øjeblikket får:

° kræftmedicin (kemoterapi) eller

° immunundertrykkende lægemidler (dvs. lægemidler, der undertrykker eller mindsker immunforsvarets funktion)

Betingelser for markedsføringstilladelse(r) for nationalt godkendte produkter:

Følgende betingelser i henhold til artikel 21a i direktiv 2001/83/EF skal implementeres:

Yderligere risikominimeringsforanstaltninger

Patientkort (del af mærkning)

Patientkortet (Patient Alert Card - PAC) skal indeholde nøgleoplysninger om den potentielt livstruende interaktion med 5 FU og opfordring til at medbringe kortet ved ethvert besøg hos en hvilken som helst læge (inklusive hudlæger), og til at vise kortet til apotekspersonalet inden udlevering af andre lægemidler i mindst 4 uger efter endt behandling med brivudin.

DHPC (se vedlagt den godkendte engelske version og kommunikationsplan)

Tjekliste til ordinerende læger

Tjeklisten til ordinerende læger skal omfatte følgende nøgleelementer:

Vigtige risici: Potentielt dødelig toksicitet af fluorpyrimidiner (f.eks. 5-fluorouracil, capecitabin, tegafur, flucytosin), hvis administreret for nylig eller sammen med brivudin på samme tid eller anvendt inden for 4 uger efter endt behandling med brivudin.

Ventetid efter administration af brivudin:

I--Administration af brivudin--I I--Uge 1 --I I --Uge 2 --I I --Uge 3 --I I --Uge 4 --I

I -----Potentielt dødelig toksicitet af fluorpyrimidiner -----I

Af ovennævnte grund skal du udfylde følgende tjekliste for at være sikker på, at din patient er egnet til at modtage brivudin:

Udskriv kun brivudin, hvis alle følgende spørgsmål kan besvares med "Nej":

	Ja	Nej
Er patienten i behandling med eller har for nylig modtaget cancerkemoterapi?		
Er patienten i hvileperioden mellem behandlingscykler med cancerkemoterapi?		
Er der planlagt behandling med fluorpyrimidiner?		
Har patienten for nylig været i antifungal behandling med flucytosin?		
Er patienten for nylig blevet diagnosticeret med en systemisk svampeinfektion, og behandling med flucytosin påbegyndt?		
Er patienten immunkompromitteret?		

Pakningen skal vedlægges et dedikeret patientkort, der indeholder vigtige oplysninger til patienten og sundhedspersonen om denne potentielt dødelige interaktion. Informér patienten om at medbringe kortet ved ethvert besøg hos en hvilken som helst læge (inklusive hudlæger), og om at patienten skal vise kortet til apotekspersonalet inden udlevering af andre lægemidler i mindst 4 uger efter endt behandling med brivudin.

Bilag III

Tidsplan for implementering af denne indstilling

Tidsplan for implementering af denne indstilling

Vedtagelse af CMDh's indstilling:	Marts 2020 CMDh møde
Oversættelser af bilagene for indstillingen fremsendes til de relevante nationale myndigheder:	10-05-2020
Indstillingen implementeres i medlemsstaterne (indehaveren af markedsføringstilladelsen indsender variationsansøgning):	09-07-2020