

Annexe I

**Conclusions scientifiques et motifs de la modification des termes de la/des
autorisation(s) de mise sur le marché**

Conclusions scientifiques

Compte tenu du rapport d'évaluation du PRAC relatif aux rapports périodiques actualisés de pharmacovigilance (PSURs) concernant la brivudine, les conclusions scientifiques sont les suivantes:

Risque important identifié: Administration de 5-FPyr avec de la brivudine, en même temps ou moins de 4 semaines après la fin d'un traitement par la brivudine

La brivudine inhibe de manière irréversible la dihydropyrimidine déshydrogénase (DPD), une enzyme qui régule le catabolisme des nucléosides naturels (p.ex. la thymidine) et des médicaments à structure pyrimidine comme le 5-fluorouracil (5-FU), via son principal métabolite, le bromovinyl uracile (BVU). L'inhibition de l'enzyme entraîne une surexposition et une toxicité accrue des fluoropyrimidines. Cette interaction entre la brivudine et les fluoropyrimidines est potentiellement mortelle.

"Cumulativement (jusqu'au 05-juil.-2019), 243 effets indésirables (dont 242 graves) ont été identifiés dans 52 ICSRs (dont 51 graves)... La relation causale entre la brivudine et les effets indésirables a été évaluée comme possible pour 173 effets indésirables, probable pour 57 effets indésirables, peu probable pour 3 effets indésirables, liée pour 1 effet indésirable et non évaluable pour 8 effets indésirables ...

Cumulativement, jusqu'au DLP (05-juil.-2019), le taux de déclaration de tels ICSRs graves était de 0,88 ICSRs par million de DDDs (51 ICSR/58,1 millions de DDDs)...

Le tableau 16.4.2 ci-dessous montre la tendance du taux de déclaration des cas susmentionnés par période, analysée en tenant compte à la fois de la date de réception de l'ICSR et de la date de début de l'effet indésirable afin de mieux identifier les tendances de la fréquence sans les biais en raison du retard de rapportage au titulaire de l'AMM.

Table 16.4.2. Taux de rapportage par période (nombre de cas pour 1 000 000 de patients)

	Premier lancement - 30 Juin 2011	01 juil. 2011 - 30 juin 2012	01 juil. 2012 - 30 juin 2013	01 juil. 2013 - 30 juin 2014	01 juil. 2014 - 30 juin 2015	01 juil. 2015 - 30 juin 2016	01 juil. 2016 - 30 juin 2017	01 juil. 2017 - 30 juin 2018	01 juil. 2018 - 05 juil. 2019
RR/Taux de rapportage par date de réception	5,94	7,57	13,58	0,00	1,73	3,31	1,59	13,44	10,32
RR par date de début	6,51	9,46	9,70	0,00	5,18	4,97	6,36	8,96	4,42

Durant la période entre le premier lancement et le 30 juin 2011, environ 6 cas par million de patients ont été collectés. En analysant séparément les huit années de l'intervalle de ce PSUR, on peut observer qu'au cours des deux premières années, le RR observé a été plus élevé que lors de la période précédente. Entre août et octobre 2012, une DHPC à ce sujet a été diffusée et, dans la période qui a suivi, une baisse du RR a été observée. **Au cours des années suivantes, une augmentation du RR a été observée, revenant à peu près aux mêmes valeurs qu'à la valeur de départ, si on analyse les données en fonction de la date de début... »**

Bien que l'incidence reste faible, le nombre de cas a de nouveau augmenté en 2017/2018. Étant donné que ces cas sont potentiellement graves et souvent mortels, des mesures supplémentaires de minimisation des risques sont jugées nécessaires pour améliorer l'information du prescripteur et la sensibilisation des patients, en particulier en ce qui concerne l'utilisation de la brivudine dans les périodes entre les traitements au 5-FU: une mise à jour des informations sur le produit ainsi que l'introduction d'une carte d'alerte destinée au patient et d'une checklist pour les prescripteurs sont proposées comme mesure supplémentaire de minimisation des risques. De plus, une DHPC devrait être diffusée pour informer les prescripteurs.

Le CMDh approuve les conclusions scientifiques formulées par le PRAC.

Motifs de la modification des termes de la/des autorisation(s) de mise sur le marché

Sur la base des conclusions scientifiques relatives à la brivudine, le CMDh estime que le rapport bénéfice-risque du/des médicament(s) contenant de la brivudine demeure inchangé, sous réserve des modifications proposées des informations sur le produit et des conditions de mise sur le marché.

Le CMDh est parvenu à la conclusion selon laquelle l'autorisation/les autorisation(s) de mise sur le marché des produits, dans le cadre de cette évaluation unique sur les PSURs, doit/doivent être modifiées. Dans la mesure où d'autres médicaments contenant de la brivudine sont actuellement autorisés dans l'UE ou sont susceptibles de faire l'objet de procédures d'autorisation dans l'UE à l'avenir, le CMDh recommande que les Etats membres concernés et le demandeur/titulaire de l'AMM tiennent compte de la position du CMDh.

Annexe II

**Modifications apportées aux informations sur le produit du ou des
médicament(s) autorisé(s) au niveau national**

Modifications à inclure dans les sections concernées des informations sur le produit (nouveau texte et texte actuellement souligné souligné, texte en gras **en gras**, texte encadré encadré, texte à souligner décrit par après entre [crochets] qui devrait être supprimés après le soulignement, police rouge en rouge, texte supprimé ~~barré~~):

Résumé des Caractéristiques du Produit

4.3 Contre-indications

Chimiothérapie anticancéreuse avec des fluoropyrimidines [toute la rubrique à souligner]

~~Zerpex~~ La Brivudine ~~ne doit pas être administré~~ est contre-indiqué chez les ~~en cas d'hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.~~

P patients sous chimiothérapie anticancéreuse

~~L'utilisation de Zerpex est contre-indiquée chez les patients~~ qui ont récemment reçu ou reçoivent actuellement ou pour qui il est prévu de recevoir (dans les 4 semaines) une chimiothérapie anti-cancéreuse, particulièrement s'ils sont traités avec des médicaments contenant du 5-fluorouracil (5-FU) y compris ses préparations topiques, ses prodrogues (p.ex. capécitabine, floxuridine, tégafor) et les associations médicamenteuses contenant ces substances actives ou d'autres 5-fluoropyrimidines (voir également les rubriques 4.3 Patients immunodéprimés, 4.4, 4.5 et 4.8).

~~Patients sous~~ Traitement anti-antifongique à la flucytosine [tout l'entête à souligner]

~~L'utilisation de Zerpex~~ La brivudine est contre-indiquée chez les patients qui ont récemment reçu ou reçoivent actuellement un traitement antifongique par la flucytosine car il s'agit ~~d'un médicament/ d'une prodrogue de~~ du 5-fluorouracile (5-FU) (voir également les rubriques 4.4, 4.5 et 4.8).

L'interaction entre la brivudine et les fluoropyrimidines (par exemple capécitabine, 5-FU, etc.) est potentiellement mortelle (voir rubriques 4.4, 4.5 et 4.8).

Patients immunodéprimés

~~L'utilisation de Zerpex~~ La brivudine est contre-indiquée chez les patients immunodéprimés tels que ceux ~~recevant~~ qui ont reçu récemment ou reçoivent actuellement une chimiothérapie anticancéreuse ou chez les patients sous ~~un~~ traitement immunosuppresseur.

Enfants

La sécurité et l'efficacité de ~~Zerpex~~ la brivudine n'ont pas été établies chez l'enfant, dès lors son utilisation est contre-indiquée.

Hypersensibilité [à souligner]

La brivudine ne doit pas être administrée en cas d'hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.

Grossesse et allaitement

La brivudine ~~Zerpex~~ est contre-indiquée pendant la grossesse ou l'allaitement (voir aussi rubrique 4.6).

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

~~Zerpex~~ **La brivudine ne doit pas être administrée à des patients** qui ont récemment reçu ou reçoivent actuellement ou pour lesquels il est planifié d'administrer dans les 4 semaines) une chimiothérapie anticancéreuse ~~et avec des médicaments contenant~~ le 5-fluorouracil (5-FU), y compris ses préparations topiques, ~~ou~~ ses prodrogues (p.ex. la capécitabine, ~~la fléxuridine~~, le tégafer) ~~ou et~~ des associations médicamenteuses contenant ces substances actives ~~et ou~~ d'autres 5-fluoropyrimidines (p.ex. ~~la flécytosine~~ voir aussi les rubriques 4.3, 4.5 et 4.8).

~~La brivudine ne doit pas être administrée à des patients qui ont récemment reçu ou reçoivent actuellement un traitement antifongique par de la flécytosine, ne doivent pas être administrés concomitamment, et un intervalle de temps minimum de 4 semaines doit être observé avant d'instaurer le traitement par des médicaments du groupe des (une prodrogue du 5-fluoropyrimidines. 5-fluorouracile).~~

L'interaction entre la brivudine et les fluoropyrimidines (par exemple la capécitabine, le 5-FU, le tégafer, la flécytosine, etc.) est potentiellement mortelle. Des cas mortels ont été rapportés suite à cette interaction médicamenteuse. Il faut un intervalle d'au moins 4 semaines doit être observé avant le début de la période d'attente entre la fin du traitement par la 5- brivudine et le début du traitement par des fluoropyrimidines (par exemple capécitabine, 5-FU, tégafer, flécytosine, etc.) (voir rubriques 4.3, 4.5 et 4.8).

~~En cas d'administration accidentelle de brivudine chez des patients qui ont récemment reçu ou reçoivent actuellement des fluoropyrimidines, tous les médicaments doivent être arrêtés et des mesures efficaces doivent être prises pour réduire la toxicité des médicaments à base de fluoropyrimidine: admission immédiate à l'hôpital et toutes les mesures pour prévenir des infections systémiques et la déshydratation. Des centres antipoisons spécialisés (si disponibles) doivent être contactés dès que possible pour trouver une action appropriée contre la toxicité de la fluoropyrimidine (voir rubriques 4.3, 4.5 et 4.8). Comme précaution supplémentaire, l'activité de l'enzyme DPD doit être suivie avant d'instaurer tout traitement par des 5-fluoropyrimidines chez des patients qui ont récemment reçu du Zerpex (voir également la rubrique 4.5 et 4.8)~~

~~Zerpex~~ La brivudine ne doit pas être utilisée si des manifestations cutanées sont déjà totalement développées.

~~Zerpex~~ La brivudine sera utilisée avec prudence chez les patients atteints d'affections hépatiques chroniques telles qu'une hépatite. Les données après commercialisation indiquent qu'une durée de traitement supérieure à la durée recommandée de 7 jours augmente le risque de développer une hépatite (voir également la rubrique 4.8).

Vu la présence de lactose parmi les excipients, les patients présentant des problèmes héréditaires rares d'intolérance au galactose, une déficience en Lapp lactase ou une malabsorption du glucose-galactose ne doivent pas prendre ce médicament.

4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

~~Contre indication d'utilisation concomitante avec le 5-fluorouracil (y compris ses préparations topiques. Une interaction cliniquement significative (potentiellement mortelle) entre la brivudine et ses prodrogues, les fluoropyrimidines (p.ex. la capécitabine, le 5-FU la fléxuridine, le tégafer) ou d'autres 5-fluoropyrimidines telle, la flécytosine, etc.) a été décrite (voir également rubriques 4.3, 4.4 et 4.8). Cette interaction, qui mène à une toxicité augmentée des fluoropyrimidines, est potentiellement mortelle.~~

La brivudine, via son principal métabolite, le bromovinyl uracile (BVU), inhibe de manière irréversible la dihydropyrimidine déshydrogénase (DPD), une enzyme qui régule tant le métabolisme des nucléosides naturels (p.ex. thymidine) que celui des médicaments à structure pyrimidine

(fluoropyrimidines) tel que la capécitabine ou le 5-fluorouracile (5-FU). L'inhibition de l'enzyme entraîne une surexposition et une toxicité accrue ~~du 5-FU~~ des fluoropyrimidines.

Il a été prouvé au cours d'études cliniques que, chez des adultes en bonne santé recevant une cure thérapeutique de brivudine (125 mg une fois par jour pendant 7 jours), l'enzyme DPD retrouvait son activité fonctionnelle complète 18 jours après la dernière dose.

Dans tous les cas, **la brivudine ne doit pas être administrée à des patients** qui ont récemment reçu ou reçoivent actuellement ou pour lesquels il est planifié d'administrer/sont prévus de recevoir (dans les 4 semaines) une chimiothérapie anticancéreuse et avec des médicaments contenant du 5-fluorouracile ou d'autres 5-fluoropyrimidines tels que le (5-FU), y compris également ses préparations topiques, ses promédicaments prodrogues (par exemple capécitabine, floxuridine et tégaferu) (et associations médicamenteuses contenant ces substances actives ou flucytosine autres fluoropyrimidines (voir également rubriques 4.3, 4.4 et 4.8).

~~Zerpex~~ La brivudine ne doit pas être administrée concomitamment à des patients qui ont récemment reçu ou reçoivent actuellement un traitement antifongique par la flucytosine (une prodrogue du 5-fluorouracile).

Un intervalle de temps de 4 semaines minimum doit être observé ~~avant d'instaurer~~ entre la fin du traitement par la brivudine et le début du traitement par la capécitabine ou d'autres des médicaments du groupe des 5 fluoropyrimidines, y compris la flucytosine. Comme précaution supplémentaire, l'activité de l'enzyme DPD doit être suivie avant d'instaurer tout traitement par des 5-fluoropyrimidines chez des patients qui ont récemment reçu du Zerpex.

~~En cas d'administration Dans l'éventualité d'une~~ **administration accidentelle de 5-FU** ~~et de médicaments apparentés à des patients traités par Zerpex, il faut arrêter les deux médicaments et~~ **brivudine chez des patients** qui ont récemment reçu ou reçoivent actuellement des fluoropyrimidines, tous les médicaments doivent être arrêtés et des mesures efficaces ~~agressives~~ doivent être prises pour réduire la toxicité ~~du 5-FU~~ des médicaments à base de fluoropyrimidine: Admission immédiate à prendre. L'hospitalisation rapide est recommandée à l'hôpital et toutes les mesures destinées à prévenir les infections systémiques et la déshydratation ~~seront prises.~~ Des centres anti-poisons spécialisés doivent être contactés (si disponibles) dès que possible pour trouver une action appropriée contre la toxicité de la fluoropyrimidine (voir rubriques 4.3, 4.4 et 4.8).

Les signes de toxicité ~~du 5-FU~~ des médicaments à base de fluoropyrimidine comprennent nausées, vomissements, diarrhée, et dans des cas sévères, stomatite, mucosite, nécrolyse épidermique toxique, neutropénie et dépression de la moelle osseuse.

...

4.8 Effets indésirables

...

Description de certaines réactions indésirables

La brivudine peut interagir avec des agents chimiothérapeutiques de la classe des 5-fluoropyrimidines. Cette interaction qui augmente la toxicité des fluoropyrimidines est potentiellement mortelle (voir également les rubriques 4.3, 4.4 et 4.5).

Les symptômes de **toxicité des médicaments du groupe des 5-fluoropyrimidines** sont les suivants : nausées, vomissements, diarrhée et, dans les cas graves, stomatite, mucosite, nécrolyse épidermique toxique, neutropénie et dépression de la moelle osseuse (voir également ~~la rubrique~~ les rubriques 4.3, 4.4 et 4.5).

Notice: information de l'utilisateur

<Nom de spécialité>

Brivudine

NE PRENEZ PAS <NOM DE SPÉCIALITÉ> (BRIVUDINE) SI VOUS avez récemment reçu ou recevez actuellement ou prévoyez de recevoir (dans les 4 semaines) une chimiothérapie anticancéreuse. NE PRENEZ PAS <nom de spécialité> SI VOUS AVEZ UNE INFECTION FONGIQUE et que vous avez récemment reçu ou recevez actuellement un traitement antifongique par la flucytosine (voir rubrique 2, y compris l'encadré en rouge). L'INTERACTION entre <nom de spécialité> (brivudine) et certains médicaments anticancéreux ou la flucytosine est **POTENTIELLEMENT MORTELLE.**

...

2. Quelles sont les informations à connaître avant de prendre <nom de spécialité> ?

Ne prenez jamais PAS <nom de spécialité>

- ▶ si vous avez récemment reçu ou recevez actuellement ou prévoyez de recevoir (dans les 4 semaines) certaines chimiothérapies anticancéreuses (par exemple capécitabine, 5-fluorouracile (5-FU), tégaflur, etc.) (voir l'encadré en rouge et la rubrique «Autres médicaments et <nom de spécialité> »)
- ▶ si vous avez une infection fongique et que vous avez récemment reçu ou recevez actuellement un traitement antifongique par la flucytosine (voir l'encadré en rouge et la rubrique «Autres médicaments et <nom de spécialité> »)
- ▶ si vous êtes allergique (hypersensible) à la substance active brivudine
- ▶ si vous êtes allergique (hypersensible) à l'un des autres composants de <nom de spécialité> contenus dans ce médicament mentionnés dans (voir la rubrique 6).
- ▶ si vous êtes enceinte ou si vous allaitez
- ▶ si vous avez moins de 18 ans.

En particulier, n Ne prenez PAS <nom de spécialité> .["PAS" doit être souligné]

▶ si vous avez reçu récemment ou recevez actuellement ou s'il est prévu que vous receviez (endéans quatre semaines) certains anticancéreux recevez des médicaments pour traiter le cancer (chimiothérapie), (en particulier si vous êtes traité par: • du 5-fluorouracil (également appelé 5-FU, une substance active appartenant à un groupe appelé 5-fluoropyrimidines) • capécitabine, 5-fluorouracile (5-FU) ou autres fluoropyrimidines) par voie orale ou par injection ou localement sous forme de crèmes, onguents, gouttes oculaires ou toute autre forme de médicament pour application externe) contenant du 5-fluorouracil

Substances actives qui

▶ si vous avez une infection fongique et que vous avez récemment reçu ou recevez actuellement un traitement antifongique par de la flucytosine

~~► si vous avez récemment utilisé ou êtes actuellement ♦ des substances actives qui sont converties par le corps en 5-fluorouracil comme:~~

~~—— la capécitabine~~

~~—— la floxuridine~~

~~—— le tégafur~~

~~toute autre substance active du 5- en train d'utiliser ou prévoyez d'utiliser (endéans 4 semaines) un médicament contre les verrues contenant un groupe de type fluoropyrimidine (5-fluorouracile ou autres)~~

~~♦ toutes associations de substances actives mentionnées ci-dessus~~

► si votre système immunitaire (c.-à-d. la défense de votre corps contre les infections) est gravement altéré; par exemple, si vous avez reçu ou recevez actuellement un traitement par:

• médicaments contre le cancer (chimiothérapie), ou

• médicaments immunosuppresseurs (c.-à-d. médicaments qui inhibent ou diminuent le fonctionnement de votre système immunitaire)

~~► si vous êtes traité pour une infection fongique avec un médicament contenant de la flucytosine~~

~~► si vous utilisez un médicament contre les verrues contenant une substance active du groupe des 5-fluoropyrimidines~~



► En particulier:

• Vous ne devez PAS prendre <nom de spécialité> en même temps que des traitements contenant des fluoropyrimidines (par exemple capécitabine, 5-FU, tégafur, flucytosine) (y compris pendant toute période de repos entre les traitements, lorsque vous ne prenez pas des comprimés de capécitabine ou ne recevez pas de perfusions de 5-FU ou autre fluoropyrimidine ou si vous avez récemment reçu de tels médicaments)

• Si vous avez pris <nom de spécialité>, vous devez attendre au moins 4 semaines après l'arrêt de <nom de spécialité> avant de commencer à prendre de la capécitabine ou du 5-FU ou d'autres fluoropyrimidines.
Voir également la rubrique «Ne prenez pas <nom de spécialité> (brivudine) ».

Avertissements et précautions

Ne prenez pas <nom de spécialité> et adressez-vous à votre médecin ou pharmacien : avant de prendre <nom de spécialité>.

Ne prenez pas <nom de spécialité> en association avec des médicaments qui contiennent du 5-FU-

● si vous avez récemment reçu ou recevez actuellement ou prévoyez de recevoir (dans les 4 semaines) une chimiothérapie anticancéreuse (par voie orale ou par injection ou localement sous forme de crèmes, pommades, gouttes pour les yeux ou toute autre forme de 5-fluoropyrimidines de médicament pour application externe)

● si vous avez une infection fongique et que vous avez récemment reçu ou recevez actuellement un traitement antifongique par la flucytosine (voir rubriques "Ne prenez **jamais** PAS [PAS à souligner] <nom de spécialité>.", encadré rouge et "Autres médicaments et <nom de spécialité>").

Ne prenez pas <nom de spécialité> Zerpex si votre **éruption cutanée** est déjà complètement développée (début de formation de croûtes). En cas de doute, consultez votre médecin.

Demandez l'avis de votre médecin avant de prendre <nom de spécialité> Zerpex si vous souffrez d'**affections chroniques du foie** (p.ex. hépatite chronique).

Vous ne devez pas prendre <nom de spécialité> Zerpex pendant plus de 7 jours parce qu'un traitement d'une durée supérieure à celle recommandée de 7 jours augmente le risque d'apparition d'une hépatite (voir également la rubrique 4).

Enfants et adolescents

Ne donnez pas ce médicament à des enfants et des adolescents de moins de 18 ans car la sécurité et l'efficacité de ce médicament n'ont pas été établies dans ce groupe d'âge.

Autres médicaments et <nom de spécialité>

Avant de débuter un traitement par <nom de spécialité> , informez votre médecin ou pharmacien si vous prenez, avez récemment pris ou pourriez prendre tout autre médicament, y compris les médicaments obtenus sans ordonnance. Ceci est extrêmement important, car <nom de spécialité> peut renforcer l'effet toxique d'autres médicaments.

ATTENTION:

Mise en garde particulière pour les patients ~~traités avec des produits contenant du 5-fluorouracil ou d'autres 5-fluoropyrimidines~~ **une chimiothérapie anticancéreuse ou des infections fongiques** (voir également l'encadré rouge ci-dessus):

<Nom de spécialité> Zerpex ne doit pas être pris en association avec par des patients qui ont récemment reçu ou reçoivent actuellement ou pour qui il est prévu de recevoir (dans les 4 semaines) un médicament anticancéreux. qui contient une des substances actives suivantes, comme la La toxicité de ces médicaments (fluoropyrimidines) peut être fortement majorée et peut entraîner la mort:

- ▶ 5-fluorouracile (5-FU), incluant les formes à usage topique
- ▶ capécitabine
- ▶ ~~flouxuridine~~
- ▶ tégafor
- ▶ autres 5-fluoropyrimidines
- ▶ associations de substances mentionnées ci-dessus avec d'autres substances actives.

~~Ne prenez pas Zerpex~~ <nom de spécialité> ne doit pas être utilisé en association avec des médicaments qui contiennent la substance active flucytosine pour le traitement d'infections fongiques.

Ne prenez pas <nom de spécialité> _et contactez immédiatement votre médecin si vous:

- avez reçu récemment, recevez actuellement ou allez recevoir (dans les 4 semaines) un traitement avec un des médicaments mentionnés ci-dessus
- avez reçu récemment ou recevez actuellement un traitement antifongique par la flucytosine
- ~~allez recevoir un traitement avec un des médicaments mentionnés ci-dessus endéans les 4 semaines de la fin du traitement par <nom de spécialité>.~~

Si vous avez accidentellement pris <nom de spécialité> ~~Zerpex~~ avec un des médicaments mentionnés ci-dessus:

- arrêtez de prendre les deux médicaments
- consultez immédiatement un médecin.

~~Il se peut que vous deviez vous rendre~~ ► **allez à l'hôpital pour être traité immédiatement.** (Protégez-vous contre les infections systémiques et la déshydratation).

Les symptômes et signes de toxicité du 5-fluorouracile (et des autres fluoropyrimidines) suite à une interaction sont notamment les suivants:

- sensation de malaise; diarrhée; inflammation de la bouche et/ou de la muqueuse buccale; fatigue, sensibilité accrue aux infections, épuisement (diminution du nombre de globules blancs et dépression de la fonction de la moelle osseuse; éruption cutanée rouge sur l'ensemble du corps, avec une peau douloureuse au toucher, suivie par des grandes ampoules provoquant de grandes surfaces de peau qui pèle (érythrodermie bulleuse avec épidermolyse) (voir également la rubrique 4).

Les données de post commercialisation indiquent une interaction possible de la brivudine avec des médicaments antiparkinsoniens dopaminergiques, pouvant favoriser l'apparition d'une chorée (mouvements dansants involontaires et anormaux, particulièrement des bras, des jambes et du visage).

...

Étiquetage extérieur de l'emballage

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE

Côté avant :

 **AVERTISSEMENT: VEUILLEZ NOTER: ~~Doit~~ L'INTERACTION entre <Nom de spécialité> et certains médicaments contre le cancer ou contre les infections fongiques est POTENTIELLEMENT MORTELLE. <Nom de spécialité> NE DOIT PAS ÊTRE UTILISÉ [«NE DOIT PAS ÊTRE UTILISÉ» doit être souligné] chez les patients ~~sous~~ s'ils ont récemment reçu ou reçoivent actuellement ou devraient recevoir (dans les 4 semaines) une chimiothérapie anticancéreuse. <Nom de spécialité> NE DOIT PAS ÊTRE UTILISÉ [«NE DOIT PAS ÊTRE UTILISÉ» doit être souligné] chez les patients s'ils ont récemment reçu ou reçoivent actuellement un traitement antifongique avec la flucytosine.**

Veillez lire le verso.

Côté arrière :



AVERTISSEMENT: VEUILLEZ NOTER: L'INTERACTION entre <Nom de spécialité> et certains médicaments contre le cancer ou contre les infections fongiques est POTENTIELLEMENT MORTELLE. Vous NE DEVEZ PAS PRENDRE [«Vous NE DEVEZ PAS PRENDRE» doit être souligné] Zerpex <Nom de spécialité> si vous avez récemment reçu ou si vous êtes un patient recevez actuellement ou si vous prévoyez de recevoir (dans les 4 semaines) une chimiothérapie anticancéreuse. Vous NE DEVEZ PAS PRENDRE [«Vous NE DEVEZ PAS PRENDRE» doit être souligné] <Nom de spécialité> si vous avez récemment reçu ou recevez actuellement un traitement antifongique avec la flucytosine.

Veillez lire attentivement les avertissements spéciaux de la rubrique «Quelles sont les informations à connaître avant de prendre Zerpex-<Nom de spécialité>» attentivement et en informer votre médecin.

15. INSTRUCTIONS D'UTILISATION

À mettre en œuvre à l'échelle nationale

Ouvrez ici

Carte d'alerte destinée au patient

TIRER

<Nom de spécialité> (brivudine) Carte d'alerte destinée au patient

Emportez cette carte avec vous tout le temps, jusqu'à 4 semaines après la fin du traitement

Cette carte contient des informations de sécurité importantes que vous devez savoir avant de prendre <Nom de spécialité> et / ou pendant le traitement par <Nom de spécialité>.

Montrez cette carte à tout médecin que vous consultez et au pharmacien avant qu'il ne vous dispense tout autre médicament.



VEUILLEZ NOTER: L'INTERACTION entre <Nom de spécialité> (brivudine) et certains médicaments chimiothérapeutiques (par exemple la capécitabine, le 5-fluorouracile, le tégafor, le

Pendant et après le traitement par <Nom de spécialité> (brivudine)

• Informez votre médecin que vous utilisez ou avez utilisé de la brivudine au cours des quatre dernières semaines au cas où vous auriez besoin de subir une chimiothérapie (par voie orale ou par injection ou encore localement sous forme de crèmes, pommades, gouttes oculaires ou toute autre forme de médicament pour application externe) ou un traitement antifongique à la flucytosine.

• Appelez votre médecin si vous vous sentez étourdi ou malade, tombez malade ou ressentez des symptômes inattendus après le début de traitement par <Nom de spécialité>.

Allez à l'hôpital pour un traitement immédiat si vous avez une sensation de malaise ou si vous avez de la diarrhée; une inflammation de la

etc.) ou les médicaments antifongiques contenant de la flucytosine est POTENTIELLEMENT MORTELLE.

<Nom de spécialité> NE DOIT PAS ÊTRE UTILISÉ chez les patients s'ils ont récemment reçu ou reçoivent actuellement ou s'il est prévu qu'ils reçoivent (dans les 4 semaines) une chimiothérapie anticancéreuse (par exemple capécitabine, 5- fluorouracile, tégafer, etc.) ou chez les patients atteints d'infections fongiques si ils ont récemment reçu ou reçoivent actuellement un traitement antifongique par la flucytosine.

Avant le traitement par <Nom de spécialité>

Avant de prendre <Nom de spécialité>, parlez-en à votre médecin si vous:

- avez récemment reçu ou recevez actuellement ou devriez recevoir (dans les 4 semaines) une chimiothérapie anticancéreuse (en particulier la capécitabine, le fluorouracile (5-FU) ou d'autres fluoropyrimidines)
- avez une infection fongique et avez récemment reçu ou recevez actuellement un traitement antifongique contenant de la flucytosine
- si vous avez récemment utilisé ou utilisez actuellement ou prévoyez de recevoir un médicament contre les verrues contenant un groupe fluoropyrimidine (5-fluorouracile ou autre)
- si votre système immunitaire (c'est-à-dire la défense de votre corps contre les infections) est gravement altéré; par exemple, si vous avez récemment reçu ou recevez actuellement:
 - o des médicaments contre le cancer (chimiothérapie), _____ ou
 - o des médicaments immunosuppresseurs (c.-à-d. des médicaments qui suppriment ou diminuent la fonction de votre système immunitaire)

bouche et/ou de la muqueuse interne de la bouche; de la fatigue; une sensibilité accrue aux infections ; êtes épuisé; si vous avez une éruption rouge sur tout le corps, si votre peau devient douloureuse au toucher, si ensuite de grosses ampoules apparaissent, menant à de vastes zones où votre peau se met à peler.

Protégez-vous contre les infections systémiques et la déshydratation.

<u><Nom de spécialité></u>	Semaine 1	Semaine 2	Semaine 3	Semaine 4
Toxicité potentiellement mortelle des fluoropyrimidines				

Voir la notice de <Nom de spécialité> pour plus d'informations.

Veuillez vous assurer d'avoir une liste de tous vos autres médicaments avec vous lors de chaque visite chez un professionnel de la santé.

Nom du patient

Nom du médecin

N° de téléphone du médecin

Conditions des autorisations de mise sur le marché :

Les conditions suivantes, conformément à l'article 21 bis de la directive 2001/83/CE, sont mises en œuvre:

Mesures supplémentaires de minimisation des risques

Carte d'alerte destinée au patient (partie de l'étiquetage)

La carte d'alerte destinée au patient (PAC) doit comprendre des informations clés sur l'interaction potentiellement mortelle avec le 5-FU et des conseils pour porter la carte lors de toute visite chez un médecin (y compris les dermatologues) et pour montrer la carte au pharmacien avant qu'il ne dispense tout autre médicament, pendant au moins 4 semaines après la fin du traitement par la brivudine.

DHPC (voir la version française et le plan de communication convenus ci-joints)

Checklist destinée au prescripteur

La checklist destinée au prescripteur doit comprendre les éléments clés suivants:

Risque important: Toxicité potentiellement mortelle des fluoropyrimidines (par exemple 5-fluorouracile, capécitabine, tégafur, flucytosine) si administration récente ou en même temps que la brivudine ou dans les 4 semaines suivant la fin du traitement par la brivudine.

Période d'attente après administration de la brivudine:

Administration de la brivudine	Semaine 1	Semaine 2	Semaine 3	Semaine 4
←-----Toxicité potentiellement mortelle des fluoropyrimidines -----→				

Pour la raison ci-dessus, veuillez remplir la checklist suivante, pour vous assurer que votre patient peut recevoir de la brivudine.

Ne prescrire de la brivudine que si la réponse à chacune des questions suivantes est « NON »:

Oui Non

Le patient est-il sous traitement par ou a-t-il récemment reçu une chimiothérapie anticancéreuse?		
Le patient est-il dans une période de repos entre deux cycles de chimiothérapie?		
Un traitement avec des fluoropyrimidines est-il prévu?		
Le patient a-t-il récemment suivi un traitement antifongique à base de flucytosine?		
A-t-on récemment posé le diagnostic d'une infection fongique systémique chez le patient et un traitement par de la flucytosine a-t-il été initié?		
Le patient est-il immunodéprimé?		

Une carte d'alerte destinée au patient (PAC= Patient Alert Card), contenant des informations importantes pour le patient et les professionnels de la santé à propos de cette interaction potentiellement mortelle est insérée dans la boîte. Veuillez dire à votre patient d'avoir cette carte d'alerte sur lui lors de toute visite chez un médecin (y compris les dermatologues) et que le patient doit montrer cette carte d'alerte au pharmacien avant la délivrance de tout autre médicament, pendant au moins 4 semaines après la fin du traitement par la brivudine.

Annexe III

Calendrier de mise en œuvre de cet avis

Calendrier de mise en œuvre de cet avis

Adoption de l'avis du CMDh:	mars 2020, <i>réunion</i> du CMDh
Transmission des traductions des annexes de l'avis aux autorités nationales compétentes:	10/05/2020
Mise en œuvre de l'avis par les États membres (soumission de la modification par le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché):	09/07/2020