

I pielikums

Zinātniskie secinājumi un reģistrācijas nosacījumu izmaiņu pamatojums

Zinātniskie secinājumi

Ņemot vērā Farmakovigilances riska vērtēšanas komitejas (*Pharmacovigilance Risk Assessment Committee — PRAC*) novērtējuma ziņojumu par brivudīna periodiski atjaunojamiem drošuma ziņojumiem (PADZ), zinātniskie secinājumi ir šādi.

Svarīgs identificētais risks: 5-FPyr lietošana vienlaikus ar brivudīnu vai pirms 4 nedēļām kopš ārstēšanas ar brivudīnu beigām

Brivudīns caur tā galveno metabolītu bromoviniluracilu (BVU) neatgriezeniski inhibē dihidropirimidīna dehidrogenāzi (DPD) – enzīmu, kas regulē gan dabisko nukleozīdu (piemēram, timidīna), gan uz pirimidīna bāzes veidotu zāļu, piemēram, 5-FU, katabolismu. Enzīma inhibīcija izraisa pārmērīgu iedarbību un pastiprinātu fluorpirimidīnu toksicitāti. Šāda brivudīna un fluorpirimidīnu mijiedarbība ir potenciāli letāla.

“Kopumā (līdz 2019. gada 5. jūlijam) no 52 individuāla gadījuma drošuma ziņojumiem (Individual Case Safety Report, ICSR) (no kurām 51 ir nopietns) tika identificētas 243 blakusparādības (no kurām 242 ir nopietnas)... Cēloņsakarība starp brivudīnu un blakusparādībām tika novērtēta kā iespējama 173 blakusparādībām, varbūtēja – 57 blakusparādībām, maz ticama – 3 blakusparādībām, saistīta – 1 blakusparādībai un nav izvērtējama – 8 blakusparādībām...

Kopumā līdz datu apkopošanas brīdim (data lock point, DLP) (2019. gada 5. jūlijs) šādu nopietnu ICSR ziņojumu biežums bija 0,88 ICSR uz miljonu definēto diennakts devu (DDD) (51 ICSR/58,1 miljons DDD)...

Zemāk esošajā tabulā 16.4.2. ir attēlota iepriekš minēto gadījumu ziņošanas biežuma tendence pa periodiem, kura tika analizēta, ņemot vērā gan ICSR saņemšanas datumu, gan blakusparādības izpausmes datumu, lai labāk identificētu biežuma tendences bez novirzēm, kas rodas sakarā ar novēlotu paziņošanu reģistrācijas apliecības īpašniekam.

16.4.2. tabula. Ziņošanas biežums pa periodiem (gadījumu skaits uz 1 000 000 pacientiem)

	Pirmā palaišana - 30. jūnijs 2011. g.	1. jūlijs - 2011. g.	1. jūlijs - 2012. g.	1. jūlijs - 2013. g.	1. jūlijs - 2014. g.	1. jūlijs - 2015. g.	1. jūlijs - 2016. g.	1. jūlijs - 2017. g.	1. jūlijs - 2018. g.
	30. jūnijs 2011. g.	30. jūnijs 2012. g.	30. jūnijs 2013. g.	30. jūnijs 2014. g.	30. jūnijs 2015. g.	30. jūnijs 2016. g.	30. jūnijs 2017. g.	30. jūnijs 2018. g.	05. jūlijs - 2019. g.
Ziņošanas biežums pēc saņemšanas datuma	5,94	7,57	13,58	0,00	1,73	3,31	1,59	13,44	10,32
Ziņošanas biežums pēc izpausmes datuma	6,51	9,46	9,70	0,00	5,18	4,97	6,36	8,96	4,42

Laikposmā no pirmās zāļu laišanas tirgū līdz 2011. gada 30. jūnijam ir savākti aptuveni 6 gadījumi uz miljonu pacientu. Atsevišķi analizējot šī PADZ laikposma astoņus gadus, var novērot, ka pirmajos divos gados ziņošanas biežums ir bijis augstāks nekā iepriekšējā periodā. No 2012. gada augusta līdz oktobrim tika izplatīts tiešais veselības aprūpes speciālistu ziņojums (Direct Healthcare Professional Communication, DHPC) par šo jautājumu, un tūlīt pēc tam tika novērots ziņošanas biežuma kritums. **Turpmākajos gados tika novērots ziņošanas biežuma pieaugums, atgriežoties pie aptuveni tādiem pašiem sākotnējiem rādītājiem, analizējot datus pēc izpausmes datuma...**”

Lai gan saslimstība joprojām ir zema, gadījumu skaits atkal ir palielinājies 2017. un 2018. gadā. Tā kā šie gadījumi ir potenciāli nopietni un bieži letāli, tiek uzskatīts par nepieciešamu veikt papildu riska mazināšanas pasākumus, lai uzlabotu receptes parakstītāja un pacienta informētību, īpaši attiecībā uz brivudīna lietošanu intervālos starp ārstēšanu ar 5-FU: kā riska mazināšanas pasākumi tiek ieteikti zāļu informācijas atjaunināšana, kā arī pacienta brīdinājuma kartītes un kontrolsaraksta zāļu parakstītājiem ieviešana. Papildus, jāizplata DHPC, lai atbilstoši informētu zāļu parakstītājus.

Humāno zāļu savstarpējās atzīšanas un decentralizēto procedūru koordinācijas grupa (*Coordination Group for Mutual Recognition and Decentralised Procedures-Human — CMDh*) piekrīt PRAC zinātniskajiem secinājumiem.

Reģistrācijas nosacījumu izmaiņu pamatojums

Pamatojoties uz zinātniskajiem secinājumiem par brivudīnu, *CMDh* uzskata, ka ieguvuma un riska līdzsvars zālēm, kas satur brivudīnu, ir nemainīgs, ja tiek veiktas ieteiktās izmaiņas zāļu informācijā un ievēroti reģistrācijas nosacījumi.

CMDh ir vienojusies par nostāju, ka sakarā ar PADZ vienoto novērtējumu ir jāmaina zāļu reģistrācijas nosacījumi. Tā kā ES pašlaik ir reģistrētas arī citas zāles, kas satur brivudīnu, vai tādas tiks reģistrētas ES nākotnē, *CMDh* iesaka attiecīgajām dalībvalstīm un pieteikuma iesniedzējiem / reģistrācijas apliecības īpašniekiem attiecīgi ņemt vērā šo *CMDh* nostāju.

II pielikums

Grozījumi nacionāli reģistrēto zāļu informācijā

Grozījumi, kas jāiekļauj zāļu informācijas attiecīgajos apakšpunktos (jaunais un pašreiz pasvītrotais teksts ir pasvītrots, treknrakstā esošais teksts ir **treknrakstā**, apvilktais teksts ir apvilktš, pasvītrojamais teksts aprakstīts tālāk [kvadrātiekvās]), kas jādzēš pēc pasvītrošanas, teksts sarkanā fontā ir **sarkanā fontā**, dzēstais teksts ~~pasvītrots~~):

Zāļu apraksts

4.3. Kontrindikācijas

Kīmijterapija ar fluorpirimidīniem vēža ārstēšanai[jāpasvītro viss virsraksts]

~~Premovir~~Brivudīns ~~nedrīkst lietot ir kontrindicēts ir paaugstināta jutība pret aktīvo vielu vai jebkuru no 6.1. sadaļā uzskaitītajām palīgvielām.~~

~~Kīmijterapijas~~pacienti~~m~~ vēža ārstēšanai

Lietošana ir kontrindicēta pacientiem, kuri nesen saņēmuši vai pašlaik saņem, vai plāno saņemt (4 nedēļu laikā) kuri saņem kīmijterapiju vēža ārstēšanai it īpaši, ja tos ārstē ar zālēm, kas satur 5-fluoruracilu (5-FU), ieskaitot arī tā lokālās zāļu formas, tā priekšzāles (piemēram, kapecitabīnu, floksuridīns, tegafūru) un kombinētas zāles, kas satur šīs aktīvās vielas vai citus 5- fluorpirimidīnus (skatīt arī 4.3. apakšpunktu Pacienti ar novājinātu imunitāti, 4.4., 4.5. un 4.58. apakšpunktu).

~~Pacienti, kas saņem pretsēnīšu ārstēšanu~~Pretsēnīšu terapija ar flucitozīnu[jāpasvītro viss virsraksts]

~~Premovir~~lietošana ir kontrindicētaBrivudīns ir kontrindicēts pacientiem, ~~kuri saņem~~kuri nesen saņēmuši vai pašlaik saņem pretsēnīšu terapiju ar flucitozīnu, jo tās ir 5-fluoruracila (5-FU) priekšzāles (skatīt arī 4.4., 4.5. un 4.8. apakšpunktu).

Brivudīna un fluorpirimidīnu (piemēram, kapecitabīns, 5-FU utt.) mijiedarbība ir potenciāli letāla (skatīt 4.4., 4.5 un 4.8. apakšpunktu).

Pacienti ar novājinātu imunitāti

~~Premovir~~lietošanaBrivudīns ir kontrindicēts pacientiem ar novājinātu imunitāti, piemēram, tiem, ~~kuri saņem~~kuri nesen saņēmuši vai pašlaik saņem kīmijterapiju vēža ārstēšanai, ~~vai pacientiem, kuri saņem~~ imūnsupresīvo terapiju.

Bērni

~~Premovir~~Brivudīna drošums un efektivitāte bērniem nav pierādīta, tādēļ tā lietošana nav indicēta.

Paaugstināta jutība[pasvītrojams]

Brivudīnu nedrīkst lietot, ja ir paaugstināta jutība pret aktīvo vielu vai jebkuru no 6.1. apakšpunktā uzskaitītajām palīgvielām.

Grūtniecība un barošana ar krūti

~~Brivudīns~~Premovir ir kontrindicēts grūtniecības vai barošanas ar krūti laikā (skatīt arī 4.6. apakšpunktu).

4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

~~Premovir~~**Brivudīnu nedrīkst lietot pacientiem, kuri nesen saņēmuši vai pašlaik saņem, vai plāno saņemt (4 nedēļu laikā) ķīmijterapiju vēža ārstēšanai un ar zālēm, kas satur 5-fluoruracilu (5-FU),** ieskaitot arī tā lokālās zāļu formas ~~vai~~, tā priekšzāles (piemēram, kapecitabīnu, ~~floksuridīns~~, tegafūru) ~~vai un~~ kombinētas zāles, kas satur šīs aktīvās vielas ~~un vai~~ citus 5-fluorpirimidīnus (piemēram, ~~skatīt~~ arī 4.3., 4.5. un 4.8. apakšpunktu).

Brivudīnu nedrīkst lietot pacientiem, kuri nesen saņēmuši vai pašlaik saņem pretsēnīšu terapiju ar flucitozīnu) nedrīkst lietot vienlaicīgi, un pirms ārstēšanas uzsākšanas ar 5-fluorpirimidīna zālēm jābūt vismaz 4 nedēļu starplaikam (5-fluoruracila priekšzāles).

Šāda brivudīna un fluorpirimidīnu (piemēram, kapecitabīns, 5-FU, tegafūrs, flucitozīns utt.) mijiedarbība ir potenciāli letāla. Pēc šādas zāļu mijiedarbības ir ziņots par gadījumiem ar letālu iznākumu. Starp terapijas ar 5 brivudīnu beigām un terapijas ar fluorpirimidīniem (piemēram, kapecitabīnu, 5-FU, tegafūru, flucitozīnu utt.) uzsākšanu jābūt vismaz 4 nedēļu starplaikam pirms terapijas uzsākšanas nogaidīšanas periodam (skatīt 4.3, 4.5 un 4.8. apakšpunktu).

Nejaušas brivudīna lietošanas gadījumā pacientiem, kuri nesen saņēmuši vai pašlaik saņem fluorpirimidīnus, visu zāļu lietošana jāpārtrauc, un jāveic efektīvi pasākumi, lai samazinātu fluorpirimidīna zāļu toksicitāti: tūlītēja hospitalizācija un visi pasākumi, lai novērstu sistēmiskas infekcijas un dehidratāciju. Pēc iespējas ātrāk ir jāsazinās ar specializētiem toksikoloģijas centriem (ja ir pieejami), lai rastu piemērotu rīcību attiecībā uz fluorpirimidīna toksicitātes novēršanu (skatīt 4.3., 4.5. un 4.8. apakšpunktu). Papildu piesardzības nolūkos pirms jebkādas ārstēšanas uzsākšanas ar 5-fluorpirimidīna zālēm pacientiem, kuri nesen saņēmuši Premovir, ir jāuzrauga DPD enzīma aktivitāte (skatīt arī 4.5. un 4.8. sadaļu).

~~Premovir~~Brivudīnu nelieto, ja jau ir pilnībā attīstījušās ādas reakcijas. Pacientiem ar hroniskām aknu slimībām, piemēram, hepatītu, ~~Premovir~~brivudīns jālieto piesardzīgi. Pēc reģistrācijas dati liecina, ka ārstēšanas pagarināšana ilgāk par ieteiktajām 7 dienām palielina hepatīta attīstības risku (skatīt arī 4.8. apakšpunktu).

Tā kā palīgvielu saraksts ietver arī laktozi, šīs zāles nedrīkst lietot pacienti ar šādiem retiem pārmantotiem traucējumiem: galaktozes nepanesamību, pilnīgu laktāzes deficītu vai glikozes-galaktozes malabsorbciju.

4.5 Mijiedarbības ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

Kontrindikācija vienlaicīgai lietošanai ar 5-fluoruracilu (ieskaitot arī tā lokālus preparātus)

Ir ziņots par klīniski nozīmīgu (potenciāli letālu) mijiedarbību starp brivudīnu~~Premovir~~ un tā priekštečiem, fluorpirimidīniem (piemēram, kapecitabīnu, 5-FU~~floksuridīns~~, tegafūru, ~~vai citiem 5-fluorpirimidīniem, piemēram, flucitozīnu utt.~~) (skatīt arī 4.3., 4.4. un 4.8. apakšpunktu). Šī mijiedarbība, kas izraisa pastiprinātu fluorpirimidīnu toksicitāti, ir potenciāli letāla.

Brivudīns caur tā galveno metabolītu bromoviniluracilu (BVU) neatgriezeniski inhibē dihidropirimidīna dehidrogenāzi (DPD) – enzīmu, kas regulē gan dabisko nukleozīdu (piemēram, timidīnu), gan uz pirimidīna bāzes veidotu zāļu (fluorpirimidīnu), piemēram, kapecitabīna, vai 5-fluoruracila (5-FU) metabolismu. Enzīma inhibīcija izraisa pārmērīgu iedarbību un pastiprinātu 5-FU fluorpirimidīnu toksicitāti.

Klīniskie pierādījumi liecina, ka veseliem pieaugušajiem, kas saņem Premovir brivudīna terapeitisko kursu (125 mg vienu reizi dienā 7 dienas), pilnīga DPD enzīma darbības funkcionālā atjaunošana notiek pēc 18 dienām pēc pēdējās devas ievadīšanas.

Jebkurā gadījumā, Premovir **brivudīnu nedrīkst lietot pacientiem**, kuri nesen ir saņēmuši vai pašlaik saņem, vai plāno saņemt (4 nedēļu laikā) ķīmijterapiju vēža ārstēšanai ~~un~~ ar zālēm, kas satur 5-fluoruracilu vai citus fluorpirimidīnus, piemēram, (5-FU), ieskaitot arī tā lokālās zāļu formas, tā priekšzāles (piemēram, kapecitabīnu, floksuridīnu un tegafūru) ~~vai un~~ kombinētas zāles, kas satur šīs aktīvās vielas vai flucitozīnu ~~citus fluorpirimidīnus (skatīt arī 4.3., 4.4. un 4.8. apakšpunktu).~~

Brivudīnu Premovir nedrīkst lietot vienlaicīgi, ~~un~~ pacientiem, kuri nesen ir saņēmuši vai pašlaik saņem pretsēnīšu terapiju ar flucitozīnu (5-fluoruracila priekšzāles).

Jābūt vismaz 4 nedēļas ilgam starplaikam ~~pirms~~ starp ārstēšanas ar brivudīnu beigām un terapijas uzsākšanu ar kapecitabīnu vai citām 5-fluorpirimidīna zālēm, ieskaitot flucitozīnu. ~~Papildu piesardzības nolūkos pirms jebkādas ārstēšanas uzsākšanas ar 5-fluorpirimidīna zālēm pacientiem, kuri nesen ir saņēmuši Premovir, ir jāuzrauga DPD-enzīma aktivitāte.~~

Nejaušas 5-FU un līdzīgu zāļu brivudīna lietošanas gadījumā pacientiem, kuri tiek ārstēti ar Premovir, abu zāļu nesen ir saņēmuši vai pašlaik saņem fluorpirimidīnus, visu zāļu lietošana jāpārtrauc un jāveic aktīvi efektīvi pasākumi, lai samazinātu 5-FU fluorpirimidīna zāļu toksicitāti: tūlītēja hospitalizācija ~~Ieteicams pacientu nekavējoties hospitalizēt~~ un uzsāk visi pasākumi, lai novērstu sistēmiskas infekcijas un dehidratāciju. Pēc iespējas ātrāk ir jāsaazinās ar specializētiem toksikoloģijas centriem (ja ir pieejami), lai rastu piemērotu rīcību attiecībā uz fluorpirimidīna toksicitātes novēršanu (skatīt 4.3., 4.4. un 4.8. apakšpunktu). 5-FU fluorpirimidīnu zāļu toksicitātes pazīmes ir slikta dūša, vemšana, caureja un, smagos gadījumos, stomatīts, mukozīts, toksiska epidermas nekrolīze, neitropēnija un kaulu smadzeņu nomākums.

...

4.8. Nevēlamās blakusparādības

...

Atsevišķu blakusparādību apraksts

Brivudīns var mijiedarboties ar 5-fluorpirimidīna klases ķīmijterapijas līdzekļiem. Šī mijiedarbība, kas izraisa pastiprinātu fluorpirimidīnu toksicitāti, ir potenciāli letāla (skatīt arī 4.3., 4.4. un 4.5. apakšpunktu).

5-FU **Fluorpirimidīna zāļu toksicitātes** pazīmes ir slikta dūša, vemšana, caureja un, smagos gadījumos, stomatīts, mukozīts, toksiska epidermas nekrolīze, neitropēnija un kaulu smadzeņu nomākums (skatīt arī 4.3., 4.4. un 4.5. apakšpunktu).

Lietošanas instrukcija

<Zāļu nosaukums>

Brivudīns

NELIETOJIET <Zāļu nosaukums> (BRIVUDĪNU), JA JŪS esat nesen saņēmis vai pašlaik saņemat, vai plānojat saņemt (4 nedēļu laikā) noteiktu ķīmijterapiju vēža ārstēšanai. NELIETOJIET <Zāļu nosaukums>, JA JUMS IR SĒNĪŠU INFEKCIJA un Jūs esat nesen saņēmis vai pašlaik saņemat noteiktu pretsēnīšu terapiju ar flucitozīnu (skatīt 2. punktu, ieskaitot informāciju sarkanajā lodziņā). <Zāļu nosaukums> (Brivudīna) un noteiktu pretvēža zāļu vai flucitozīna **MIJIEDARBĪBA IR POTENCIĀLI LETĀLA.**

...

2. Kas Jums jāzina pirms **Premovir<Zāļu nosaukums>** lietošanas

Nelietojiet **NELIETOJIET Premovir<Zāļu nosaukums>**:

- ▶ ja Jūs esat nesen saņēmis vai pašlaik saņemat, vai plānojat saņemt (4 nedēļu laikā) noteiktu ķīmijterapiju vēža ārstēšanai (piemēram, kapecitabīnu, 5-fluoruracilu (5-FU), tegafūru, utt.) (skatīt informāciju sarkanajā lodziņā un „Citas zāles un <Zāļu nosaukums>” sadaļā);
- ▶ ja Jums ir sēnīšu infekcija un Jūs esat nesen saņēmis vai pašlaik saņemat pretsēnīšu terapiju ar flucitozīnu (skatīt informāciju sarkanajā lodziņā un „Citas zāles un <Zāļu nosaukums>” sadaļā);
- ▶ ja Jums ir alerģija (paaugstināta jutība) pret aktīvo vielu brivudīnu;
- ▶ ja Jums ir alerģija (paaugstināta jutība) pret kādu citu **<Zāļu nosaukums>Premovir** sastāvdaļu (skatīt 6. punktu);
- ▶ ja esat grūtniece vai barojat bērnu ar krūti;
- ▶ ja esat jaunāks (-a) par 18 gadiem.

~~Ja īpaši, nelietojiet Jūs NEDRĪKSTAT lietot [jāpasvītro vārds „NEDRĪKSTAT”] Premovir<Zāļu nosaukums>:~~

~~▶ ja Jūs esat nesen saņēmis vai pašlaik saņemat zāles vēža ārstēšanai, vai plānojat saņemt (4 nedēļu laikā) noteiktu ķīmijterapiju vēža ārstēšanai (it īpaši ja Jūs ārstē ar: 5-fluoruracilu (ko sauc arī par 5-FU, aktīvā viela, kas pieder grupai, ko sauc par 5-kapecitabīnu, 5-fluoruracilu (5-FU) vai citus fluorpirimidīnus) perorāli vai injekcijas veidā, vai lokāli (krēmos, ziedēs, acu pilienos vai jebkura cita veida ātri lietojamās zālēs)-kas satur 5-fluoruracilu~~

~~-aktīvās vielas, kuras~~

~~▶ ja Jums ir sēnīšu infekcija un Jūs esat nesen saņēmis vai pašlaik saņemat pretsēnīšu terapiju ar flucitozīnu;~~

~~▶ ja Jūs esat nesen saņēmis vai pašlaik lietojat ķermenis pārvērš 5-fluoruracilā, piemēram:~~

~~-kapecitabīns;~~

~~-flokсурidīns;~~

~~-tegafūrs;~~

jebkurās citās aktīvās vielās no 5 saņemam, vai plānojat lietot (4 nedēļu laikā) zāles kārpas ārstēšanai, kas satur fluorpirimidīnu grupas līdzekli (5-fluoruracilu vai kādu citu)

~~• jebkuru iepriekšminēto aktīvo vielu kombināciju;~~

► ja Jums ir nopietni novājināta imunitāte (t. i., organisma aizsardzība pret infekcijām);
piemēram, ja Jūs esat ~~ārstē ar:~~ nesen saņēmis vai pašlaik saņemam:

• zāles vēža ārstēšanai (ķīmijterapija), vai

• imūnsupresīvas zāles (t. i., zāles, kas nomāc vai samazina Jūsu imūnsistēmas darbību).

~~► ja Jūs ārstējat sēnīšu infekciju ar zālēm, kas satur flucitozīnu;~~

~~► ja Jūs lietojat zāles kārpas ārstēšanai, kas satur aktīvas vielas no 5-fluorpirimidīnu grupas.~~



► It sevišķi:

• Jūs **NEDRĪKSTAT** lietot <Zāļu nosaukums> vienlaicīgi ar fluorpirimidīniem (piemēram, kapecitabīnu, 5-FU, tegafūru, flucitozīnu) (ieskaitot arī pārtraukuma periodus starp ārstēšanu, kad Jūs nelietojat kapecitabīna tabletes vai nesaņemam 5-FU infūzijas, vai citus fluorpirimidīnu grupas līdzekļus, vai arī Jūs esat nesen saņēmis šādas zāles);

• Ja Jūs esat lietojis (-usi) <Zāļu nosaukums>, Jums jānogaida vismaz 4 nedēļas pēc <Zāļu nosaukums> lietošanas pārtraukšanas pirms uzsākt ārstēšanu ar kapecitabīnu vai 5-FU, vai citiem fluorpirimidīniem. Skatīt arī sadaļu „Nelietojiet <Zāļu nosaukums> (brīvudīnu) gadījumos”.

Brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Nelietojiet <Zāļu nosaukums> un konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu: pirms Premovir lietošanas

Nelietojiet Premovir kopā ar zālēm, kas satur 5-FU—• ja esat nesen saņēmis vai pašlaik saņemam, vai plānojat saņemt (4 nedēļu laikā) ķīmijterapiju vēža ārstēšanai (perorāli vai injekcijas veidā, vai lokāli krēmos, ziedēs, acu pilienos vai jebkurā 5-fluorpirimidīnucitā veidā arī lietojamās zālēs);

• ja Jums ir sēnīšu infekcija un Jūs esat nesen saņēmis vai pašlaik saņemam pretsēnīšu terapiju ar flucitozīnu (skatīt informāciju „Nelietojiet NELIETOJĒT [jāpasvītro vārds „NELIETOJĒT”] <Zāļu nosaukums> Premovir” sadaļā, sarkanajā lodziņā un „Citas zāles un <Zāļu nosaukums> Premovir” sadaļā).

Nelietojiet <Zāļu nosaukums> Premovir, ja uz ādas jau ir pilnībā izveidojušies **izsitumi** (sākusi veidoties krevele). Ja Jums rodas jebkādas šaubas, konsultējieties ar ārstu.

Konsultējieties ar ārstu pirms <Zāļu nosaukums> Premovir lietošanas, ja Jums ir **hroniskas aknu slimības** (piemēram, hronisks hepatīts).

Nelietojiet <Zāļu nosaukums>Premovir ilgāk par 7 dienām, jo ārstēšanas pagarināšana ilgāk par ieteiktajām 7 dienām palielina hepatīta attīstības risku (skatīt arī 4. punktu).

Bērni un pusaudži

Nelietojiet <Zāļu nosaukums>Premovir bērniem un pusaudžiem vecumā no 0 līdz 18 gadiem, jo šajā vecuma grupā drošums un efektivitāte nav izpētīti.

Citas zāles un <Zāļu nosaukums>Premovir

Pirms uzsākat ārstēšanu ar <Zāļu nosaukums>, pastāstiet ārstam vai farmaceitam par visām zālēm, kuras lietojat pēdējā laikā vai varētu lietot, ieskaitot bezrecepšu zāles. Tas ir ārkārtīgi svarīgi, jo <Zāļu nosaukums> var pastiprināt citu zāļu toksisko iedarbību.

LŪDZU, ŅEMIET VĒRĀ:

Īpašs brīdinājums pacientiem, kuri saņem, kuri saņem terapiju ar līdzekļiem, kas satur 5-fluoruracilu vai citiem 5-fluorpirimidīniem kīmijterapiju vai kuriem ir sēnīšu infekcija (skatīt arī informāciju sarkanajā lodziņā augstāk):

<Zāļu nosaukums>Premovir nedrīkst lietot vienlaicīgi **pacientiem** ar jebkādiem kīmijterapijas veidiem vēža ārstēšanai, kuri nesen saņēmuši vai pašlaik saņem, vai plāno saņemt (4 nedēļu laikā) noteiktu kīmijterapiju vēža ārstēšanai. zālēm, kas satur vienu no šīm aktīvajām vielām, piemēram, Šo zāļu (fluorpirimidīnu) kaitīgā iedarbība var ievērojami pastiprināties un **būt letāla**.

- ☐ 5-fluoruracils (5-FU), ieskaitot lokāli lietojamās formas;
- ☐ kapecitabīns;
- ☐ floksuridīns;
- ☐ tegafūrs;
- ☐ citi 5-fluorpirimidīni;
- ☐ jebkuru iepriekšminēto zāļu kombinācijas ar citām aktīvām vielām.

~~Nelietojiet <Zāļu nosaukums>Premovir nedrīkst lietot~~ vienlaikus ar zālēm, kas satur aktīvo vielu flucitozīnu, kuru lieto sēnīšu infekciju ārstēšanai.

Nelietojiet <Zāļu nosaukums>Premovir un nekavējoties konsultējieties ar ārstu, ja:

- ☐ Jūs esat nesen saņēmis vai pašlaik saņemat, vai saņemsiet (4 nedēļu laikā) terapiju ar kādu no iepriekš minētajām zālēm;
- ☐ Jūs esat nesen saņēmis vai pašlaik saņemat terapiju ar pretsēnīšu zālēm - flucitozīnu.
- ☐ Jūs saņemsiet terapiju ar kādu no iepriekš minētajām zālēm 4 nedēļu laikā pēc ārstēšanas ar Premovir beigām.

Ja esat nejauši lietojis (-usi) <Zāļu nosaukums>Premovir un kādu no iepriekš minētajām zālēm:

- ☐ pārtrauciet abu zāļu lietošanu;
- ☐ nekavējoties konsultējieties ar ārstu;-

Jums būs jādodas ☐ **dodieties uz slimnīcu, lai uzsāktu tūlītēju ārstēšanu.** (pasargājiet sevi no sistēmiskām infekcijām un dehidratācijas).

Iepriekš minētās mijiedarbības dēļ 5-fluoruracila (un citu fluorpirimidīnu) toksicitātes simptomi un pazīmes ir:

☐ slikta dūša; caureja; mutes un/vai mutes dobuma iekšējās virsmas iekaisums; vispārējs nespēks, paaugstināta jutība pret infekcijām, nogurums (samazināts balto asins šūnu skaits un nomākta kaulu smadzeņu darbība); plakani sarkani izsitumi uz visa ķermeņa, sāpes pieskaroties ādai, lielu pūslīšu veidošanas, kas noved pie ādas lobīšanās plašos laukumos (toksiska epidermas nekrolīze) (skatīt arī 4. punktu).

Pēcreģistrācijas pieredze norāda uz iespējamu brivudīna mijiedarbību ar pretparkinsona dopamīnerģiskiem līdzekļiem, kas var atvieglot horejas sākumu (patoloģiskas, patvaļīgas, dejai līdzīgas ķermeņa kustības, it īpaši roku, kāju un sejas).

...

Ārējā iepakojuma marķēšana

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

Priekšpuse:

 **BRĪDINĀJUMS: LŪDZU, ~~NEMIET VĒRĀ:~~ <Zāļu nosaukums> un noteiktu pretvēža zāļu vai pretsēnīšu zāļu MIJIEDARBĪBA IR POTENCIĀLI LETĀLA. <Zāļu nosaukums> NEDRĪKST LIETOT [jāpasvītro vārds „NEDRĪKST”] pacientiem, kuri saņem ja viņi ir nesen saņēmuši vai pašlaik saņem, vai plāno saņemt (4 nedēļu laikā) noteiktu ķīmijterapiju vēža ārstēšanai. <Zāļu nosaukums> NEDRĪKST LIETOT [jāpasvītro vārds „NEDRĪKST”] pacientiem, ja viņi ir nesen saņēmuši vai pašlaik saņem pretsēnīšu terapiju ar flucitozīnu.**

Lūdzu, izlasiet informāciju iepakojuma aizmugurē.

Aizmugurē:

 **BRĪDINĀJUMS: LŪDZU, ~~NEMIET VĒRĀ:~~ <Zāļu nosaukums> un noteiktu pretvēža zāļu vai pretsēnīšu zāļu MIJIEDARBĪBA IR IESPĒJAMI LETĀLA. Jūs NEDRĪKSTAT LIETOT [jāpasvītro vārds „NEDRĪKSTAT”] Premovir<Zāļu nosaukums>, ja Jūs esat nesen saņēmis vai pašlaik saņemat, vai plānojat saņemt (4 nedēļu laikā) noteiktu ķīmijterapiju vēža ārstēšanai. Jūs NEDRĪKSTAT LIETOT [jāpasvītro vārds „NEDRĪKSTAT”] <Zāļu nosaukums>, ja Jūs esat nesen saņēmis vai pašlaik saņemat pretsēnīšu terapiju ar flucitozīnu.**

Lūdzu, uzmanīgi izlasiet īpašos brīdinājumus sadaļā „Kas Jums jāzina pirms Premovir <Zāļu nosaukums> lietošanas” un informējiet savu ārstu.

...

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

Aizpilda nacionāli

Atvērt šeit

...

Pacienta brīdinājuma kartīte

IELIKTNIS

Pacienta brīdinājuma kartīte par <Zāļu nosaukums> (brīvudīnu)

Vienmēr glabājiēt šo kartīti pie sevis 4 nedēļas pēc ārstēšanas beigām

Šajā kartītē ir svarīga drošuma informācija, kas Jums ir jāzina pirms <Zāļu nosaukums> lietošanas un/vai ārstēšanas ar <Zāļu nosaukums> laikā.

Uzrādiet šo kartīti jebkuram ārstam, kuru apmeklējat, un farmaceitam pirms jebkuru citu zāļu izsniegšanas.



LŪDZU, NEMIET VĒRĀ: <Zāļu nosaukums> (Brīvudīna) un noteiktu ķīmijterapijas zāļu (piemēram, kapecitabīna, 5-fluoruracila, tegafūra, utt.) vai pretsēnīšu zāļu, kas satur flucitozīnu, MIJIEDARBĪBA IR POTENCIĀLI LETĀLA.

<Zāļu nosaukums> NEDRĪKST LIETOT

pacientiem, ja viņi ir nesen saņēmuši vai pašlaik saņem, vai plāno saņemt (4 nedēļu laikā) ķīmijterapiju vēža ārstēšanai (piemēram, kapecitabīnu, 5-fluoruracilu, tegafūru, utt.), vai pacientiem ar sēnīšu infekcijām, ja viņi ir nesen saņēmuši vai pašlaik saņem pretsēnīšu terapiju ar flucitozīnu.

Pirms ārstēšanas ar <Zāļu nosaukums>

Pirms <Zāļu nosaukums> lietošanas konsultējieties ar ārstu, ja:

- Jūs esat nesen saņēmis vai pašlaik saņemat, vai plānojat saņemt (4 nedēļu laikā) ķīmijterapiju vēža ārstēšanai (it īpaši ar kapecitabīnu, fluoruracilu (5-FU) vai citiem fluorpirimidīniem);
- Jums ir sēnīšu infekcija un Jūs esat nesen saņēmis vai pašlaik saņemat pretsēnīšu terapiju ar zālēm, kas satur flucitozīnu;
- Jūs esat nesen lietojis, pašlaik lietojat vai plānojat lietot zāles kārpju ārstēšanai, kas satur fluorpirimidīnu grupas vielas (5-fluoruracils vai citas);
- Jums ir nopietni novājināta imunitāte (t. i., organisma aizsardzība pret infekcijām);

Ārstēšanas ar <Zāļu nosaukums> (brīvudīnu) laikā un pēc tās

• Informējiet ārstu, ka Jūs lietojat vai bijāt lietojis (-usi) brīvudīnu pēdējo četru nedēļu laikā, ja Jums būs jāveic ķīmijterapija (perorāli vai injekcijas veidā, vai lokāli (krēmi, ziedes, acu pilieni vai jebkura cita veida ārstējamās zāles), vai pretsēnīšu terapija ar flucitozīnu.

• Zvaniet savam ārstam, ja pēc <Zāļu nosaukums> lietošanas sākšanas Jums rodas reibonis, slikta dūša vai neparedzēti simptomi.

Dodieties uz slimnīcu, lai uzsāktu tūlītēju ārstēšanu, ja Jums ir slikta dūša; caureja; mutes un/vai mutes dobuma gļotādas iekaisums; vispārējs nespēks, paaugstināta jutība pret infekcijām, nogurums; plakani sarkani izsitumi uz visa ķermeņa, sāpes pieskaroties ādai, lielu pūslīšu veidošanas, kas noved pie ādas lobīšanās plašos laukumos.

Pasargājiet sevi no sistēmiskām infekcijām un dehidratācijas.

Ārstēšana ar brīvudīnu:

Sākums.....

Beigas.....

Nogaidīšanas periods pēc <Zāļu nosaukums> lietošanas:

<Zāļu nosaukums>	1. nedēļa	2. nedēļa	3. nedēļa	4. nedēļa
1. nedēļa				
Fluorpirimidīnu potenciāli letālā toksicitāte				

Papildinformācijai skatiet <Zāļu nosaukums> lietošanas instrukciju.

Lūdzu, nemiet līdzīgu pārējo zāļu sarakstu, dodoties pie jebkura veselības aprūpes speciālista.

Pacienta vārds.....

Ārsta vārds.....

Ārsta kontaktārunis.....

piemēram, ja Jūs nesen esat saņēmis vai pašlaik saņemat:

° zāles vēža ārstēšanai (ķīmijterapija), vai

° imūnsupresīvas zāles (t. i., zāles, kas nomāc vai samazina Jūsu imūnsistēmas darbību).

Nosacījumi nacionāli atļauto zāļu reģistrācijai:

Saskaņā ar Direktīvas 2001/83/EK 21.a pantu spēkā ir šādi nosacījumi:

Papildu riska mazināšanas pasākumi

Pacienta brīdinājuma kartīte (marķējuma daļa)

Pacienta brīdinājuma kartīte (PBK) iekļauj svarīgu informāciju par potenciāli dzīvībai bīstamu mijiedarbību ar 5 FU un ieteikumu ņemt šo kartīti līdzi, dodoties pie jebkura ārsta (ieskaitot dermatologu), un parādīt PBK farmaceitam pirms jebkuru citu zāļu izsniegšanas vismaz 4 nedēļas pēc ārstēšanas ar brivudīnu beigām.

Tiešais veselības aprūpes speciālistu ziņojums (skatīt pievienoto versiju angļu valodā un komunikācijas plānu)

Kontroljautājumu saraksts ārstam

Zāles parakstošajam ārstam paredzētajā kontroljautājumu sarakstā ir jāietver šāda galvenā informācija:

Būtiskie riski: fluorpirimidīnu (piemēram, 5-fluoruracils, kapecitabīns, tegafūrs, flucitozīns) potenciāli letālā toksicitāte, ja tos lieto vienlaikus ar brivudīnu, vai ar nesen saņemtu brivudīnu, vai lietošanas gadījumā 4 nedēļu laikā pēc ārstēšanas ar brivudīnu beigām.

Nogaidīšanas periods pēc brivudīna lietošanas:

I--Brivudīna lietošana--I I--1. nedēļa --I I --2. nedēļa --I I --3. nedēļa --I I --4. nedēļa --I

I -----Fluorpirimidīnu potenciāli letālā toksicitāte -----I

Iepriekšminētā iemesla dēļ, lūdzu, aizpildiet šo kontroljautājumus, lai gūtu pārliecību, ka Jūsu pacientam ir piemērota brivudīna lietošana:

Parakstiet brivudīnu tikai tad, ja uz visiem jautājumiem atbilde ir „nē”:

	Jā	Nē
Vai pacients pašlaik saņem vai ir nesen saņēmis ķīmijterapiju vēža ārstēšanai?		
Vai pacientam ir pārtraukuma periods starp ķīmijterapijas cikliem?		
Vai ir plānota terapija ar fluorpirimidīniem?		
Vai pacients ir nesen saņēmis pretsēnīšu terapiju ar flucitozīnu?		
Vai pacientam ir nesen diagnosticēta sistēmiska sēnīšu infekcija un uzsākta ārstēšana ar flucitozīnu?		
Vai pacientam ir novājināta imunitāte?		

Iepakojumā ir ievietota speciāla pacienta brīdinājuma kartīte ar svarīgu informāciju pacientam un veselības aprūpes speciālistam par šo iespējami letālo mijiedarbību. Lūdzu, iesakiet pacientam, lai viņš/viņa ņem šo kartīti līdzi, dodoties pie jebkura ārsta (ieskaitot dermatologu), un lai pacients uzrāda to farmaceitam pirms jebkuru citu zāļu izsniegšanas vismaz 4 nedēļas pēc ārstēšanas ar brivudīnu beigām.

III pielikums

Šis vienošanās ieviešanas grafiks

Šīs vienošanās ieviešanas grafiks

CMDh vienošanās pieņemšana	2020. gada marta CMDh sanāksme
Vienošānās pielikumu tulkojumu nosūtīšana valstu kompetentajām iestādēm	10.05.2020
Vienošānās ieviešana, ko veic dalībvalstis (reģistrācijas apliecības īpašnieks iesniedz izmaiņu pieteikumu)	09.07.2020