

Liite I

Tieteelliset päätelmät ja perusteet myyntiluvan (-lupien) ehtojen muuttamiselle

Tieteelliset päätelmät

Ottaen huomioon arviointiraportin, jonka lääketurvallisuuden riskinarviointikomitea (PRAC) on tehnyt brivudiinia koskevista määräaikaisista turvallisuusraporteista (PSUR), tieteelliset päätelmät ovat seuraavat:

Merkittävä havaittu riski: 5-FPyr-valmisteen anto samanaikaisesti brivudiinin kanssa tai 4 viikon sisällä brivudiinihoidon päättymisen jälkeen

Brivudiini estää palautumattomasti dihydropyrimidiinidehydrogenaasia (DPD), entsyymiä, joka säätelee sekä luonnollisten nukleosidien (esim. tymidiini) että pyrimidiinipohjaisten lääkkeiden, kuten 5-FU:n, kataboliaa pääasiallisen metaboliittinsa bromovinyyliurasiilin (BVU) välityksellä. Entsyymien inhibition seurauksena aiheutuu liiallista altistumista fluoropyrimidiineille ja niihin liittyvää lisääntyntä toksisuutta. Tämä brivudiinin ja fluoropyrimidiinien välinen yhteisvaikutus voi johtaa kuolemaan.

"Kumulatiivisesti (5.7.2019 asti) havaittiin 243 haittavaikutusta (joista 242 vakavia) 52:sta yksittäistapausta koskevasta turvallisuusraportista (joista 51 vakavia)... Syy-yhteys brivudiinin ja haittavaikutusten välillä arvioitiin mahdolliseksi 173 haittavaikutuksen osalta, todennäköiseksi 57 haittavaikutuksen osalta, epätodennäköiseksi 3 haittavaikutuksen osalta, liittyväksi 1 haittavaikutuksen osalta ja mahdottomaksi arvioida 8 haittavaikutuksen osalta...

Kumulatiivisesti turvallisuusraportin kattaman ajanjakson aikana (5.7.2019 asti) tällaisten vakavaa yksittäistapausta koskevien turvallisuusraporttien raportointitiheys oli 0,88 yksittäistapausta koskevaa turvallisuusraporttia miljoonaa määriteltyä vuorokausiannosta (defined daily dose, DDD) kohti (51 yksittäistapausta koskevaa turvallisuusraporttia / 58,1 miljoonaa määriteltyä vuorokausiannosta) ...

Seuraavassa taulukossa 16.4.2 esitetään edellä mainittujen tapausten raportointimäärän suuntaus jaksoittain analysoituna ottaen huomioon sekä yksittäistapausta koskevan turvallisuusraportin vastaanottopäivä että haittavaikutuksen alkamispäivä, jotta voidaan paremmin tunnistaa esiintymistiheyden suuntaukset ilman raportoinnin viiveestä myyntiluvan haltijalle johtuvaa vääristymää.

Taulukko 16.4.2. Raportointitiheys (RT) jaksoittain (tapausten lukumäärä 1 000 000 potilasta kohti)

	Ensimmäinen markkinoilletulo - 30. kesäkuuta 2011	1. heinäkuuta 2011 - 30. kesäkuuta 2012	1. heinäkuuta 2012 - 30. kesäkuuta 2013	1. heinäkuuta 2013 - 30. kesäkuuta 2014	1. heinäkuuta 2014 - 30. kesäkuuta 2015	1. heinäkuuta 2015 - 30. kesäkuuta 2016	1. heinäkuuta 2016 - 30. kesäkuuta 2017	1. heinäkuuta 2017 - 30. kesäkuuta 2018	1. heinäkuuta 2018 - 5. heinäkuuta 2019
RT vastaanottopäivän mukaan	5,94	7,57	13,58	0,00	1,73	3,31	1,59	13,44	10,32
RT alkamispäivän mukaan	6,51	9,46	9,70	0,00	5,18	4,97	6,36	8,96	4,42

Ensimmäisen markkinoilletulon ja 30. kesäkuuta 2011 välisenä aikana on kerätty noin 6 tapausta miljoonaa potilasta kohti. Kun tarkastellaan erikseen tämän määräaikaisen turvallisuuskatsauksen (PSUR) kattamaa kahdeksan vuoden jaksoa, voidaan havaita, että kahden ensimmäisen vuoden aikana havaittu raportointitiheys on ollut korkeampi kuin edellisellä jaksolla. Elokuun ja lokakuun 2012 välisenä aikana on jaettu asiaa koskeva DHCP-kirje, jonka jälkeen voidaan havaita välitön lasku

raportointitiheydessä. **Seuraavina vuosina raportointitiheyden havaittiin kasvavan ja palaavan suunnilleen samoihin lähtötilanteen arvoihin, jos sitä analysoidaan haittavaikutuksen alkamispäivän perusteella...”**

Vaikka tapausten määrä on edelleen alhainen, se on jälleen kasvanut vuosina 2017/2018. Koska nämä tapaukset saattavat olla vakavia ja usein kuolemaan johtavia, riskin minimointiin tähtääviä lisätoimenpiteitä pidetään tarpeellisina sekä lääkemääräyksen antajille tiedottamisen että potilaiden tietoisuuden parantamiseksi, erityisesti mitä tulee brivudiinin käyttöön 5-FU-hoitojen välisillä ajanjaksoilla. Ehdotetaan valmisteyhteenvedon päivittämistä sekä potilaskortin ja lääkemääräyksen antajille tarkoitetun tarkistuslistan käyttöönottoa riskin minimointiin tähtäävänä lisätoimenpiteenä. Lisäksi tulisi jakaa DHCP-kirje lääkemääräyksen antajien tiedottamiseksi asianmukaisesti.

Tunnustamis- ja hajautetun menettelyn koordinoitiryhmä (CMDh) on yhtä mieltä PRAC:n tekemien päätelmien kanssa.

Myyntilupien ehtojen muuttamista puoltavat perusteet

Brivudiinia koskevien tieteellisten päätelmien perusteella CMDh katsoo, että brivudiinia sisältävien lääkevalmisteiden hyöty-haittatasapaino on muuttumaton, mikäli valmistetietoja ja myyntiluvan ehtoja muutetaan ehdotetulla tavalla.

CMDh:n kanta on, että tämän yksittäisen määräaikaisen turvallisuuskatsauksen piiriin kuuluvien lääkevalmisteiden myyntilupia on muutettava. Siltä osin kuin EU:ssa on tällä hetkellä hyväksytty muitakin brivudiinia sisältäviä lääkevalmisteita, tai jos niitä käsitellään tulevissa hyväksymismenettelyissä EU:ssa, CMDh suosittelee, että kyseiset jäsenvaltiot ja hakija / myyntiluvan haltijat harkitsevat tätä CMDh:n lausuntoa vakavasti.

Liite II

Kansallisesti hyväksyttyjen lääkkeiden valmistetietoja koskevat muutokset

Valmistetietojen asianmukaisiin kohtiin tehtävät muutokset (uusi ja tällä hetkellä alleviivattu teksti on alleviivattu, lihavoitu teksti **lihavoitu**, laatikoitu teksti laatikoitu, alleviivattava teksti kuvattu sen jälkeen [hakasuluissa], jotka tulee poistaa alleviivauksen jälkeen, punainen fontti **punaisella fontilla**, poistettu teksti on ~~yliviivattu~~):

Valmisteyhteenveto

4.3 Vasta-aiheet

Syövän solunsalpaajahoito fluoropyrimidiineillä[koko otsikko alleviivattuna]

~~Premoviria~~Brivudiini ei saa antaa on vasta-aiheinen potilaille, joilla on yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

Syöpäsolunsalpaajahoitopotilaatpotilaille

~~Käyttö on vasta-aiheista potilaille, jotka ovat äskettäin saaneet tai saavat parhaillaan tai joille aiotaan antaa (neljän viikon kuluessa) solunsalpaajahoitoa syöpään, erityisesti jos heitä on hoidettu 5-fluorourasiilia (5-FU) sisältävillä lääkevalmisteilla, mukaan lukien sen paikallisesti käytettävät valmisteet, sen aihiolääkkeet (esim. kapesitabiini, fluorodeoksiuridiini, tegafuuri) ja näitä vaikuttavia aineita tai muita 5-fluoropyrimidiinejä sisältävät yhdistelmävalmisteet (ks. myös ~~kohdat~~kohdat 4.3 Immuunisuppressiiviset potilaat, 4.4, 4.5 ja 4.58).~~

Potilaat, jotka saavat sieni-infektioonSieni-infektioiden hoito flusytosiinilla[koko otsikko alleviivattuna]

~~Premovirin käyttö~~Brivudiini on vasta-aiheinen potilaille, jotka ~~saavat~~ovat äskettäin saaneet tai saavat parhaillaan lääkettä sieni-infektioon flusytosiinilla, koska se on 5-fluorourasiilin (5-FU) aihiolääke (ks. myös kohdat 4.4, 4.5 ja 4.8).

Brivudiinin ja fluoropyrimidiinien (esim. kapesitabiini, 5-FU jne.) yhteisvaikutus voi johtaa kuolemaan (ks. kohdat 4.4, 4.5 ja 4.8).

Immunosuppressiiviset potilaat

~~Premovirin käyttö~~Brivudiinin anto immunosuppressiivisille potilaille, kuten potilaille, jotka ~~saavat~~ovat äskettäin saaneet tai parhaillaan saavat solunsalpaajahoitoa syöpään; tai potilaille, jotka saavat immunosuppressiivista hoitoa on vasta-aiheista.

Lapset

~~Premovirin~~Brivudiinin turvallisuutta ja tehoa lasten hoidossa ei ole varmistettu, joten sitä ei saa käyttää lapsille.

Yliherkkyys [alleviivattuna]

Brivudiinia ei saa antaa, jos potilaalla on yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

Raskaus ja imetys

Brivudiini~~Premovir~~ on vasta-aiheinen raskauden tai imetyksen aikana (ks. myös kohta 4.6).

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

~~Premoviriä~~Brivudiinia ei saa antaa potilaille, jotka ovat äskettäin saaneet tai saavat parhaillaan tai joille aiotaan antaa (neljän viikon kuluessa) solunsalpaajahoitoa syöpään ja ~~5-fluorasiiliin~~5-fluorourasiilia (5-FU) sisältävillä lääkevalmisteilla, mukaan lukien sen paikallisesti käytettävät valmisteet, tai sen aihiolääkkeet (esim. kapesitabiini, ~~fluorodeoksiuridiini~~, tegafuuri) ~~tai~~ ja näitä vaikuttavia aineita tai muita 5-fluoropyrimidiinejä sisältävät yhdistelmävalmisteet (esim. ~~ks. myös kohdat 4.3, 4.5 ja 4.8~~).

Brivudiinia ei saa antaa potilaille, jotka ovat äskettäin saaneet tai saavat parhaillaan lääkehoitoa sieni-infektioon (flusytosiinilla) ~~ei saa käyttää samanaikaisesti, ja vähintään neljän (5-fluorourasiilin aihiolääke)~~.

Brivudiinin ja fluoropyrimidiinien (esim. kapesitabiini, 5-FU, tegafuuri, flusytosiini jne.) yhteisvaikutus voi johtaa kuolemaan. Kuolemaan johtaneita tapauksia on raportoitu tämän yhteisvaikutuksen seurauksena. 5-Brivudiinin annostelun päättymisen ja fluoropyrimidiinin (esim. kapesitabiini, 5-FU, tegafuuri, flusytosiini jne.) annostelun aloittamisen välillä tulee noudattaa on oltava vähintään neljän viikon odotusaika (ks. kohdat 4.3, 4.5 ja 4.8).

Jos brivudiinia annetaan vahingossa potilaille, jotka ovat äskettäin saaneet tai saavat parhaillaan fluoropyrimidiinejä, kaikkien lääkevalmisteiden anto on lopetettava, ja on ryhdyttävä tehokkaiisiin toimenpiteisiin fluoropyrimidiinilääkkeiden toksisuuden vähentämiseksi: välitön sairaalahoito ja kaikki toimenpiteet systeemisten infektioiden ja elimistön kuivumisen estämiseksi. Erityisiin myrkytyskeskuksiin (jos sellaisia on) on otettava yhteyttä mahdollisimman pian, jotta saadaan tietoa tarvittavista toimista fluoropyrimidiinitoksisuuden estämiseksi (ks. kohdat 4.3, 4.5 ja 4.8).

~~Lisävarotoimena DPD-entsyymin aktiivisuutta on seurattava ennen minkään 5-fluoropyrimidiinilääkehoidon aloittamista potilailla, jotka ovat äskettäin saaneet Premoviriä (ks. myös kohdat 4.5 ja 4.8).~~

~~Premoviriä~~Brivudiinia ei saa käyttää, jos iho-oireet ovat jo täysin kehittyneet. ~~Premovirin~~Brivudiinin käytössä on noudatettava varovaisuutta, jos potilaalla on krooninen maksasairaus, kuten hepatiitti. Markkinoille tulon jälkeen saadut tiedot osoittavat, että hoidon jatkaminen ylisuositellun 7 päivän ajan lisää hepatiitin kehittymisen riskiä (ks. myös kohta 4.8).

Lääke sisältää apuaineena laktoosia, siksi potilaiden, joilla on harvinainen perinnöllinen galaktoosi-intoleranssi, täydellinen laktaasinpuutos tai glukoosi-galaktoosi-imeytymishäiriö, ei pidä käyttää tätä lääkettä.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

~~Vasta-aiheet 5-fluorourasiiliin (mukaan lukien sen paikallisesti käytettävät valmisteet) samanaikaiselle käytölle~~

~~Premovirin~~Brivudiinin ja aihiolääkkeiden, fluoropyrimidiinien (esim. kapesitabiini, 5-FU~~fluorodeoksiuridiini~~, tegafuuri) tai muiden 5-fluoropyrimidiinien kuten flusytosiini jne.) välillä on kuvattu kliinisesti merkittävä (mahdollisesti kuolemaan johtava) yhteisvaikutus (ks. myös ~~kohta~~kohdat 4.3, 4.4 ja 4.8). Tämä yhteisvaikutus, joka johtaa fluoropyrimidiinin lisääntyneeseen toksisuuteen, voi mahdollisesti olla kuolemaan johtava.

Brivudiini estää päämetaboliittinsa bromovinyyliurasiilin (BVU) välityksellä palauttamattomasti dihydropyrimidiinidehydrogenaasia (DPD), entsyymiä, joka säätelee sekä luonnollisten nukleosidien (esim. tymidiini) että pyrimidiinipohjaisten lääkevalmisteiden (fluoropyrimidiinit), kuten kapesitabiinin tai 5-fluorourasiilin (5-FU) metaboliaa. Entsyymien inhibitiion seurauksena aiheutuu liiallista altistumista 5-FU:lle fluoropyrimidiineille ja niihin liittyvää lisääntyntä toksisuutta.

Kliininen näyttö on osoittanut, että terveillä aikuisilla, jotka saivat ~~Premovir~~ brivudiinihoitoa (125 mg kerran vuorokaudessa 7 vuorokauden ajan), DPD-entsyymien aktiivisuus palautuu täydellisesti 18 vuorokauden kuluttua viimeisestä annoksesta.

Joka tapauksessa, Premoviriä **brivudiiniä ei saa antaa potilaille, jotka ovat äskettäin saaneet tai saavat parhaillaan tai joille aiotaan antaa (neljän viikon kuluessa) solunsalpaajahoidon syöpään and 5-fluorourasiilia tai muita 5-fluoropyrimidiinejä kuten (5-FU) sisältävillä lääkevalmisteilla, mukaan lukien sen paikallisesti käytettävät valmisteet, sen aihiolääkkeet (esim. kapesitabiini, fluorodeoksiuridiini ja tegafuuri) (tai) näitä vaikuttavia aineita tai flusytosiiniä muita fluoropyrimidiinejä sisältävät yhdistelmävalmisteet (ks. myös kohdat 4.3, 4.4 ja 4.8).**

Brivudiiniä ~~Premoviriä~~ ei saa antaa samanaikaisesti, ja potilaille, jotka ovat äskettäin saaneet tai saavat parhaillaan lääkehoitoa sieni-infektioon flusytosiinilla (5-fluorourasiilin aihiolääke).

Brivudiinihoidon päättymisen ja ennen kapesitabiinihoidon tai muulla 5-fluoropyrimidiinillä, mukaan lukien flusytosiini, suoritettavan hoidon aloittamisen aloittamista välillä tulee olla vähintään neljän viikon odotusaika. Lisävarotoimena DPD-entsyymien aktiivisuutta on seurattava ennen minkään 5-fluoropyrimidiinilääkehoidon aloittamista potilailla, jotka ovat äskettäin saaneet Premoviria.

Siinä tapauksessa, että **Jos brivudiiniä 5-FU:ta ja siihen liittyviä lääkevalmisteita annetaan vahingossa potilaille, joita hoidetaan Premovirillä, molempien lääkevalmisteiden , jotka ovat äskettäin saaneet tai saavat parhaillaan fluoropyrimidiinejä, kaikkien lääkevalmisteiden anto on lopetettava ja on ryhdyttävä aggressiivisiin tehokkaisiin toimenpiteisiin 5-FU:n fluoropyrimidiinilääkkeiden toksisuuden vähentämiseksi: välitön sairaalahoito on ryhdyttävä. Nopeaa sairaalahoitoa suositellaan ja kaikki toimenpiteet systeemisten infektioiden ja elimistön kuivumisen estämiseksi tulisi suorittaa. Erityisiin myrkytyskeskuksiin (jos saatavilla) on otettava yhteyttä mahdollisimman pian , jotta saadaan tietoa tarvittavista toimista fluoropyrimidiinitoksisuuden estämiseksi (ks. kohdat 4.3, 4.4 ja 4.8).** 5-FU:n Fluoropyrimidiinilääkevalmisteiden toksisuuden merkkejä ovat pahoinvointi, oksentelu, ripuli ja vaikeissa tapauksissa stomatiitti, mukosiitti, toksinen epidermaalinen nekrolyysi, neutropenia ja luuydinlama.

...

4.8 Haittavaikutukset

...

Valikoitujen haittavaikutusten kuvaus

Brivudiinilla voi olla yhteisvaikutuksia 5-fluoropyrimidiinien ryhmään kuuluvien solunsalpaajalääkeaineiden kanssa. Tämä yhteisvaikutus, joka lisää fluoropyrimidiinien toksisuutta, voi olla kuolemaan johtava (ks. myös kohdat 4.3, 4.4 ja 4.5).

5-FU:n Fluoropyrimidiinilääkevalmisteiden toksisuuden merkkejä ovat pahoinvointi, oksentelu, ripuli ja vaikeissa tapauksissa stomatiitti, mukosiitti, toksinen epidermaalinen nekrolyysi, neutropenia ja luuydinlama (ks. myös ~~kohdat~~ kohdat 4.3, 4.4 ja 4.5).

Pakkausseloste

<Tuotemerkin nimi>

Brivudiini

ÄLÄ OTA <Tuotemerkin nimi> (BRIVUDIINI), JOS OLET äskettäin saanut tai saat parhaillaan tai lähitulevaisuudessa (neljän viikon kuluessa) tiettyä solunsalpaajahoitoa syöpään. ÄLÄ OTA <Tuotemerkin nimi>, JOS SINULLA ON SIENI-INFEKTIO ja olet äskettäin saanut tai saat parhaillaan jotakin lääkehoitoa sieni-infektioon flusytosiinilla (ks. kohta 2, mukaan lukien punainen laatikko).
YHTEISVAIKUTUS <Tuotemerkin nimi> (brivudiini) ja tiettyjen syöpälääkkeiden tai flusytosiinin välillä voi mahdollisesti olla KUOLEMAAN JOHTAVA.

...

2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin otat Premoviria<Tuotemerkin nimi>

ÄläÄLä ota Premoviria<Tuotemerkin nimi>:

- ▶ jos olet äskettäin saanut, saat parhaillaan tai lähitulevaisuudessa (neljän viikon kuluessa) tiettyä solunsalpaajahoitoa syöpään (esim. kapesitabiini, 5-fluorourasiili (5-FU), tegafuuri jne.) (ks. punainen laatikko ja kohta "Muut lääkevalmisteet ja <Tuotemerkin nimi>")
- ▶ jos sinulla on sieni-infektio ja olet äskettäin saanut tai saat parhaillaan lääkehoitoa sieni-infektioon flusytosiinilla (ks. punainen laatikko ja kohta "Muut lääkevalmisteet ja <Tuotemerkin nimi>")
- ▶ jos olet allerginen (yliherkkä) vaikuttavalle aineelle brivudiinille
- ▶ jos olet allerginen (yliherkkä) jollekin <Tuotemerkin nimi>Premoviria muulle aineelle (ks. kohta 6)
- ▶ jos olet raskaana tai imetät
- ▶ jos olet alle 18-vuotias.

Erityisesti, Premoviria<Tuotemerkin nimi> EI["EI" alleviivattuna] SAA käyttää:

- ▶ jos olet **äskettäin saanut tai saat parhaillaan lääkevalmisteita tai lähitulevaisuudessa (neljän viikon kuluessa) tiettyä (solunsalpaajahoitoa syöpään), (erityisesti jos saat 5-fluorourasiilia (jota kutsutaan myös 5-FU:ksi, vaikuttava aine kuuluu ryhmään, jonka nimi on 5-kapesitabiinia, 5-fluorourasiilia (5-FU) tai muita fluoropyrimidiinejä suun kautta tai injektiona tai paikallisesti voiteina, salvoina, silmätippoina tai muuna ulkoisesti käytettävänä lääkevalmisteena), joka sisältää 5-fluorourasiilia**

–vaikuttavat aineet, jotka

- ▶ jos sinulla on sieni-infektio ja olet äskettäin saanut tai saat parhaillaan lääkehoitoa sieni-infektioon flusytosiinilla

- ▶ jos olet käyttänyt äskettäin tai käytät parhaillaan elimistö-muuntaa 5-fluorourasiiliksi, kuten:

- kapesitabiini
- fluorodeoksiuridiini
- tegafuuri

mikä tahansa muu vaikuttava aine, joka kuuluu 5 tai aiot käyttää (neljän viikon kuluessa) syylälääkettä, joka sisältää fluoropyrimidiinien ryhmään kuuluvaa ainetta (5-fluorourasiili tai muut)

~~• edellä mainittujen vaikuttavien aineiden yhdistelmät~~

► jos immuunijärjestelmäsi (eli elimistön puolustuskyky infektioita vastaan) on vakavasti heikentynyt, esimerkiksi jos ~~sinua hoidetaan~~ olet äskettäin saanut tai parhaillaan saat:

- syöpälääkkeitä (solunsalpaajahoito) tai
- ~~immunosuppressanttisia~~immunosuppressiivisia lääkkeitä (eli lääkkeitä, jotka estävät tai hillitsevät immuunijärjestelmäsi toimintaa)

~~► jos saat hoitoa sieni-infektioon flusytosiinia sisältävällä lääkkeellä~~

~~► jos käytät syyläläkettä, jonka vaikuttava aine kuuluu 5-fluoroprimidiiniryhmään~~



► Erityisesti:

• <Tuotemerkin nimi> EI saa käyttää samanaikaisesti fluoroprimidiinihoidon kanssa (esim. kapesitabiini, 5-FU, tegafuuri, flusytosiini) (mukaan lukien hoitjaksojen väliset tauot, jolloin et käytä kapesitabiinitabletteja tai saa 5-FU-infuusioita tai muita fluoroprimidiinivalmisteita tai jos olet äskettäin saanut näitä lääkevalmisteita)

• Jos olet käyttänyt <Tuotemerkin nimi>, sinun on odotettava vähintään neljä viikkoa <Tuotemerkin nimi>-hoidon lopettamisen jälkeen ennen kuin aloitat kapesitabiinin, 5-FU:n tai muiden fluoroprimidiinien käytön. Katso myös kohta "Älä käytä <Tuotemerkin nimi> (brivudiini)".

Varoitukset ja varotoimet

Älä käytä <Tuotemerkin nimi> ja keskustele lääkärin tai apteekkihenkilökunnan kanssa; ennen kuin otat Premoviriä

~~Älä ota Premoviriä yhdessä muiden 5-FU:ta sisältävien lääkevalmisteiden kanssa~~ • jos olet äskettäin saanut tai saat parhaillaan tai lähitulevaisuudessa (neljän viikon kuluessa) solunsalpaajahoitoa syöpään (suun kautta tai injektiona tai paikallisesti voiteina, salvoina, silmätippoina tai muuna ~~muita~~ 5-fluoroprimidiinejä sisältävien lääkevalmisteiden kanssa ulkoisesti käytettävänä lääkevalmisteena)

• jos sinulla on sieni-infektio ja olet äskettäin saanut tai saat parhaillaan lääkehoitoa sieni-infektioon flusytosiinilla (ks. kohdat "<Tuotemerkin nimi> eEI ["EI" alleviivattuna]" ~~ja saa käyttää Premoviriä~~, punainen laatikko, ja "Muut lääkevalmisteet ja <Tuotemerkin nimi>-Premovir").

Älä ota <Tuotemerkin nimi>Premovir, jos **ihottumasi** on jo täysin kehittynyt (rupeutumisen alku). Jos olet epävarma, ota yhteyttä lääkäriin.

Kysy lääkäriltä neuvoa ennen <Tuotemerkin nimi>Premovirin käyttöä, jos sinulla on **krooninen maksasairaus** (esim. krooninen hepatiitti).

Älä käytä <Tuotemerkin nimi>Premoviriä yli 7 päivän ajan, koska hoidon jatkaminen suositellun 7 päivän jälkeen lisää hepatiitin kehittymisen riskiä (ks. myös kohta 4).

Lapset ja nuoret

Älä anna <Tuotemerkin nimi>Premoviriä 0-18-vuotiaille lapsille ja nuorille, koska lääkevalmisteen turvallisuutta ja tehoa tässä ikäryhmässä ei ole tutkittu.

Muut lääkevalmisteet ja <Tuotemerkin nimi>Premovir

Ennen hoidon aloittamista <Tuotemerkin nimi>, ~~K~~kerro lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle, jos parhaillaan käytät tai olet äskettäin käyttänyt tai saatat käyttää muita lääkkeitä, myös itsehoitolääkkeitä.. Tämä on erittäin tärkeää, sillä <Tuotemerkin nimi> voi voimistaa muiden lääkkeiden toksisia vaikutuksia.

HUOMAUTUS:

Erityisvaroitus potilaille, jotka saavat 5-fluorourasiilia tai muita 5-fluoropyrimidiinejä sisältäviä lääkevalmisteita **solunsalpaajahoid**oa syöpään tai hoitoa sieni-infektioon (ks. myös yllä oleva punainen laatikko):

<Tuotemerkin nimi>Premoviriä ei saa antaa yhdessä potilaille, jotka ovat äskettäin saaneet, saavat parhaillaan tai saavat lähitulevaisuudessa (neljän viikon kuluessa) minkään syöpäsolunsalpaajahoidon kanssa, sillä tiettyä solunsalpaajahoidoa syöpään. Näiden lääkevalmisteiden (fluoropyrimidiinit) haittavaikutukset voivat vahvistua voimakkaasti ja **voivat johtaa kuolemaan**.

- ▶ 5-fluorourasiili (5-FU), mukaan lukien paikallisesti käytettävät lääkevalmisteet
- ▶ kapesitabiini
- ▶ ~~fluorodeoksiuridiini~~
- ▶ tegafuuri
- ▶ muut 5-fluoropyrimidiinit
- ▶ edellä mainittujen aineiden ja muiden vaikuttavien aineiden yhdistelmät.

Älä ota <Tuotemerkin nimi>Premoviriä ei saa käyttää yhdessä sieni-infektioiden hoitoon käytettävien lääkevalmisteiden, joiden vaikuttava aine on flusytosiini, kanssa.

Älä käytä <Tuotemerkin nimi>Premoviriä ja ota välittömästi yhteys lääkäriin, jos olet:

- ▶ äskettäin saanut tai saat parhaillaan tai lähitulevaisuudessa (neljän viikon kuluessa) lääkehoitoa jollakin edellä mainituista lääkeaineista
- ▶ äskettäin saanut tai saat parhaillaan lääkehoitoa sieni-infektioon flusytosiinivalmisteella
- ▶ ~~saat jotakin edellä mainituista lääkevalmisteista neljän viikon kuluessa Premovir hoidon päättymisestä.~~

Jos olet käyttänyt vahingossa <Tuotemerkin nimi>Premoviriä ja jotakin edellä mainituista lääkevalmisteista:

- ▶ lopeta molempien lääkevalmisteiden käyttö
- ▶ ota välittömästi yhteyttä lääkäriin-

Saatat joutua ▶ **menemään sairaalaan välitöntä hoitoa varten-** (Suojauduminen systeemisiä infektioita ja elimistön kuivumista vastaan).

Edellä mainituista yhteisvaikutuksista johtuvia 5-fluorourasiilin (ja muiden fluoropyrimidiinien) toksisuuden oireita ja merkkejä ovat:

► pahoinvointi, ripuli, suun tai suun limakalvojen tulehdus, uupumus, infektioalttiuden lisääntyminen, väsymys (veren valkosolumäärän väheneminen ja luuydinlama), litteä punainen ihottuma koko vartalon alueella, johon liittyy ihon kipu koskettaessa ja jonka jälkeen ilmaantuvat suuret rakkulat, jotka johtavat ihon laajaan kuoriutumiseen (toksinen epidermaalinen nekrolyysi) (ks. myös kohta 4).

Markkinoille tulon jälkeen saadut kokemukset osoittavat, että brivudiinilla voi olla yhteisvaikutuksia Parkinsonin taudin hoitoon tarkoitettujen dopaminergisten lääkkeiden kanssa, mikä saattaa helpottaa korean puhkeamista (epänormaalit, tahattomat, tanssin kaltaiset liikkeet, erityisesti käsivarsissa, jaloissa ja kasvoissa).

...

Ulkopakkauksen merkinnät

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

Etuosa:

 **VAROITUS: HUOMAUTUS: Eiyhteisvaikutus <Tuotemerkin nimi> ja tiettyjen syöpälääkkeiden tai sieni-infektiolääkkeiden välillä voi mahdollisesti olla KUOLEMAAN JOHTAVA. <Tuotemerkin nimi> EI SAA KÄYTTÄÄ["EI SAA KÄYTTÄÄ" alleviivattuna] potilaille, jotka saavat ovat äskettäin saaneet tai saavat parhaillaan tai lähitulevaisuudessa (neljän viikon kuluessa) tiettyä solunsalpaajahoitoa syöpään. <Tuotemerkin nimi> EI SAA KÄYTTÄÄ["EI SAA KÄYTTÄÄ" alleviivattuna] potilaille, jotka ovat äskettäin saaneet tai saavat parhaillaan lääkettä sieni-infektioon flusytosiinivalmisteella.**

Lue pakkauksen takaosa.

Takaosa:

 **VAROITUS: HUOMAUTUS: Yhteisvaikutus <Tuotemerkin nimi> ja tiettyjen syöpälääkkeiden tai sieni-infektiolääkkeiden välillä voi mahdollisesti olla KUOLEMAAN JOHTAVA. ÄLÄ KÄYTÄ["ÄLÄ KÄYTÄ" alleviivattuna] Premoviria <Tuotemerkin nimi> jos olet äskettäin saanut tai potilas, joka saa saat parhaillaan tai lähitulevaisuudessa (neljän viikon kuluessa) tiettyä solunsalpaajahoitoa syöpään. ÄLÄ KÄYTÄ["ÄLÄ KÄYTÄ" alleviivattuna] <Tuotemerkin nimi>, jos olet äskettäin saanut tai saat parhaillaan lääkettä sieni-infektioon flusytosiinivalmisteella.**

Lue huolellisesti kohdan "Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin otat Premovir<Tuotemerkin nimi>" huolellisestierityiset varoitukset ja ota yhteyttä lääkäriin.

...

15. KÄYTTÖOHJEET

Täytetään kansallisesti.

Avataan tästä

...

Potilaskortti

VEDETÄÄN ULOS

<Tuotemerkin nimi> (brivudiini) Potilaskortti

Pidä tämä kortti aina mukanas, kunnes lääkehoidon päättymisestä on kulunut neljä viikkoa

Tämä kortti sisältää tärkeitä turvallisuustietoja, jotka sinun tulee tietää ennen lääkehoidon aloittamista <Tuotemerkin nimi> ja/tai <Tuotemerkin nimi>-hoidon aikana.

Näytä tämä kortti lääkärille ja apteekkihenkilökunnalle ennen kuin sinulle annetaan muita lääkevalmisteita.



HUOMAUTUS: YHTEISVAIKUTUS

<Tuotemerkin nimi> (brivudiini) ja tiettyjen solunsalpaajien (esim. kapesitabiini, 5-fluorourasiili, tegafuuri jne.) tai flusytosiinia sisältävien sieni-infektiolääkkeiden välillä voi mahdollisesti olla KUOLEMAAN JOHTAVA.

<Tuotemerkin nimi> EI SAA KÄYTTÄÄ potilaille, jos he ovat äskettäin saaneet tai saavat parhaillaan tai lähitulevaisuudessa (neljän viikon kuluessa) solunsalpaajahoitoa syöpään (esim. kapesitabiini, 5-fluorourasiili, tegafuuri jne.) tai potilaille, joilla on sieni-infektio, jos he ovat äskettäin saaneet tai saavat parhaillaan hoitoa flusytosiinilla.

Ennen <Tuotemerkin nimi>-lääkehoitoa

Ennen <Tuotemerkin nimi> ottamista, keskustele lääkärin kanssa, jos:

- olet äskettäin saanut tai saat parhaillaan tai lähitulevaisuudessa (neljän viikon kuluessa) solunsalpaajahoitoa syöpään (erityisesti kapesitabiinia, fluorourasiilia (5- FU) tai muita fluoropyrimidiinejä)
- sinulla on sieni-infektio ja olet äskettäin saanut tai saat parhaillaan lääkehoitoa flusytosiinilla
- olet käyttänyt äskettäin tai käytät parhaillaan tai aiot käyttää syyläläkettä, joka sisältää fluoropyrimidiinien ryhmään kuuluvaa ainetta (5-fluorourasiili tai muu)
- immuunijärjestelmäsi (eli elimistön puolustuskyky infektioita vastaan) on vaikeasti

<Tuotemerkin nimi> (brivudiini) -hoidon aikana ja sen jälkeen

• Kerro lääkärillesi, että käytät tai olet käyttänyt brivudiinia viimeisten neljän viikon aikana, jos tarvitset solunsalpaajahoitoa (suun kautta, injektiona tai paikallisesti voiteina, salvoina, silmätippoina tai muuna ulkoisesti käytettävänä lääkkeenä) tai flusytosiinia lääkityksenä sieni-infektioon.

• Ota yhteyttä lääkäriin, jos sinulla esiintyy huimausta, pahoinvointia, oksentelua tai sinulle ilmaantuu odottamattomia oireita <Tuotemerkin nimi>-hoidon aloittamisen jälkeen.

Mene sairaalaan välittömästi hoitoa varten, jos sinulla ilmenee pahoinvointia, ripulia, suun ja/tai suun limakalvojen tulehtumista, uupumusta, lisääntyneitä infektioalttiutta, väsymystä, litteää punaista ihottumaa koko kehossa, johon liittyy kipua kosketettaessa, ja jonka jälkeen ilmaantuvat suuret rakkulat, jotka johtavat ihon laajaan kuoriutumiseen.

Suojaudu systeemisiltä infektioilta ja elimistön kuivumiselta.

Brivudiinihoito:

Aloitus.....

Päättymisen.....

Odotusaika <Tuotemerkin nimi> saannin jälkeen:

<Tuotemerkin nimi>	1. viikko	2. viikko	3. viikko	4. viikko
Fluoropyrimidiinien mahdollisesti kuolemaan johtava toksisuus				

Lisätietoja on <Tuotemerkin nimi> pakkausselosteessa.

Varmista, että sinulla on mukanas luettelo kaikista käyttämästäsi lääkkeistä aina kun käyt terveydenhoitohenkilöstön vastaanotolla.

Potilaan nimi.....

Lääkärin nimi.....

heikentynyt, esimerkiksi jos olet äskettäin saanut Lääkärin puhelinnumero.....
tai parhaillaan saat:

° syöpälääkkeitä (solunsalpaajahoito) tai

° immunosuppressiivisia lääkkeitä (eli lääkkeitä,
jotka estävät tai hillitsevät immuunijärjestelmäsi
toimintaa)

Myyntiluvan ehdot kansallisesti hyväksytyille tuotteille:

Seuraavat direktiivin 2001/83/EC artiklan 21a mukaiset edellytykset on pantava täytäntöön:

Lisätoimenpiteet riskien minimoimiseksi

Potilaskortti (osa pakkausmerkintöjä)

Potilaskortissa on oltava keskeiset tiedot mahdollisesti hengenvaarallisesta yhteisvaikutuksesta 5-FU:n kanssa ja ohjeet koskien sitä, että kortti on pidettävä mukana kaikilla lääkärikäynneillä (ihotautilääkärit mukaan lukien) ja että se on näytettävä apteekkihenkilökunnalle ennen muiden lääkevalmisteiden vastaanottamista vähintään neljän viikon ajan brivudiinihoidon päättymisen jälkeen.

Tiedote terveydenhuollon ammattilaisille (DHPC) (ks. liitteenä oleva englanninkielinen versio ja tiedotussuunnitelma)

Lääkemääräyksen antajan tarkistuslista

Lääkemääräyksen antajalle tarkoitetun tarkistuslistan on sisällettävä seuraavat tärkeät tiedot:

Merkittävä riski: Fluoropyrimidiinien (esim. 5-fluorourasiili, kapesitabiini, tegafuuri, flusytosiini) mahdollisesti kuolemaan johtava toksisuus, jos niitä annetaan lähekkäin tai samanaikaisesti brivudiinin kanssa tai neljän viikon kuluessa brivudiinihoidon päättymisestä.

Odotusaika brivudiinin annon jälkeen:

I--Brivudiinin anto--I I--1. viikko --I I --2. viikko --I I --3. viikko --I I --4. viikko --I

I -----Fluoropyrimidiinien mahdollisesti kuolemaan johtava toksisuus -----I

Täytä edellä mainitusta syystä seuraava tarkistuslista varmistaaksesi brivudiinihoidon soveltuvuus potilaallesi:

Määrä brivudiinia vain, jos kaikkiin seuraaviin kysymyksiin vastataan kieltävästi:

	Kyllä	Ei
Saako potilas solunsalpaajahoitoa syöpään tai onko hän saanut sitä äskettäin?		
Onko potilas solunsalpaajahoitajaksojen välisellä lepojaksolla?		
Onko suunnitteilla fluoropyrimidiinihoito?		
Onko potilas saanut äskettäin saanut flusytosiinihoitoa sieni-infektioon?		
Onko potilaalla diagnosoitu äskettäin systeeminen sieni-infektio ja aloitetaanko hoito flusytosiinilla?		
Onko potilaan immuunivaste heikentynyt?		

Pakkaukseen on pakattu erityinen potilaskortti, joka sisältää potilaalle ja terveydenhuollon ammattilaiselle tärkeitä tietoja tästä mahdollisesti kuolemaan johtavasta yhteisvaikutuksesta. Neuvo potilastasi pitämään kortti mukana kaikilla lääkärikäynneillä (ihotautilääkärit mukaan lukien), ja näyttämään se apteekkihenkilökunnalle ennen muiden lääkevalmisteiden vastaanottamista vähintään neljän viikon ajan brivudiinihoidon päättymisen jälkeen.

Liite III

Tämän lausunnon toteuttamisaikataulu

Tämän lausunnon toteuttamisaikataulu

CMDh:n lausunnon hyväksyminen:	CMDh:n maaliskuun 2020 kokous
Lausunnon liitteiden käännösten toimittaminen kansallisille toimivaltaisille viranomaisille:	10.5.2020
Lausunnon täytäntöönpano jäsenvaltioissa (myyntiluvan haltijan on toimitettava muutoshakemus):	9.7.2020