

Prilog I.

**Znanstveni zaključci i razlozi za izmjenu uvjeta odobrenja za stavljanje
lijeka u promet**

Znanstveni zaključci

Uzimajući u obzir PRAC-ovo izvješće o ocjeni periodičkog(ih) izvješća o neškodljivosti lijeka (PSUR) za brivudin, znanstveni zaključci su sljedeći:

Važan identificiran rizik: Primjena 5-fluoropirimidina istodobno s brivudinom ili prije nego prođe 4 tjedna nakon završetka liječenja brivudinom

Brivudin inducira ireverzibilnu inhibiciju dihidropirimidin dehidrogenaze (DPD), enzima koji regulira katabolizam oba prirodna nukleozida (npr. timidina) i lijekova na bazi pirimidina kao što je 5-fluorouracil (5-FU), preko svog glavnog metabolita bromovinil uracila (BVU). Kao posljedica inhibicije enzima, dolazi do prekomjerne izloženosti i pojačane toksičnosti fluoropirimidina. Ova interakcija između brivudina i fluoropirimidina potencijalno je fatalna.

"Kumulativno (do 5. srpnja 2019. godine) je identificirano 243 nuspojave (od kojih 242 ozbiljne) iz 52 sigurnosna izvješća o pojedinačnom slučaju (engl. *Individual Case Safety Report*, ICSR) (od kojih je 51 bilo ozbiljno)... Uzročna povezanost između brivudina i nuspojava ocijenjena je kao moguća za 173 nuspojave, vjerojatna za 57 nuspojave, malo vjerojatna za 3 nuspojave, povezana za 1 nuspojavu i nije bilo moguće procijeniti za 8 nuspojave...

Kumulativno je, do datuma zaključavanja baze podataka (engl. *data lock-point*, DLP) (5. srpnja 2019. godine), stopa prijavljenih takvih ozbiljnih ICSR-a bila 0,88 ICSR-a na milijun DDD-a (51 ICSR-a/58,1 milijuna DDD-a)...

Donja tablica 16.4.2 prikazuje trend stope prijava gore navedenih slučajeva prema razdobljima, uzimajući u obzir kako dan primitka ICSR-a tako i datum početka nuspojave, kako bi se bolje identificirali trendovi učestalosti, bez da na njih utječe kašnjenje prijavljivanja nuspojave nositelju odobrenja.

Tablica 16.4.2. Stopa prijava prema razdobljima (broj slučajeva na 1 000 000 bolesnika)

	Prvo stavljanje u promet - 30. lipanj 2011.	01. srpanj 2011. - 30. lipanj 2012.	01. srpanj 2012. - 30. lipanj 2013.	01. srpanj 2013. - 30. lipanj 2014.	01. srpanj 2014. - 30. lipanj 2015.	01. srpanj 2015. - 30. lipanj 2016.	01. srpanj 2016. - 30. lipanj 2017.	01. srpanj 2017. - 30. lipanj 2018.	01. srpanj 2018. - 5. srpanj 2019.
Stopa prijava prema danu primitka	5,94	7,57	13,58	0,00	1,73	3,31	1,59	13,44	10,32
Stopa prijava prema datumu početka	6,51	9,46	9,70	0,00	5,18	4,97	6,36	8,96	4,42

U razdoblju nakon prvog stavljanja lijeka u promet do 30. lipnja 2011. godine bilo je prikupljeno oko 6 slučajeva na milijun bolesnika. Analizirajući zasebno osam godina tijekom razdoblja obuhvaćenog ovim PSUR-om, može se opaziti da je prve dvije godine stopa prijava bila viša nego u prethodnom razdoblju. Između kolovoza i listopada 2012. godine bilo je distribuirano Pismo zdravstvenim radnicima o ovom

pitanju, te je u razdoblju odmah nakon toga opažen pad stopa prijava. **U godinama nakon toga, opažen je porast stopa prijava, vraćajući se na otprilike iste vrijednosti kao na početku, ako se analizira prema datumu početka nuspojave...”**

Iako je incidencija ostala niska, broj slučajeva je ponovno narastao tijekom 2017/2018. godine. Kako su ti slučajevi potencijalno ozbiljni i često fatalni, smatra se da su nužne dodatne mjere minimizacije rizika kako bi se poboljšale informacije za propisivače i svijest bolesnika, osobito o primjeni brivudina u razdobljima između liječenja sa 5-FU: kao dodatne mjere minimizacije rizika predložene su izmjene informacija o lijeku kao i uvođenje Kartice s upozorenjima za bolesnika i Liste provjere za propisivača. Dodatno, potrebno je distribuirati Pismo zdravstvenim radnicima kako bi se informirali propisivači.

CMDh je suglasan sa znanstvenim zaključcima koje je donio PRAC.

Razlozi za izmjenu uvjeta odobrenja za stavljanje lijeka u promet

Na temelju znanstvenih zaključaka za brivudin, CMDh smatra da je omjer koristi i rizika lijeka(ova) koji sadrži(e) brivudin nepromijenjen, uz predložene izmjene informacija o lijeku i izmjene uvjeta odobrenja za stavljanje lijeka u promet.

Stajalište je CMDh-a da je potrebna izmjena odobrenja za stavljanje lijeka u promet za lijekove u sklopu ove jedinstvene ocjene PSUR-a. CMDh je preporučio da države članice i podnositelji zahtjeva/nositelji odobrenja za stavljanje lijeka u promet na koje se to odnosi, uzmu u obzir ovo stajalište CMDh-a za dodatne lijekove koji sadrže brivudin trenutno odobrene u EU-u ili koji će biti predmetom budućeg postupka odobravanja u EU-u.

Prilog II.

Izmjene informacija o lijeku nacionalno odobrenog(ih) lijeka(ova)

Izmjene koje treba unijeti u odgovarajuće dijelove informacija o lijeku (novi tekst i tekst koji je do sada bio podcrtan su podcrtani, podebljan tekst je **podebljan**, uokvireni tekst je uokviren, za tekst koji treba biti podcrtan je to navedeno u [uglatim zagradama] u nastavku teksta, što treba biti obrisano nakon podcrtavanja, crvena slova su napisana **crvenim slovima**, obrisani tekst je ~~precrtan~~)

Sažetak opisa svojstava lijeka

4.3 Kontraindikacije

Kemoterapija fluoropirimidinima zbog karcinoma [cijeli naslov treba biti podcrtan]

~~Brivuzost~~Brivudin se ne smije primijeniti je kontraindiciran kodu slučaju preosjetljivosti na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1

Bolesnici koji primaju kemoterapiju zbog karcinoma bolesnika

~~Primjena je kontraindicirana kod bolesnika koji su nedavno primili ili trenutačno primaju ili su planirani za primanje (u iduća 4 tjedna) na kemoterapiji~~kemoterapije zbog karcinoma, posebice ako se liječe lijekovima koji sadrže 5-fluorouracilom (5-FU), uključujući i njegove oblike za topikalnu primjenu, njegove predlijeke (npr. kapecitabin, ~~floksuridin~~, tegafur) i lijekove koji sadrže kombinacije tih djelatnih tvari ili druge 5-fluoropirimidine (vidjeti također dijelove 4.3. Imunokompromitirani bolesnici, 4.4., 4.5. i 4.58.).

~~Bolesnici na antifungalnoj terapiji~~Antifungalna terapija flucitozinom [cijeli naslov treba biti podcrtan]

~~Primjena Brivuzosta~~Brivudin je kontraindiciranakontraindiciran kod bolesnika ~~na koji su nedavno primili ili trenutačno primaju antifungalnu terapiju~~antifungalnoj terapiji flucitozinom jer je to predlijeke 5-fluorouracila (5-FU) (vidjeti također dijelove 4.4., 4.5. i 4.8.).

Interakcija između brivudina i fluoropirimidina (npr. kapecitabina, 5-FU, itd.) je potencijalno fatalna (vidjeti dijelove 4.4., 4.5. i 4.8.).

Imunokompromitirani bolesnici

~~Primjena Brivuzosta je kontraindicirana~~Brivudin je kontraindiciran kod imunokompromitiranih bolesnika, kao što su bolesnici koji su nedavno primili ili trenutačno primaju kemoterapiju zbog karcinoma ili bolesnici na imunosupresivnu terapijuimunosupresivnoj terapiji.

Djeca

~~Budući da nije ustanovljena sigurnost i djelotvornost Brivuzosta~~brivudina u djece i adolescenata u dobi od 0 do 18 godina, njegova primjena u ovoj dobnoj skupini je kontraindicirana nije ustanovljena u djece stoga njegova primjena nije indicirana.

Preosjetljivost [podcrtati]

Brivudin Brivuzost se ne smije primijeniti u slučaju preosjetljivosti na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.

Trudnoća i dojenje

Brivudin Brivuzost je kontraindiciran u trudnoći ili kod dojilja (vidjeti također dio 4.6.).

4.4. Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Brivuzost **Brivudin se ne smije primijeniti kod bolesnika** koji su nedavno primili ili trenutačno primaju ili su planirani za primanje (u iduća 4 tjedna) kemoterapije zbog karcinoma #lijekovima koji sadrže 5-fluorouracil (5-FU), uključujući i njegove oblike za topikalnu primjenu-#, njegove predlijeke (npr. kapecitabin, ~~fleksuridin~~, tegafur-) #i lijekove koji sadrže kombinacije tih djelatnih tvari i-ili druge 5-fluoropirimidine (npr. vidjeti također dijelove 4.3., 4.5. i 4.8.).

Brivudin se ne smije primjenjivati kod bolesnika koji su nedavno primili ili trenutačno primaju antifungalnu terapiju flucitozinom- ne smiju se davati istodobno, te mora proći razdoblje od minimalno 4 (predlijeke 5-fluorouracila).

Interakcija između brivudina i fluoropirimidina (npr. kapecitabina, 5-FU, tegafura, flucitozina, itd.) je potencijalno fatalna. Prijavljeni su fatalni slučajevi zbog ove interakcije lijekova. Mora proći razdoblje od najmanje 4-tjedna razdoblje prije započinjanja čekanja između kraja liječenja 5-brivudinom i početka liječenja fluoropirimidinima (npr. kapecitabin, 5-FU, tegafur, flucitozin, itd.) (vidjeti dijelove 4.3., 4.5. i 4.8.).

U slučaju slučajne primjene brivudina u bolesnika koji su nedavno primili ili trenutačno primaju fluoropirimidine, mora se prekinuti primjena svih lijekova i moraju se poduzeti učinkovite mjere za smanjenje toksičnosti fluoropirimidinskih lijekova: trenutačna hospitalizacija i poduzimanje svih mjera za sprječavanje sistemskih infekcija i dehidracije. Potrebno je čim prije moguće kontaktirati specijalne centre za trovanja (ako postoje) kako bi se poduzele adekvatne mjere protiv fluoropirimidinske toksičnosti (vidjeti dijelove 4.3., 4.5. i 4.8.). Kao dodatna mjera opreza, potrebno je pratiti aktivnost DPD enzima prije započinjanja liječenja s 5-fluoropirimidinskim lijekovima kod bolesnika koji su nedavno primili Brivuzost (vidjeti također dijelove 4.5. i 4.8.).

Brivuzost Brivudin se ne smije primjenjivati ako su kožne manifestacije već potpuno razvijene.

Brivuzost Brivudin se mora primjenjivati s oprezom u bolesnika s kroničnim bolestima jetre kao što je hepatitis. Postmarketinški podaci upućuju na to da liječenje dulje od preporučenih 7 dana povećava rizik od nastanka hepatitisa (vidjeti također dio 4.8.).

Budući da je laktoza jedna od pomoćnih tvari, bolesnici s rijetkim nasljednim poremećajima nepodnošenja galaktoze, nedostatkom laktaze ili malapsorpcijom glukoze i galaktoze ne bi trebali uzimati ovaj lijek.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Kontraindicirana je istodobna primjena s 5-fluorouracilom (uključujući i njegove oblike za topikalnu primjenu

Opisana je klinički značajna interakcija (potencijalno fatalna) između brivudina i predlijevakova, fluoropirimidina (npr. kapecitabin, 5-FU, floksuridin, tegafur) ili s drugim 5-fluoropirimidinima kao što je flucitozin, itd.) (vidjeti također dijelove 4.3., 4.4. i 4.8.). Ova interakcija, koja dovodi do povećane toksičnosti fluoropirimidina, potencijalno je fatalna.

Brivudin, preko svog glavnog metabolita bromovinil uracila (BVU), uzrokuje ireverzibilnu inhibiciju dihidropirimidin dehidrogenaze (DPD), enzima koji regulira metabolizam oba prirodna nukleozida (npr. timidina) i lijekova na bazi pirimidina (fluoropirimidini) kao što je kapecitabin ili 5-fluorouracil (5-FU). Kao posljedica inhibicije enzima, dolazi do prekomjerne izloženosti i pojačane toksičnosti 5-FU fluoropirimidina.

Klinički podaci su pokazali da u zdravih odraslih osoba koje primaju terapijske doze Brivuzestabrivudina (125 mg jednom dnevno tijekom 7 dana), dolazi do potpunog funkcionalnog povrata aktivnosti DPD enzima nakon 18 dana od primjene zadnje doze.

U svakom slučaju, Brivuzestabrivudin se ne smije primijeniti kod bolesnika koji su nedavno primili ili trenutačno primaju ili su planirani za primanje (u iduća 4 tjedna) kemoterapije zbog karcinoma i lijekovima koji sadrže 5-fluorouracil ili drugi 5-fluoropirimidini kao što su (5-FU) uključujući i njegove oblike za topikalnu primjenu, njegove predlijevakove (npr. kapecitabin, floksuridin i tegafur) (ili lijekove koji sadržavaju kombinaciju tih djelatnih tvari ili flucitozin druge fluoropirimidine (vidjeti također dijelove 4.3., 4.4. i 4.8.).

BrivudinBrivuzest se ne smije istodobno primjenjivati, i kod bolesnika koji su nedavno primili ili trenutačno primaju antifungalnu terapiju flucitozinom (predlijevak 5-fluorouracila).

Mora proći razdoblje od najmanje 4 tjedna prije između kraja liječenja brivudinom i započinjanja liječenja kapecitabinom ili drugim 5-fluoropirimidinskim lijekovima uključujući flucitozin. Kao dodatna mjera opreza, potrebno je pratiti aktivnost DPD enzima prije započinjanja liječenja s 5-fluoropirimidinskim lijekovima kod bolesnika koji su nedavno primili Brivuzest.

U slučaju nenamjerne primjene 5-FU i srodnih lijekova u bolesnika liječenih Brivuzestom, brivudina kod bolesnika koji su nedavno primili ili trenutačno primaju fluoropirimidine, mora se obustaviti primjena svih lijekova a oba lijeka te se moraju poduzeti agresivne učinkovite mjere za smanjenje toksičnosti 5-FU fluoropirimidinskih lijekova: trenutačna hospitalizacija. Preporučuje se hitna hospitalizacija i poduzimanje svih mjera za sprječavanje sistemskih infekcija i dehidracije. Potrebno je čim prije moguće kontaktirati specijalne centre za trovanja (ako postoje) kako bi se poduzele adekvatne mjere protiv fluoropirimidinske toksičnosti (vidjeti dijelove 4.3., 4.4. i 4.8.). Znakovi toksičnosti 5-FU fluoropirimidinskim lijekovima uključuju mučninu, povraćanje, proljev, i u teškim slučajevima stomatitis, mukozitis, toksičnu epidermalnu nekrolizu, neutropeniju i depresiju koštane srži.

...

4.8 Nuspojave

...

Opis odabranih nuspojava

Brivudin može stupati u interakciju s kemoterapijskim lijekovima iz skupine 5-fluoropirimidina. Ta interakcija, koja dovodi do povećane toksičnosti fluoropirimidina, potencijalno je fatalna (vidjeti također dijelove 4.3., 4.4. i 4.5.).

Znakovi ~~5-FU~~ **toksičnosti fluoropirimidinskih lijekova** uključuju mučninu, povraćanje, proljev, i u teškim slučajevima stomatitis, mukozitis, toksičnu epidermalnu nekrolizu, neutropeniju i depresiju koštane srži (vidjeti i ~~dio~~ dijelove 4.3., 4.4. i 4.5.).

Uputa o lijeku

<Zaštićeno ime>

Brivudin

NEMOJTE UZIMATI <Zaštićeno ime> (BRIVUDIN) AKO STE nedavno primili ili trenutačno primате ili ste planirani za primanje (u iduća 4 tjedna) određenih lijekova za liječenje raka (kemoterapije). **NEMOJTE UZIMATI <Zaštićeno ime> AKO IMATE GLJIVIČNU INFEKCIJU** i nedavno ste primali ili trenutačno primате određene lijekove za liječenje gljivičnih infekcija s flucitozinom (vidjeti dio 2, uključujući crvenu kućicu). **INTERAKCIJA** između <Zaštićeno ime> (brivudin) i određenih lijekova protiv raka ili flucitozina **MOŽE BITI FATALNA.**

...

2. Što morate znati prije nego počnete uzimati ~~Brivuzost~~ <Zaštićeno ime>

~~Nemojte~~ **NEMOJTE uzimati ~~Brivuzost~~ <Zaštićeno ime>:**

- ▶ ako ste nedavno primili ili ako trenutačno primате ili ste planirani za primanje (u iduća 4 tjedna) određene kemoterapije za liječenje raka (npr. kapecitabin, 5-fluorouracil (5-FU), tegafur, itd.) (vidjeti crvenu kućicu i dio „Drugi lijekovi i <Zaštićeno ime>“)
- ▶ ako imate gljivičnu infekciju i nedavno ste primali ili trenutačno primате lijekove za liječenje gljivičnih infekcija s flucitozinom (vidjeti crvenu kućicu i dio „Drugi lijekovi i <Zaštićeno ime>“)
- ▶ ako ste alergični (preosjetljivi) na djelatnu tvar brivudin
- ▶ ako ste alergični (preosjetljivi) na bilo koji drugi sastojak <Zaštićeno ime> ~~Brivuzosta~~ (naveden u dijelu 6.)
- ▶ ako ste trudni ili dojite
- ▶ ako ste mlađi od 18 godina.

Posebice, NE SMIJETE NEMOJTE „NE SMIJETE NEMOJTE“ treba biti podcrtano] uzimati ~~Brivuzost~~ <Zaštićeno ime>:

- ▶ **ako ste nedavno primili ili trenutačno primате lijekove za liječenje ili ste planirani za primanje (u iduća 4 tjedna) određene {kemoterapije} za liječenje raka; (posebice ako se liječite: 5-fluorouracilom (također zvan 5-FU, djelatna tvar koja pripada skupini nazvanoj 5-kapecitabin, 5-fluorouracil (5-FU) ili drugi fluoropirimidini) preko usta ili putem injekcije ili lokalno kremama, mastima, kapima za oči ili drugim oblicima lijekova koji se primjenjuju izvana) a koji sadrže 5-fluorouracil**
—djelatnim tvarima koje se
- ▶ **ako imate gljivičnu infekciju i nedavno ste primali ili trenutačno primате lijek za liječenje gljivične infekcije s flucitozinom**
- ▶ **ako ste nedavno uzeli ili trenutačno u tijelu pretvaraju u 5-fluorouracil kao što su:**

~~—kapecitabin~~

~~—floksuridin~~

~~—tegafur~~

~~bitu koju drugu djelatnu tvar s 5-uzimate ili ste planirani za uzimanje (u iduća 4 tjedna) lijeka protiv bradavica koji sadrži fluoropirimidinsku skupinu (5-fluorouracil ili drugi)~~

~~• kombinacijama nekih od gore navedenih djelatnih tvari~~

► ako je Vaš imunološki sustav (tj. obrana Vašeg tijela protiv infekcija) teško oštećen; na primjer, ako ~~se liječite~~ ste nedavno primali ili trenutačnoimate:

• lijekove protiv raka (kemoterapiju), ili

• ~~imunosupresivnim lijekovima~~ imunosupresivne lijekove (tj. ~~lijekovima~~ lijekove koji potiskuju ili umanjuju funkciju imunološkog sustava)

~~► ako se liječite od gljivične infekcije lijekom koji sadrži flucitozin~~

~~► ako koristite lijek protiv bradavica koji sadrži djelatnu tvar iz skupine 5-fluoropirimidina~~



► **Osobito:**

• NE SMIJETE uzimati <Zaštićeno ime> istodobno s fluoropirimidinima (npr. kapecitabin, 5-FU, tegafur, flucitozin) (uključujući i tijekom razdoblja bez liječenja kada ne uzimate tablete kapecitabina ili neimate infuzije 5-FU ili drugih oblika fluoropirimidina ili ste nedavno primili takve lijekove)

• Ako ste uzeli <Zaštićeno ime> morate pričekati najmanje 4 tjedna nakon kraja primjene <Zaštićeno ime> prije nego što počnete uzimati kapecitabin ili 5-FU ili druge fluoropirimidine. Vidjeti i dio „Nemojte uzimati <Zaštićeno ime> (brivudin)“.

Upozorenja i mjere opreza

Nemojte uzimati <Zaštićeno ime> i obratite se Vašem liječniku ili ljekarniku: ~~prije nego~~ uzmete Brivuzost

~~Nemojte uzimati Brivuzost s drugim lijekovima koji sadrže 5-FU~~ • ako ste nedavno primili ili trenutačnoimate ili ste planirani za primanje (u iduća 4 tjedna) kemoterapije zbog karcinoma (preko usta ili putem injekcije ili lokalno, kremama, mastima, kapima za oči ili drugim oblicima 5-fluoropirimidina) lijekova koji se primjenjuju izvana)

• ako imate gljivičnu infekciju i nedavno ste primili ili trenutačnoimate lijekove za liječenje gljivične infekcije s flucitozinom (vidjeti dijelove „~~Nemojte NEMOJTE~~ [„NEMOJTE“ treba podcrtati] uzeti <Zaštićeno ime> Brivuzost“, crvenu kućicu, i „Drugi lijekovi i <Zaštićeno ime> Brivuzost“).

Nemojte uzimati <Zaštićeno ime> Brivuzost ako Vam se **osip na koži** već u potpunosti razvio (početak stvaranja krasti). Ako niste sigurni, obratite se svojem liječniku.

Zatražite savjet od svog liječnika prije nego uzmete <Zaštićeno ime> Brivuzost ako bolujete od **kroničnih bolesti jetre** (npr. kroničnog hepatitisa).

Ne smijete uzimati <Zaštićeno ime> Brivuzost dulje od 7 dana, jer produljenje liječenja iznad preporučenih 7 dana povećava rizik od razvoja hepatitisa (vidjeti i dio 4).

Djeca i adolescenti

Nemojte davati <Zaštićeno ime> Brivuzost djeci i adolescentima u dobi od 0 do 18 godina, jer sigurnost i djelotvornost u ovoj dobnoj skupini nije ispitivana.

Drugi lijekovi i <Zaštićeno ime> Brivuzost

Prije početka liječenja s <Zaštićeno ime>, obavijestite svog liječnika ili ljekarnika ako uzimate, nedavno ste uzeli ili biste mogli uzeti bilo koje druge lijekove, uključujući i one koje ste dobili bez recepta. To je izuzetno važno, jer <Zaštićeno ime> može pojačati toksičan učinak drugih lijekova.

VAŽNA NAPOMENA:

Posebno upozorenje za bolesnike koji se liječe lijekovima na koji sadrže 5-fluorouracil ili druge 5-fluoropirimidine kemoterapiji protiv raka ili s gljivičnim infekcijama (vidjeti i crvenu kućicu gore):

<Zaštićeno ime> Brivuzost se ne smije uzimati zajedno s bilo kojim lijekom za kemoterapiju protiv raka koji su nedavno primili ili trenutačno primaju ili su planirani za primanje (u iduća 4 tjedna) određene kemoterapije protiv raka. Koji sadrži neku od sljedećih djelatnih tvari, budući da se štetni učinci tih lijekova (fluoropirimidini) mogu se izrazito pojačati i mogu biti fatalni.

- ▶ 5-fluorouracil (5-FU), uključujući oblike koji se primjenjuju lokalno
- ▶ kapecitabin
- ▶ floksuridin
- ▶ tegafur
- ▶ drugi 5-fluoropirimidini
- ▶ kombinacije neke od gore navedenih djelatnih tvari s drugim djelatnim tvarima.

Nemojte uzimati <Zaštićeno ime> Brivuzost se ne smije uzimati zajedno s lijekovima koji sadrže djelatnu tvar flucitozin, koja se koristi za liječenje gljivičnih infekcija.

Nemojte uzimati <Zaštićeno ime> Brivuzost i odmah se obratite svom liječniku ako ste:

- ▶ nedavno primili ili trenutačno primате ili ćete primiti (u iduća 4 tjedna) terapiju s nekom od gore navedenih lijekova
- ▶ nedavno primili ili trenutačno primате terapiju lijekom za liječenje gljivičnih infekcija s flucitozinom
- ▶ ćete biti liječeni s nekim od gore navedenih lijekova u roku od 4 tjedna nakon završetka liječenja Brivuzostom.

Ako ste slučajno uzeli <Zaštićeno ime> Brivuzost i neki od gore navedenih lijekova:

- ▶ prestanite uzimati oba lijeka
- ▶ odmah se obratite liječniku

Možda ćete morati biti primljeni u bolnicu na liječenje ▶ odmah otiđite u bolnicu na liječenje. (Zaštitite se od sistemskih infekcija i dehidracije).

Simptomi i znakovi toksičnosti 5-fluorouracila (i drugih fluoropirimidina) koji nastaju zbog gore navedenih interakcija uključuju:

► mučnina; proljev; upala usta i/ili sluznice usne šupljine; opći zamor, pojačana osjetljivost za infekcije, umor (smanjen broj bijelih krvnih stanica i smanjena funkcija koštane srži); crveni osip u razini kože svuda po tijelu, dok koža postaje bolna na dodir, a zatim nastaju veliki mjehuri što dovodi do stvaranja velikih područja oljuštene kože (toksična epidermalna nekroliza) (vidjeti i dio 4).

Iskustvo nakon stavljanja lijeka u promet upućuje na moguću interakciju brivudina s dopaminergičnim lijekovima protiv Parkinsonove bolesti koji mogu pospješiti nastajanje koreje (abnormalni, nevoljni pokreti slični plesu, osobito ruku, nogu i lica).

...

Označivanje vanjskog pakiranja

7. DRUGO(a) POSEBNO(a) UPOZORENJE(a), AKO JE POTREBNO

Prednja strana:

 **UPOZORENJE: VAŽNA NAPOMENA: INTERAKCIJA između <Zaštićeno ime> i određenih lijekova za liječenje raka ili lijekova za liječenje gljivičnih infekcija MOŽE BITI FATALNA. <Zaštićeno ime> NE SMIJU UZIMATI** [„NE SMIJU UZIMATI” treba podcrtati] bolesnici ~~na~~ koji su nedavno primali ili trenutačno primaju ili su planirani za primanje (u iduća 4 tjedna) određene kemoterapije protiv raka. **<Zaštićeno ime> NE SMIJU UZIMATI** [„NE SMIJU UZIMATI” treba podcrtati] bolesnici koji su nedavno primali ili trenutačno primaju terapiju za liječenje gljivičnih infekcija s flucitozinom.

Molimo pročitati stražnju stranu pakiranja.

Stražnja strana:

 **UPOZORENJE: VAŽNA NAPOMENA: INTERAKCIJA između <Zaštićeno ime> i određenih lijekova za liječenje raka ili lijekova za liječenje gljivičnih infekcija MOŽE BITI FATALNA. NE SMIJETE UZIMATI** [„NE SMIJETE UZIMATI” treba biti podcrtano] ~~Brivuzost~~ **<Zaštićeno ime>** ako ste nedavno primali ili trenutačno primate ili ste planirani za primanje (u iduća 4 tjedna) određene kemoterapije protiv raka. **NE SMIJETE UZIMATI** [„NE SMIJETE UZIMATI” treba biti podcrtano] **<Zaštićeno ime>** ako ste nedavno primali ili trenutačno primate terapiju za liječenje gljivičnih infekcija s flucitozinom.

Pozorno pročitajte posebna upozorenja u dijelu „Što morate znati prije nego počnete uzimati ~~Brivuzost~~ <Zaštićeno ime>” i obavijestite svog liječnika.

...

15. UPUTE ZA UPORABU

Popuniti nacionalno

Otvoriti ovdje

...

Kartica s upozorenjima za bolesnika

IZVUCITE

<Zaštićeno ime> (brivudin) Kartica s upozorenjima za bolesnika

Nosite sa sobom ovu karticu sve do 4 tjedna nakon završetka liječenja

Ova kartica sadrži važne sigurnosne informacije koje trebate znati prije nego uzmete <Zaštićeno ime> i/ili tijekom liječenja s <Zaštićeno ime>.

Pokažite ovu karticu svakom liječniku kojeg ste posjetili i ljekarniku prije nego Vam izda bilo koji drugi lijek.



VAŽNA NAPOMENA: INTERAKCIJA između <Zaštićeno ime> (brivudin) i određenih lijekova za kemoterapiju (npr. kapecitabin, 5-fluorouracil, tegafur, itd.) ili lijekova za liječenje gljivičnih infekcija koji sadrže flucitozin MOŽE BITI FATALNA.

<Zaštićeno ime> NE SMIJU UZIMATI bolesnici koji su nedavno primali ili trenutačno primaju ili su planirani za primanje (u iduća 4 tjedna) kemoterapije protiv raka (npr. kapecitabin, 5-fluorouracil, tegafur, itd.) ili bolesnici s gljivičnim infekcijama koji su nedavno primali ili trenutačno primaju terapiju za liječenje gljivičnih infekcija s flucitozinom.

Prije liječenja <Zaštićeno ime>

Prije nego uzmete <Zaštićeno ime> obratite se svom liječniku ako:

- ste nedavno primali ili trenutačnoimate ili ste planirani za primanje (u iduća 4 tjedna) kemoterapije protiv raka (osobito kapecitabin, fluorouracil (5-FU) ili drugi fluoropirimidini)
- imate gljivičnu infekciju i nedavno ste primali ili trenutačnoimate terapiju za liječenje gljivične infekcije koja sadrži flucitozin

Tijekom i nakon liječenja <Zaštićeno ime> (brivudin)

• Obavijestite svog liječnika da uzimate ili ste uzimali brivudin tijekom posljednja četiri tjedna u slučaju da trebate primiti kemoterapiju (preko usta, putem injekcije ili lokalno kremama, mastima, kapima za oči ili drugim oblicima lijekova koji se primjenjuju izvana) ili terapiju za liječenje gljivičnih infekcija s flucitozinom.

• Nazovite svojeg liječnika ako osjećate omaglicu ili mučninu, ako povraćate ili osjetite bilo koji neočekivani simptom nakon početka primjene <Zaštićeno ime>.

Otiđite odmah u bolnicu na liječenje ako imate mučninu; proljev; upalu usta i/ili sluznice usne šupljine; opći zamor, pojačanu osjetljivost na infekcije, umor; crveni osip u razini kože svuda po tijelu dok koža postaje bolna na dodir, a zatim nastaju veliki mjehuri što dovodi do stvaranja velikih područja oljuštene kože.

Zaštitite se od sistemskih infekcija i dehidracije.

Liječenje brivudinom:

Početak.....

Kraj.....

Razdoblje čekanja nakon uzimanja <Zaštićeno ime>:

<Zaštićeno ime>	Tjedan 1	Tjedan 2	Tjedan 3	Tjedan 4
Moguća fatalna toksičnost fluoropirimidina				

Vidjeti <Zaštićeno ime> uputu o lijeku za više informacija.

• ako ste nedavno uzimali ili trenutačno uzimate ili ste planirani za dobivanje lijeka protiv bradavica koji sadrži fluoropirimidinsku skupinu lijekova (5-fluorouracil ili drugi)

• ako je Vaš imunološki sustav (tj. obrana Vašeg tijela protiv infekcija) teško oštećen; na primjer, ako ste nedavno primali ili trenutačno primate: o lijekove protiv raka (kemoterapiju), ili o imunosupresivne lijekove (tj. lijekove koji potiskuju ili umanjuju funkciju imunološkog sustava)

Prilikom svake posjete zdravstvenom radniku svakako sa sobom uvijek imajte popis svih Vaših drugih lijekova.

Ime bolesnika.....

Ime liječnika.....

Telefonski broj liječnika.....

Uvjeti odobrenja za stavljanje lijeka u promet za nacionalno odobrene lijekove:

U skladu s člankom 21a Direktive 2001/83/EK potrebno je ispuniti sljedeće uvjete:

Dodatne mjere minimizacije rizika

Kartica s upozorenjima za bolesnika (dio označivanja)

Kartica s upozorenjima za bolesnika treba sadržavati ključne informacije o potencijalnoj, po život opasnoj interakciji sa 5-FU i savjetovati da se kartica nosi prilikom svake posjete bilo kojem liječniku (uključujući i dermatologe) i da se Kartica s upozorenjima za bolesnika pokaže ljekarniku prije izdavanja bilo kojeg drugog lijeka, najmanje tijekom 4 tjedna nakon završetka liječenja brivudinom.

Pismo zdravstvenim radnicima (vidjeti dogovorenu englesku verziju u prilogu i plan komunikacije)

Lista provjere za liječnika koji propisuje lijek

Lista provjere za liječnika koji propisuje lijek treba uključivati sljedeće ključne elemente:

Važan rizik: Moguća fatalna toksičnost fluoropirimidina (npr. 5-fluorouracila, kapecitabina, tegafura, flucitozina) ako je primijenjen nedavno ili istodobno s brivudinom ili unutar 4 tjedna nakon kraja liječenja brivudinom.

Razdoblje čekanja nakon primjene brivudina:

I--primjena brivudina--I I--Tjedan 1 --I I --Tjedan 2 --I I --Tjedan 3 --I I --Tjedan 4 --I

I -----Moguća fatalna toksičnost fluoropirimidina-----I

Zbog gore navedenog razloga molimo Vas da ispunite sljedeću listu provjere kako biste bili sigurni da je Vaš bolesnik pogodan za primanje brivudina:

Propišite brivudin samo ako ste na sva sljedeća pitanja odgovorili „Ne“:

	Da	Ne
Da li se bolesnik liječi ili se nedavno liječio kemoterapijom zbog karcinoma?		
Da li je bolesnik u razdoblju čekanja između ciklusa kemoterapije?		
Da li je planirano liječenje fluoropirimidinima?		
Da li je bolesnik nedavno bio liječen antifungalnim lijekovima s flucitozinom?		
Da li je bolesniku nedavno dijagnosticirana sistemska gljivična infekcija i započeto je liječenje flucitozinom?		
Da li je bolesnik imunokompromitiran?		

Kartica s upozorenjima za bolesnika koja sadrži važne informacije za bolesnika i zdravstvene radnike o ovoj potencijalno fatalnoj interakciji umetnuta je u pakiranje. Savjetujte Vašeg bolesnika da on/ona treba nositi Karticu s upozorenjima za bolesnika prilikom svake posjete bilo kojem liječniku (uključujući i dermatologe) i da treba pokazati Karticu s upozorenjima za bolesnika ljekarniku prije izdavanja bilo kojeg drugog lijeka, najmanje tijekom 4 tjedna nakon završetka liječenja brivudinom.

Prilog III.

Raspored provedbe ovog stajališta

Raspored provedbe ovog stajališta

Usvajanje stajališta CMDh-a:	Sastanak CMDh-a u ožujku 2020. godine
Dostava prijevoda priloga stajalištu nadležnim nacionalnim tijelima:	10/05/2020
Provedba stajališta u državama članicama (nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet predaje izmjeni):	09/07/2020