

Allegato I

**Conclusioni scientifiche e motivazioni per la variazione dei termini dell'autorizzazione
all'immissione in commercio**

Conclusioni scientifiche

Tenendo conto della valutazione del Comitato per la valutazione dei rischi in farmacovigilanza (*Pharmacovigilance and Risk Assessment Committee*, PRAC) del Rapporto periodico di aggiornamento sulla sicurezza (*Periodic Safety Update Report*, PSUR) per brivudina, le conclusioni scientifiche sono le seguenti:

Rischio identificato importante: somministrazione di 5-FPir con brivudina nello stesso momento o prima di 4 settimane dal termine del trattamento con brivudina

Brivudina induce un'inibizione irreversibile della diidropirimidina deidrogenasi (DPD), un enzima che regola il catabolismo dei nucleosidi naturali (ad esempio, timidina) e dei medicinali a base di pirimidina come il 5-FU, attraverso il suo metabolita principale bromovinil-uracile (BVU). La sovraesposizione e un incremento della tossicità alle fluoropirimidine si verificano quale conseguenza dell'inibizione di tale enzima. Questa interazione tra la brivudina e le fluoropirimidine è potenzialmente fatale.

“Un totale (fino al 5 luglio 2019) di 243 reazioni avverse (di cui 242 gravi) sono state identificate in 52 rapporti di sicurezza su casi individuali (ICSR) (di cui 51 gravi) [...]. La relazione causale tra la brivudina e le reazioni avverse è stata classificata come possibile per 173 di queste reazioni, probabile per 57, improbabile per 3, correlata per 1 e non valutabile per 8 [...].

Complessivamente, fino al termine del periodo di valutazione dei dati (5 luglio 2019), il tasso di segnalazione degli ICSR gravi è stato di 0.88 ICSR per milione di dosi definite giornaliere (51 ICSR/58,1 milioni di dosi definite giornaliere) [...].

La tabella 16.4.2 sotto riportata mostra l'andamento del tasso di segnalazione per periodo di tali casi, ottenuto considerando sia la data di ricezione degli ICSR sia la data di insorgenza della reazione avversa, in modo da identificare l'andamento in frequenza evitando artefatti dovuti al ritardo di segnalazione al titolare della AIC.

Tabella 16.4.2. Tasso di segnalazione per periodo (numero di casi per 1.000.000 di pazienti)

	Lancio - 30 giu 2011	01 lug 2011 - 30 giu 2012	01 lug 2012 - 30 giu 2013	01 lug 2013 - 30 giu 2014	01 lug 2014 - 30 giu 2015	01 lug 2015 - 30 giu 2016	01 lug 2016 - 30 giu 2017	01 lug 2017 - 30 giu 2018	01 lug 2018 - 05 giu 2019
Tasso per data di ricezione	5,94	7,57	13,58	0,00	1,73	3,31	1,59	13,44	10,32
Tasso per data di insorgenza	6,51	9,46	9,70	0,00	5,18	4,97	6,36	8,96	4,42

Nel primo periodo di lancio e fino al 30 giugno 2011 sono stati ricevuti circa 6 casi per milione di pazienti. Analizzando separatamente gli otto anni coperti dal presente PSUR, si può osservare che nei primi due anni il tasso di segnalazione è stato maggiore rispetto al periodo precedente. Tra agosto e ottobre 2012 è stata pubblicata una nota informativa importante su tale tematica e nel periodo immediatamente successivo si è osservato un calo nel tasso di segnalazione. **Negli anni seguenti si è registrato un aumento del tasso di segnalazione che, se analizzato per data di insorgenza, è tornato a circa i medesimi valori di partenza [...]**”

Nonostante l'incidenza rimanga bassa, il numero di casi è nuovamente aumentato nel periodo 2017/2018. Dato che questi casi sono potenzialmente gravi e spesso fatali, si considera necessario introdurre misure di minimizzazione del rischio aggiuntive al fine di migliorare le informazioni a disposizione del medico prescrittore e la consapevolezza del paziente, in particolar modo riguardo

all'uso di brivudina negli intervalli fra i trattamenti a base di 5-FU. Sono pertanto proposte quali misure di minimizzazione del rischio: l'aggiornamento delle informazioni sul prodotto, l'introduzione di una scheda di allerta per il paziente e una lista di controllo per i medici prescrittori. In aggiunta, deve essere distribuita una nota informativa importante per comunicare ai medici prescrittori tali variazioni.

Il Comitato per le procedure di mutuo riconoscimento e decentrate (*Co-ordination group for Mutual recognition and Decentralised procedures - human*, CMDh) concorda con le conclusioni scientifiche del PRAC.

Motivazioni per la variazione dei termini delle autorizzazioni all'immissione in commercio

Sulla base delle conclusioni scientifiche su brivudina, il CMDh ritiene che il rapporto beneficio/rischio dei medicinali contenenti brivudina sia invariato fatte salve le modifiche proposte alle informazioni sul medicinale e alle condizioni dell'autorizzazione all'immissione in commercio.

Il CMDh raccomanda la variazione dei termini delle autorizzazioni all'immissione in commercio dei medicinali oggetto di questa valutazione unica degli PSUR. Nella misura in cui altri medicinali contenenti brivudina fossero attualmente autorizzati o fossero oggetto di future procedure di autorizzazione nella UE, il CMDh raccomanda che gli Stati Membri coinvolti e i richiedenti/titolari delle autorizzazioni all'immissione in commercio tengano nella dovuta considerazione il presente parere del CMDh.

Allegato II

Modifiche alle informazioni sul medicinale dei medicinali autorizzati a livello nazionale

Modifiche da inserire nei paragrafi pertinenti delle informazioni sul medicinale (testo nuovo e testo sottolineato sottolineato, testo in grassetto **in grassetto**, testo eliminato ~~barrato~~, testo in riquadro in riquadro, testo da sottolineare quando riportato in [parentesi quadra] che deve essere eliminata dopo aver effettuato la sottolineatura, testo in rosso **in rosso**):

Riassunto delle caratteristiche del prodotto

4.3 Controindicazioni

Chemioterapia antineoplastica con fluoropirimidine [titolo da sottolineare]

~~Zecovir Brivudina non deve essere somministrato~~ è controindicata in caso di ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

~~pazienti sottoposti a chemioterapia antineoplastica~~

~~L'uso di Zecovir è controindicato in pazienti sottoposti a~~ recentemente sottoposti, attualmente sottoposti o in attesa di essere sottoposti (entro 4 settimane) a chemioterapia antineoplastica, specialmente se trattati con medicinali contenenti 5-fluorouracile (5 FU), inclusi le preparazioni per uso topico, i pro-farmaci (per es. capecitabina, ~~flexuridina~~, tegafur) e le associazioni che contengono questi principi attivi o altre 5-fluoropirimidine (vedere anche paragrafi 4.3 Pazienti immunocompromessi, 4.4, 4.5 e 4.8).

~~Pazienti sottoposti a~~ Terapia antifungina con flucitosina [titolo da sottolineare]

~~L'uso di Zecovir Brivudina è controindicata nei pazienti sottoposti~~ recentemente sottoposti o attualmente sottoposti a terapia antifungina con flucitosina, in quanto è un pro-farmaco del 5-fluorouracile (5 FU) (vedere anche paragrafi 4.4, 4.5 e 4.8).

L'interazione tra brivudina e fluoropirimidine (es. capecitabina, 5-FU, ecc.) è potenzialmente fatale (vedere paragrafi 4.4, 4.5 e 4.8)

Pazienti immunocompromessi

~~L'uso di Zecovir Brivudina è controindicata nei pazienti immunocompromessi, quali i pazienti sottoposti recentemente sottoposti o attualmente sottoposti a chemioterapia antineoplastica, o pazienti in corso di~~ terapia immunosoppressiva.

Bambini

La sicurezza e l'efficacia ~~di Zecovir di brivudina~~ nei bambini non sono state stabilite, pertanto il suo uso non è indicato.

Ipersensibilità [da sottolineare]

Brivudina non deve essere somministrata in casi di ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

Gravidanza e allattamento

~~Zecovir Brivudina~~ è controindicata durante la gravidanza o l'allattamento (si veda anche il paragrafo 4.6).

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

~~Zecovir~~ e **Brivudina non deve essere somministrata in pazienti** recentemente sottoposti, attualmente sottoposti o che sono in attesa di essere sottoposti (entro 4 settimane) a chemioterapia antineoplastica con medicinali contenenti 5-fluorouracile (5-FU), compresi anche le sue preparazioni per uso topico ~~e~~, i suoi pro-farmaci (per es. capecitabina, ~~floxuridina~~, tegafur) ~~e~~ le associazioni che contengono questi principi attivi, ~~ed o~~ altre 5-fluoropirimidine (vedere paragrafi 4.3, 4.5 e 4.8).

Brivudina non deve essere somministrata in pazienti recentemente sottoposti o attualmente sottoposti a terapia antifungina con (per es. flucitosina) ~~non devono essere somministrati contemporaneamente e si deve osservare un~~ (un profarmaco del 5-fluorouracile).

L'interazione tra brivudina e fluoropirimidine (per es. capecitabina, 5-FU, tegafur, flucitosina, ecc.) è potenzialmente fatale. Casi con esito fatale sono stati segnalati a seguito di tale interazione. Deve essere rispettato un periodo di attesa di almeno intervallo minimo di 4 settimane fra il termine del prima di iniziare il trattamento con 5-brivudina e l'inizio della terapia con fluoropirimidine (per es. capecitabina, 5-FU, tegafur, flucitosina, ecc.) (vedere paragrafi 4.3, 4.5 e 4.8).

In caso di somministrazione accidentale di brivudina in pazienti che hanno recentemente assunto o stanno attualmente assumendo fluoropirimidine, tutti i farmaci devono essere sospesi e devono essere prese misure efficaci atte a ridurre la tossicità dei farmaci a base di fluoropirimidine: ricovero immediato in ospedale e iniziative per prevenire infezioni sistemiche e disidratazione. I centri antiveleni (se disponibili) devono essere contattati il prima possibile in modo da stabilire le azioni più appropriate per ridurre la tossicità da fluoropirimidine (vedere paragrafi 4.3, 4.5 e 4.8).

Come ulteriore precauzione, l'attività dell'enzima DPD deve essere monitorata prima di iniziare qualsiasi trattamento con farmaci a base di 5-fluoropirimidine nei pazienti ai quali è stato recentemente somministrato Zecovir (vedere anche sezioni 4.5 e 4.8).

~~Zecovir~~ **Brivudina** non deve essere usata se le manifestazioni cutanee si sono già completamente sviluppate.

~~Zecovir~~ **Brivudina** deve essere usata con cautela in pazienti con malattie epatiche croniche come epatiti. I dati post-marketing indicano che il prolungamento del trattamento oltre la durata consigliata di 7 giorni aumenta il rischio di sviluppare epatite (vedere anche paragrafo 4.8).

Dato che il lattosio è presente tra gli eccipienti, i pazienti affetti da rari problemi ereditari di intolleranza al galattosio, deficit di Lapp lattasi o di malassorbimento di glucosio-galattosio, non devono assumere il farmaco.

4.5 Interazioni con altri medicinali e altre forme di interazione

~~Controindicazioni per l'uso concomitante di 5-fluorouracile (compresi le sue preparazioni per uso topico ed i pro-farmaci,~~

È stata segnalata un'interazione clinicamente significativa (e potenzialmente fatale) tra brivudina e fluoropirimidine (per es. capecitabina, 5-FU, ~~floxuridina~~, tegafur) o altre 5-fluoropirimidine come flucitosina, ecc.) (vedere anche paragrafi 4.3, 4.4 e 4.8). Questa interazione, che determina un aumento della tossicità delle fluoropirimidine, è potenzialmente fatale.

Brivudina, attraverso il suo principale metabolita bromoviniluracile (BVU), esercita un'inibizione irreversibile della diidrossipirimidina deidrogenasi (DPD), un enzima che regola il metabolismo sia dei nucleosidi naturali (ad es. timidina) che dei farmaci a base di pirimidina (fluoropirimidine) come capecitabina o 5-fluorouracile (5-FU). Come conseguenza dell'inibizione dell'enzima, si verifica una sovrapposizione ed una aumentata tossicità delle fluoropirimidine del 5-FU.

Studi clinici hanno dimostrato che negli adulti sani sottoposti a un ciclo di terapia a base di ~~Zecovir~~ brivudina (125 mg una volta al giorno per 7 giorni), il completo recupero funzionale dell'attività dell'enzima DPD avviene dopo 18 giorni dall'ultima somministrazione.

Ciononostante, ~~Zecovir~~ **brivudina non deve essere somministrata** a pazienti recentemente sottoposti, attualmente sottoposti o che sono in attesa di esser sottoposti (entro 4 settimane) a chemioterapia antineoplastica e con farmaci contenenti 5-fluorouracile (5-FU), o altre 5-fluoropirimidine quali inclusi preparazioni ad uso topico, profarmaci (es. capecitabina, ~~floxuridina~~, e tegafur) (o e associazioni che contengono questi principi attivi o ~~flucitosina~~ altre fluopirimidine (vedere anche paragrafi 4.3, 4.4 e 4.8).

Brivudina non deve essere somministrata contemporaneamente in pazienti recentemente sottoposti o attualmente sottoposti a terapia antifungina con flucitosina (un profarmaco del 5-fluorouracile).

~~e si deve osservare~~ Deve essere rispettato un intervallo minimo di 4 settimane ~~prima di iniziare il fra il~~ termine del trattamento con brivudina e l'inizio del trattamento con capecitabina o altri farmaci a base di 5-fluoropirimidine, inclusa flucitosina. Come ulteriore precauzione, l'attività dell'enzima DPD deve essere monitorata prima di iniziare qualsiasi trattamento con farmaci a base di 5-fluoropirimidina nei pazienti ai quali è stato recentemente somministrato ~~Zecovir~~.

In caso di **somministrazione accidentale di 5-FU o farmaci correlati** a pazienti trattati con ~~Zecovir~~ **brivudina** in pazienti che hanno recentemente assunto o stanno attualmente assumendo fluoropirimidine, l'assunzione di tutti i farmaci deve essere interrotta le somministrazioni di entrambi i farmaci e devono essere attuate ~~drastiche~~ misure efficaci per ridurre la tossicità dei farmaci a base di fluoropirimidine: del 5-FU. Si raccomanda il ricovero immediato in ospedale e ~~devono essere prese~~ tutte le iniziative per la prevenzione di infezioni sistemiche e disidratazione. I centri antiveleni (se disponibili) devono essere contattati il prima possibile in modo da stabilire le azioni più appropriate per ridurre la tossicità da fluoropirimidina (vedere paragrafi 4.3, 4.4 e 4.8). Segnali di tossicità ~~del 5-FU~~ di farmaci a base di fluoropirimidine includono nausea, vomito, diarrea e in casi gravi stomatiti, mucositi, necrosi epidermica tossica, neutropenia e depressione midollare.

[...]

4.8 Effetti indesiderati

[...]

Descrizione di reazioni avverse selezionate

Brivudina può interagire con agenti chemioterapici della classe delle 5-fluoropirimidine. Questa interazione, che induce un aumento della tossicità delle fluoropirimidine, è potenzialmente fatale (vedere anche paragrafi 4.3, 4.4 e 4.5).

Segni di **tossicità del 5-FU dei farmaci a base di fluoropirimidina** includono nausea, vomito, diarrea e, nei casi gravi, stomatiti, mucositi, necrosi epidermica tossica, neutropenia e depressione midollare (vedere anche paragrafi 4.3, 4.4 e 4.5).

Foglio illustrativo

<Nome del prodotto>

Brivudina

NON PRENDA <Nome del prodotto> (BRIVUDINA) SE è stato recentemente sottoposto, è attualmente sottoposto o è in attesa di essere sottoposto (entro 4 settimane) ad una determinata chemioterapia antitumorale. NON PRENDA <Nome del prodotto> SE HA IN ATTO UNA INFEZIONE FUNGINA e ha recentemente assunto o sta attualmente assumendo medicinali contenenti flucitosina per il trattamento di una infezione fungina (vedere paragrafo 2, incluso il riquadro rosso). L'INTERAZIONE tra <Nome del prodotto> (brivudina) e determinati medicinali antitumorali o flucitosina è POTENZIALMENTE FATALE.

[...]

2. Cosa deve sapere prima di prendere ~~Zecovir~~<Nome del prodotto>

NON prenda ~~Zecovir~~<Nome del prodotto>:

- se è stato recentemente sottoposto, è attualmente sottoposto o è in attesa di essere sottoposto (entro 4 settimane) ad una determinata chemioterapia antitumorale (per es. capecitabina, 5-fluorouracile (5-FU), tegafur, ecc.) (vedere riquadro rosso e paragrafo “Altri medicinali e <nome del prodotto>)
- se ha in atto una infezione fungina e ha recentemente assunto o sta attualmente assumendo una terapia antifungina con flucitosina (vedere riquadro rosso e paragrafo “Altri medicinali e <nome del prodotto>)
- se è allergico (ipersensibile) al principio attivo brivudina
- se è allergico (ipersensibile) ad uno qualsiasi degli eccipienti di ~~Zecovir~~<Nome del prodotto> (vedere paragrafo 6)
- se è in gravidanza o se sta allattando
- se ha meno di 18 anni.

In particolare, NON [“NON” deve essere sottolineato] prenda Zecovir <Nome del prodotto>:

- se ha recentemente assunto, sta attualmente assumendo o sta per assumere (entro 4 settimane) determinati medicinali antitumorali (chemioterapia), in particolare se è sottoposto a terapia con: • capecitabina, 5-fluorouracile (anche denominato 5-FU), un principio attivo appartenente al gruppo denominato 5- o altre fluoropirimidine) ad uso orale, per iniezione o ad uso locale come creme, unguenti, gocce oculari o qualsiasi altra forma di medicinale per uso esterno contenente 5-fluorouracile
- se ha in atto una infezione fungina e ha recentemente assunto o sta attualmente assumendo una terapia antifungina con flucitosina
- se ha recentemente assunto, sta attualmente assumendo • principi attivi convertiti dall'organismo nel 5-fluorouracile quali: capecitabina, floxuridina, tegafur • qualsiasi altro principio attivo del gruppo delle 5- o sta per assumere (entro 4 settimane) un medicinale contro le verruche contenente fluoropirimidine (5-fluorouracile o altri) • associazioni dei principi attivi summenzionati
- se il suo sistema immunitario (cioè le sue difese corporee contro le infezioni) è gravemente compromesso, ad es. se è in cura con ha recentemente assunto o sta attualmente assumendo:
 - medicinali antitumorali (chemioterapia) oppure
 - medicinali immunosoppressori (medicinali che sopprimono o diminuiscono la funzione del sistema immunitario)
- ~~se sta assumendo un medicinale contenente flucitosina per il trattamento di una infezione fungina~~
- ~~se sta assumendo un medicinale contro le verruche contenente un principio attivo del gruppo delle 5-fluoropirimidine~~



In particolare:

- NON deve assumere <Nome del prodotto> insieme a medicinali contenenti fluoropirimidine (per es. capecitabina, 5-FU, tegafur, flucitosina) (neanche durante i periodi di riposo fra i trattamenti, quando non sta assumendo alcuna compressa di capecitabina o non è sottoposto ad infusioni di 5-FU o altre formulazioni di fluoropirimidine o quando ha recentemente assunto tali medicinali)
- se ha assunto <Nome del prodotto> deve attendere almeno 4 settimane dal termine del trattamento con <Nome del prodotto> prima di assumere capecitabina, 5-FU o altre fluoropirimidine. Vedere anche il paragrafo “Non prendere <Nome del prodotto> (brivudina)”.

Avvertenze e precauzioni

Non assuma <Nome del prodotto> e si rivolga al medico o al farmacista: ~~prima di prendere Zecovir.~~

~~Non assuma Zecovir insieme a medicinali contenenti 5-FU o altre 5-fluoropirimidine~~

- se ha recentemente assunto o sta attualmente assumendo o se sta per assumere (entro 4 settimane) medicinali chemioterapici (ad uso orale, per iniezione o ad uso locale come creme, unguenti, gocce oculari o qualsiasi altra forma di medicinale per uso esterno)

- se ha in atto una infezione fungina e ha recentemente assunto o sta attualmente assumendo una terapia antifungina con flucitosina (vedere il paragrafo “NON [“NON” deve essere sottolineato] prenda Zeeovir- <Nome del prodotto>”, il riquadro rosso e il paragrafo “Altri medicinali e Zeeovir- <Nome del prodotto>”).

Non assuma Zeeovir <Nome del prodotto> se l'**eruzione cutanea** si è già sviluppata pienamente (inizio della comparsa di croste). In caso di dubbio, si rivolga al medico.

Chieda un parere al medico prima di assumere Zeeovir <Nome del prodotto> se soffre di **patologie epatiche croniche** (ad es. epatite cronica).

Non deve assumere Zeeovir <Nome del prodotto> per oltre 7 giorni poiché prolungare la durata del trattamento oltre il tempo consigliato di 7 giorni aumenta il rischio di sviluppare epatite (vedere anche paragrafo 4).

Bambini e adolescenti

Non dia Zeeovir <Nome del prodotto> a bambini e adolescenti tra 0 e 18 anni, dato che la sicurezza e l'efficacia non sono state studiate in questa fascia di età.

Altri medicinali e Zeeovir <Nome del prodotto>

Prima di iniziare il trattamento con <Nome del prodotto>, informi il medico o il farmacista se sta assumendo, ha recentemente assunto o potrebbe assumere qualsiasi altro medicinale, compresi quelli senza prescrizione medica. Ciò è estremamente importante dato che <Nome del prodotto> può potenziare l'effetto tossico di altri medicinali.

NOTA BENE:

Avvertenza speciale per i pazienti sottoposti a terapia sottoposti a prodotti contenenti 5-fluorouracile o altre

5-fluoropirimidine chemioterapia antitumorale o con infezioni fungine (vedere anche il riquadro in rosso riportato sopra):

~~Zeeovir- <Nome del prodotto> non deve essere utilizzato in pazienti in concomitanza con qualsiasi che hanno recentemente assunto, stanno attualmente assumendo e stanno per assumere (entro 4 settimane) determinati medicinali chemioterapici. contenente uno dei seguenti principi attivi poiché~~

Gli effetti dannosi di questi medicinali (fluoropirimidine) possono aumentare notevolmente e **risultare fatali:**

- 5-fluorouracile (5-FU), comprese le forme da usare localmente
- capecitabina
- ~~floxuridina~~
- tegafur
- altre 5-fluoropirimidine
- associazioni di una qualsiasi delle sostanze summenzionate con altri principi attivi.

~~Non assuma Zeeovir- <Nome del prodotto>~~ non deve essere assunto con medicinali contenenti il principio attivo flucitosina utilizzati per curare infezioni fungine.

Non assuma Zeeovir- <Nome del prodotto> e contatti immediatamente il medico se:

- è stato recentemente sottoposto, è attualmente sottoposto o sarà sottoposto (entro 4 settimane) a terapia a base di uno qualsiasi dei suddetti medicinali

- ~~sarà sottoposto a terapia a base di uno qualsiasi dei suddetti medicinali entro 4 settimane dalla fine del trattamento con Zecovir.~~
- è stato recentemente sottoposto o è attualmente sottoposto a terapia anti-fungina con flucitosina

Se ha assunto accidentalmente Zecovir <Nome del prodotto> in concomitanza con uno dei medicinali elencati sopra:

- interrompa l'assunzione di entrambi i medicinali
- consulti immediatamente un medico.
- ~~Può essere necessario recarsi~~ **si rechi in ospedale per cure immediate (si protegga da infezioni sistemiche e disidratazione).**

Sintomi e segni della tossicità del 5-fluorouracile (e di altre fluoropirimidine) dovuta alle suddette interazioni includono:

- malessere; diarrea; infiammazione della bocca e/o della mucosa interna della bocca; senso di affaticamento, maggiore suscettibilità alle infezioni, stanchezza (diminuzione del numero di globuli bianchi e depressione midollare); eruzione cutanea e rossore su tutto il corpo, con cute dolente al tatto, seguiti da grandi vescicole che portano ad ampie zone di esfoliazione cutanea (necrosi epidermica tossica) (vedere anche paragrafo 4).

L'esperienza post-marketing indica una possibile interazione di brivudina con farmaci dopaminergici contro il morbo di Parkinson, che possono favorire l'insorgenza di un attacco di corea (movimenti anomali, involontari, simili a quelli della danza, in particolare delle braccia, delle gambe e del viso).

[...]

Etichettatura della confezione esterna

7. ALTRE AVVERTENZE PARTICOLARI, SE NECESSARIO

Fronte:

 **ATTENZIONE: NOTA BENE: L'INTERAZIONE tra <Nome del prodotto> e alcuni medicinali chemioterapici o medicinali antifungini è POTENZIALMENTE FATALE. <Nome del prodotto> NON DEVE ESSERE USATO [“NON” deve essere sottolineato] in pazienti** ~~sotto~~ che hanno recentemente assunto o che assumono attualmente o che stanno per assumere (entro 4 settimane) una determinata chemioterapia antitumorale. <Nome del prodotto> NON DEVE ESSERE USATO [“NON” deve essere sottolineato] in pazienti che hanno recentemente assunto o che assumono attualmente una terapia antifungina con flucitosina.

Si prega di leggere il retro.

Retro:

 **ATTENZIONE: NOTA BENE: L'INTERAZIONE tra <Nome del prodotto> e alcuni medicinali chemioterapici o medicinali antifungini è POTENZIALMENTE FATALE. NON PRENDERE [“NON” deve essere sottolineato] <Nome del prodotto> se ha recentemente assunto o** ~~se sei un paziente che assume attualmente o sta per assumere (entro 4 settimane) una determinata chemioterapia antitumorale.~~ **NON PRENDERE [“NON” deve essere sottolineato] <Nome del prodotto> se ha recentemente assunto o se assume attualmente una terapia antifungina con flucitosina.**

Si prega di leggere attentamente le avvertenze particolari al paragrafo “Cosa deve sapere prima di prendere <Nome del prodotto>” e di informare il medico.

[...]

15. ISTRUZIONI PER L'USO

~~Da completare a livello nazionale~~

Aprire qui

[...]

Scheda di allerta per il paziente

TIRARE

<Nome del prodotto> (brivudina)

Scheda di allerta per il paziente

Porti sempre con sé questa scheda fino a 4 settimane dopo il termine del trattamento

Questa scheda contiene informazioni di sicurezza importanti che dovrebbe conoscere prima di assumere <Nome del prodotto> e/o durante il trattamento con <Nome del prodotto>.

Presenti questa scheda ogni volta che si reca dal medico e dal farmacista prima di ritirare un qualsiasi medicinale.

 **NOTA BENE: L'INTERAZIONE tra <Nome del prodotto> (brivudina) e alcuni medicinali chemioterapici (per es. capecitabina, 5-fluorouracile, tegafur, ecc.) o medicinali per il trattamento di infezioni fungine contenenti flucitosina è POTENZIALMENTE FATALE.**

<Nome del prodotto> NON DEVE ESSERE USATO da pazienti recentemente sottoposti, attualmente sottoposti o in attesa di essere sottoposti (entro 4 settimane) a chemioterapia antitumorale (per es. capecitabina, 5-fluorouracile (5-FU), tegafur, ecc.) o da pazienti che hanno recentemente assunto o stanno attualmente assumendo una terapia antifungina con flucitosina.

Prima del trattamento con <Nome del prodotto>

Prima di assumere <Nome del prodotto> si rivolga al medico se:

- è stato recentemente sottoposto, è attualmente sottoposto o è in attesa di essere sottoposto (entro 4 settimane) a chemioterapia antitumorale (in particolar modo a capecitabina, 5-fluorouracile (5-FU) o altre fluoropirimidine)
- ha recentemente assunto o sta attualmente assumendo medicinali contenenti flucitosina per il trattamento di una infezione fungina
- ha recentemente assunto, sta attualmente assumendo o sta per assumere un medicinale contro le verruche contenente fluoropirimidine (5-fluorouracile ed altri)
- il suo sistema immunitario (cioè le sue difese corporee contro le infezioni) è gravemente compromesso; ad es. se ha recentemente assunto o sta attualmente assumendo:
 - medicinali immunosoppressori (medicinali che sopprimono o diminuiscono la funzione del sistema immunitario)

Durante e dopo il trattamento con <nome del prodotto>

- Avvisi il medico che usa o ha usato brivudina nelle ultime 4 settimane nel caso debba essere sottoposto a chemioterapia (orale, per iniezione o per via locale, quali creme, unguenti, gocce oculari o ogni altra forma di medicinale per uso esterno) o a terapia antifungina con flucitosina.
- Avvisi il medico se presenta vertigini o malessere, se si ammala o se sviluppa sintomi inattesi dopo aver iniziato la terapia con <nome del prodotto>.
- Si rechi subito in ospedale se presenta malessere; diarrea; infiammazione della bocca e/o della mucosa interna della bocca; senso di affaticamento, maggiore suscettibilità alle infezioni, stanchezza; eruzione cutanea e rossore su tutto il corpo, con cute dolente al tatto, seguiti da grandi vescicole che portano ad ampie zone di esfoliazione cutanea. Si protegga dalle infezioni sistemiche e da disidratazione.

Trattamento con brivudina:

Inizio

Fine

Periodo di attesa dopo l'assunzione di <nome del prodotto>:

<Nome prod.>	Sett. 1	Sett. 2	Sett. 3	Sett. 4
Tossicità da fluoroprimidine potenzialmente fatale				

Leggere il foglio illustrativo di <nome del prodotto> per ulteriori informazioni.

Porti sempre con sé ad ogni visita medica l'elenco di tutti i medicinali che assume.

Nome del paziente

Nome del medico

Tel. del medico

Condizioni per il rilascio dell'autorizzazione all'immissione in commercio per i prodotti nazionali:

Devono essere rispettate le seguenti condizioni di cui all'articolo 21 bis della direttiva 83/2001/CE:

Misure di minimizzazione del rischio aggiuntive

Scheda di allerta per il paziente (parte dell'etichettatura)

La scheda di allerta per il paziente deve includere le informazioni salienti sull'interazione potenzialmente fatale con il 5-FU e il consiglio di portare sempre con sé tale scheda ad ogni tipo di visita medica (incluse le visite dermatologiche) e di presentarla al farmacista prima di ritirare di qualsiasi altro medicinale, per almeno 4 settimane dopo il termine del trattamento con brivudina.

Nota informativa importante

Lista di controllo per il medico prescrittore

La lista di controllo per il medico prescrittore deve contenere i seguenti elementi importanti:

Rischio importante: tossicità potenzialmente fatale delle fluoropirimidine (per es. 5-fluorouracile, capecitabina, tegafur, flucitosina) in caso di assunzione recente o contemporanea con brivudina o se usate entro 4 settimane dal termine del trattamento con brivudina.

Periodo di attesa dopo il termine del trattamento con brivudina:

Somministrazione di brivudina	Settimana 1	Settimana 2	Settimana 3	Settimana 4
<----- Tossicità potenzialmente fatale delle fluoropirimidine ----->				

Per il motivo sopra menzionato, si prega di completare la seguente lista di controllo in modo da assicurarsi che il paziente sia idoneo al trattamento con brivudina.

Prescrivere brivudina solo se la risposta a tutte le domande riportate di seguito è "No"

Il paziente è attualmente sottoposto o è stato recentemente sottoposto a chemioterapia antitumorale?	☐ Sì	☐ No
Il paziente è nel periodo di pausa tra i cicli di chemioterapia?	☐ Sì	☐ No
È stato pianificato un trattamento con fluoropirimidine?	☐ Sì	☐ No
Il paziente è stato recentemente trattato per una infezione fungina con medicinali a base di flucitosina?	☐ Sì	☐ No
Al paziente è stata recentemente diagnosticata una infezione fungina sistemica ed è in trattamento con flucitosina?	☐ Sì	☐ No
Il paziente è immunocompromesso?	☐ Sì	☐ No

Una scheda di allerta per il paziente è inserita nella confezione. Tale scheda contiene importanti informazioni per il paziente e per il personale sanitario circa questa interazione potenzialmente fatale. Consigli al paziente di portare con sé la scheda di allerta ad ogni tipo di visita medica (incluse le visite dermatologiche) e di presentarla al farmacista prima di ritirare qualsiasi altro medicinale, per almeno 4 settimane dopo il termine del trattamento con brivudina.

Allegato III

Tempistica per l'attuazione del presente parere

Tempistica per l'attuazione del presente parere

Adozione del parere del CMDh:	riunione del CMDh di marzo 2020
Trasmissione delle traduzioni degli allegati del parere alle autorità nazionali competenti:	10/05/2020
Attuazione del parere da parte degli Stati membri (presentazione della variazione da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio):	09/07/2020