

I lisa

Teaduslikud järeldused ja müügilubade tingimuste muutmise alused

Teaduslikud järeldused

Võttes arvesse ravimiohutuse riskihindamise komitee hindamisaruannet brivudiini perioodiliste ohutusaruannete kohta, on teaduslikud järeldused järgmised.

Oluline kindlakstehtud risk: 5-FPyr-i manustamine samal ajal koos brivudiiniga varem kui 4 nädalat enne ravi lõpetamist brivudiiniga

Brivudiin inhibeerib pöördumatult ensüümi dihidropürimidiindehüdrogenaasi (DPD), mis reguleerib oma põhilise metaboliidi bromovinüüluratsiili (BVU) vahendusel nii kehaomaste nukleosiidide (näiteks tümidin) kui ka pürimidiinil põhinevate ravimite, näiteks 5-FU katabolismi. Nimetatud ensüümi inhibeerimise tulemusel tekib fluoropürimidiinide ülemäärane ekspositsioon ja toksilisus. Selline koostoime brivudiini ja fluoropürimidiinide vahel võib lõppeda surmaga.

„Kumulatiivselt (kuni 05.07.2019) tehti 52 individuaalse juhtumi ohutusaruande (ICSR) (millest 51 olid tõsised) alusel kindlaks ravimi 243 kõrvaltoimet (ADR) (millest 242 olid tõsised) ... Põhjuslik seos brivudiini ja nimetatud kõrvaltoimete vahel hinnati võimalikuks 173 kõrvaltoime korral, tõenäoliseks 57 kõrvaltoime korral, ebatõenäoliseks 3 kõrvaltoime korral, seotuks 1 kõrvaltoime korral ja mittehinnatavaks 8 kõrvaltoime korral ...

Kumulatiivselt oli tõsistest ICSR-idest teavitamise määr andmete kogumise lõpupäevani (DLP) (05.07.2019) 0,88 ICSR-i miljoni defineeritud ööpäevase annuse (DDD) kohta (51 ICSR-i / 58,1 miljonit DDD-d) ...

Allolevas tabelis 16.4.2 on esitatud üldmainitud juhtudest teavitamise määra trend perioodide kaupa, mille analüüsimisel on arvesse võetud nii ICSR-i saabumise kuupäeva kui ka kõrvaltoime tekkimise kuupäeva, et paremini kindlaks teha esinemissageduse trendid ilma võimaliku kallutatusest, mis tuleneb müügiloa hoidjale teavitamise hilinemisest.

Tabel 16.4.2. Teavitamise määr (RR) perioodide kaupa (juhtude arv 1 000 000 patsiendi kohta)

	Lansseerimine – 01.07.2011 – 30.07.2011	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 saabumise kuupäeva järgi	5,94	7,57	13,58	0,00	1,73	3,31	1,59	13,44	10,32
RR tekkimise kuupäeva järgi	6,51	9,46	9,70	0,00	5,18	4,97	6,36	8,96	4,42

Perioodil lansseerimisest kuni 30.06.2011 teavitati umbes 6 juhust miljoni patsiendi kohta. Kui analüüsida käesolevas perioodilises ohutusaruandes (PSUR) kajastatud 8-aastast perioodi aastate kaupa, siis on näha, et esimesel kahel aastal oli teavitamise määr (RR) kõrgem kui varasemal perioodil. Vahemikus 2012. aasta augustist kuni oktoobrini saadeti antud teemal ravimi väljakirjutamise õigusega isikutele laiali teavituskiri (DHPC), misjärel täheldati sellele järgneval perioodil teavitamise määra olulist langust. **Järgnevatel aastatel täheldati taas teavitamise**

määra tõusu, mis kõrvaltoime tekke aja järgi analüüsidest naasis umbes algtaseme väärtusele ...”

Kuigi esinemissagedus on endiselt väike, on juhtude arv 2017/2018 taas suurenenud. Kuna antud kõrvaltoime juhud on potentsiaalselt tõsised ja sageli ka surmaga lõppevad, on vajalikud täiendavad riskivähendamise meetmed, et parandada ravimi väljakirjutamise õigusega isikute ja patsientide teadlikkust, eriti mis puudutab brivudiini kasutamist 5-FU-ravi vahelistel perioodidel: täiendavate riskivähendamise meetmetena tehakse ettepanek ajakohastada ravimiteavet ja võtta kasutusele patsiendi hoiatuskaart koos ravimi väljakirjutamise õigusega isikutele mõeldud kontroll-lehega.

Lisaks tuleb saata laiali teavistuskiri (DHPC), et informeerida vastavalt ravimite väljakirjutajaid.

Inimravimite vastastikuse tunnustamise ja detsentraliseeritud menetluste koordineerimisrühm nõustub ravimiohutuse riskihindamise komitee teaduslike järeldustega.

Müügiloa (müügilubade) tingimuste muutmise alused

Brivudiini kohta tehtud teaduslike järelduste põhjal on inimravimite vastastikuse tunnustamise ja detsentraliseeritud menetluste koordineerimisrühm arvamusel, et brivudiini sisaldava(te) ravimi(te) kasulikkuse ja riski suhe jääb samaks, kui ravimiteabes ja müügiloa tingimustes tehakse vastavad muudatused.

Inimravimite vastastikuse tunnustamise ja detsentraliseeritud menetluste koordineerimisrühm on seisukohal, et kõnealuses perioodilise ohutusuaruande hindamises käsitletavate ravimite müügiluba (müügilube) tuleb muuta. Kui Euroopa Liidus on praegu väljastatud või kavas edaspidi väljastada ka teiste brivudiini sisaldavate ravimite müügilube, soovitab inimravimite vastastikuse tunnustamise ja detsentraliseeritud menetluste koordineerimisrühm asjaomastel liikmesriikidel ja taotlejatel / müügiloa hoidjatel seda inimravimite vastastikuse tunnustamise ja detsentraliseeritud menetluste koordineerimisrühma seisukohta arvesse võtta.

II lisa

Muudatused liikmesriikides müügiluba omava(te) ravimi(te) ravimiteabes

Muudatused, mis tuleb teha ravimiteabe asjakohastesse lõikudesse (**uus** tekst ja hetkel allajoonitud **tekst allajoonitud**, paksus kirjas tekst paksus kirjas, kastis olev tekst **kastis**, allajoonitud tekst on kirjeldatud selle järel [nurksulgudes]), mis tuleb kustutada pärast allajoonimist, punane kirjastiil **punasega**, **kustutatud tekst läbi-kriipsutatud**).

Ravimi omaduste kokkuvõte

4.3 Vastunäidustused

Keemiaravi fluoropürimidiinidega [kogu pealkiri allajoonitult]

Brivudiin on vastunäidustatud Ülitundlikkus brivudiini või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiaine suhtes
Vähktõve kemoteraapiat saavad patsientidele,

BRIVUMEN-i kasutamine vähktõve tõttu kemoteraapiat saavatel patsientidel on vastunäidustatud kes on hiljuti saanud, saavad käesoleval ajal või kellel plaanitakse alustada (4 nädala jooksul) keemiaravi ravimitega, mis sisaldavad 5-fluorouratsiili (5-FU), sealhulgas paiksete preparaatide ja eelravimitega (nt kapetsitabiin, floksuridiin, tegafuur) ning kombineeritud preparaatidega, mis sisaldavad neid toimeaineid või teisi 5-fluoropürimidiine (vt ka lõigud 4.3. Immuunpuudulikkusega patsiendid, 4.4, 4.5 ja 4.58).

Seenevastane ravi flutsütosiiniga saavad patsiendid [kogu pealkiri allajoonitult]

Brivudiin on vastunäidustatud patsientidele, kes on hiljuti saanud või saavad käesoleval ajal seenevastast ravi flutsütosiiniga, sest see on 5-fluorouratsiili (5-FU) eelravim (vt ka lõigud 4.4., 4.5 ja 4.8).

Brivudiini ja fluoropürimidiinide (näiteks kapetsitabiin, 5-FU) koostoime võib lõppeda surmaga (vt lõigud 4.4, 4.5 ja 4.8).

Immuunpuudulikkusega patsiendid

Brivudiin on vastunäidustatud immuunpuudulikkusega patsientidele, kes on hiljuti saanud või saavad käesoleval ajal keemiaravi, või patsientidele, kes saavad immunosupressiivset ravi.

Lapsed

~~Brivumeni~~ Brivudiini ohutus ja efektiivsus lastel ei ole kindlaks tehtud ja seetõttu ei ole selle kasutamine lastel näidustatud.

Ülitundlikkus

~~Brivumeni~~ Brivudiini ei tohi manustada ülitundlikkuse korral toimeaine või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiaine suhtes.

Rasedus ja imetamine

Brivudiin ~~Brivumen~~ on vastunäidustatud raseduse ajal ja rinnaga toitvatele naistele (vt ka lõik 4.6).

4.4 Hoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

~~Brivumen~~ **Brivudiini ei tohi kasutada patsientidel**, kes on hiljuti saanud, saavad käesoleval ajal või kellel plaanitakse alustada (4 nädala jooksul) keemiaravi ravimitega, mis sisaldavad 5-fluorouratsiili (5-FU), sealhulgas paiksete preparaatide ja eelravimitega (nt kapetsitabiin, ~~fleksuridiin~~, tegafuur) ning kombineeritud preparaatidega, mis sisaldavad neid toimeaineid või teisi 5-fluoropürimidiine (vt ka lõigud 4.3, 4.4, 4.5 ja 4.8).

Brivudiini ei tohi kasutada patsientidel, kes on hiljuti saanud või saavad käesoleval ajal seenevastast ravi flutsütosiiniga-ei tohi samaaegselt manustada ja alles minimaalselt 4 nädalat pärast (5-fluorouratsiili eelravim).

Brivudiini ja fluoropürimidiinide (näiteks kapetsitabiin, 5-FU, tegafuur, flutsütosiin jt) koostoime võib lõppeda surmaga. Selle ravimite koostoime korral on teatatud surmajuhetest. Brivudiinravi lõpetamise ja fluoropürimidiinravi (näiteks kapetsitabiin, 5-FU, tegafuur, flutsütosiin jt) alustamise vahele peab jääma vähemalt 4 nädalat (vt lõigud 4.3, 4.5 ja 4.8).

Brivudiini juhusliku manustamise korral patsientidele, kes on hiljuti saanud või saavad käesoleval ajal fluoropürimidiine, tuleb ravi kõigi ravimitega katkestada ja võtta kasutusele efektiivsed meetodid fluoropürimidiinide toksilisuse vähendamiseks: patsient tuleb kohe hospitaliseerida ning võtta kõik meetmed infektsioonide ja dehüdratsiooni vältimiseks. Niipea kui võimalik, tuleb helistada mürgistusinfoliinile 16662, et leida spetsiifilised meetmed fluoropürimidiinide toksilisuse raviks (vt lõigud 4.3, 4.5 ja 4.8). Täiendava ettevaatusabinõuna tuleb hiljuti BRIVUMEN-ravi saanud patsientidel enne ravi alustamist 5-fluoropürimidiinidega kontrollida dihidropürimidiindehüdrogenaasi (DPD) aktiivsust (vt. ka lõik 4.5 ja 4.8).

~~Brivumeni~~Brivudiini ei tohi kasutada juhul, kui nahanähud on juba täielikult välja arenenud.

~~Brivumeni~~Brivudiini kasutamisel tuleb olla ettevaatlik krooniliste maksahaigustega (nt hepatiidiga) patsientidel. Turustamisjärgne kogemus näitab, et ravikuuri pikendamisel üle soovitatud 7 päeva suureneb hepatiidi tekkerisk (vt lõik 4.8).

Ravim sisaldab laktoosi, seega ei tohi patsiendid, kellel esineb pärilik galaktoositalumatus, laktaasipuudulikkus või glükoosi-galaktoosi malabsorptsioon, seda ravimit kasutada.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

~~Vastunäidustatud samaaegsel kasutamisel koos 5-fluorouratsiiliga (sealhulgas paiksed preparaadid).~~

Brivudiini ~~Brivumen~~ ja eelravimite, fluoropürimidiinide (näiteks kapetsitabiin, 5-FU~~fleksuridine~~, tegafuur) või teised 5-fluoropürimidiinid, nagu, flutsütosiin jt) vahel on kirjeldatud kliiniliselt olulist koostoimet (mis võib lõppeda surmaga) (vt ka lõigud 4.3, 4.4 ja 4.8). See koostoime, mis suurendab fluoropürimidiinide toksilisust, võib lõppeda surmaga.

Brivudiin inhibeerib oma põhimetaboliidi bromovinüüluratsiili (BVU) kaudu pöördumatult dihidropürimidiindehüdrogenaasi (DPD), ensüümi, mis reguleerib nii looduslike nukleosiidide (nt tümidiin) kui ka pürimidiinil baseeruvate ravimite (fluoropürimidiinid), näiteks kapetsitabiini või 5-fluorouratsiili (5-FU) metabolismi. Ensüümi inhibeerimise tagajärjel 5-FU fluoropürimidiinide toime tugevneb ja toksilisus suureneb.

Kliinilised uuringud on näidanud, et terapeutilises annuses brivudiin (125 mg üks kord ööpäevas 7 päeva jooksul) kasutanud tervetel täiskasvanutel on DPD ensüümi aktiivsus täielikult taastunud 18 päeva pärast ravimi viimast manustamist.

~~Brivumen~~ **Brivudiini ei tohi kasutada patsientidel**, kes on hiljuti saanud, saavad käesoleval ajal või kellel plaanitakse alustada (4 nädala jooksul) keemiaravi ravimitega, mis sisaldavad 5-fluorouratsiili (5-FU), sealhulgas paiksete preparaatide ja eelravimitega (nt kapetsitabiin, ~~fleksuridiin~~, tegafuur) ning kombineeritud preparaatidega, mis sisaldavad neid toimeaineid või ~~flutsütosiini~~ teisi 5-fluoropürimidiine (vt ka lõigud 4.3, 4.4, ja 4.8).

~~Brivudiini Brivumen~~ ei tohi ~~samaaegselt~~ kasutada ~~ja~~ patsientidel, kes on hiljuti saanud või praegu saavad seenevastast ravi flutsütosiiniga (5-fluorouratsiili eelravim).

Ravi ~~kapetsitabiini ja teiste~~ 5-fluoropürimidiinidega, sealhulgas flutsütosiiniga, tohib alustada alles minimaalselt 4 nädalat pärast ravi lõpetamist brivudiiniga. ~~Täiendava ettevaatusabinõuna tuleb hiljuti Premeviriga ravi saanud patsientidel enne ravi alustamist 5-fluoropürimidiinidega kontrollida DPD ensüümi aktiivsust.~~

Brivudiini juhusliku manustamise korral patsientidele, kes on hiljuti saanud või saavad käesoleval ajal fluoropürimidiine, tuleb ravi kõigi ravimitega katkestada ja võtta kasutusele ~~agressiivsed~~ defektiivsed meetodid fluoropürimidiinide toksilisuse vähendamiseks: patsient tuleb kohe hospitaliseerida ning rakendada kõik meetmed infektsioonide ja dehüdratsiooni vältimiseks. ~~kohene hospitaliseerimine on soovitatav~~ Niipea kui võimalik, tuleb helistada mürgistusinfolehtidele 16662, et leida spetsiifilised meetmed fluoropürimidiinide toksilisuse raviks (vt lõigud 4.3, 4.5 ja 4.8). 5-FU Fluoropürimidiinide mürgistuse sümptomid on iiveldus, oksendamine, kõhulahtisus ja rasketel juhtudel stomatiit, mukosiit, toksiline epidermise nekrolüüs, neutropeenid ja luuüdi depressioon.

...

4.8 Kõrvaltoimed

...

Valitud kõrvaltoimete kirjeldus

Brivudiin võib anda koos 5-fluoropürimidiini klassi kuuluvate kemoterapeutikumidega koostoime – fluoropürimidiinide toksilisuse suurenemise. See koostoime võib lõppeda surmaga (vt lõigud 4.3, 4.4 ja 4.5).

~~5-FU~~ **Fluoropürimidiinide toksilisuse** sümptomid on iiveldus, oksendamine, kõhulahtisus, ja raske stomatiit, mukosiit, toksiline epidermise nekrolüüs, neutropeenid ja luuüdi depressioon (vt ka lõigud 4.3, 4.4 ja 4.5).

Pakendi infoleht

<Ravimi nimetus>

Brivudiin

ÄRGE VÕTKE <Ravimi nimetus> (BRIVUDIIN) KUI te olete hiljuti saanud, saate käesoleval ajal või kui teil plaanitakse alustada (4 nädala vältel) vähi keemiaravi teatud ravimitega. **ÄRGE VÕTKE <Ravimi nimetus> KUI TEIL ON TEGEMIST SEENINFEKTSIOONIGA** ja te olete hiljuti saanud või saate käesoleval ajal seenevastast ravi flutsütosiiniga (vt lõik 2, sealhulgas punase kasti sees olev tekst).

KOOSTOIME <Ravimi nimetus> (brivudiin) ja teatud vähiravimite või flutsütosiini vahel **VÕIB LÕPPEDA SURMAGA.**

...

2. Mida on vaja teada enne Brivumen<Ravimi nimetus> kasutamist

ÄRGE kasutage Brivumen<Ravimi nimetus>:

- ▶ kui te olete hiljuti saanud, saate käesoleval ajal või kui teil plaanitakse alustada (4 nädala jooksul) vähivastast keemiaravi teatud ravimitega (näiteks kapetsitabiin, 5-fluorouratsiili (5-FU), tegafuur jt) (vt tekst punases kastis ja lõik „Muud ravimid ja <Ravimi nimetus>”)
- ▶ kui teil on seeninfektsioon ja te olete hiljuti saanud või saate käesoleval ajal seenevastast ravi flutsütosiiniga (vt tekst punases kastis ja lõik „Muud ravimid ja <Ravimi nimetus>”)
- ▶ kui olete brivudiini suhtes allergiline (ülitundlik)
- ▶ kui olete <Ravimi nimetus>Brivumen või selle ravimi mis tahes koostisosade (loetletud lõigus 6) suhtes allergiline
- ▶ kui olete rase või imetate last
- ▶ kui olete noorem kui 18 eluaastat.

Eriti oluline-ÄRGE [„ÄRGE” peab olema alla joonitud] võtke Brivumen<Ravimi nimetus>:

▶ kui te olete hiljuti saanud, saate käesoleval ajal või teil plaanitakse alustada (4 nädala vältel) teatud vähivastast (keemiaravi), (eriti kui te saate ravi 5-fluorouratsiiliga (tuntud ka kui 5-FU, toimeaine, mis kuulub rühma kapetsitabiini, 5-fluorouratsiili (5-FU) või teiste fluoropürimidiinidega suukaudselt või süstetena või paikselt kreemide, salvide, silmatilkade või teiste välispidiste ravimvormidega mis sisaldab 5-fluorouratsiili

~~–toimeained mis~~

▶ kui teil on seeninfektsioon ja te olete hiljuti saanud või saate käesoleval ajal seenevastast ravi flutsütosiiniga

▶ kui te olete hiljuti kasutanud, kasutate käesoleval ajal muudetakse organismis 5-fluorouratsiiliks, nagu näiteks:

~~–kapetsitabiin~~

~~–flokсурidiin~~

~~–tegafuur~~

~~mis tahes muu toimeaine 5-või plaanite kasutada (4 nädala vältel) soolatüügaste ravimit, mis sisaldab fluoropürimidiinide rühma kuuluvat ravimit (5-fluorouratsiil või muud)~~

~~• mõne ülalmainitud ravimite kombinatsiooniga~~

▶ kui teie immuunsüsteem (teie organismi kaitsemehhanism infektsioonide suhtes) on tugevasti kahjustatud; näiteks kui te saate ravi, saate hiljuti või saate käesoleval ajal ravi:

• vähiravimitega (keemiaravi) või

• **immunosuppressantidega-immuunsüsteemi pärssivate ravimitega (st ravimid, mis pärssivad või nõrgendavad teie immuunsüsteemi funktsiooni)**

▶ ~~kui teid ravitakse seeninfektsiooni korral ravimiga, mis sisaldab flutsütosiini~~

▶ ~~kui te saate ravi soolatüüka vastu toimeainega, mis kuulub 5-fluoropürimidiini gruppi~~



▶ **Eriti tähtis**

• Ärge kasutage <Ravimi nimetus> samal ajal koos fluoropürimidiinidega (näiteks kapetsitabiin, 5-FU, tegafuur, flutsütosiin), sealhulgas ravi vaheperioodidel, kui te kapetsitabiini tablette ei võta, 5-FU infusioone ei saa ega muid fluoropürimidiinide ravimvormi ei kasuta, või kui te olete selliseid ravimeid hiljuti kasutanud.

• Kui te olete kasutanud <Ravimi nimetus>, peate te ootama vähemalt 4 nädalat pärast ravi lõpetamist <Ravimi nimetus>, enne kui te võite alustada ravi kapetsitabiini või 5-FU või teiste fluoropürimidiinidega. Vt ka lõik „Ärge kasutage (<Ravimi nimetus> (brivudiin))“.

Hoiatused ja ettevaatusabinõud

Ärge kasutage <Ravimi nimetus> ja pidage nõu oma arsti või apteekriga enne Brivumen võtmist

~~Ärge võtke Brivumen'i koos ravimitega, mis sisaldavad 5-FU~~ • kui olete hiljuti saanud, saate käesoleval ajal või kui teil plaanitakse alustada (4 nädala vältel) vähivastast keemiaravi (suukaudselt või süstidena või paikset kreemide, salvide, silmatilkade või muu 5-fluoropürimidiinide välispidise ravimvormiga)

• kui teil on seeninfektsioon ja te olete hiljuti saanud või saate käesoleval ajal seenevastast ravi flutsütosiiniga (vt lõigud „ÄRGE [„ÄRGE“ peab olema alla joonitud] et <Ravimi nimetus> Brivumen“, tekst punases kastis ja „Muud ravimid ja <Ravimi nimetus> Brivumen“).

Ärge võtke <Ravimi nimetus> Brivumen kui teie **nahalööve** on juba täielikult välja arenenud (hakkab tekkima koorik). Kui te pole milleski kindel, pidage nõu oma arstiga.

Pidage enne <Ravimi nimetus> Brivumen kasutamist nõu oma arstiga, kui teil on **krooniline maksahaigus** (nt krooniline hepatiit).

Ärge kasutage <Ravimi nimetus> Brivumen kauem kui 7 päeva, sest raviperioodi pikendamine üle soovitatud aja suurendab hepatiidi tekkeriski (vt lõik 4).

Lapsed ja noorukid

Ärge andke <Ravimi nimetus> Brivumen lastele ja noorukitele vanuses 0–18 aastat, sest ravimi ohutust ja efektiivsust selles vanuserühmas ei ole uuritud.

Muud ravimid ja <Ravimi nimetus> Brivumen

Enne ravi alustamist <Ravimi nimi> öelge oma arstile või apteekrile, kui te kasutate või olete hiljuti kasutanud või kavatsete kasutada mis tahes muid ravimeid. See on äärmiselt tähtis, sest <Ravimi nimetus> võib tugevdada teiste ravimite toksilisi toimeid.

TÄHELEPANU!

Erihoiatus patsientidele, kes saavad ravimeid, mis sisaldavad 5-fluorouratsiili või teisi fluoropürimidiine vähivastast keemiaravi või seeninfektsioonide ravi (vt ka ülalolevat teksti punases kastis).

<Ravimi nimetus> Brivumen ei tohi kasutada koos **patsientidel**, ühegi vähivastase kes on hiljuti saanud, saavad käesoleval ajal või kellel plaanitakse alustada (4 nädala vältel) teatud vähivastast keemiaravi mis sisaldab mõnda alltoetatud toimeainetest, sest nende ravimite (fluoropürimidiinid) kahjulikud toimed võivad märkimisväärselt tugevneda ja lõppeda surmaga.

- ▶ 5-fluorouratsiil (5-FU), sealhulgas paiksed ravimvormid
- ▶ kapetsitabiin
- ▶ floksuridiin
- ▶ tegafuur
- ▶ muud 5-fluoropürimidiinid
- ▶ ülaltoetatud toimeainete kombinatsioonid teiste toimeainetega.

~~Ärge kasutage <Ravimi nimetus> Brivumen ei tohi kasutada~~ koos ravimitega, mis sisaldavad flutsütosiini (kasutatakse seeninfektsioonide korral).

Ärge kasutage ~~<Ravimi nimetus> Brivumen~~ ja võtke kohe ühendust oma arstiga, kui:

- ▶ te olete hiljuti saanud, saate käesoleval ajal või kui teil plaanitakse alustada (4 nädala vältel) ravi ülalmainitud ravimitega
- ▶ te olete hiljuti saanud või saate käesoleval ajal ravi seenevastase ravimi flutsütosiiniga
- ▶ alustate ravi mõne ülaltoetatud toimeainega 4 nädala jooksul pärast ravi lõpetamist Brivumenga.

Kui te olete kogemata kasutanud <Ravimi nimetus> Brivumen koos mõne ülaltoetatud toimeainega:

- lõpetage mõlema ravimi kasutamine
- pöörduge kohe oma arsti poole-

~~Vajalikuks võib osutuda ▶~~ **pöörduge kohe ravi saamiseks haiglasse** (kaitske ennast süsteemsete infektsioonide ja dehüdratsiooni eest).

5-fluorouratsiili (ja teiste fluoropürimidiinide) toksilisuse sümptomid ülalmainitud koostoime tõttu on:

- ▶ iiveldus; kõhulahtisus; suu ja limaskesta põletik; jõuetus, suurenenud tundlikkus infektsioonide suhtes, väsimus; luuüdi funktsiooni pärssimisest tingitud valgete vererakkude vähenemine, punane lööve üle kogu keha; nahk muutub puudutamisel valulikuks, millele järgnevad suurte villide teke ja ulatuslikud nahapiirkonnad, millelt koorub nahka (toksiiline epidermise nekrolüüs) (vt lõik 4).

Turustamisjärgsed kogemused viitavad võimalikule brivudiini koostoimele Parkinsoni tõve vastaste dopaminergiliste ravimitega, mis võivad kiirendada korea teket (s.o käte jalgade ja näo ebanormaalsete tahtmatute tantsimislaadsete liigutuste teke).

...

Pakendi märgistus (väliskarp)

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSE KORRAL)

Esikülg

 **HOIATUS: PANE TÄHELE: KOOSTOIME <Ravimi nimetus> ja teatud vähivastaste ravimite või seeninfektsiooni vastaste ravimite vahel VÕIB LÕPPEDA SURMAGA. <Ravimi nimetus> EI TOHI KASUTADA [„EI TOHI KASUTADA“ peab olema alla joonitud] patsientidel, kes on hiljuti saanud, saavad käesoleval ajal või kellel plaanitakse alustada (4 nädala vältel) teatud vähivastast keemiaravi. <Ravimi nimetus> EI TOHI KASUTADA [„EI TOHI KASUTADA“ peab olema alla joonitud] patsientidel, kes on hiljuti saanud või saavad käesoleval ajal seenevastast ravi flutsütosiiniga.**

Palun lugege tagakülge.

Tagakülg:

 **HOIATUS: PANE TÄHELE: KOOSTOIME <Ravimi nimetus> ja teatud vähivastaste ravimite või seeninfektsiooni vastaste ravimite vahel VÕIB LÕPPEDA SURMAGA. <Ravimi nimetus> EI TOHI KASUTADA [„EI TOHI KASUTADA“ peab olema alla joonitud] patsientidel, kes on hiljuti saanud, saavad käesoleval ajal või kellel plaanitakse alustada (4 nädala vältel) teatud vähivastast keemiaravi. <Ravimi nimetus> EI TOHI KASUTADA [„EI TOHI KASUTADA“ peab olema alla joonitud] patsientidel, kes on hiljuti saanud või saavad käesoleval ajal seenevastast ravi flutsütosiiniga.**

Palun lugege hoolikalt pakendi infolehe „Mida on vaja teada enne <Ravimi nimetus> kasutamist“ lõiku ~~hoolikalt~~ ja teavitage oma arsti.

...

15. KASUTUSJUHEND

Täidetakse riiklikult

Ava siit

...

Patsiendi hoiatuskaart

TÕMMAKE VÄLJA

<Ravimi nimetus> (brivudiin) patsiendi
hoiatuskaart

**Kandke seda kaarti kuni 4 nädalat pärast
ravi lõpetamist endaga igal pool kaasas**

See kaart sisaldab tähtsat ohutusteavet, mida te
peate enne <Ravimi nimetus> võtmist ja/või
ravi ajal <Ravimi nimetus> teadma.

Näidake seda kaarti kõikidele arstidele, kelle
juurde te lähete, ja apteekrile, enne kui ta teile
mistahes muu ravimi väljastab.



**TÄHELEPANU: KOOSTOIME <Ravimi
nimetus> (brivudiin) ja keemiaravi teatud
ravimite (näiteks kapetsitabiin, 5-
fluorouratsiil, tegafuur jt) või flutsütosiini
sisaldavate seenevastaste ravimite vahel
VÕIB LÕPPEDA SURMAGA.**

**<Ravimi nimetus> EI TOHI KASUTADA
patsientidel, kes on hiljuti saanud, saavad
käesoleval ajal või kellel plaanitakse alustada
(4 nädala jooksul) vähivastast keemiaravi
(näiteks kapetsitabiin, 5-fluorouratsiil, tegafuur
jt), või seeninfektsiooniga patsientidel, kui nad
on hiljuti saanud või saavad käesoleval ajal
seenevastast ravi flutsütosiiniga.**

Enne ravi alustamist <Ravimi nimetus>

Enne <Ravimi nimetus> võtmist rääkige oma
arstiga, kui:

- te olete hiljuti saanud, saate käesoleval ajal
või kui teil plaanitakse alustada (4 nädala
jooksul) vähivastast keemiaravi (eriti
kapetsitabiin, 5-fluorouratsiil (5-FU) jt
fluoropürimidiinid);
- teil on seeninfektsioon ja te olete hiljuti
saanud või saate käesoleval ajal seenevastast
ravi flutsütosiiniga;
- kui te olete hiljuti saanud, saate käesoleval
ajal või kui teil plaanitakse alustada
soolatüügaste ravi fluoropürimidiinide rühma
kuuluva ravimiga (5-fluorouratsiil või muu);
- kui teie immuunsüsteem (st teie organismi
kaitse infektsioonide vastu) on tugevasti
pärssitud; näiteks juhul, kui te olete hiljuti
saanud või saate käesoleval ajal:

**Ravi ajal <Ravimi nimetus> (brivudiin) ja
pärast ravi**

- Kui teil on vaja alustada keemiaravi
(suukaudselt, süstetena või paikset kreemide,
salvide, silmatilkade või muu välispidiselt
manustatava ravimvormiga) või seenevastast
ravi flutsütosiiniga, öelge oma arstile, et te olete
viimase nelja nädala vältel kasutanud brivudiini.
- Helistage oma arstile, kui teil tekib pärast ravi
alustamist <Ravimi nimetus> peapööritus või
iiveldus, oksendamine või mõni muu ootamatu
sümptom.

Pöörduge kohe ravi saamiseks haiglasse, kui teil
tekib oksendamine, kõhulahtisus, suu ja/või
suulimaskesta põletik, väsimus, kalduvus
infektsioonide tekkeks, väsimus, punane lööve
kogu kehal või kui nahk muutub puudutamisel
valulikuks, millele järgneb suurte villide teke ja
ulatuslikud nahapiirkonnad, millelt koorub
nahka.

Kaitske ennast süsteemsete infektsioonide ja
vedelikukaotuse eest.

Ravi brivudiiniga:

Algus:.....

Lõpp:.....

Ooteperiood pärast <Ravimi nimetus> võtmist:

<Ravimi nimetus> Nädal 1	Nädal 1	Nädal 2	Nädal 3	Nädal 4
Fluoropürimidiinide potentsiaalselt surmaga lõppev toksilisus				

Vaadake lisa teavet <Ravimi nimetus> pakendi
infolehest.

Palun veenduge, et teil oleks kõikil oma visiitidel
tervishoiutöötaja juurde kaasas kõigi muude
ravimite nimekiri.

Patsiendi nimi:.....

Arsti nimi:.....

Arsti telefon:.....

o vähiravimeid (keemiaravi) või

o immunosupressante (st ravimeid, mis pärsivad
või nõrgendavad teie immuunsüsteemi
funktsiooni).

Riikliku müügiloaga ravimite müügilubade tingimused

Direktiivi 2001/83/EÜ artikli 21 kohaselt tuleb rakendada järgmised tingimused:

täiendavad riskivähendamise meetmed

patsiendi hoiatuskaart (pakendi märgistuse osa)

Patsiendi hoiatuskaart peab sisaldama põhilist teavet potentsiaalselt eluohtliku koostoime kohta 5-FU-ga ja soovitus võtta patsiendi hoiatuskaart vähemalt 4 nädala vältel pärast ravi lõpetamist brivudiiniga kaasa ükskõik millise arsti juurde (sealhulgas dermatoloog) ning näidata patsiendi hoiatuskaarti apteekrile enne mistahes muu ravimi väljastamist.

Teavituskiri (DHPC) – vt lisasolevat kokkulepitud ingliskeelset versiooni ja kommunikatsiooniplaani.

Ravimi väljakirjutamise õigusega isikutele mõeldud kontroll-leht

Ravimi väljakirjutamise õigusega isikutele mõeldud kontroll-leht peab sisaldama järgmisi põhilisi elemente.

Oluline risk: fluoropürimidiinide (näiteks 5-fluorouratsiil, kapetsitabiin, tegafuur, flutsütosiin) potentsiaalselt surmaga lõppev toksilisus, kui neid on manustatud hiljuti või samal ajal koos brivudiiniga või kuni 4 nädala vältel pärast ravi lõpetamist brivudiiniga.

Ooteaeg pärast brivudiini manustamist:

I--Brivudiini manustamine--I I--Nädal 1 --I I --Nädal 2 --I I --Nädal 3 --I I --Nädal 4 --I

I ----- Fluoropürimidiinide potentsiaalselt surmaga lõppev toksilisus -----I

Täitke ülaltoodud põhjustel palun alljärgnev kontroll-leht, et veenduda, kas teie patsient võib saada ravi brivudiiniga.

Määrake ravi brivudiiniga üksnes juhul, kui kõigile alljärgnevatele küsimustele on vastus „Ei“:

	Jah	Ei
Kas patsient saab käesoleval ajal või on hiljuti saanud vähivastast keemiaravi?		
Kas patsiendil on hetkel keemiaravi kuuride vaheline periood?		
Kas patsiendil on plaanis ravi fluoropürimidiinidega?		
Kas patsient on hiljuti saanud seenevastast ravi flutsütosiiniga?		
Kas patsiendil on hiljuti diagnoositud süsteemne seeninfektsioon ja on näidustatud ravi flutsütosiiniga?		
Kas patsiendil on immuunpuudulikkus?		

Pakendile on lisatud spetsiaalne patsiendi hoiatuskaart, mis sisaldab tähtsat teavet patsiendile ja tervishoiutöötajale antud potentsiaalselt surmaga lõppeva koostoime kohta. Palun öelge oma patsiendile, et ta võtaks patsiendi hoiatuskaardi vähemalt 4 nädala vältel pärast ravi lõpetamist brivudiiniga kaasa ükskõik millise arsti juurde (sealhulgas dermatoloogile) ning näitaks patsiendi hoiatuskaarti apteekrile enne mistahes muu ravimi väljastamist.

III lisa

Seisukoha rakendamise ajakava

Seisukoha rakendamise ajakava

Inimravimite vastastikuse tunnustamise ja detsentraliseeritud menetluste koordineerimisrühma seisukoha vastuvõtmine:	Inimravimite vastastikuse tunnustamise ja detsentraliseeritud menetluste koordineerimisrühma koosolek märts 2020
Seisukoha lisade tõlgete edastamine liikmesriikide pädevatele asutustele:	10.05.2020
Seisukoha rakendamine liikmesriikides (müügiloa hoidja esitab muudatuse taotluse):	09.07.2020