

I priedas

Mokslinės išvados ir pagrindas keisti registracijos pažymėjimo (-ų) sąlygas

Mokslinės išvados

Atsižvelgiant į Farmakologinio budrumo rizikos vertinimo komiteto (PRAC) atlikto brivudino periodiškai atnaujinamo (-ų) saugumo protokolo (-ų) (PASP) vertinimo ataskaitą, padarytos toliau išdėstytos mokslinės išvados.

Svarbi nustatyta rizika: 5-Fpyr vartojimas tuo pačiu metu kartu su brivudinu arba anksčiau nei praėjus 4 savaitėms nuo gydymo brivudinu pabaigos

Brivudinas negrįžtamai slopina dihidropirimidino dehidrogenazę (DPD) – fermentą, kuris, naudodamas savo pagrindinį metabolitą bromovinilo uracilą (BVU), reguliuoja abiejų natūralių nukleotidų (pvz., timidino) ir pirimidino pagrindu pagamintų tokių vaistinių preparatų, kaip fluorouracilas (5-FU), katabolizmą. Dėl šio fermento slopinimo atsiranda pernelyg didelė ekspozicija ir sustiprėja fluorpirimidinų toksiškumas. Ši brivudino ir fluorpirimidinų sąveika gali būti mirtina.

„Susumavus (iki 2019 07 05) užregistruotos 243 nepageidaujamos reakcijos į vaistą (NRV) (iš jų 242 sunkios), kurios buvo nustatytos pagal 52 individualaus saugumo pranešimus (angl. *Individual Case Safety Reports, ICSRs*) (iš jų 51 sunki). Galimas priežastinis ryšys tarp brivudino ir NRV įvertintas 173 atvejais, tikėtinas – 57 NRV atvejais, mažai tikėtinas – 3 NRV atvejais, susijęs (giminingas) 1 atveju ir neįvertinami (nenusakomi) 8 NRV atvejai.

Susumavus (iki 2019 07 05) sunkių ICSR dažnis buvo 0,88 ICSR 1 milijonui apibrėžtų dienos dozių (ADD) (angl. *Defined Daily Doses, DDDs*) (51 ICSRs/58,1 mln ADD).

Toliau esančioje lentelėje parodyta aukščiau nurodytų atvejų pranešimo dažnio tendencija pagal laikotarpius, išanalizuota atsižvelgiant tiek į ICSR gavimo datą, tiek ir į NRV pradžios datą, kad būtų galima geriau nustatyti dažnio tendencijas be šališkumo dėl vėlavimo pranešti registruotojui.

16.4.2 lentelė. Pranešimų dažnis pagal laikotarpius (atvejų skaičius 1 milijonui pacientų)

	Pradžia – 2011 06 30	2011 07 01 - 2012 06 30	2012 07 01 - 2013 06 30	2013 07 01 - 2014 06 30	2014 07 01 2015 06 30	2015 07 01 - 2016 06 30	2016 07 01 - 2017 06 30	2017 07 01 - 2018 06 30	2018 07 01 - 2019 07 05
Pranešimų dažnis pagal gavimo laiką	5,94	7,57	13,58	0,0	1,73	3,31	1,59	13,44	10,32
Pranešimų dažnis pagal pradžios laiką	6,51	9,46	9,7	0,0	5,18	4,97	6,36	8,96	4,42

Per laikotarpį nuo pradžios iki 2011 06 30 buvo surinkti apie 6 atvejai/mln pacientų. Atskirai išanalizavus PASP 8 metų duomenis, galima pastebėti, kad laikotarpio pirmaisiais dviem metais pranešimų dažnis buvo didesnis nei ankstesniu laikotarpiu. Nuo 2012 m. rugpjūčio iki spalio mėnesio buvo išplatintas Tiesioginis kreipimasis į sveikatos priežiūros specialistus (angl. *Direct Healthcare Professional Communication, DHPC*) ir tuoju kurį laiką buvo stebėtas pranešimų dažnio sumažėjimas. **Vėliau buvo stebėtas pakilęs pranešimų dažnis, grįžęs maždaug į tas pačias pradinio lygio vertes jeigu analizuojama pagal pradinį laiką (datą)...**"

Nors dažnumas išlieka nedidelis, atvejų skaičius vėl padidėjo 2017/2018 metais. Kadangi šie atvejai gali būti sunkūs ir dažnai mirtini, būtina imtis papildomų rizikos mažinimo priemonių, siekiant pagerinti gydytojų informuotumą ir pacientų žinias, ypač atsižvelgiant į brivudino vartojimo laiką intervaluose tarp gydymo 5-FU, todėl nuspręsta siūlyti atnaujinti vaistinio preparato informacinius dokumentus ir įdiegti Paciento įspėjamąją kortelę, taip pat, kaip papildoma rizikos mažinimo priemonė, pasiūlytas kontrolinis klausimynas, skirtas receptus išrašantiems asmenims. Be to, turi būti išplatintas Tiesioginis kreipimasis į sveikatos priežiūros specialistus, skirtas vaistinius preparatus skiriančių specialistų tinkamam informavimui.

Žmonėms skirtų vaistinių preparatų savitarpio pripažinimo ir decentralizuotos procedūrų koordinavimo grupė [*CMD(h)*] pritaria *PRAC* mokslinėms išvadoms.

Priežastys, dėl kurių rekomenduojama keisti registracijos pažymėjimo (-ų) sąlygas

Remdamasi mokslinėmis išvadomis dėl brivudino, *CMD(h)* laikosi nuomonės, kad vaistinio (-ių) preparato (-ų), kurio (-ų) sudėtyje yra brivudino, naudos ir rizikos santykis yra nepakitęs su sąlyga, kad bus padaryti pasiūlyti vaistinio preparato informacinių dokumentų ir registracijos pažymėjimo (-ų) sąlygų pakeitimai.

CMD(h) nariai sutaria, kad vaistinių preparatų, kurie buvo vertinami šios bendros PASP vertinimo procedūros metu, registracijos pažymėjimo (-ų) sąlygas reikia keisti. Kadangi šiuo metu ES yra registruota daugiau vaistinių preparatų, kurių sudėtyje yra brivudino, arba atėtyje ES bus prašoma registruoti tokių vaistinių preparatų, todėl *CMD(h)* rekomenduoja, kad suinteresuotos valstybės narės bei pareiškėjai ar registruotojai tinkamai atsižvelgtų į šį *CMD(h)* sutarimą.

II priedas

**Vadovaujantis nacionalinėmis procedūromis registruoto (-ų) vaistinio (-ių)
preparato (-ų) informacinių dokumentų pakeitimai**

Pakeitimai, kuriuos reikia įtraukti į atitinkamus vaistinio preparato informacinių dokumentų skyrius (naujas ir šiuo metu pabrauktas tekstas pabrauktas, paryškintas tekstas **paryškintas (bold)**, tekstas įdėtas į dėžutes dėtas, tekstas, kurį reikia vėliau pabraukti aprašytas [laužtiniai skliaustai], kuris turėtų būti išbrauktas po pabraukimo, raudonas šriftas **raudonai šriftas**, pašalintas tekstas ~~perbrauktas~~)

Preparato charakteristikų santrauka

4.3 Kontraindikacijos

Vėžio chemoterapija fluoropirimidinais

~~Brivumen~~Brivudino negalima vartoti draudžiama skirti kurių organizmo jautrumas veikliajai medžiagai ar bet kuriai pagalbiniai medžiagai (žr. 6.1 skyrių) yra padidėjęs.

~~Chemoterapija gydomi onkologiniai pacientams~~

~~Sergantieji vėžiu pacientai, kuriems taikyta~~ kurie neseniai buvo arba dabar yra gydomi, arba planuojama juos gydyti (per artimiausias 4 savaites) vaistiniais preparatais nuo vėžio, ~~ypač jei gydomas~~ kurių sudėtyje yra 5-fluoruracilo (5-FU) įskaitant vietinio poveikio vaistiniais preparatais, jo pirmtakais (pvz., kapecitabinu, ~~fleksuridinu~~, tegafuru) ir deriniuose su vaistiniais preparatais, kuriuose yra šių veikliųjų medžiagų arba kitų 5 fluoropirimidinių (žr. taip pat skyrių 4.3 Pacientai su nusilpusia imunine sistema, 4.4, 4.5 ir 4.58 skyrius).

~~Priešgrybeliniu vaistiniu preparatu flucitozinu gydomi pacientai~~ Priešgrybelinis gydymas flucitozinu

~~Brivumen~~Brivudinu draudžiama gydyti pacientus, kurie neseniai buvo arba dabar gydomi priešgrybeliniu vaistiniu preparatu flucitozinu, nes jis yra 5-fluorouracilo pirmtakas (5-FU) (žr. taip pat 4.4, 4.5 ir 4.8 skyrius).

Saveika tarp brivudino ir fluoropirimidinių (pvz., kapecitabino, 5-FU ir kitų) yra pavojinga gyvybei (žr. 4.4, 4.5 ir 4.8 skyrius).

Pacientai, kurių imuninė sistema nusilpusi

~~Brivumen~~Brivudino draudžiama skirti pacientams, kurių imuninė sistema yra nusilpusi, pvz., gydytiems neseniai arba vartojantiems dabar chemoterapines priemones vėžiui gydyti arba pacientams, vartojantiems imuninę sistemą slopinančius vaistinius preparatus.

Vaikai

~~Brivumen~~ Brivudino saugumas ir veiksmingumas vaikams nenustatytas, todėl jis nėra skirtas vartoti vaikams.

Padidėjęs jautrumas

~~Brivumen~~ Brivudino negalima skirti pacientams, kurių jautrumas padidėjęs veikliajai arba bet kuriai 6.1 skyriuje nurodytai pagalbinei medžiagai.

Nėštumo ir žindymo laikotarpis

~~Brivumen~~ Brivudino draudžiama skirti nėščiosioms ar žindančioms motinoms (žr. taip pat 4.6 skyrių).

4.4 Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės

~~Brivumen~~ **Brivudino draudžiama skirti pacientams**, kurie neseniai buvo arba dabar yra gydomi, arba planuojama juos gydyti (per artimiausias 4 savaites) vaistiniais preparatais nuo vėžio ir vaistiniais preparatais, kurių sudėtyje yra 5-fluorouracilo (5-FU), įskaitant vietiniam vartojimui tinkamus vaistinius preparatus, jo pirmtakus (pvz., kapecitabiną, floksuridiną, tegafurą) ir vaistinių preparatų derinius, kurių sudėtyje yra šių veikliųjų medžiagų ir arba kitų 5 fluoropirimidinių (žr. taip pat 4.3, 4.5 ir 4.8 skyrius).

Brivudinu draudžiama gydyti pacientus, kurie neseniai buvo arba dabar gydomi priešgrybeliniais vaistiniais preparatais, kurių sudėtyje yra flucitozino negalima vartoti kartu, ne mažiau kaip 4 (5-fluorouracilo pirmtako).

Saveika tarp brivudino ir fluoropirimidinių (pvz., kapecitabino, 5-FU, tegafuro, flucitozino ir kitų) pavojinga gyvybei. Pranešama apie mirties atvejus dėl šių vaistinių preparatų sąveikos. Turi praeiti mažiausiai 4 savaitių intervalo turi būti laikomasi prieš pradedant laukimo periodas tarp gydymo 5-brivudinu pabaigos ir gydymo fluoropirimidiniais (pvz., kapecitabinu, 5-FU, tegafuru, flucitozinu ir kt.) pradžios (žr. 4.3, 4.5 ir 4.8 skyrius).

Atsitiktinai paskyrus brivudino pacientams, kurie neseniai vartojo arba dabar vartoja fluoropirimidinus, visų vaistinių preparatų vartojimą reikia nutraukti ir imtis veiksmingų priemonių siekiant sumažinti fluoropirimidinių toksinį poveikį: nedelsiant hospitalizuoti ir skirti visas priemones, saugančias nuo sisteminės infekcijos ir dehidratacijos. Reikia kuo greičiau (esant galimybei) kreiptis į specializuotus apsinuodijimų centrus siekiant rasti tinkamiausias priemones nuo fluoropirimidinių toksinio poveikio (žr. 4.3, 4.5 ir 4.8 skyrius). Laikantis papildomo atsargumo, prieš pradedant bet kokią gydymą 5-fluoropirimidino dariniais, Brivumen neseniai vartojusius pacientus reikia ištirti dėl fermento dihidropirimidino dehidrogenazės (DPD) aktyvumo (taip pat žr. 4.5 ir 4.8 skyrius).

~~Brivumen~~ Brivudinas netinka vartoti, jei odos išbėrimas jau visiškai susiformavęs.

Sergant lėtinėmis kepenų ligomis, pvz., hepatitu, ~~Brivumen~~ brivudino reikia vartoti tik laikantis atsargumo.

Duomenys po registracijos rodo, kad gydymo pratęsimas ilgiau kaip 7 dienas didina hepatito susidarymo riziką (žr. taip pat 4.8 skyrių).

Šio vaistinio preparato sudėtyje yra laktozės, todėl šio vaistinio preparato negalima vartoti pacientams, kuriems nustatytas retas paveldimas sutrikimas – galaktozės netoleravimas, Lapp laktazės stygius arba gliukozės ir galaktozės malabsorbcija.

4.5 Sąveika su kitais vaistiniais preparatais ir kitokia sąveika

~~Brivumen draudžiama skirti kartu su 5-fluoruracilu (įskaitant jo vietinio poveikio farmacinės formas)~~

Aprašyta klinikoje svarbi sąveika (galimai mirtina) tarp brivudino Brivumen ir pirmtakais fluoropirimidinų (pvz., kapecitabino, 5-FU, floksuridinu ir tegafuro), arba kitais 5-fluoropirimidino dariniais, pvz., flucitozino ir kitų) (taip pat žr. 4.3, 4.4, 4.8 skyrius). Ši sąveika, sustiprinanti fluoropirimidinų toksinį poveikį, gali būti mirtina.

Brivudinas, veikdamas per svarbiausią metabolitą bromovinilo uracilą (BVU), sukelia negrįžtamą fermento dihidropirimidino dehidrogenazės (DPD) funkcijos slopinimą. Šis fermentas reguliuoja natūralių nukleotidų (pvz., timidino) ir vaistinių preparatų, kurių pagrindą sudaro pirimidinas (fluoropirimidinų), pvz., kapecitabino arba 5-fluoruracilo (5-FU), apykaitą. Dėl minėto fermento funkcijos slopinimo, 5-FU fluoropirimidinai veikia ilgiau ir sustiprėja jo toksinis poveikis.

Klinikiniais tyrimais nustatyta, kad sveikus suaugusiuosius gydant brivudinu (125 mg kartą per parą 7 dienas), DPD fermento funkcija visiškai atsistato praėjus 18 dienų po paskutinės vaistinio preparato dozės vartojimo.

Bet kuriuo atveju, Brivumen **brivudino negalima skirti pacientams**, kurie neseniai buvo arba dabar yra gydomi, arba planuojama juos gydyti (per artimiausias 4 savaites) vaistiniais preparatais nuo vėžio, kurių sudėtyje yra 5-fluoruracilo arba kitų 5-fluoropirimidino darinių, pvz. (5-FU) įskaitant vietinio poveikio vaistiniais preparatais, jo pirmtakais (pvz., kapecitabinu, floksuridinu, tegafuro) ir deriniuose su vaistiniais preparatais, kuriuose yra šių veikliųjų medžiagų arba flucitozino kitų fluoropirimidinų (žr. taip pat 4.3, 4.4 ir 4.8 skyrius).

Brivumen Brivudinu draudžiama kartu gydyti pacientus, kurie neseniai buvo arba dabar gydomi priešgrybeliniais vaistiniais preparatais, kurių sudėtyje yra flucitozino (5-fluorouracilo pirmtako).

Būtina mažiausiai 4 savaitių pertrauka ~~prieš~~tarp gydymo brivudinu pabaigos ir gydymo kapecitabinu arba kitais 5-fluoropirimidiniais, įskaitant flucitoziną, pradžios. ~~Kaip papildoma atsargumo priemonė, prieš pradėdant gydyti 5-fluoropirimidino dariniais pacientus, neseniai gydytus Brivumen, reikia nustatyti DPD aktyvumą.~~

Jei ydomiems Brivumen **brivudino atsitiktinai paskiriama pacientams** 5-FU ar kitų panašių vaistinių preparatų, kurie neseniai buvo gydyti arba dabar gydomi fluoropirimidiniais, gydymą visais ~~abiem vaistiniais preparatais~~ reikia ~~skubiai~~ nutraukti ir imtis ~~skubių~~ veiksmingų priemonių 5-FU fluoropirimidinų toksiniam poveikiui sumažinti: ~~nedelsiant Patariama ligoni skubiai~~ guldyti į ligoninę, skirti visas reikiamas priemones siekiant apsaugoti nuo sisteminės infekcijos ir skysčių netekimo. Būtina kuo greičiau kreiptis (jei įmanoma) į specializuotus apsinuodijimų centrus siekiant rasti tinkamiausias priemones nuo fluoropirimidinų toksinio poveikio (žr. 4.3, 4.5 ir 4.8 skyrius). 5-FU Fluoropirimidinų toksinis poveikis pasireiškia pykinimu, vėmimu, viduriavimu, sunkiais atvejais – stomatitu, mukozitu, toksine epidermio nekrolize, neutropenija ir kaulų čiulpų funkcijos slopinimu.

.....

4.8 Nepageidaujamas poveikis

.....

Atrinktų nepageidaujamų reakcijų apibūdinimas

Brivudinas gali sąveikauti su chemoterapiniais vaistiniais preparatais 5-fluorpirimidinų klasės junginiais. Ši sąveika, sukelianti didesnę fluorpirimidinų toksiškumą, pavojinga gyvybei (žr. 4.3, 4.4 ir 4.5 skyrius).

5-fluoruracilo **Fluoropirimidinų grupės vaistinių preparatų** toksinio poveikio simptomai yra pykinimas, vėmimas, viduriavimas, sunkus stomatitas, mukozitas, toksinė epidermio nekrolizė, neutropenija ir kaulų čiulpų slopinimas (žr. taip pat 4.3, 4.4 ir 4.5 skyrius).

Pakuotės lapelis

<Prekinis pavadinimas>

Brivudinas

NEBEVARTOKITE <Prekinis pavadinimas> (BRIVUDINO) JEIGU JŪS neseniai vartojote arba dabar vartojate arba jeigu ketinate vartoti (4 savaičių laikotarpiu) vaistų nuo vėžio. NEVARTOKITE <Prekinis pavadinimas>, JEIGU SERGATE GRYBELIŲ SUKELTA INFEKCINE LIGA ir neseniai vartojote arba dabar vartojate vaistus nuo grybelių sukeltos ligos, kurių sudėtyje yra flucitozino (žr. 2 skyrių, įskaitant tekstą „raudonoje dėžutėje“). **SAVEIKA tarp <Prekinis pavadinimas> (brivudino) ir kai kurių priešvėžinių vaistų arba flucitozino **GALI BŪTI PAVOJINGA GYVYBEI.****

...

2. Kas žinotina prieš vartojant **Brivumen**<Prekinis pavadinimas>

NEVARTOKITE ~~Brivumen~~<Prekinis pavadinimas>:

- jeigu neseniai vartojote arba dabar vartojate, arba ketinate vartoti (per artimiausias 4 savaites) vaistus nuo vėžio (pvz., kapecitabiną, 5-fluorouracilą (5-FU), tegafurą ir kt.) (žr. tekstą „raudonoje dėžutėje“ ir skyrių „Kiti vaistai ir <Prekinis pavadinimas>“);
- jeigu sergate grybelių sukelta infekcine liga ir neseniai arba šiuo metu vartojate vaistus nuo grybelių, kurių sudėtyje yra flucitozino (žr. tekstą „raudonoje dėžutėje“ ir skyrių „Kiti vaistai ir <Prekinis pavadinimas>“);
- jeigu yra alergija (padidėjęs jautrumas) veikliajai medžiagai brivudinui;
- jeigu esate alergiškas (padidėjęs jautrumas) bet kuriai kitai ~~Brivudin~~<Prekinis pavadinimas> sudėties medžiagai (žr. 6 skyrių);
- jei esate nėščia arba žindote kūdikį;
- jei esate jaunesnis kaip 18 metų.

Visų pirma-Jūs NEGALITE vartoti ~~Brivumen~~<Prekinis pavadinimas>:

- jeigu neseniai vartojote arba dabar vartojate vaistus nuo, arba ketinate vartoti (per artimiausias 4 savaites) tam tikrus vaistus nuo vėžio (chemoterapija) (ypač kai vartojate 5-fluoruracilą (5-FU, veikliąją medžiagą, priskiriamą 5-fluorpirimidinų grupei kapecitabiną, 5-fluorouracilą (5-FU) arba kitus fluoropirimidinus, per burną arba suleidžiamus, arba vietiniam gydymui krema, tepalą, akių lašus ar kitus išoriniam vartojimui tinkamus vaistus);

~~kurių sudėtyje yra 5-fluoruracilo~~

~~kurių veiklioji medžiaga~~

- jeigu sergate grybelių sukelta infekcine liga ir neseniai arba šiuo metu vartojate vaistus nuo grybelių, kurių sudėtyje yra flucitozino;
- jeigu neseniai vartojote arba dabar vartojate organizme virsta 5-fluoruracilu,

~~kapecitabinu~~

~~floksuridinu~~

~~tegafuru~~

arba planuojate vartoti (4 savaitių laikotarpiu) vaistą, kurio sudėtyje yra fluoropirimidino grupės medžiagų (5-fluorouracilą ar kitus);

~~kombinuotus preparatus su aukščiau išvardytomis veikliosiomis medžiagomis~~

- jeigu Jūsų imuninė sistema (tai yra Jūsų organizmo apsauga nuo infekcijų) yra stipriai pažeista; pavyzdžiui, Jūs ~~vartojate vaistus nuo~~ neseniai vartojote arba dabar vartojate:
 - vaistus nuo vėžio (chemoterapiją) arba
 - ~~kurie slopina imuninę sistemą~~ imuninę sistemą slopinančius vaistus (tai yra vaistus, kurie slopina arba silpnina Jūsų imuninės sistemos funkciją).

~~► jeigu Jūs vartojate vaistus nuo grybelių sukeltos infekcinės ligos, kurių sudėtyje yra flucitozino~~

~~► jeigu Jūs vartojate vaistus karpoms gydyti, kurių sudėtyje yra veiklioji 5-fluopirimidino grupės medžiaga~~



➤ Ypatinga nuoroda:

- Jūs NEGALITE vartoti <Prekinis pavadinimas> kartu su fluoropirimidiniais (pvz., kapecitabinu, 5-FU, tegafuru, flucitozinu) (įskaitant gydymo pertrauką, kuomet nevartojate kapecitabino tablečių, jums neatliekamos 5-FU infuzijos ar nevartojate kitokias fluoropiramidinių vaistines formas, arba Jūs neseniai tokius vaistus vartojote).
- Jei vartojote <Prekinis pavadinimas>, turite palaukti kol praeis mažiausiai 4 savaites po <Prekinis pavadinimas> vartojimo prieš pradedant gydytis kapecitabinu arba 5-FU, arba kitais fluoropirimidiniais. Žr. taip pat skyrių "Nevartokite <Prekinis pavadinimas> (brivudino)"

Įspėjimai ir atsargumo priemonės

Nevartokite <Prekinis pavadinimas> ir pasitarkite su gydytoju arba vaistininku ir nevertokite Brivumen:

- ~~Nevartokite Brivumen kartu su vaistais, kurių sudėtyje yra 5-fluoruracilo~~ jeigu Jūs neseniai vartojote arba šiuo metu vartojate, arba ketinate vartoti (artimiausiais 4 savaites) vaistus vėžiui gydyti (per burną arba leidžiamus, vietiniam gydymui tinkamą kremą, tepalą, akių lašus ar bet kokią kitą 5-fluoropirimidino išoriniam vartojimui tinkamą vaistą);
- Jeigu sergate grybelių sukelta infekcine liga ir neseniai vartojote arba šiuo metu vartojate grybelių sukeltai ligai gydyti flucitoziną (žr. skyrius „~~Negalima~~**NEGALIMA** vartoti <Prekinis pavadinimas>“, tekste „raudonoje dėžutėje“ ir „Kiti vaistai ir <Prekinis pavadinimas>~~Brivudin~~“).

Nevartokite <Prekinis pavadinimas>~~Brivumen~~, jeigu **odos išbėrimas** jau visiškai susiformavo (pradėjo susidaryti šašas). Jei abejojate, pasitarkite su gydytoju.

Pasitarkite su gydytoju prieš pradėdami vartoti <Prekinis pavadinimas>~~Brivumen~~, jei sergate **lėtine kepenų liga** (pavyzdžiui, lėtiniu hepatitu).

Negalima vartoti <Prekinis pavadinimas>~~Brivumen~~ ilgiau kaip 7 dienas, nes pratęstas gydymas didina hepatito susiformavimo riziką (žr. 4 skyrių).

Vaikai ir paaugliai

<Prekinis pavadinimas>~~Brivumen~~ negalima vartoti vaikams ir paaugliams nuo 0 iki 18 metų, kadangi jiems šio vaisto veiksmingumas ir saugumas nenustatytas.

Kiti vaistai ir <Prekinis pavadinimas>~~Brivumen~~

Prieš pradėdami vartoti <Prekinis pavadinimas>, jeigu vartojate ar neseniai vartojote kitų vaistų, įskaitant įsigytų be recepto, arba dėl to nesate tikri, apie tai pasakykite gydytojui arba vaistininkui.

Tai ypatingai svarbu, nes <Prekinis pavadinimas> gali sustiprinti kitų vaistų poveikį.

ĮSIDĖMĖKITE:

Specialus įspėjimas pacientams, vartojantiems vaistus, kurių sudėtyje yra 5-fluoruracilo arba kitų 5-fluoropirimidino **gydomiems nuo vėžio arba grybelių sukeltų infekcinių ligų** (žr. taip pat žr. „raudonosios dėžutės“ informaciją aukščiau):

<Prekinis pavadinimas>~~Brivumen~~ **negalima vartoti** kartu **pacientams** su bet kuriuo vaistu nuo ~~vėžio~~, kurie neseniai gydėsi arba šiuo metu gydosi, arba ketina (artimiausiu 4 savaičių laikotarpyje) ~~gydytis~~ tam tikrais vaistais nuo vėžio. ~~o sudėtyje yra žemiau išvardytų medžiagų, nes~~ Šių medžiagų (fluoropirimidino) kenksmingas poveikis gali stipriai padidėti ir **sukelti mirtį**:

- 5-fluoruracilo (5-FU), įskaitant vietiniam gydymui vartojamas vaisto formas,
- kapecitabino,

- ~~floksuridiną,~~
- tegafuro,
- kitus 5-fluorpirimidinų,
- išvardytų medžiagų derinių su kitomis veikliosiomis medžiagomis.

Nevartokite <Prekinis pavadinimas>Brivumen su vaistais, kurių sudėtyje yra veiklioji medžiaga flucitozinas, vartojamas grybelių sukeltoms infekcinėms ligoms gydyti.

Nevartokite <Prekinis pavadinimas>Brivumen ir nedelsiant kreipkitės į gydytoją, jeigu:

- neseniai gydėtės arba dabar gydotės, arba ketinate gydytis (4 savaičių laikotarpiu) bet kuriuo aukščiau išvardytu vaistu,
- neseniai gydėtės arba dabar gydotės vaistu nuo grybelių sukeltų infekcijų flucitozinu.
- ~~būsate gydomi bet kuriuo iš aukščiau išvardytų vaistų keturių savaičių laikotarpiu baigus Brivumen vartojimą.~~

Jei Jūs atsitiktinai pavartojote <Prekinis pavadinimas>Brivumen ir kurį nors aukščiau išvardytą vaistą:

- nutraukite abiejų vaistų vartojimą
- nedelsiant pasitarkite su gydytoju.
- ~~Jums gali tekti~~ **kreipkitės į ligoninę neatidėliotinam gydymui** (Jūsų apsaugai nuo sisteminės infekcijos ir dėl skysčių netekimo).

5-fluoruracilo (ir kitų fluoropirimidinų) toksinio poveikio požymiai dėl aukščiau išvardytų sąveikų yra:

- pykinimas, viduriavimas, burnos ir (arba) burnos gleivinės uždegimas; nuovargis, padidėjęs jautrumas infekcijų sukėlėjams, silpnumas (sumažėjęs baltųjų kraujo ląstelių skaičius ir kaulų čiulpų funkcijos slopinimas): plokščias raudonos spalvos išbėrimas, kurio srityje skausmingas prisilietimas prie odos, didelių pūslių susidarymas, kurios sukelia odos atplyšimą (toksinė epidermio nekrolizė) (taip pat žr. 4 skyrių).

Patyrimas, sukauptas po vaisto registracijos, rodo, kad galima brivudino sąveika su Parkinsono ligai gydyti skirtais dopaminerginiais vaistais, kurie gali skatinti chorėjos atsiradimą (nenormalūs, nevalingi, panašūs į šokių, judesiai, ypač intensyvūs rankose ir kojose).

Informacija ant išorinės pakuotės etiketės

7. KITAS SPECIALUS ĮSPĖJIMAS (JEI REIKIA)

Priekinė dalis:

 **ĮSPĖJIMAS:**~~ĮSIDĖMĖKITE:~~ negalima SAVEIKA tarp <Prekinis pavadinimas> ir kai kurių vaistų nuo vėžio arba vaistų nuo grybelių sukeltų infekcinių ligų yra PAVOJINGA GYVYBEI.

<Prekinis pavadinimas> DRAUDŽIAMA VARTOTI vartoti pacientams, jeigu jie neseniai gydėsi arba dabar gydosi, arba ketina gydytis (artimiausių 4 savaičių laikotarpiu) tam tikrais vėžio gydymui tinkamais chemoterapiniais vaistais. <Prekinis pavadinimas> DRAUDŽIAMA VARTOTI pacientams, jeigu jie vartojo arba dabar vartoja vaistus nuo grybelių sukeltų infekcinių ligų, kurių sudėtyje yra flucitozino.

Perskaitykite užrašą kitoje pusėje.

Nugarinė dalis:

 **ĮSPĖJIMAS:**~~ĮSIDĖMĖKITE:~~ negalima SAVEIKA tarp <Prekinis pavadinimas> ir kai kurių vaistų nuo vėžio arba vaistų nuo grybelių sukeltų infekcinių ligų yra PAVOJINGA GYVYBEI. **Jums DRAUDŽIAMA VARTOTI vartoti <Prekinis pavadinimas> Brivudin**, jeigu Jūs neseniai vartojote arba dabar vartojate, arba ketinate vartoti (artimiausių 4 savaičių laikotarpiu) tam tikru vėžio gydymui tinkamus chemoterapinius vaistus. <Prekinis pavadinimas> DRAUDŽIAMA VARTOTI, jeigu Jūs vartojote arba dabar vartojate vaistus nuo grybelių sukeltų infekcinių ligų, kurių sudėtyje yra flucitozino.

Atidžiai perskaitykite specialius įspėjimus pakuotės lapelio skyriuje "Kas žinotina prieš vartojant <Prekinis pavadinimas> Brivumen" ir pasakykite gydytojui.

....

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA

Bus nuspręsta nacionaliniu būdu

Atidaryti čia

....

Paciento išpėjamoji kortelė

IŠTRAUKITE

<Prekinis pavadinimas> (brivudino) Paciento išpėjamoji kortelė

Šia kortele visuomet turėkite su savimi iki 4 savaičių užbaigus gydymą

Šioje kortelėje yra svarbi saugumo informacija, kurią turėtumėte žinoti prieš pradėdami vartoti <Prekinis pavadinimas> arba jo vartojimo metu.

Parodykite šią kortelę kiekvienam gydytojui, pas kurį lankotės arba vaistininkui, prieš išgydami bet koki kitą vaistą.

⚠️ ĮSIDĖMĖKITE: <Prekinis pavadinimas> (brivudino) ir kai kurių chemoterapinių vaistų nuo vėžio (pvz., kapecitabino, 5-fluorouracilo, tegafuro ir kt.) arba vaistų nuo grybelių sukeltų infekcinių ligų, kurių sudėtyje yra flucitozino, saveika yra POTENCIALIAI MIRTINA.

<Prekinis pavadinimas> DRAUDŽIAMA VARTOTI pacientams, jeigu jie neseniai vartojo arba dabar vartoja, arba ketina vartoti (4 savaičių laikotarpiu) vėžio gydymui tinkamais vaistais (pvz., kapecitabinu, 5-fluorouracilu, tegafuru ir kt.), arba jeigu jie neseniai vartojo arba vartoja priešgrybelinius vaistus, kurių sudėtyje yra flucitozino.

Prieš <Prekinis pavadinimas> vartojimą

Pasitarkite su gydytoju prieš <Prekinis pavadinimas> vartojimą, jeigu Jūs:

- neseniai vartojote arba ketinate vartoti (4 savaičių laikotarpiu) vėžio gydymui skirtus vaistus (ypač kapecitabiną, 5-fluorouracilą (5-FU) arba kitus fluoropirimidinus);
- jeigu sergate grybelių sukelta infekcine liga ir neseniai vartojote arba šiuo metu vartojate grybelių sukeltai ligai gydyti flucitoziną;
- Jūs neseniai vartojote arba vartojate dabar, arba planuojate vartoti vaistus, kurių sudėtyje yra fluoropirimidinių grupės medžiagų (5-fluorouracilo arba kitų);
- jeigu Jūsų imuninė sistema (t.y. Jūsų organizmo apsauga nuo infekcijų sukėlėjų) yra stipriai pažeista, pavyzdžiui, jeigu Jūs neseniai vartojote arba šiuo metu vartojate:

- o vaistus nuo vėžio (chemoterapija) arba
- o imuninę sistemą slopinančius vaistus (t.y. vaistus, kurie slopina arba silpnina imuninės sistemos funkcijas).

<Prekinis pavadinimas> vartojimo laikotarpis ir vėliau

- Pasakykite gydytojui, kad vartojate arba per paskutines keturias savaites vartojote brivudino, jeigu Jums reikalinga taikyti chemoterapiją (vartoti vaistus per burną, suleisti juos arba vartoti vietiniam gydymui krema, tepala, akių lašus, arba kitokią vaisto formą vartojimui išorėje) arba vaistus nuo grybelių sukeltų ligų, kurių sudėtyje yra flucitozino.
- Kreipkitės į gydytoją jeigu pradėjus vartoti <Prekinis pavadinimas> pajutote galvos svaigimą arba šleikštulį, atsirado vėmimas, arba, pradėjus vartoti <Prekinis pavadinimas>, atsirado netikėtų simptomų.

Nedelsiant kreipkitės į ligoninę jeigu vemiate, viduriuojate, atsirado burnos arba burnos gleivinės uždegimo požymių, nuovargis, padidėjęs jautrumas infekcijoms, plokščias raudonos spalvos išbėrimas visame kūno paviršiuje, oda pasidaro skausmingai jautri prisilietimui, po kurio atsiranda stambių pūkščių, dėl kurių susidaro dideli odos lupimosi plotai.

Saugokitės nuo sisteminių infekcijų ir skysčių netekimo.

Gydymas brivudinu:

Pradžią.....

Pabaigą:.....

Laikas po <Prekinis pavadinimas> vartojimo

<Prekinis pavadinimas>	I sav.	II sav.	III sav.	IV sav.
Galimas mirtinas fluoropiramidų toksinis poveikis				

Daugiau informacijos rasite <Prekinis pavadinimas> pakuotės lapelyje. Įsitikinkite, kad visada turėtumėte su savimi bet kurio vizito pas gydytoją metu visų vaistų, kuriuos vartojate, sąrašą.

Paciento pavardė.....
Gydytojo pavardė.....
Gydytojo tel. Nr.

Nacionaliniu būdu registruotų vaistinių preparatų registracijos pažymėjimo (-ų) sąlygos:
Pagal Direktyvos 2001/83 / EB 21a straipsnį įgyvendinamos šios sąlygos:

Papildomos rizikos mažinimo priemonės

Paciento įspėjimo kortelė (pakuotės ženklavimo dalis)

Paciento įspėjimo kortelėje (PĮK) turi būti pagrindinė informacija apie galimą gyvybei pavojingą sąveiką su 5-FU ir patarimas nešiotis kortelę bet kokio apsilankymo metu pas bet kurį gydytoją (įskaitant dermatologus), parodyti PĮK vaistininkui prieš įsigyjant kitų vaistinių preparatų, mažiausiai 4 savaites užbaigus gydymą brivudinu.

Tiesioginis kreipimasis į sveikatos priežiūros specialistus (angl. *Direct Healthcare Professional Communication, DHPC*) (žr. pridedamą suderintą versiją angliškai ir komunikacijos planą)

Vaistą vartoti skiriančiųjų (paskyrėjų) kontrolinis klausimynas

Paskyrėjų kontrolinį klausimyną sudaro šie pagrindiniai elementai:

Svarbi rizika: galimas mirtinas fluoropirimidinų (pvz., 5-fluoruracilo, kapecitabino, tegafuro, flucitozino) toksiškumas, jei jie buvo vartojami neseniai arba kartu su brivudinu, arba vartojami 4 savaites užbaigus gydymą brivudinu.

Laukimo laikotarpis po brivudino vartojimo:

I-- Brivudino paskyrimas -- I I -- 1 savaitė -- I I -- 2 savaitė-- I I - 3 savaitė --I I -- 4 savaitė -- I

I ----- Galimas mirtinas fluoropirimidinų toksiškumas -----I

Dėl minėtos priežasties užpildykite šį kontrolinį klausimyną, kad įsitikintumėte, jog Jūsų pacientui tinka vartoti brivudiną:

Paskirkite brivudiną tik tuo atveju, jei į visus šiuos klausimus būtų atsakyta „Ne“:

	Taip	Ne
Ar pacientas gydomas dabar arba neseniai buvo gydomas vėžio chemoterapijai skirtais vaistais?		
Ar pacientas yra ramybės laikotarpyje tarp chemoterapijos ciklų?		
Ar planuojamas gydymas fluoropirimidinų grupės vaistais?		
Ar pacientas neseniai buvo gydomas priešgrybeliniu vaistu flucitozinu?		
Ar pacientui neseniai diagnozuota sisteminė grybelinė infekcija ir pradedamas gydymas flucitozinu?		
Ar paciento imuninė sistema nusilpusi (imunodeficitas)?		

Į pakuotę įdėta speciali PĮK, kurioje yra svarbi informacija pacientui ir sveikatos priežiūros specialistui apie galimai mirtiną sąveiką. Prašau pasakyti savo pacientui, kad jis / ji turėtų PĮK bet kurio apsilankymo pas bet kurį gydytoją (įskaitant dermatologus) metu, ir kad pacientas bent 4 savaites užbaigus gydymą brivudinu parodytų ją vaistininkui, prieš išduodant jam bet kokį kitą vaistą.

III priedas
Šio sutarimo įgyvendinimo tvarkaraštis

Šio sutarimo įgyvendinimo tvarkaraštis

Sutarimo priėmimas <i>CMD(h)</i>	2020 m. kovo mėn. <i>CMD(h)</i> posėdis
Sutarimo priedų vertimų perdavimas nacionalinėms kompetentingoms institucijoms	2020 m. gegužės 10 d.
Sutarimo įgyvendinimas valstybėse narėse (registruotojas pateikia paraišką keisti registracijos pažymėjimo sąlygas)	2020 m. liepos 9 d.