

I. melléklet

**Tudományos következtetések és a forgalomba hozatali engedély(ek)
feltételeit érintő módosítások indoklása**

Tudományos következtetések

Figyelembe véve a Farmakovigilancia Kockázatértékelő Bizottságnak (PRAC) a brivudinra vonatkozó időszakos gyógyszerbiztonsági jelentés(ek)e)t (PSUR) értékelő jelentését, a tudományos következtetések az alábbiak:

Fontos beazonosított kockázatok: Az 5-FPir alkalmazása brivudinnal egyidejűleg vagy a brivudin-kezelés végétől számított 4 héten belül

A brivudin visszafordíthatatlanul gátolja a dihidropirimidin-dehidrogenázt (DPD), amely egy olyan enzim, amely mind a természetes nukleozidok (pl. timidin), mind a pirimidin-alapú gyógyszerek – amilyen például az 5-FU – katabolizmusát szabályozza, a fő metabolitja, a brómvinil-uracil (BVU) útján. Az enzim gátlásának következményeként fokozott fluoropirimidin-expozíció és -toxicitás alakul ki. A brivudin és a fluoropirimidinek interakciója potenciálisan fatális kimenetelű.

„Össességében (2019. július 5-ig) 243 gyógyszer mellékhatás-esetet (ADR) azonosítottak be (amelyből 242 súlyos), 52 egyedi gyógyszerbiztonsági jelentésből (amelyből 51 súlyos). A brivudin és a gyógyszer mellékhatás közötti oki összefüggést 173 ADR esetében értékelték lehetségesnek, 57 ADR esetében valószínűnek, 3 ADR esetében nem valószínűnek, 1 ADR esetében kapcsolódónak. 8 ADR esetében az oki összefüggést nem lehetett megítélni.

Össességében az adatgyűjtés lezárási időpontjáig (2019.07.05.) az ilyen súlyos egyedi gyógyszerbiztonsági jelentések (ICSRs) jelentési gyakorisága 0,88 ICSR/egymillió meghatározott napi adag (Defined Daily Dose, DDD) (51 ICSR/58,1 millió DDD).

A 16.4.2. táblázat bemutatja a fent említett esetek jelentési gyakoriságának tendenciáját időszakonként, olyan elemzéssel, amely mind az ICSR kézhezvételi dátumát, mind a mellékhatás kialakulásának dátumát figyelembe veszi, hogy jobban meg lehessen határozni a gyakoriság tendenciáját a forgalomba hozatali engedély jogosultja felé bemutatott jelentés késése okozta torzulás nélkül.

16.4.2. táblázat Időszakonkénti jelentési gyakoriság (esetek száma/1.000.000 beteg)

	Első forgalomba hozatal -	2011. júl. 01. -	2012. júl. 01. -	2013. júl. 01. -	2014. júl. 01. -	2015. júl. 01. -	2016. júl. 01. -	2017. júl. 01. -	2018. júl. 01. -
	2011. jún. 30.	2012. jún. 30.	2013. jún. 30.	2014. jún. 30.	2015. jún. 30.	2016. jún. 30.	2017. jún. 30.	2018. jún. 30.	2019. júl. 05.
Jelentésgyakoriság a kézhezvétel dátuma szerint	5,94	7,57	13,58	0,00	1,73	3,31	1,59	13,44	10,32
Jelentési gyakoriság a mellékhatás kialakulásának dátuma szerint	6,51	9,46	9,70	0,00	5,18	4,97	6,36	8,96	4,42

A forgalomba hozataltól 2011. június 30-ig terjedő időszakban 1 millió betegre 6 esetet gyűjtöttek össze. Külön értékelve a nyolc éves PSUR-időszakot, megfigyelhető, hogy az első két évben a

megfigyelt jelentési gyakoriság magasabb volt, mint a korábbi időszakban. 2012 augusztusa és októbere között ezzel a témával kapcsolatban kiadtak egy DHPC-t, és a közvetlenül ezt követő időszakban a jelentési gyakoriság csökkenését figyelték meg. **A következő években a jelentési gyakoriság növekedése figyelhető meg, visszatérve az alapértékekhez, a kezdeti dátum szerinti vizsgálat esetén.”**

Bár az incidencia alacsony marad, az esetek száma ismét nőtt 2017/2018-ban. Mivel ezek az esetek potenciálisan súlyosak és gyakran halálosak, kockázatminimalizálásra irányuló további intézkedések szükségesek a gyógyszer rendelő orvos tájékoztatásának és a beteg tudatosságának növelése érdekében, főként a brivudin alkalmazására tekintettel az 5-FU-kezelések közötti időszakban: a kísérőiratok frissítése, továbbá Betegkártya és a gyógyszer rendelő orvos számára egy ellenőrző lista bevezetése ajánlott, mint kockázatminimalizálásra irányuló további intézkedés. Továbbá egy DHPC terjesztése szükséges a gyógyszer rendelő orvosok megfelelő tájékoztatására.

A CMDh egyetért a PRAC tudományos következtetéseivel.

A forgalomba hozatali engedély(ek) feltételeit érintő módosítások indoklása

A brivudinra vonatkozó tudományos következtetések alapján a CMDh-nak az a véleménye, hogy a brivudint tartalmazó gyógyszer(ek) előny-kockázat profilja változatlan, feltéve, hogy a kísérőiratokat és a forgalomba hozatali engedély(ek) feltételeit a javasoltaknak megfelelően módosítják.

A CMDh állásfoglalása szerint az ezen PSUR-értékelés hatálya alá tartozó gyógyszerek forgalomba hozatali engedélyét/engedélyeit módosítani kell. Amennyiben vannak olyan további, brivudint tartalmazó gyógyszerek, amelyeket a közelmúltban engedélyeztek, illetve a jövőben engedélyezési eljárás tárgyát képezik az EU-ban, a CMDh javasolja, hogy az érintett tagállamok valamint a kérelmezők illetve a forgalombahozatali engedélyek jogosultjai vegyék figyelembe a CMDh álláspontját.

II. melléklet

A nemzeti szinten engedélyezett gyógyszer(ek) kísérőiratainak módosításai

A kísérőiratok vonatkozó pontjaiba bevezetendő módosítások (az új és jelenleg aláhúzott szöveg aláhúzva, a vastag betűvel kiemelt szöveg **vastag betűvel kiemelve**, a bekeretezett szöveg bekeretezve, az aláhúzendó szöveg leírása a szöveg után [szögletes zárójelben], amit az aláhúzás után törölni kell, a piros betűs szöveg **piros betűvel**, a törölt szöveg ~~áthúzva~~):

Alkalmazási előírás

4.3 Ellenjavallatok

Daganatos betegség esetén alkalmazott fluoropirimidin-alapú kemoterápia [a teljes címsor aláhúzendó]

~~A premovir brivudin nem adható ellenjavallt a készítmény hatóanyagával vagy a 6.1 pontban felsorolt bármely segédanyagával szembeni túlérzékenység esetén.~~

~~Rákbetegség alatt álló betegek~~

~~A használat ellenjavallt az olyan betegek esetében, akik nemrégiben kaptak vagy jelenleg kapnak vagy (a következő 4 hétben) kapni fognak daganatos betegség esetén alkalmazott kemoterápiás kezelést, alatt álló betegeknek, főként ha amely olyan gyógyszer alapú, amely 5-fluorouracilt (5-FU) tartalmaz, beleértve annak topikális készítményeit, prodrugjait (pl. kapecitabin, ~~flouxuridin~~, tegafur) és ezen hatóanyagokat vagy egyéb 5-fluoropirimidint tartalmazó kombinált készítményeit (lásd a 4.3 Immunhiányos betegek, 4.4, 4.5 és 4.58 pontokat is).~~

~~Gombaellenes kezelés alatt álló betegek~~Gombaellenes flucitozin-terápia [a teljes címsor aláhúzendó]

~~A Premovir használata brivudin ellenjavallt olyan betegek esetében, akik nemrég kaptak vagy jelenleg kapnak gombaellenes flucitozin-kezelést, alatt állnak, mert az az 5-fluorouracil (5-FU) prodrugja (lásd a 4.4, 4.5 és 4.8 pontokat is).~~

A brivudin és a fluoropirimidinek (pl. kapecitabin, 5-FU stb.) interakciója halálos kimenetelű lehet (lásd 4.4, 4.5 és 4.8 pontokat).

Immunkárosodott betegek

~~A Premovir használata brivudin alkalmazása ellenjavallt immunhiányos, azaz olyan betegek esetében, akik nemrég kaptak vagy jelenleg kapnak kemoterápiás kezelést, alatt állnak vagy, akik immunszuppresszív kezelés alatt állnak.~~

Gyermekek

~~A Premovir brivudin biztonságosságát és hatékonyságát gyermekeknek nem igazolták, ezért alkalmazása nem javallt.~~

Túlérzékenység [a teljes címsor aláhúzendó]

A brivudin nem adható a készítmény hatóanyagával vagy a 6.1 pontban felsorolt bármely segédanyagával szembeni túlérzékenység esetén.

Terhesség és szoptatás

A brivudin Premovir ellenjavallt terhesség alatt vagy szoptató anyák számára (lásd 4.6 pontot is).

4.4 Különleges figyelmeztetés és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések

A Premovir **brivudin nem adható olyan betegek esetében, akik nemrég kaptak vagy jelenleg kapnak vagy (a következő 4 hétben) fognak kapni daganatos betegség esetén alkalmazott kemoterápiás kezelést, és amely olyan gyógyszer alapú, amely 5-fluorouracilt (5-FU) tartalmaz, beleértve annak topikális készítményeit vagy, prodrugjait (pl. kapecitabin, floxuridin, tegafur) vagy és ezen hatóanyagokat és/vagy egyéb 5-fluoropirimidint tartalmazó kombinált készítményeit (pl. lásd a 4.3, 4.5 és 4.8 pontokat is).**

A brivudin nem adható olyan betegeknek, akiket nemrég vagy jelenleg gombaellenes flucitozinnal (az 5-fluorouracil egy prodrugja) kezelnek. } nem adható egyidejűleg, és minimum 4

A brivudin és a fluoropirimidinek (pl. kapecitabin, 5-FU, tegafur, flucitozin stb.) interakciója halálos kimenetelű lehet. Ezután az interakció után fatális kimenetelű eseteket jelentettek. Legalább 4 hetet hetes időszakot kell betartani kell várni a 5-brivudin-kezelés vége és a fluoropirimidin- (pl. kapecitabin, 5-FU, tegafur, flucitozin stb.) kezelés megkezdése között (lásd 4.3, 4.5 és 4.8 pontok).

Abban az esetben, ha véletlenül brivudint alkalmaznak olyan betegnél, aki nemrég kapott vagy jelenleg kap fluoropirimidineket, e gyógyszerek mindegyikének alkalmazását fel kell függeszteni, és hatékony intézkedéseket kell tenni a fluoropirimidin-toxicitás csökkentése érdekében: Azonnali kórházi ellátás szükséges, és minden intézkedést meg kell tenni a szisztémás infekció és a dehidratáció megelőzése érdekében. Amint lehet, forduljon speciális toxikológiai központhoz (ha rendelkezésre áll) a fluoropirimidin-toxicitás elleni megfelelő terápia biztosítása érdekében (lásd 4.3, 4.5 és 4.8 pontokat). További elővigyázatossággá válik a DPD-enzim hatását monitorálni kell az 5-fluoropirimidin alapú gyógyszeres kezelések megkezdése előtt, olyan betegek esetében, akik nemrégiben Premovirt kaptak (lásd 4.5 és 4.8 pontokat is).

Ne alkalmazza a Premovirt brivudint, ha a bőrmanifesztációk már teljes mértékben kialakultak. Súlyos krónikus májműködési zavar (például hepatitis) esetén a Premovirt brivudint óvatosan kell alkalmazni. A forgalomba hozatalt követő adatok azt jelzik, hogy a kezelésnek az ajánlott 7 napon túli meghosszabbítása növeli a hepatitisz kialakulásának kockázatát (lásd 4.8 pontot is).

Mivel a segédanyagok között laktóz szerepel, ritkán előforduló, örökletes galaktóz intoleranciában, teljes laktázhiányban vagy glükóz-galaktóz malabszorpcióban a készítmény nem alkalmazható.

4.5 Gyógyszerkölsönhatások és egyéb interakciók

Az 5-fluorouracillal történő egyidejű használat ellenjavallt (beleértve annak topikális készítményeit

Klinikailag jelentős (potenciálisan halálos) interakciót figyeltek meg a brivudinpremovir és a prodrugok fluoropirimidinek (pl. kapecitabin, 5-FU, floxuridin, tegafur) vagy egyéb 5-fluoropirimidin között, mint a flucitozin stb.) között (lásd a 4.3, 4.4 és 4.8 pontokat is). Ez az interakció, melynek következtében nő a fluoropirimidinek toxicitása, fatális kimenetelű lehet.

A brivudin – a fő metabolitján, a brómvinil-uracilon (BVU) keresztül - visszafordíthatatlanul gátolja a dihidropirimidin-dehidrogenázt (DPD), amely egy olyan enzim, amely mind a természetes nukleozidok (pl. timidin), mind a pirimidin alapú gyógyszerek (fluoropirimidinek), mint a kapecitabin vagy az 5-

fluorouracil (5-FU) metabolizmusát szabályozza. Az enzim gátlásának következményeként fokozott fluoropirimidin-expozíció és -toxicitás alakul ki.

Klinikailag bizonyított, hogy az egészséges felnőtteknél, akik Premovir-brivudin-kezelést kapnak (125 mg napi egyszer, 7 napon keresztül), a DPD enzim teljes mértékű funkcionális helyreállása az utolsó adag után 18 nappal észlelhető.

Mindenesetre a Premovir-A brivudin nem adható olyan betegeknek, akik nemrég kaptak vagy jelenleg kapnak vagy (a következő 4 hétben) fognak kapni daganatos betegség esetén alkalmazott kemoterápiás kezelést, és amely 5-fluorouracilt vagy egyéb 5-fluoropirimidinemet, mint a(5-FU) tartalmaz, beleértve annak topikális készítményeit, prodrugjait (pl. kapecitabin, floxuridin és tegafur) (vagyis ezen hatóanyagokat vagy flucitozint egyéb fluoropirimidint tartalmazó kombinált készítményeit (lásd a 4.3, 4.4 és 4.8 pontokat is).

A brivudinpremovir nem adható egyidejűleg és olyan betegeknek, akik nemrég kaptak vagy jelenleg kapnak gombaellenes flucitozint (az 5-fluorouracil egy prodrugja).

Legalább 4 hetes időszakot kell betartani ~~mielőtt a brivudin-kezelés vége és a kapecitabin- vagy egyéb 5-fluoropirimidin-kezelés megkezdése között, beleértve a flucitozint.~~ További elővigyázatossággal a DPD-enzim hatását monitorálni kell az 5-fluoropirimidin-alapú gyógyszeres kezelések megkezdése előtt olyan betegek esetében, akik nemrégiben Premovirt kaptak.

Ha Amennyiben véletlenül brivudint 5-FU t és kapcsolódó gyógyszereket alkalmazott Premovirral kezelt betegeknek, mindkét gyógyszert alkalmazott olyan betegnél, aki nemrég kapott vagy jelenleg kap fluoropirimidint, e gyógyszerek mindegyikének alkalmazását fel kell függeszteni, és agresszív/hatékony intézkedéseket kell tenni a 5-FUfluoropirimidin gyógyszerek okozta kell tenni a toxicitás csökkentése érdekében: Azonnali kórházi ápolás javasolt-kórházi felvétel szükséges és minden intézkedést meg kell tenni a szisztémás infekció és a dehidratáció megelőzése érdekében szükséges. Amint lehet, forduljon speciális toxikológiai központhoz (ha rendelkezésre áll), a fluoropirimidin-toxicitás elleni megfelelő fellépés érdekében a (lásd 4.3, 4.4 és 4.8 pontokat). A 5-FUfluoropirimidin-toxicitásra utaló jelek az émelygés, hányás, hasmenés és súlyos esetekben szájnyálkahártya-gyulladás, mucositis, toxicus epidermalis necrolysis, neutropenia és csontvelő-depresszió.

...

4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások

...

Kiemelt mellékhatások leírása

A brivudin kölcsönhatásba léphet a 5-fluoropirimidinek osztályába tartozó kemoterápiás szerekkel. Ez az interakció, amelynek következtében nő a fluoropirimidinek toxicitása, fatális kimenetelű lehet (lásd a 4.3, 4.4 és 4.5 pontokat).

A 5-FU**fluoropirimidin-toxicitására** utaló jelek az émelygés, hányás, hasmenés és súlyos esetekben szájnyálkahártya-gyulladás, mucositis, toxicus epidermalis necrolysis, neutropenia és csontvelő-depresszió (lásd a 4.3, 4.4 és 4.5 pontokat is).

Betegtájékoztató

<Gyógyszer neve>

Brivudin

NE SZEDJE A <gyógyszer neve>-t (BRIVUDIN)

HA daganatos betegség kezelésére alkalmazott kemoterápiás kezelést kapott nemrég vagy kap jelenleg, vagy (a következő 4 hétben) kapni fog. **NE SZEDJE A <gyógyszer neve>-t HA GOMBÁS FERTŐZÉSE VAN és nemrég vagy jelenleg flucitozin tartalmazó gombaellenes gyógyszert kap (lásd a 2. pontot, továbbá a piros kiemelést is).** A <gyógyszer neve> (brivudin) és bizonyos daganatellenes gyógyszerek vagy a flucitozin **INTERAKCIÓJA HALÁLHOZ VEZETHET.**

...

2. Tudnivalók a Premovir<gyógyszer neve> szedése előtt

neNE szedje a Premovirt<gyógyszer neve>-t:

- ▶ ha daganatos betegség kezelésére alkalmazott kemoterápiás kezelést (pl. kapecitabin, 5-fluorouracil [5-FU], tegafur stb.) kapott nemrég vagy kap jelenleg, vagy (a következő 4 hétben) kapni fog (lásd a piros kiemelést és az „Egyéb gyógyszerek és a <gyógyszer neve>” részt)
- ▶ ha gombás fertőzése van, és nemrég vagy jelenleg flucitozint tartalmazó gombaellenes gyógyszert alkalmaz (lásd a piros mezőt és az „Egyéb gyógyszerek és a <gyógyszer neve>” részt)
- ▶ ha allergiás (túlérzékeny) a brivudin hatóanyagra
- ▶ ha allergiás (túlérzékeny) a <gyógyszer neve>Premovir bármely összetevőjére (lásd 6. pont)
- ▶ ha terhes vagy szoptat
- ▶ ha 18 évnél fiatalabb.

Különösen ne-NE[a "NE" szót alá kell húzni] szedje a Premovirt<gyógyszer neve>-t:

▶ ha nemrég kapott vagy jelenleg kap, olyan gyógyszert, vagy (a következő 4 hét során) kapni fog daganatos betegség esetén alkalmazott (egyfajta kemoterápiát), (főként ha a következőkkel kezelik: 5-fluorouracil (5-FU néven is ismert hatóanyag, amely az 5-es csoportba tartozik) kapecitabin, 5-fluorouracil [5-FU] vagy egyéb fluoropirimidin) szájon át vagy injekcióban vagy helyileg, krém, kenőcs, szemcsepp vagy egyéb külsőleg alkalmazott gyógyszer formájában), amely 5-fluorouracilt tartalmaz.

~~olyan hatóanyagok, amelyek~~

▶ ha gombás fertőzése van, és flucitozint tartalmazó gombaellenes gyógyszert kapott nemrég vagy kap jelenleg.

▶ ha nemrég szedett vagy jelenleg a test 5-fluorouracilra alakít át, mint:

~~kapecitabin~~

~~floxuridin~~

~~tegafur~~

egyéb hatóanyagot az 5-szed vagy (a következő 4 hétben) szedni fog a fluoropirimidinok csoportjába tartozó, szemölcs elleni gyógyszert (5-fluorouracilt vagy egyebet).

~~• a fent említett hatóanyagok kombinációinak bármelyikét~~

► ha az immunrendszere (azaz a szervezet a fertőzésekkel szembeni védelme) súlyosan károsodott; például, ha jelenleg kap: nemrég kapott vagy jelenleg kap:

- daganatellenes gyógyszereket (kemoterápiát), vagy
- ~~immunszuppresszív~~ immunszuppresszív gyógyszereket (azaz olyan gyógyszereket, amelyek elnyomják vagy csökkentik az immunrendszere funkcióját)

► ~~ha jelenleg gombaellenes kezelést kap flucitozin tartalmú gyógyszerrel~~

► ~~ha jelenleg az 5-fluoropirimidin csoportba tartozó hatóanyagú szemölcs-ellenes gyógyszert használ~~



► Különösen fontos:

• NEM szabad a(z) <gyógyszer neve>-t egyidejűleg szednie fluoropirimidint tartalmazó gyógyszerrel (pl. kapecitabin, 5-FU, tegafur, flucitozin) (beleértve a gyógyszermentes időszakot is a kezeléseket között, amikor nem szedi a kapecitabin tablettákat vagy nem kap 5-FU infúziókat vagy egyéb fluoropirimidint tartalmazó készítményt, vagy ha nemrég kapott ilyen gyógyszereket)

• Ha kezelték <gyógyszer neve>-r(v)el, legalább 4 hetet várnia kell a <gyógyszer neve> szedése után, mielőtt elkezdené a kapecitabin vagy az 5-FU vagy egyéb fluoropirimidint tartalmazó gyógyszer alkalmazását. Lásd még a „Ne szedje a <gyógyszer neve>-t (brivudin)” című szakaszt.

Figyelmeztetések és óvintézkedések

Ne szedje a <gyógyszer neve>-t és forduljon orvosához vagy gyógyszerészéhez: a Premovir szedése előtt

~~Ne szedje a Premovirt 5-FU tartalmú gyógyszerekkel.~~ • ha nemrég kapott vagy jelenleg kap vagy (a következő 4 hétben) fog kapni daganatos betegség esetén alkalmazott bizonyos kemoterápiás kezelést (szájon át vagy injekcióban vagy helyileg, krém, kenőcs, szemcsepp vagy egyéb 5-fluoropirimidint külsőleg alkalmazott gyógyszer formájában).

• ha gombás fertőzése van, és nemrég kapott vagy jelenleg kap flucitozint tartalmazó gombaellenes gyógyszert (lásd a „NE [a „NE” szót alá kell húzni] ne szedje a <gyógyszer neve>-t Premovirt”, továbbá a piros kiemelést és az „Egyéb gyógyszerek és a <gyógyszer neve> Premovir” részeket).

Ne szedje a <gyógyszer neve>-t, Premovirt ha a **bőrkiütése** már teljesen kialakult (pörkösödés kezdete). Amennyiben nem biztos, kérdezze meg kezelőorvosát.

A <gyógyszer neve>-Premovir alkalmazása előtt beszéljen kezelőorvosával, ha **krónikus májbetegségben** szenved (pl. krónikus hepatitisz).

Ne szedje a <gyógyszer neve>-t Premovirt 7 napnál tovább, mert a kezelés meghosszabbítása az ajánlott 7 napon túl növeli a hepatitisz kialakulásának kockázatát (lásd 4. pont).

Gyermekek és serdülők

Ne adja a <gyógyszer neve>-tPremovir gyermekeknek és serdülőknek 0 és 18 év között, mert a biztonságosságát és hatékonyságát ebben a korcsoportban nem tanulmányozták.

Egyéb gyógyszerek és a <gyógyszer neve>-Premovir

A <gyógyszer neve>-kezelés megkezdése előtt ~~B~~beszéljen kezelőorvosával vagy gyógyszerészével, ha jelenleg használ, nemrég használt vagy használni fog egyéb, recept nélkül hozzáférhető gyógyszereket. Ez rendkívül fontos, mert a <gyógyszer neve> felerősítheti a többi gyógyszer toxikus hatását.

FIGYELEM:

Különleges figyelmeztetés az 5-fluorouracil vagy egyéb 5-fluoropirimidin tartalmú gyógyszerkezelésben részesülők számára daganatos betegség esetén alkalmazott kemoterápiás kezelésben részesülő vagy gombás fertőzésben szenvedő betegek számára (lásd a fenti piros kiemelést is):

A <gyógyszer neve>-tPremovir **nem alkalmazhatják** egyidejűleg olyan betegek, akik bármiféle rákbetegség esetén alkalmazott akik nemrég kaptak vagy jelenleg kapnak vagy (a következő 4 hétben) kapni fognak daganatos betegség esetén alkalmazott bizonyos kemoterápiás gyógyszereket, a következő hatóanyagokat tartalmazó gyógyszeres kezelés alatt állnak. E gyógyszerek (fluoropirimidinek) káros hatásai megerősödhetnek, és **akár halálos kimenetelűek is lehetnek**.

- ▶ 5-fluorouracil (5-FU), beleértve a helyileg alkalmazott formáit
- ▶ kapecitabin
- ▶ floxuridin
- ▶ tegafur
- ▶ egyéb 5-fluoropirimidinek
- ▶ az itt említett hatóanyagok bármely kombinációja egyéb hatóanyaggal.

~~Ne szedje a~~ Ne alkalmazza a <gyógyszer neve>-tPremovir olyan gyógyszerekkel egyidejűleg, amelyek a gombás fertőzések kezelésére szolgáló flucitozin hatóanyagot tartalmazzák.

Ne szedje a <gyógyszer neve>-tPremovir és forduljon azonnal kezelőorvosához, ha:

- ▶ nemrég kapott vagy jelenleg kap vagy (a következő 4 hétben) fog kapni kezelést a fent említett gyógyszerek egyikével.
- ▶ nemrég kapott vagy jelenleg kap flucitozint tartalmazó gombaellenes gyógyszert.
- ▶ a fent említett gyógyszerek egyikével fog kezelést kapni a Premoviros kezelés végétől számított 4 hétben.

Ha véletlenül alkalmazta egyidejűleg a <gyógyszer neve>-tPremovir és a fent említett gyógyszerek valamelyikét:

- ▶ hagyja abba mindkét gyógyszer szedését
- ▶ azonnal forduljon orvoshoz

Szükséges lehet ▶ **Keressen fel egy kórházat azonnali ellátás céljából.** (óvakodjon a teljes testre kiterjedő fertőzésektől és a kiszáradástól).

A fent említett interakció miatt a 5-fluorouracil- (és egyéb fluoropirimidin) toxicitás tünetei és jelei, a következők:

► hányinger; hasmenés; a száj és/vagy a száj nyálkahártyájának gyulladása; kimerültség, növekedett érzékenység a fertőzésekre, fáradtság (csökkent fehérvérsejtszám és csökkent csontvelőfunkció); lapos vörös kiütések az egész testen, érintésre fájdalmas bőrrel, amelyet nagy hólyagok követnek, amelyek nagy terjedelmű bőrhámláshoz vezetnek (toxicus epidermalis necrolysis) (lásd a 4. pontot is).

A forgalomba hozatal utáni tapasztalat a brivudin és az antiparkinson dopaminerg gyógyszerek lehetséges interakcióját mutatja, amely elősegítheti a vitustánc kezdetét (főként a karok, lábak és arc abnormális, önkéntelen, táncjellegű mozgása).

...

Külső csomagolás címkeszöveg

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

Elülső oldal:

 **FIGYELMEZTETÉS: FIGYELEM: ~~Kell~~ A <gyógyszer neve> és bizonyos daganatos betegségek elleni gyógyszerek vagy gombás fertőzések kezelésére szolgáló gyógyszerek INTERAKCIÓJA FATÁLIS KIMENETELŰ LEHET. NE ALKALMAZZA [a „NE ALKALMAZZA” kifejezést alá kell húzni] a <gyógyszer neve>-t, olyan betegek esetében, akik nemrég kaptak, jelenleg kapnak vagy (a következő 4 hétben) kapni fognak daganatos betegség esetén alkalmazott bizonyos kemoterápiás kezelést ~~alatt állnak~~. NE ALKALMAZZA A <gyógyszer neve>-t [„a „NE ALKALMAZZA” kifejezést alá kell húzni] olyan betegek esetén, akik nemrég kaptak vagy jelenleg kapnak flucitozint tartalmazó gombaellenes kezelést.**

Olvassa el a hátoldali információkat is.

Hátsó oldal:

 **FIGYELMEZTETÉS: FIGYELMEZTETÉS: A <gyógyszer neve> és bizonyos daganatellenes gyógyszerek vagy gombás fertőzések kezelésére szolgáló gyógyszerek INTERAKCIÓJA HALÁLOS KIMENETELŰ LEHET. NE ALKALMAZZA [a „NE ALKALMAZZA” kifejezést alá kell húzni] a ~~Premovir~~ <gyógyszer neve>-t, ha daganatos betegség esetén alkalmazott bizonyos kemoterápiás kezelést egy olyan beteg, aki kapott nemrég vagy kap jelenleg vagy (a következő 4 hétben) kapni fog egy. NE ALKALMAZZA [a „NE ALKALMAZZA” kifejezést alá kell húzni] a <gyógyszer neve>-t, ha nemrég kapott vagy jelenleg kap flucitozint tartalmazó gombaellenes kezelést.**

Olvassa el figyelmesen a különleges figyelmeztetést a „Tudnivalók a ~~Premovir~~ <gyógyszer neve> szedése előtt” pontban figyelmesen és tájékoztassa kezelőorvosát.

...

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

Országonként kitöltendő

Itt nyílik

...

Betegfigyelmeztető kártya

HÚZZA KI

<gyógyszer neve> (brivudin) Betegfigyelmeztető kártya

Mindig tartsa magánál ezt a kártyát a kezelést követő 4 hétben

Ez a kártya fontos biztonsági információt tartalmaz, amit tudnia kell a <gyógyszer neve> bevétele előtt és/vagy a <gyógyszer neve> kezelés során.

Mutassa meg ezt a kártyát a vizsgáló orvosnak és a gyógyszerésznek, mielőtt kiad bármi egyéb gyógyszert.



FIGYELEM: A <gyógyszer neve> (brivudin) és bizonyos daganatellenes gyógyszerek (pl. kapecitabin, 5-fluorouracil, tegafur stb.) vagy gombás fertőzések kezelésére szolgáló gyógyszerek INTERAKCIÓJA HALÁLOS KIMENETELŰ LEHET.

NEM ALKALMAZHATÓ A <gyógyszer neve>-t olyan betegek esetében, akik daganatos betegség esetén alkalmazott bizonyos kemoterápiás kezelést (pl. kapecitabin, 5-fluorouracil, tegafur stb.) kaptak nemrég, illetve jelenleg kapnak vagy (a következő 4 hétben) kapni fognak, továbbá olyan betegek esetében, akiket nemrég vagy jelenleg flucitozint tartalmazó gombaellenes gyógyszerrel kezelnek.

A <gyógyszer neve> kezelés előtt

A <gyógyszer neve> szedése előtt forduljon kezelőorvosához, ha:

- nemrég kapott vagy jelenleg kap vagy (a következő 4 hétben) fog kapni daganatos betegség esetén alkalmazott kemoterápiás kezelést (különösen kapecitabin, fluorouracil (5-FU) vagy egyéb fluoropirimidin)
- gombás fertőzése van, és nemrég kapott vagy jelenleg kap flucitozint tartalmazó gombaellenes

A <gyógyszer neve> (brivudin) kezelés alatt és után

• Tájékoztassa kezelőorvosát, ha az elmúlt négy hét során brivudint tartalmazó gyógyszert alkalmazott, vagy ha kemoterápiás kezelést kell kapnia (szájon át vagy injekcióban vagy helyileg, krém, kenőcs, szemcsepp vagy egyéb külsőleg alkalmazott gyógyszer formájában), vagy ha flucitozint tartalmazó gombaellenes kezelést kell kapnia.

• Hívja kezelőorvosát, ha szédül, émelyeg, hány vagy bármilyen váratlan tünetet észlel a <gyógyszer neve>-kezelés megkezdése után.

Keressen fel egy kórházat azonnali ellátás céljából a következők esetén: émelygés; hasmenés; a száj és/vagy a száj nyálkahártyájának gyulladása; kimerültség, fokozott érzékenység a fertőzésekre, fáradtság; lapos vörös kiütések az egész testen, érintésre fájdalmas bőrrel, amelyet nagy hólyagok követnek, amelyek nagy terjedelmű bőrhámláshoz vezetnek.

Óvakodjon a teljes szervezetet érintő fertőzésektől és a kiszáradástól.

Brivudin kezelés:

Kezdeté.....

Vége.....

Várakozási idő a <gyógyszer neve> szedése után:

<gyógyszer neve> 1. hét	1. hét	2. hét	3. hét	4. hét
Potenciálisan halálos kimenetelű fluoropirimidin-toxicitás				

Olvassa el a <gyógyszer neve> beteg tájékoztatóját további információért.

Tartsa magánál az összes többi gyógyszerének listáját, bármiféle egészségügyi szakember vizsgálatakor.

terápiát

• ha nemrég szedett vagy jelenleg szed vagy szedni fog a fluoropirimidin-csoportba tartozó szemölcs elleni gyógyszert (5-fluorouracil vagy egyebet)

• ha az immunrendszere (a szervezet fertőzésekkel szembeni védekezése) súlyosan károsodott; például ha nemrég kapott vagy jelenleg kap:

◦ daganatellenes gyógyszereket (kemoterápiát), vagy

◦ immunszuppresszív gyógyszereket (azaz olyan gyógyszerek, amelyek elnyomják vagy csökkentik az immunrendszere funkcióját)

Beteg neve.....

Kezelőorvos neve.....

Kezelőorvos telefonszáma.....

A forgalomba hozatali engedély(ek) feltételei nemzeti szinten engedélyezett termékekhez:

A következő feltételeket kell végrehajtani a 2001/83/EK irányelv 21a. cikke szerint:

A kockázatminimalizálásra irányuló további intézkedések

Betegfigyelmeztető kártya (címkeszöveg része)

A betegfigyelmeztető kártyának tartalmaznia kell az 5-FU-val kapcsolatos potenciálisan életveszélyes kulcsinformációkat, és tanácsos a kártyát minden orvosi vizsgálatra elvinni (beleértve a bőrgyógyászt), és felmutatni azt a gyógyszerésznek, mielőtt kiad bármiféle gyógyszerészeti terméket, a brivudin-kezelés befejezte utáni 4 hétben.

DHPC (lásd az elfogadott angol változatot és kommunikációs tervet)

A gyógyszer rendelő orvos ellenőrző listája

A gyógyszer rendelő orvos ellenőrző listájának tartalmaznia kell a következő kulcselemeket:

Fontos kockázatok: Potenciálisan fatális kimenetelű fluoropirimidin-toxicitás (pl. 5-fluorouracil, kapecitabin, tegafur, flucitozin), ha azt nemrégiben kapta, vagy egyidejűleg brivudint kapott, vagy ha a brivudinos kezelés befejezte utáni 4 hétben kapta.

Várakozási idő a brivudin szedése után:

I--Brivudin alkalmazása--I I--1. hét --I I --2.hét --I I --3. hét --I I --4. hét --I

I -----Potenciálisan fatális kimenetelű fluoropirimidin-toxicitás -----I

A fent említett okok miatt kérjük töltse ki a következő ellenőrző listát, hogy biztos legyen abban, hogy a beteget kaphat brivudint:

Csak akkor írjon fel brivudint, ha az összes következő kérdésre a válasz „Nem”:

	Igen	Nem
A beteg jelenleg kap vagy nemrégiben kapott rákbetegség esetén alkalmazott kemoterápiás kezelést?		
A beteg jelenleg a kemoterápiás kezelések közötti pihenőidőszakban van?		
Tervezik a beteg fluoropirimidin-kezelését?		
Kapott a beteg nemrégiben gombaellenes flucitozin kezelést?		
Diagnosztizáltak nemrégiben a betegnél egy szisztémás gombás fertőzést és elkezdett egy flucitozin kezelést?		
A beteg immunhiányos?		

A csomagolásban egy külön betegfigyelmeztető kártya található, amely fontos információkat tartalmaz a beteg és az egészségügyi szakember számára erről a potenciálisan halálos interakcióról. Figyelmeztesse a beteget, hogy vigye magával a kártyát minden orvosi vizsgálatra (beleértve a bőrgyógyászt is), és mutassa fel azt a gyógyszerésznek, mielőtt kiad bármiféle gyógyszerészeti terméket, a brivudin-kezelés befejezte utáni 4 hétben.

III. melléklet

Ütemterv az álláspont végrehajtásához

Ütemterv az álláspont végrehajtásához

A CMDh álláspont elfogadása:	2020. március CMDh ülés
Az álláspont lefordított mellékleteinek a továbbítása a nemzeti illetékes hatóságokhoz:	2020. 05. 10.
Az álláspont tagállamok általi végrehajtása (a módosítás benyújtása a forgalomba hozatali engedély jogosultja által):	2020. 07. 09.