

ANHANG I

Wissenschaftliche Schlussfolgerungen und Gründe für die Änderung der Bedingungen der Genehmigung(en) für das Inverkehrbringen

Wissenschaftliche Schlussfolgerungen

Unter Berücksichtigung des PRAC-Beurteilungsberichts zum PSUR für Brivudin wurden folgende wissenschaftliche Schlussfolgerungen gezogen:

Wichtige identifizierte Risiken: Gleichzeitige Verabreichung von 5-FPyr und Brivudin oder Verabreichung von 5-FPyr innerhalb von 4 Wochen nach Ende der Behandlung mit Brivudin

Brivudin induziert über seinen Hauptmetaboliten Bromvinyluracil (BVU) eine irreversible Hemmung der Dihydropyrimidin-Dehydrogenase (DPD), eines Enzyms, das den Abbau sowohl natürlicher Nukleoside (z. B. Thymidin) als auch von Arzneimitteln auf Pyrimidinbasis wie 5-FU reguliert. Infolge der Enzymhemmung kommt es zu einer Überexposition und erhöhten Toxizität von Fluoropyrimidinen. Diese Wechselwirkung zwischen Brivudin und Fluoropyrimidinen ist potenziell tödlich.

„Kumulativ (bis zum 05. Juli 2019) wurden 243 unerwünschte Arzneimittelwirkungen (ADRs; davon 242 schwerwiegende) bei 52 Einzelfallberichten (ICRs; davon 51 schwerwiegende) identifiziert... Der kausale Zusammenhang zwischen Brivudin und ADRs wurde bei 173 ADRs als möglich, bei 57 ADRs als wahrscheinlich, bei 3 ADRs als unwahrscheinlich, bei 1 ADR als gesichert und bei 8 ADRs als nicht zu beurteilen eingeschätzt...

Bis zum Datenstichtag (DLP: Data Lock Point) (05. Juli 2019) betrug die Melderate solcher schwerwiegender Einzelfallberichte kumulativ 0,88 ICSRs pro Million Definierte Tagesdosis (DDD: defined daily dose) (51 ICSRs/58,1 Millionen DDDs)...

Die nachstehende Tabelle 16.4.2 zeigt die Entwicklung der Meldehäufigkeit der o. g. Fälle nach Zeiträumen geordnet, analysiert unter Berücksichtigung sowohl des ICSR-Eingangsdatums als auch des Datums des Beginns der Nebenwirkung. So können Trends in der Häufigkeit ohne Verzerrungen infolge verzögerter Meldungen an den Zulassungsinhaber besser erkannt werden.

Tabelle 16.4.2 Melderate nach Zeiträumen geordnet (Anzahl der Fälle pro 1.000.000 Patienten)

	Markt-einführung – 30. Juni 2011	01. Juli 2011 – 30. Juni 2012	01. Juli 2012 – 30. Juni 2013	01. Juli 2013 – 30. Juni 2014	01. Juli 2014 – 30. Juni 2015	01. Juli 2015 – 30. Juni 2016	01. Juli 2016 – 30. Juni 2017	01. Juli 2017 – 30. Juni 2018	01. Juli 2018 – 05. Juli 2019
Melderate nach Eingangsdatum	5,94	7,57	13,58	0,00	1,73	3,31	1,59	13,44	10,32
Melderate nach Beginn der Nebenwirkung	6,51	9,46	9,70	0,00	5,18	4,97	6,36	8,96	4,42

Im Zeitraum von der Markteinführung bis zum 30. Juni 2011 wurden etwa 6 Fälle pro Million Patienten erfasst. Werden die acht Jahre dieses PSUR-Intervalls separat ausgewertet, lässt sich feststellen, dass die beobachtete Melderate in den ersten beiden Jahren höher war als im

vorhergehenden Zeitraum. Zwischen August und Oktober 2012 wurde ein Rote-Hand-Brief zu diesem Thema versendet, und im unmittelbar darauf folgenden Zeitraum wurde ein Rückgang der Melderate beobachtet. **In den folgenden Jahren war ein Anstieg der Melderate zu verzeichnen, wobei die Melderate, wenn man sie nach Datum des Beginns der Nebenwirkung analysiert, in etwa die gleichen Werte erreichte, wie die der Ausgangswerte ..."**

Obwohl die Inzidenz weiterhin gering ist, hat die Zahl der Fälle in 2017/2018 wieder zugenommen. Da diese Fälle potenziell schwerwiegend sind und oft tödlich verlaufen, werden zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung als notwendig erachtet, um verschreibende Ärzte besser zu informieren und um die Aufklärung der Patienten zu verbessern, insbesondere hinsichtlich der Anwendung von Brivudin in den Intervallen zwischen 5-FU-Behandlungen: Es werden eine Aktualisierung der Produktinformation sowie die Einführung einer Patientenkarte mit Warnhinweisen und einer Checkliste für die verschreibenden Ärzte als zusätzliche Maßnahme zur Risikominimierung empfohlen. Zusätzlich sollte ein Rote-Hand-Brief versendet werden, um die verschreibenden Ärzte entsprechend zu informieren.

Die CMDh stimmt den wissenschaftlichen Schlussfolgerungen des PRAC zu.

Gründe für die Änderung der Bedingungen der Genehmigung(en) für das Inverkehrbringen

Die CMDh ist auf der Grundlage der wissenschaftlichen Schlussfolgerungen für Brivudin der Auffassung, dass das Nutzen-Risiko-Verhältnis des Arzneimittels/der Arzneimittel, das/die Brivudin enthält/enthalten, vorbehaltlich der vorgeschlagenen Änderungen der Produktinformationen, unverändert ist.

Die CMDh nimmt die Position ein, dass die Genehmigung(en) für das Inverkehrbringen der Arzneimittel, die Gegenstand dieses PSUR-Bewertungsverfahrens (PSUSA) sind, geändert werden soll(en). Sofern weitere Arzneimittel, die Brivudin enthalten, derzeit in der EU zugelassen sind oder künftigen Zulassungsverfahren in der EU unterliegen, empfiehlt die CMDh diese Genehmigungen für das Inverkehrbringen entsprechend zu ändern.

Anhang II
Änderungen der Produktinformation des/der national zugelassenen
Arzneimittel(s)

In die entsprechenden Abschnitte der Produktinformation aufzunehmende Änderungen (neuer und derzeit unterstrichener Text ist unterstrichen, fettgedruckter Text **fett**, eingerahmter Text eingerahmt, bei zu unterstreichendem Text folgt im Anschluss eine Beschreibung in [eckigen Klammern], die nach dem Unterstreichen zu löschen ist, rote Schriftart in **roter Schriftart**, gelöschter Text ist ~~durchgestrichen~~:

Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels

4.3 Gegenanzeigen

Krebs-Chemotherapie mit Fluoropyrimidinen[ganze Überschrift zu unterstreichen]

~~Premovir Brivudin darf bei Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile nicht eingenommen werden.~~ ist kontraindiziert bei

~~Patienten,~~ unter Krebs-Chemotherapie

~~Die Anwendung von Premovir ist kontraindiziert bei Patienten~~unter ~~die~~ kürzlich eine Krebs-Chemotherapie erhalten haben, derzeit erhalten oder innerhalb von 4 Wochen erhalten sollen mit Arzneimitteln, insbesondere wenn die Behandlung mit die 5-Fluorouracil (5-FU) enthalten, einschließlich seiner topischen anzuwendender 5-FU-Zubereitungen, seiner 5-FU-Prodrugs (z. B. Capecitabin, ~~Floxuridin~~, Tegafur) und Kombinationsarzneimitteln, die mit diesen Wirkstoffen oder anderen Fluoropyrimidinen erfolgt enthalten (siehe auch Abschnitte 4.3 „Immunsupprimierte Patienten“, 4.4, 4.5 und 4.8).

~~Patienten unter anti~~Antimykotischer Therapie mit Flucytosin [ganze Überschrift zu unterstreichen]

~~Die Anwendung von Premovir~~Brivudin ist kontraindiziert bei Patienten, ~~unter~~ die kürzlich eine antimykotischer Therapie mit Flucytosin erhalten haben oder derzeit erhalten, da es ein Prodrug von 5-Fluorouracil (5-FU) ist (siehe auch Abschnitte 4.4, 4.5 und 4.8).

Die Wechselwirkung zwischen Brivudin und Fluoropyrimidinen (z. B. Capecitabin, 5-FU, usw.) ist potenziell tödlich (siehe Abschnitte 4.4, 4.5 und 4.8).

Immunsupprimierte Patienten

~~Die Premovir-Behandlung~~Brivudin ist kontraindiziert für~~bei~~ immunsupprimierten Patienten (z. B. Krebspatienten, ~~unter~~ die kürzlich eine Krebs-Chemotherapie, erhalten haben oder derzeit erhalten, oder Patienten unter immunsuppressiver Therapie).

Kinder

Sicherheit und Wirksamkeit von ~~Premovir~~Brivudin sind bei Kindern nicht ausreichend belegt; deshalb ist die Anwendung bei Kindern nicht angezeigt.

Überempfindlichkeit[zu unterstreichen]

Brivudin darf bei Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile nicht eingenommen werden.

Schwangerschaft und Stillzeit

Brivudin~~Premovir~~ ist in der Schwangerschaft und Stillzeit kontraindiziert (siehe auch Abschnitt 4.6).

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

~~Premovir~~ **Brivudin darf nicht bei Patienten angewendet werden, die kürzlich eine Krebs-Chemotherapie erhalten haben, derzeit erhalten oder innerhalb von 4 Wochen erhalten sollen mit und Arzneimitteln, die 5-Fluorouracil (5-FU) enthalten, einschließlich seiner topischen anzuwendender 5-FU-Zubereitungen oder, seiner 5-FU-Prodrugs (z. B. Capecitabin, Flexuridin, Tegafur) oder und Kombinationsarzneimittel, die einen mit diesen Wirkstoffen, oder andere 5-Fluoropyrimidine enthalten (z. B. siehe auch Abschnitte 4.3, 4.5 und 4.8).**

~~Brivudin darf nicht bei Patienten angewendet werden, die kürzlich eine antimykotische Therapie mit Flucytosin) dürfen nicht zusammen verabreicht werden: (einem Prodrug von 5-Fluorouracil) erhalten haben oder derzeit erhalten.~~

Die Wechselwirkung zwischen Brivudin und Fluoropyrimidinen (z. B. Capecitabin, 5-FU, Tegafur, Flucytosin, usw.) ist potenziell tödlich. Es wurden Todesfälle aufgrund dieser Wechselwirkung berichtet. Daher Weiterhin muss eine Wartezeit von mindestens 4 Wochen zwischen dem Ende der einer Behandlung mit ~~Premovir~~ Brivudin und dem Beginn einer Therapie mit 5-Fluoropyrimidin-haltigen Arzneimitteln ein zeitlicher Abstand von mindestens 4 Wochen (z. B. Capecitabin, 5-FU, Tegafur, Flucytosin, usw.) eingehalten werden (siehe Abschnitte 4.3, 4.5 und 4.8).

~~Im Falle einer versehentlichen Anwendung von Brivudin bei Patienten, die kürzlich Fluoropyrimidine erhalten haben oder derzeit erhalten, müssen alle Arzneimittel abgesetzt und wirkungsvolle Maßnahmen zur Reduzierung der Toxizität der Fluoropyrimidine ergriffen werden: sofortige Einweisung ins Krankenhaus und alle Maßnahmen zur Verhütung systemischer Infektionen und Dehydratation. Ein Spezialzentrum für Vergiftungen (z.B. Giftnotrufzentrale) muss so schnell wie möglich kontaktiert werden, um eine geeignete Vorgehensweise gegen die Fluoropyrimidin-Toxizität zu finden (siehe Abschnitte 4.3, 4.5 und 4.8). Als eine zusätzliche Vorsichtsmaßnahme sollte bei Patienten, die vor Kurzem Premovir erhalten haben, die DPD-Enzymaktivität ermittelt werden, bevor die Behandlung mit einem 5-Fluoropyrimidin-haltigen Arzneimittel begonnen wird (siehe Abschnitte 4.5 und 4.8).~~

Eine ~~Premovir~~Brivudin-Behandlung ist nicht durchzuführen, wenn die Hauterscheinungen bereits voll ausgeprägt sind.

~~Premovir~~Brivudin sollte bei Patienten mit chronischen Lebererkrankungen, wie z. B. Hepatitis, mit Vorsicht angewendet werden. Daten nach Markteinführung deuten darauf hin, dass eine Überschreitung der Behandlungsdauer über die empfohlenen 7 Tage hinaus das Risiko für die Entstehung einer Hepatitis erhöht (siehe auch Abschnitt 4.8).

Da als sonstiger Bestandteil Lactose enthalten ist, sollten Patienten mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption dieses Arzneimittel nicht einnehmen.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

~~Kontraindikation für die Gabe von Brivudin zusammen mit 5-Fluorouracil (einschließlich seiner topisch anzuwendenden Zubereitungen und~~

Es wurde eine klinisch signifikante Wechselwirkung (potenziell tödlich) zwischen Brivudin und Prodrugs, Fluoropyrimidinen (z. B. Capecitabin, 5-FU, Floxuridin, Tegafur) oder anderen 5-Fluoropyrimidinen (z. B., Flucytosin, usw.) beschrieben (siehe auch Abschnitte 4.3, 4.4 und 4.8). Diese Wechselwirkung, die zu einer erhöhten Fluoropyrimidin-Toxizität führt, kannst potenziell tödlich sein.

Brivudin hemmt durch seinen Hauptmetaboliten Bromvinyluracil (BVU) die Dihydropyrimidin-Dehydrogenase (DPD) irreversibel. DPD ist ein Enzym, das den Metabolismus sowohl von natürlichen Nukleosiden (z. B. Thymidin) als auch von Pyrimidin-Derivaten (Fluoropyrimidine), wie Capecitabin oder 5-Fluorouracil (5-FU), reguliert. Die Hemmung des Enzyms führt zu einer Akkumulation und verstärkten Toxizität von 5-FU/Fluoropyrimidinen.

Es wurde der klinische Nachweis erbracht, dass bei gesunden Erwachsenen nach einer Behandlung mit ~~Premovir~~ Brivudin (125 mg Brivudin einmal täglich für 7 Tage) die volle Funktionstüchtigkeit von DPD 18 Tage nach Einnahme der letzten Brivudin-Dosis-Tablette ~~Premovir~~ wieder hergestellt war.

Dennoch ~~Premovir~~ **darf Brivudin nicht bei Patienten angewendet werden**, die kürzlich eine Krebs-Chemotherapie erhalten haben, derzeit erhalten oder innerhalb von 4 Wochen erhalten sollen mit Arzneimitteln, die und 5-Fluorouracil oder andere 5-Fluoropyrimidine wie (5-FU) enthalten, einschließlich seiner topischen Zubereitungen, seiner Prodrugs (z. B. Capecitabin, Floxuridin und, Tegafur) (oder und Kombinationsarzneimitteln die einen mit diesen Wirkstoffen) oder Flucytosin andere Fluoropyrimidine enthalten (siehe auch Abschnitte 4.3, 4.4 und 4.8).

Brivudin darf ~~dürfen~~ nicht zusammen verabreicht bei Patienten angewendet werden, die kürzlich eine antimykotische Therapie mit Flucytosin (einem Prodrug von 5-Fluorouracil) erhalten haben oder derzeit erhalten.

Weiterhin ~~Es muss ein zeitlicher Abstand von mindestens 4 Wochen zwischen dem Ende der~~ einer Behandlung mit ~~Premovir~~ Brivudin und dem Beginn einer Therapie mit Capecitabin oder anderen 5-Fluoropyrimidin-haltigen Arzneimitteln einschließlich Flucytosin ein zeitlicher Abstand von mindestens 4 Wochen eingehalten werden. ~~Als eine zusätzliche Vorsichtsmaßnahme sollte bei Patienten, die vor Kurzem Premovir erhalten haben, die DPD-Enzymaktivität ermittelt werden, bevor die Behandlung mit einem 5-Fluoropyrimidin-haltigen Arzneimittel begonnen wird.~~

Im Falle einer **versehentlichen Verabreichung Anwendung** von 5-FU und verwandten Arzneimitteln an Patienten, die mit Premovir behandelt wurden, müssen beide **Brivudin bei Patienten**, die kürzlich Fluoropyrimidine erhalten haben oder derzeit erhalten, müssen alle Arzneimittel sofort abgesetzt und wirkungsvolle Maßnahmen zur Verringerung der 5-FU-Toxizität der Fluoropyrimidine ergriffen werden: ~~Es wird die sofortige Einweisung ins Krankenhaus und empfohlen. Alle~~ alle Maßnahmen zur Verhütung systemischer Infektionen und einer Dehydration sollten eingeleitet werden. Ein Spezialzentrum für Vergiftungen (z.B. Giftnotrufzentrale) muss so schnell wie möglich kontaktiert werden, um eine geeignete Vorgehensweise gegen die Fluoropyrimidin-Toxizität zu finden (siehe Abschnitte 4.3, 4.4 und 4.8). Symptome einer 5-FU-Intoxikation mit Fluoropyrimidin-haltigen Arzneimitteln sind Übelkeit, Erbrechen, Diarrhö, und in schweren Fällen Stomatitis, Mukositis, toxische epidermale Nekrolyse, Neutropenie und Knochenmarksdepression.

...

4.8 Nebenwirkungen

...

Erläuterung zu ausgewählten Nebenwirkungen

Brivudin kann mit Chemotherapeutika vom 5-Fluoropyrimidin-Typ interagieren. Diese Wechselwirkung, die zu einer erhöhten Fluoropyrimidin-Toxizität führt, ist potenziell tödlich (siehe auch Abschnitte 4.3, 4.4 und 4.5).

Symptome einer 5-FU-**Intoxikation mit Fluoropyrimidin-haltigen Arzneimitteln** sind Übelkeit, Erbrechen, Diarrhö und in schweren Fällen Stomatitis, Mukositis, toxische epidermale Nekrolyse, Neutropenie und Knochenmarksdepression (siehe auch Abschnitte 4.3, 4.4 und 4.5).

Packungsbeilage

<Markenname>

Brivudin

NEHMEN SIE <Markenname> (BRIVUDIN) NICHT EIN, WENN SIE kürzlich eine bestimmte Krebs-Chemotherapie erhalten haben, derzeit erhalten oder innerhalb von 4 Wochen erhalten sollen. NEHMEN SIE <Markenname> (BRIVUDIN) NICHT EIN, WENN SIE EINE PILZINFektion HABEN und dagegen kürzlich eine Behandlung mit Flucytosin erhalten haben oder derzeit erhalten (siehe Abschnitt 2, einschließlich roter Kasten). Die **WECHSELWIRKUNG zwischen <Markenname> (Brivudin) und bestimmten Krebsmedikamenten bzw. Flucytosin ist **POTENZIELL TÖDLICH**.**

...

2. Was sollten Sie vor der Einnahme von ~~Premovir~~<Markenname> beachten?

~~Premovir~~<Markenname> darf nichtNICHT eingenommen werden:

- ▶ wenn Sie kürzlich eine bestimmte Krebs-Chemotherapie (z. B. Capecitabin, 5-Fluorouracil (5-FU), Tegafur, usw.) erhalten haben, derzeit erhalten oder innerhalb von 4 Wochen erhalten sollen (siehe roter Kasten und Abschnitt „Einnahme von <Markenname> zusammen mit anderen Arzneimitteln“).
- ▶ wenn Sie eine Pilzinfektion haben und dagegen kürzlich eine Behandlung mit Flucytosin erhalten haben oder derzeit erhalten (siehe roter Kasten und Abschnitt „Einnahme von <Markenname> zusammen mit anderen Arzneimitteln“).
- ▶ wenn Sie allergisch (überempfindlich) gegen den Wirkstoff Brivudin sind
- ▶ wenn Sie allergisch (überempfindlich) gegen einen der sonstigen Bestandteile von <Markenname>~~Premovir~~ sind (siehe Abschnitt 6.)
- ▶ wenn Sie schwanger sind oder stillen
- ▶ wenn Sie jünger sind als 18 Jahre.

Inbesondere dürfen Sie DÜRFEN ~~Premovir~~<Markenname> NICHT [“NICHT” ist zu unterstreichen] einnehmen:

- ▶ wenn Sie kürzlich eine bestimmte Arzneimittel zur Krebs-Behandlung (Chemotherapie), erhalten, besonders, wenn Sie behandelt werden mit: 5-Fluorouracil (auch 5-FU genannt, ein Wirkstoff aus der Gruppe der so genannten 5- (besonders Capecitabin, 5-Fluorouracil (5-FU) oder andere Fluoropyrimidine,) durch Einnahme über den Mund, als Injektion, lokal als Cremes, Salben, Augentropfen oder jede anderen

Formen äußerlich anzuwendenden ~~Arzneimittel~~n, die 5-Fluorouracil enthalten erhalten haben, derzeit erhalten oder innerhalb von 4 Wochen erhalten sollen.

• ~~Wirkstoffen, die~~

► wenn Sie eine Pilzinfektion haben und dagegen kürzlich eine Behandlung mit Flucytosin erhalten haben oder derzeit erhalten

► wenn Sie ein Mittel gegen Warzen kürzlich angewendet haben, derzeit ~~im Körper zu 5-Fluorouracil umgewandelt werden, wie z. B.~~

—Capecitabin

—Flexuridin

—Tegafur

• ~~einem anderen Wirkstoff aus der Gruppe der 5- anwenden oder innerhalb von 4 Wochen anwenden sollen, das einen Wirkstoff aus der Gruppe der Fluoropyrimidine enthält (5-Fluorouracil oder andere)~~

• ~~Kombinationen mit einem der oben genannten Wirkstoffe~~

► wenn Ihr Immunsystem (d. h. Ihre körpereigene Abwehr gegen Infektionen) stark beeinträchtigt ist, z. B. wenn Sie ~~behandelt werden mit~~Folgendes kürzlich erhalten haben oder derzeit erhalten:

- Krebsmedikamente (Chemotherapie) oder
- Immunsuppressiva (d. h. Arzneimittel, die Ihr Immunsystem unterdrücken oder schwächen)

► ~~wenn bei Ihnen eine Pilzerkrankung mit einem Arzneimittel behandelt wird, das Flucytosin enthält~~

► ~~wenn Sie ein Mittel gegen Warzen anwenden, das einen Wirkstoff aus der Gruppe der 5-Fluoropyrimidine enthält~~



► Besonders zu beachten:

• Sie dürfen <Markenname> NICHT gleichzeitig mit einer Behandlung mit Fluoropyrimidinen (z. B. Capecitabin, 5-FU, Tegafur, Flucytosin) einnehmen (auch nicht während der Ruhezeiten zwischen den Behandlungsterminen, wenn Sie keine Capecitabin-Tabletten einnehmen bzw. keine Infusionen mit 5-FU oder anderen Fluoropyrimidin-Darreichungsformen erhalten, und auch nicht, wenn Sie kürzlich solche Medikamente erhalten haben)

• Wenn Sie <Markenname> (Brivudin) eingenommen haben, müssen Sie nach Beendigung der Brivudin-Behandlung mindestens 4 Wochen warten, bevor Sie mit der Einnahme von Capecitabin, 5-FU oder anderen Fluoropyrimidinen beginnen können. Siehe auch Abschnitt „<Markenname> darf nicht eingenommen werden“

Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen

Nehmen Sie <Markenname> nicht ein und Bitte sprechen Sie mit Ihrem Arzt oder Apotheker, bevor Sie Premovir einnehmen.

~~Nehmen Sie Premovir nicht zusammen mit Arzneimitteln ein, die 5-FU oder andere 5-Fluoropyrimidine enthalten.~~ ● wenn Sie kürzlich eine Krebs-Chemotherapie (durch Einnahme über den Mund, als Injektion, lokal als Creme, Salbe, Augentropfen oder jede andere Form äußerlich anzuwendender Arzneimittel) erhalten haben, derzeit erhalten oder innerhalb von 4 Wochen erhalten sollen.

● wenn Sie eine Pilzinfektion haben und dagegen kürzlich eine Behandlung mit Flucytosin erhalten haben oder derzeit erhalten (siehe Abschnitte "~~<Markenname> Premovir darf nicht NICHT [\"NICHT\" ist zu unterstreichen]~~ eingenommen werden", roter Kasten, und "Einnahme von <Markenname> Premovir" zusammen mit anderen Arzneimitteln).

Nehmen Sie <Markenname> Premovir nicht ein, wenn Ihr **Hautausschlag** schon voll entwickelt ist (beginnende Schorfbildung). Sollten Sie unsicher sein, fragen Sie Ihren Arzt.

Fragen Sie vor der Einnahme von <Markenname> Premovir Ihren Arzt um Rat, wenn Sie an einer **chronischen Lebererkrankung** leiden (z. B. chronische Hepatitis).

Sie sollten <Markenname> Premovir nicht länger als 7 Tage anwenden, da eine Verlängerung der Behandlung über den empfohlenen Zeitraum von 7 Tagen hinaus mit einem erhöhten Risiko für die Entstehung einer Leberentzündung (Hepatitis) verbunden ist (siehe auch Abschnitt 4. „Welche Nebenwirkungen sind möglich?“).

Kinder und Jugendliche

Geben Sie dieses Arzneimittel nicht Kindern und Jugendlichen zwischen 0 und 18 Jahren, da die Sicherheit und Wirksamkeit in dieser Altersgruppe nicht untersucht wurde.

Einnahme von <Markenname> Premovir zusammen mit anderen Arzneimitteln

Vor Behandlungsbeginn mit <Markenname>. Informieren Sie Ihren Arzt oder Apotheker, wenn Sie andere Arzneimittel anwenden, kürzlich andere Arzneimittel angewendet haben oder beabsichtigen andere Arzneimittel anzuwenden, einschließlich solcher Arzneimittel, die Sie ohne ärztliche Verschreibung erhalten haben. Dies ist äußerst wichtig, da <Markenname> die toxische Wirkung anderer Arzneimittel verstärken kann.

ACHTUNG:

Spezieller Warnhinweis für Patienten, die mit Arzneimitteln behandelt werden, die 5-Fluorouracil oder andere 5-Fluoropyrimidine enthalten **Krebs-Chemotherapie oder einer Pilzinfektion** (siehe auch oben stehenden roten Kasten):

<Markenname> Premovir darf nicht zusammen angewendet werden bei Patienten, mit einem die kürzlich eine bestimmte Krebs-Chemotherapie erhalten haben, derzeit erhalten oder innerhalb von 4 Wochen erhalten sollen. Arzneimittel zur angewendet werden, das einen der folgenden Wirkstoffe enthält, da die Die schädigenden Wirkungen dieser Arzneimittel (Fluoropyrimidine) können erheblich wesentlich verstärkt werden können und **möglicherweise tödlich sein, mit unter Umständen tödlichen Folgen:**

- ▶ 5-Fluorouracil (5-FU), einschließlich äußerlich anzuwendender Formen
- ▶ Capecitabin

- ▶ ~~Flexuridin~~
- ▶ Tegafur
- ▶ andere 5-Fluoropyrimidine
- ▶ Kombinationen der oben genannten Wirkstoffe mit anderen Wirkstoffen.

~~Nehmen Sie <Markenname>Premovir~~ darf nicht zusammen mit Arzneimitteln eingegenommen werden, die den Wirkstoff Flucytosin enthalten. Diese werden zur Behandlung von Pilzerkrankungen angewendet.

Nehmen Sie <Markenname>Premovir nicht ein und informieren Sie sofort Ihren Arzt, wenn Sie:

- ▶ kürzlich eine Behandlung derzeit mit einem der o. g. Arzneimittel erhalten haben, derzeit erhalten oder innerhalb von 4 Wochen erhalten werden mit einem der o. g. Arzneimittel behandelt werden
- ▶ kürzlich eine Behandlung mit Flucytosin, einem Arzneimittel gegen Pilzinfektionen, erhalten haben oder derzeit erhalten
- ▶ ~~innerhalb von 4 Wochen nach Abschluss der Premovir-Behandlung eine Behandlung mit einem der o. g. Arzneimittel erhalten werden.~~

Sollten Sie versehentlich <Markenname>Premovir und eines der o. g. Arzneimittel angewendet haben:

- ▶ nehmen Sie beide Arzneimittel nicht mehr ein
- ▶ informieren Sie sofort einen Arzt-

~~Sie müssen dann eventuell~~ ▶ **begeben Sie sich zur sofortigen Behandlung in einem Krankenhaus** ~~behandelt werden.~~ (Schützen Sie sich vor systemischen Infektionen und Austrocknung).

Zu den Symptomen und Anzeichen einer 5-Fluorouracil-Vergiftung mit 5-Fluorouracil (und anderen Fluoropyrimidinen) aufgrund der oben genannten Wechselwirkungen gehören:

- ▶ Übelkeit, Durchfall, Entzündung des Mundes und/oder der Mundschleimhaut; Schwäche, erhöhte Anfälligkeit für Infektionen, Müdigkeit (verringerte Anzahl weißer Blutkörperchen und unterdrückte Funktion des Knochenmarks); flacher roter Hautausschlag über den ganzen Körper (bei Berührung schmerzhaft werdend), der übergeht zu großen Blasen und in der Folge zu ausgedehnten Bereichen sich schälender Haut (toxische epidermale Nekrolyse, siehe auch Abschnitt 4.).

Erfahrungen nach Markteinführung deuten darauf hin, dass die gleichzeitige Anwendung von Brivudin und dopaminergen Arzneimitteln (Arzneimittel zur Behandlung von Morbus Parkinson) möglicherweise die Entstehung von Chorea (ungewöhnliche, unwillkürliche, tanzähnliche Bewegungen, besonders der Arme, Beine und des Gesichts) begünstigt.

...

Äußere Umhüllung

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

Vorderseite:



ACHTUNG: BITTE-BEACHTEN: Das Die WECHSELWIRKUNG zwischen <Markenname> und bestimmten Krebsmedikamenten oder Arzneimitteln gegen Pilzinfektionen ist POTENZIELL TÖDLICH. <Markenname> DARF nicht angewendet werden NICHT ANGEWENDET WERDEN [„NICHT ANGEWENDET WERDEN“ ist zu unterstreichen] bei Patienten, unter die kürzlich eine bestimmte Krebs-Chemotherapie erhalten haben, derzeit erhalten oder innerhalb von 4 Wochen erhalten sollen. <Markenname> DARF NICHT ANGEWENDET WERDEN [„NICHT ANGEWENDET WERDEN“ ist zu unterstreichen] bei Patienten, die kürzlich eine Anti-Pilztherapie mit Flucytosin erhalten haben oder derzeit erhalten.

Bitte Rückseite beachten.

Rückseite:



ACHTUNG: BITTE-BEACHTEN: Die WECHSELWIRKUNG zwischen <Markenname> und bestimmten Krebsmedikamenten oder Arzneimitteln gegen Pilzinfektionen ist POTENZIELL TÖDLICH. Sie DÜRFEN dürfen Premovir nicht einnehmen <Markenname> NICHT EINNEHMEN [„DÜRFEN NICHT EINNEHMEN“ ist zu unterstreichen], wenn Sie kürzlich eine bestimmte Krebs-Chemotherapie erhalten haben, als Patient eine Krebs-Chemotherapie derzeit erhalten oder innerhalb von 4 Wochen erhalten sollen. Sie DÜRFEN <Markenname> NICHT EINNEHMEN [„DÜRFEN NICHT EINNEHMEN“ ist zu unterstreichen], wenn Sie kürzlich eine Anti-Pilztherapie mit Flucytosin erhalten haben oder derzeit erhalten.

Bitte lesen Sie sorgfältig die speziellen Warnhinweise im Abschnitt „Was sollten Sie vor der Einnahme von Premovir <Markenname> beachten?“ und informieren Sie Ihren Arzt.

...

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

National zu ergänzen

Hier öffnen

...

Patientenkarte ZUM HERAUSZIEHEN

<Markenname> (Brivudin) Patientenkarte

Tragen Sie diese Karte bis 4 Wochen nach Ende der Behandlung ständig bei sich

Diese Karte enthält wichtige Informationen zur Sicherheit, die Sie beachten müssen, bevor Sie <Markenname> einnehmen und/oder während der Behandlung mit <Markenname>. Zeigen Sie diese Karte bei jedem Arztbesuch und in der Apotheke vor, bevor Ihnen ein anderes Arzneimittel ausgehändigt wird.



ACHTUNG: Die WECHSELWIRKUNG zwischen <Markenname> (Brivudin) und bestimmten Arzneimitteln zur Chemotherapie (z. B. Capecitabin, 5-Fluorouracil, Tegafur usw.) oder Arzneimitteln gegen Pilzinfektionen, die Flucytosin enthalten, ist POTENZIELL TÖDLICH.

<Markenname> DARF NICHT ANGEWENDET WERDEN bei Patienten, wenn sie kürzlich eine Krebs-Chemotherapie (z. B. mit Capecitabin, 5-Fluorouracil, Tegafur usw.) erhalten haben, derzeit erhalten oder innerhalb von 4 Wochen erhalten sollen, oder bei Patienten mit Pilzinfektionen, die eine Anti-Pilztherapie mit Flucytosin kürzlich erhalten haben oder derzeit erhalten.

Vor der <Markenname> -Behandlung

Sprechen Sie mit Ihrem Arzt, bevor Sie <Markenname> einnehmen, wenn Sie

- kürzlich eine Krebs-Chemotherapie (insbesondere Capecitabin, Fluorouracil [5-FU] oder andere Fluoropyrimidine) erhalten haben, derzeit erhalten oder innerhalb von 4 Wochen erhalten sollen.
- eine Pilzinfektion haben und dagegen kürzlich eine Behandlung mit Flucytosin erhalten haben oder derzeit erhalten.
- wenn Sie ein Mittel gegen Warzen kürzlich angewendet haben, derzeit anwenden oder anwenden sollen, das einen Wirkstoff aus der Gruppe der Fluoropyrimidine enthält (5-Fluorouracil oder andere)
- wenn Ihr Immunsystem (d. h. Ihre körpereigene Abwehr gegen Infektionen) stark beeinträchtigt ist, z. B. wenn Sie Folgendes kürzlich erhalten haben oder derzeit erhalten:
 - o Krebsmedikamente (Chemotherapie) oder
 - o Immunsuppressiva (d. h. Arzneimittel, die Ihr Immunsystem unterdrücken oder schwächen)

Während und nach der Behandlung mit <Markenname> (Brivudin)

- Informieren Sie Ihren Arzt, dass Sie Brivudin anwenden oder in den letzten 4 Wochen angewendet haben, für den Fall, dass Sie sich einer Chemotherapie (Einnahme durch den Mund, als Injektion, lokal als Creme, Salbe, Augentropfen oder andere Formen äußerlich anzuwendender Medikamente) oder einer Anti-Pilztherapie mit Flucytosin unterziehen müssen.
- Rufen Sie Ihren Arzt, wenn Sie sich schwindlig oder schlecht fühlen, krank werden oder andere unerwartete Beschwerden nach Beginn der <Markenname>-Behandlung haben.

Gehen Sie zur unverzüglichen Behandlung in ein Krankenhaus bei Übelkeit, Durchfall, Entzündung des Mundes und/oder der Mundschleimhaut, Schwäche, erhöhter Anfälligkeit für Infektionen, Müdigkeit, flachem rotem Hautausschlag über den ganzen Körper (bei Berührung schmerzhaft werdend), der übergeht zu großen Blasen und in der Folge zu ausgedehnten Bereichen sich schälender Haut.

Schützen Sie sich vor systemischen Infektionen und Austrocknung.

Brivudin-Behandlung:

Start.....

Ende.....

Wartezeit nach <Markenname>-Einnahme:

<Markenname>	1. Woche	2. Woche	3. Woche	4. Woche
Potenziell tödliche Vergiftung mit Fluoropyrimidinen				

Lesen Sie die <Markenname>-Packungsbeilage für weitere Informationen.

Bitte stellen Sie sicher, dass Sie bei jedem Besuch einer medizinischen Einrichtung eine Liste aller anderen Medikamente mit sich führen.

Patientenname.....

Name des Arztes.....

Tel. des Arztes.....

Anhang III

Bedingungen der Genehmigung(en) für das Inverkehrbringen

Bedingungen der Marktzulassung (en) für national zugelassene Produkte

Die folgenden Bedingungen nach Artikel 21a der Richtlinie 2001/83/EC sollen umgesetzt werden.

Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung Patientenkarte (Teil der Etikettierung)

Die Patientenkarte (sogenannte Patient Alert Card [PAC]) soll Schlüsselinformationen über die potentiell lebensbedrohliche Wechselwirkung mit 5 FU beinhalten und einen Hinweis, die Karte zu jedem Arztbesuch (inklusive Dermatologen) mitzunehmen und die Karte dem Apothekervor der Abgabe anderer Arzneimittel bis mindestens 4 Wochen nach Abschluss der Behandlung mit Brivudine vorzuzeigen.

Rote Hand Brief (Siehe angehängte freigegebene deutsche Version und Kommunikationsplan)

Anhang. Checkliste für verschreibende Ärzte

Wichtiges Risiko: Potenziell tödliche Toxizität von Fluoropyrimidinen (z. B. 5-Fluorouracil, Capecitabin, Tegafur, Flucytosin) bei der Anwendung kurz vor, gleichzeitig mit oder innerhalb von 4 Wochen nach Ende der Behandlung mit Brivudin

4 Wochen Wartezeit nach der Verabreichung von **Brivudin**:

Verabreichung von Brivudin	Woche 1	Woche 2	Woche 3	Woche 4
<----- Potenziell tödliche Toxizität von Fluoropyrimidinen ----->				

Füllen Sie die folgende Checkliste aus, damit sichergestellt ist, dass Ihr Patient für die Behandlung mit Brivudin geeignet ist.

Verschreiben Sie Brivudin nur, wenn alle folgenden Fragen mit „Nein“ beantwortet werden

Erhält der Patient derzeit eine Krebs-Chemotherapie oder hat er kürzlich eine solche erhalten?	☐ Ja	☐ Nein
Befindet sich der Patient in der Ruhephase zwischen zwei Chemotherapie-Zyklen?	☐ Ja	☐ Nein
Ist eine Behandlung mit Fluoropyrimidinen geplant?	☐ Ja	☐ Nein
Hat der Patient kürzlich eine antimykotische Therapie mit Flucytosin erhalten?	☐ Ja	☐ Nein
Wurde bei dem Patienten vor kurzem eine systemische Mykose diagnostiziert und wurde eine Behandlung mit Flucytosin eingeleitet?	☐ Ja	☐ Nein
Ist das Immunsystem des Patienten beeinträchtigt?	☐ Ja	☐ Nein

Eine spezielle Patientenkarte, auf der die wichtigsten Hinweise zu dieser potenziell tödlichen Wechselwirkung für Patienten und Angehörige der Gesundheitsberufe aufgeführt sind, wird in jeder Packung enthalten sein. Bitte weisen Sie Ihre Patienten darauf hin, diese Patientenkarte bis mindestens vier Wochen nach Ende der Brivudin-Therapie zu jedem Arzttermin mitzunehmen (einschließlich Dermatologen) und in der Apotheke vorzuzeigen, bevor ihnen ein Arzneimittel ausgehändigt wird.

Anhang IV

Zeitplan für die Umsetzung dieser Stellungnahme

Zeitplan für die Umsetzung dieser Stellungnahme

Annahme der Stellungnahme der CMDh:	Sitzung der CMDh im März 2020
Übermittlung der Übersetzungen der Anhänge der Stellungnahme an die zuständigen nationalen Behörden:	10. Mai 2020
Umsetzung der Stellungnahme durch die Mitgliedstaaten (Einreichung der Änderung durch den Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen):	09. Juli 2020