

## **Anness I**

**Konkluzjonijiet xjentifiċi u raġunijiet għall-varjazzjoni għat-termini tal-Awtorizzazzjoni(jiet) għat-Tqegħid fis-Suq**

## Konklużjonijiet xjentifiċi

Meta jiġi kkunsidrat ir-Rapport ta' Valutazzjoni tal-PRAC dwar il-PSUR(s) għal brivudine, il-konklużjonijiet xjentifiċi huma kif ġej:

### **Riskju Identifikat Importanti: Għoti ta' 5-FPyr ma' brivudine fl-istess hin jew qabel jgħaddu 4 ġimgħat minn tmiem it-trattament bi brivudine**

Brivudine jikkawża inibizzjoni irriversibbli ta' dihydropyrimidine dehydrogenase (DPD), enzima li tirregola l-kataboliżmu kemm ta' nucleosides naturali (eż. thymidine) kif ukoll ta' mediċini bbażati fuq il-pyrimidine bħal 5-FU, permezz tal-metabolu prinċipali tiegħu bromovinyl uracil (BVU). Bħala riżultat tal-inibizzjoni tal-enzima, iseħħu esponiment eċċessiv u tossiċità miżjuda għall-fluoropyrimidines. Din l-interazzjoni bejn brivudine u l-fluoropyrimidines potenzjalment tkun fatali.

"B'mod kumulattiv (sal-05-Lul-2019), 243 ADR (li minnhom 242 kienu serji) ġew identifikati mit-52 ICSR (li minnhom 51 kienu serji)... Relazzjoni każwali bejn brivudine u l-ADRs ġiet ivvalutata bħala possibbli għal 173 ADR, probabbli għal 57 ADR, mhix probabbli għal 3 ADRs, relatata għal ADR waħda u ma tistax tiġi vvalutata għal 8 ADRs...

B'mod kumulattiv, sad-DLP (05-Lul-2019), ir-rata ta' rappurtar għal dawg l-ISCs serji kienet ta' 0.88 ICSRs għal kull miljun DDD (51 ICSR/58.1 miljun DDD)...

It-tabella 16.4.2 t'hawn taht turi t-tendenza tar-rata ta' rappurtar tal-każijiet imsemmijin hawn fuq skont il-perjodi, analizzati b'kunsiderazzjoni kemm tad-data tal-wasla tal-ICSR kif ukoll tad-data tal-bidu tar-Reazzjoni Avversa, biex jiġu identifikati aħjar it-tendenzi tal-frekwenza mingħajr preġudizzji minhabba dewmien fir-rappurtar lill-MAH.

**Tabella 16.4.2. Ir-rata ta' rappurtar skont il-perjodi (numru ta' każijiet f'kull 1,000,000 pazjent)**

|                              | L-ewwel tnedija - 30 Ġun 2011 | 01 Lul 2011 - 30 Ġun 2012 | 01 Lul 2012 - 30 Ġun 2013 | 01 Lul 2013 - 30 Ġun 2014 | 01 Lul 2014 - 30 Ġun 2015 | 01 Lul 2015 - 30 Ġun 2016 | 01 Lul 2016 - 30 Ġun 2017 | 01 Lul 2017 - 30 Ġun 2018 | 01 Lul 2018 - 05 Lul 2019 |
|------------------------------|-------------------------------|---------------------------|---------------------------|---------------------------|---------------------------|---------------------------|---------------------------|---------------------------|---------------------------|
| <b>RR sad-data tal-wasla</b> | 5,94                          | 7,57                      | 13,58                     | 0,00                      | 1,73                      | 3,31                      | 1,59                      | 13,44                     | 10,32                     |
| <b>RR sad-data tal-bidu</b>  | 6,51                          | 9,46                      | 9,70                      | 0,00                      | 5,18                      | 4,97                      | 6,36                      | <b>8,96</b>               | 4,42                      |

Fil-perjodu mill-ewwel tnedija sat-30 Ġun 2011, ingabru mawdar 6 każijiet f'kull miljun pazjent. Meta jiġu analizzati separatament it-tmien snin ta' dan l-intervall tal-PSUR, jista' jiġi osservat li fl-ewwel sentejn ir-RR osservata kienet ogħla mill-perjodu preċedenti. Bejn Awwissu u Ottubru tal-2012 tqassmet DHPC dwar din il-kwistjoni, u fil-perjodu immedjatament warajh ġie osservat tnaqqis fir-RR. **Fis-snin sussegwenti, ġiet osservata żieda fir-RR, li reġgħet lura għal bejn wiehied u iehor l-istess valuri tal-linja bażi, jekk tiġi analizzata skont id-Data tal-Bidu..."**

Għalkemm l-inċidenza tibqa' baxxa, in-numru ta' każijiet reġa' żdied fl-2017/2018. Peress li dawn il-każijiet huma potenzjalment serji u ħafna drabi fatali, huma meqjusa neċessarji miżuri addizzjonali

għall-minimizzazzjoni tar-riskji sabiex jittejbu t-tagħrif għal min jagħti r-riċetta u l-għarfien tal-pazjenti, speċjalment dwar l-użu ta' brivudine fl-intervalli bejn it-trattamenti b'5-FU: huma proposti aġġornament tal-Infurmazzjoni dwar il-Prodott kif ukoll l-introduzzjoni ta' Kard ta' Allert tal-Pazjent u lista ta' kontroll għal min jagħti r-riċetta bħala miżura addizzjonali għall-minimizzazzjoni tar-riskji. Barra minn hekk, għandha tiġi ċċirkolata DHPC biex tinforma lit-tobba li jagħtu r-riċetta b'dan.

Is-CMDh jaqbel mal-konklużjonijiet xjentifiċi magħmula mill-PRAC.

### **Raġunijiet għall-varjazzjoni għat-termini tal-Awtorizzazzjoni(jiet) għat-Tqegħid fis-Suq**

Abbażi tal-konklużjonijiet xjentifiċi għal brivudine is-CMDh huwa tal-fehma li l-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju tal-prodott(i) mediċinali li fih/fihom brivudine mhuwiex mibdul sugġett għall-bidliet proposti għall-infurmazzjoni tal-prodott u l-kondizzjonijiet tal-Awtorizzazzjoni(jiet) għat-Tqegħid fis-Suq.

Is-CMDh wasal għall-pożizzjoni li l-awtorizzazzjoni(jiet) għat-tqegħid fis-suq tal-prodotti taht l-iskop ta' din il-valutazzjoni waħdanija tal-PSUR għandha tiġi varjata/għandhom jiġu varjati. Sa fejn il-prodotti mediċinali addizzjonali li fihom brivudine huma awtorizzati attwalment fl-UE jew huma sugġetti għal proċeduri ta' awtorizzazzjoni futuri fl-UE, is-CMDh jirrakkomanda li l-Istati Membri kkonċernati u l-applikant/d-detenturi tal-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq iqisu kif jixraq din il-pożizzjoni tas-CMDh.

## **Anness II**

**Emendi għall-informazzjoni dwar il-prodott tal-prodott(i) mediċinali  
awtorizzat(i) fuq livell nazzjonali**

Emendi li għandhom ikunu inklużi fis-sezzjonijiet rilevanti tal-**Informazzjoni** dwar il-Prodott (test ġdid u attwalment sottolinjat huwa sottolinjat, test b'tipa grassa huwa **b'tipa grassa**, test inkaxxat huwa f'kaxxa), test li għandu jiġi sottolinjat għandu deskrizzjoni warajh fil-[parentesi kwadri] li għandha tiġi mhassra wara s-sottolinjar, font aħmar b'**font aħmar**, it-test imhassar huwa ~~ingassat~~):

## Sommarju tal-Karatteristiċi tal-Prodott

### 4.3 Kontraindikazzjonijiet

Kimoterapija għal kanċer bi fluoropyrimidines[l-intestatura kollha għandha tiġi sottolinjata]

~~Premovir~~Brivudine m'għandux jingħata hu kontraindikata f'pazjenti ~~każ ta' sensittività eċċessiva għas-sustanza attiva jew għal kwalunkwe sustanza mhux attiva elenkata fis-sezzjoni 6.1.~~

Kimoterapija għal kanċer

~~L-użu ta' huwa kontraindikata f'pazjenti taħt li dan l-aħħar irċiew jew bħalissa qegħdin jirċiewu jew hu ppjanat li jirċiewu (fi żmien 4 ġimgħat) kimoterapija għal kanċer, speċjalment jekk ikunu ttrattati b'medicini li fihom 5-fluorouracil (5-FU) inkluż ukoll il-preparazzjonijiet topiċi tiegħu, il-produgs tiegħu (eż. capecitabine, ~~flouxuridine~~, tegafur) u prodotti kkombinati li fihom dawn is-sustanzi attivi jew 5-fluoropyrimidines oħrajn (ara wkoll sezzjonijiet 4.3 Pazjenti immunokompromessi, 4.4, 4.5 u 4.58).~~

Pazjent taħt antifungalTerapija antifungali bi flucytosine[l-intestatura kollha għandha tiġi sottolinjata]

~~L-użu ta' Premovir~~Brivudine hu kontraindikata f'pazjenti ~~taħt li dan l-aħħar irċiew jew bħalissa qegħdin jirċiewu~~ terapija antifungali bi flucytosine għax dan huwa produg ta' 5-fluorouracil (5-FU) (ara wkoll sezzjonijiet 4.4, 4.5 u 4.8).

**L-interazzjoni bejn brivudine u l-fluoropyrimidines (eż. capecitabine, 5-FU, eċċ.) hi potenzjalment fatali (ara sezzjonijiet 4.4, 4.5 u 4.8).**

Pazjenti immunokompromessi

~~L-użu ta' Premovir hu kontraindikata~~ Brivudine hu kontraindikata f'pazjenti immunokompromessi bħal dawk ~~taħt li dan l-aħħar irċiew jew bħalissa qegħdin jirċiewu~~ kimoterapija għal kanċer, jew pazjenti taħt terapija immunosoppressiva.

Tfal

Is-sigurtà u l-effikaċja ta' ~~Premovir~~Brivudine fit-tfal ma ġewx determinati s'issa u għalhekk l-użu tiegħu mhuwiex indikat.

Sensittività eċċessiva[għandha tiġi sottolinjata]

Brivudine m'għandux jingħata f'każ ta' sensittività eċċessiva għas-sustanza attiva jew għal kwalunkwe sustanza mhux attiva elenkata fis-sezzjoni 6.1.

Tqala u treddigh

Brivudine~~Premovir~~ hu kontraindikant waqt it-tqala jew f'ommijiet li qed iredgħu (ara wkoll sezzjoni 4.6).

#### 4.4 Twissijiet speċjali u prekawzjonijiet għall-użu

Premovir~~Brivudine~~ m'għandux jingħata f'pazjenti li dan l-aħħar irċivew jew bħalissa qegħdin jirċievu jew hu ppjanat li jirċievu (fi żmien 4 ġimgħat) kimoterapija għal kanċer ~~u~~ b'mediċini li fihom 5-fluorouracil (5-FU), inkluż ukoll il-preparazzjonijiet topiċi tiegħu ~~jew~~, il-prodrugs tiegħu (eż. capecitabine, ~~flouxuridine~~, tegafur) jew prodotti kkombinati li fihom dawn is-sustanzi attivi ~~u~~ jew 5-fluoropyrimidines oħrajn (eż. ara wkoll sezzjonijiet 4.3, 4.5 u 4.8).

Brivudine m'għandux jingħata f'pazjenti li dan l-aħħar irċivew jew bħalissa qegħdin jirċievu terapija antifungali bi flucytosine) m'għandhomx jingħataw fl-istess hin, u minimu ta' 4 (prodrug ta' 5-fluorouracil).

**L-interazzjoni bejn brivudine u l-fluoropyrimidines (eż. capecitabine, 5-FU, tegafur, flucytosine, eċċ.) hi potenzjalment fatali. Ġew irrappurtati każijiet fatali wara l- interazzjoni bejn dawn il-mediċini. Għandu jkun hemm mill-inqas perġodu ta' stennija ta' 4 ġimgħat intervall għandu jiġi osservat qabel tidda bejn it-tmiem tat-t-trattament b'brivudine u l-bidu tat-terapija bi fluoropyrimidines (eż. capecitabine, 5-FU, tegafur, flucytosine, eċċ.) (ara sezzjonijiet 4.3, 4.5 u 4.8).**

F'każ ta' għoti bi żball ta' brivudine f'pazjenti li dan l-aħħar irċivew jew bħalissa qegħdin jirċievu fluoropyrimidines, il-mediċini kollha jridu jitwaqqfu, u għandhom jittiehdu miżuri effettivi biex titnaqqas it-tossicità tal-mediċini ta' fluoropyrimidine: Dhul immedjat fi sptar u l-miżuri kollha biex jiġu evitati infezzjonijiet sistemici u deidratazzjoni. Ċentri apposta għall-avvelenament (jekk disponibbli) għandhom jiġu kkuntattjati malajr kemm jista' jkun biex tinstab azzjoni xierqa kontra t-tossicità ta' fluoropyrimidine (ara sezzjonijiet 4.3, 4.5 u 4.8). Bħala prekawzjoni ulterjuri, l-attività tal-enzima DPD għandha tiġi mmonitorjata qabel jinbeda kwalunkwe trattament b'mediċini ta' 5-fluoropyrimidine f'pazjenti li dan l-aħħar irċivew Premovir (ara wkoll sezzjoni 4.5 u 4.8).

Premovir~~Brivudine~~ m'għandux jintuża jekk ikunu diġà żviluppaw kompletament manifestazzjonijiet tal-ġilda. Premovir~~Brivudine~~ għandu jintuża b'attenzjoni f'pazjenti b'mard tal-fwied kroniku bħall-epatite. Dejta ta' wara t-tqegħid fis-suq tindika li jekk it-trattament jiġi estiż għal aktar mit-tul rakkomandat ta' 7 ijiem, dan iżid ir-riskju li tiżviluppa epatite (ara wkoll sezzjoni 4.8).

Minhabba li hemm il-lactose fost l-eċċipjenti, pazjenti li għandhom problemi ereditarji rari ta' intolleranza għall-galactose, nuqqas ta' Lapp jew malassorbiment ta' glucose-galactose m'għandhomx jieħdu din il-mediċina.

#### 4.5 Interazzjoni ma' prodotti mediċinali oħra u forom oħra ta' interazzjoni

Kontraindikazzjonijiet ta' użu fl-istess hin ma' 5-fluorouracil (inkluż ukoll il-preparazzjonijiet topiċi tiegħu

Ġiet deskritta interazzjoni klinikament sinifikanti (potenzjalment fatali) bejn brivudine~~Premovir~~ u l-prodrugs fluoropyrimidines (eż. capecitabine, 5-FU ~~flouxuridine~~, tegafur) ~~jew~~ 5-fluoropyrimidines oħra bħal flucytosine, eċċ.) (ara wkoll sezzjonijiet 4.3, 4.4 u 4.8). Din l-interazzjoni, li twassal għal żieda fit-tossicità ta' fluoropyrimidines, hija potenzjalment fatali.

Brivudine, permezz tal-metabolu prinċipali tiegħu bromovinyl uracil (BVU), jeżerċita inibizzjoni irriversibbli ta' dihydropyrimidine dehydrogenase (DPD), enzima li tirregola l-metaboliżmu kemm ta'

nucleosides naturali (eż. thymidine) kif ukoll ta' mediċini bbażati fuq il-pyrimidine (fluoropyrimidines) bħal capecitabine jew 5-fluorouracil (5-FU). Bħala konsegwenza tal-inibizzjoni tal-enzima, iseħħu esponiment eċċessiv u tossiċità miżjuda għall-~~5-FU~~fluoropyrimidines.

L-evidenza klinika wriet li, f'adulti f'saħħithom li jirċievu kors terapewtiku ta' ~~Premovir~~brivudine (125 mg darba kuljum għal 7 ijiem) l-irkupru funzjonali sħiħ tal-attività tal-enzima DPD iseħħ wara 18-il jum mill-aħħar dożaġġ.

Fi kwalunkwe każ, ~~Premovir~~**brivudine m'għandux jingħata f'pazjenti** li dan l-aħħar irċievew jew bħalissa qegħdin jirċievu jew hu ppjanat li jirċievu (fi żmien 4 ġimgħat) kimoterapija għal kanċer ~~b'mediċini li fihom 5-fluorouracil jew 5-fluoropyrimidines oħrajn bħal (5-FU) inkluż ukoll il-~~preparazzjonijiet topiċi tiegħu, il-prodruġs tiegħu (eż. capecitabine, flouxuridine u tegafur) (jewu prodotti kkombinati li fihom dawn is-sustanzi attivi jew flucytosine-fluoropyrimidines oħrajn (ara wkoll sezzjonijiet 4.3, 4.4 u 4.8).

Brivudine~~Premovir~~ m'għandux jingħata fl-istess hin, u f'pazjenti li dan l-aħħar irċievew jew bħalissa qegħdin jirċievu terapija antifungali bi flucytosine (prodruġ ta' 5-fluorouracil).

Irid jiġi osservat intervall minimu ta' 4 ġimgħat ~~qabel bejn it-tmien tat-trattament bi brivudine u l-bidu tat-trattament b'~~capecitabine jew mediċini ta' 5-fluoropyrimidine oħra inkluż flucytosine. Bħala prekawzjoni ulterjuri, l-attività tal-enzima DPD għandha tiġi mmonitorjata qabel jinbeda kwalunkwe ~~trattament b'mediċini ta' 5-fluoropyrimidine f'pazjenti li dan l-aħħar irċievew Premovir.~~

F'każ **ta' għoti bi żball ta' 5-FU** u mediċini relatati lil pazjenti ttrattati bi Premovir, iż-~~żewġ mediċini~~**brivudine f'pazjenti** li dan l-aħħar irċievew jew bħalissa qegħdin jirċievu fluoropyrimidines, il-mediċini kollha jehtieg li jitwaqqfu u jridu jittieħdu miżuri ~~aggressivi~~effettivi biex titnaqqas it-tossiċità tal-~~5-FU~~mediċini ta' fluoropyrimidine: Dhul immedjat. Hu rrakkomandat id-dhul fil-pront fi sptar u l-miżuri kollha biex jiġu evitati infezzjonijiet sistemiċi u deidratazzjoni ~~għandhom jittieħdu~~. Ċentri apposta għall-avvelenament għandhom jiġu kkuntattjati (jekk disponibbli) malajr kemm jista' jkun biex tinstab azzjoni xierqa kontra t-tossiċità ta' fluoropyrimidine (ara sezzjonijiet 4.3, 4.4 u 4.8). Sinjali ta' tossiċità minn ~~5-FU~~mediċini ta' fluoropyrimidine jinkludu nawsja, rimettar, dijarea, u f'każijiet severi stomatite, mukożite, nekrolisi epidermali tossika, newtopenija u depressjoni tal-mudullun.

...

#### 4.8 Effetti mhux mixtieqa

...

Deskrizzjoni ta' reazzjonijiet avversi magħżula

**Brivudine jista' jkollu interazzjoni ma' agenti tal-kimoterapija tal-klassi 5-fluoropyrimidine. Din l-interazzjoni, li twassal għal zieda fit-tossiċità tal-fluoropyrimidines, hija potenzjalment fatali (ara wkoll sezzjonijiet 4.3, 4.4 u 4.5).**

Sinjali ta' **tossiċità minn 5-FU**mediċini ta' fluoropyrimidine jinkludu nawsja, rimettar, dijarea, u f'każijiet severi stomatite, mukożite, nekrolisi epidermali tossika, newtopenija u depressjoni tal-mudullun (ara wkoll ~~sezzjoni~~sezzjonijiet 4.3, 4.4 u 4.5).

## Fuljett ta' taghrif

### <Isem il-prodott mediċinali>

Brivudine

**TIHUX <Isem il-prodott mediċinali> (BRIVUDINE)** JEKK INTI dan l-aħħar irċivejt jew bħalissa qed tircievi jew hu ppjanat li tircievi (fi żmien 4 ġimgħat) ċertu kimoterapija għal kanċer. TIHUX <Isem il-prodott mediċinali> JEKK GĦANDEK INFEZZJONI FUNGALI u dan l-aħħar irċivejt jew bħalissa qed tircievi ċertu terapija antifungali bi flucytosine (ara sezzjoni 2, inkluż il-kaxxa l-ħamra). L-**INTERAZZJONI** bejn <Isem il-prodott mediċinali> (brivudine) u ċertu mediċini għal kanċer jew flucytosine hi **POTENZJALMENT FATALI**.

...

## 2. X'għandek tkun taf qabel ma tiehu **Premovir**<Isem il-prodott mediċinali>

### ~~Tiħux~~TIHUX **Premovir**<Isem il-prodott mediċinali>:

- ▶ jekk dan l-aħħar irċivejt jew bħalissa qed tircievi jew hu ppjanat li tircievi (fi żmien 4 ġimgħat) ċertu kimoterapija għal kanċer (eż. capecitabine, 5-fluorouracil (5-FU), tegafur, eċċ.) (ara l-kaxxa ħamra u s-sezzjoni "Mediċini oħra u <Isem il-prodott mediċinali>")
- ▶ jekk għandek infezzjoni fungali u dan l-aħħar irċivejt jew bħalissa qed tircievi terapija antifungali bi flucytosine (ara l-kaxxa ħamra u s-sezzjoni "Mediċini oħra u <Isem il-prodott mediċinali>")
- ▶ jekk inti allergiku (sensittività eċċessiva) għas-sustanza attiva brivudine
- ☐ jekk inti allergiku (sensittività eċċessiva) għal xi sustanza oħra ta' <Isem il-prodott mediċinali>**Premovir** (ara Sezzjoni 6)
- ▶ jekk inti tqila jew qed tredda'
- ▶ jekk għandek inqas minn 18-il sena.

### ~~B'mod partikolari, tiħux~~**M'GĦANDEKX**["M'GĦANDEKX" għandha tiġi ssottolinjata] **tiehu** **Premovir**<Isem il-prodott mediċinali>:

▶ jekk ~~dan l-aħħar irċivejt jew bħalissa~~ qed tircievi ~~mediċini għat-trattament ta' kanċer~~ jew hu ppjanat li tircievi (fi żmien 4 ġimgħat) ċertu ~~(kimoterapija)~~ għal kanċer (speċjalment jekk qed tiġi ttrattat bi: ~~5-fluorouracil (magħruf ukoll bħala 5-FU, sustanza attiva li tappartjeni għal grupp li jissejjaħ 5-~~capecitabine, 5-fluorouracil (5-FU) jew fluoropyrimidines) oħra mill-ħalq jew b'injezzjoni jew lokalment bħala kremi, ingwenti, qtar għall-għajnejn jew kwalunkwe forma oħra ta' mediċina applikata b'mod estern) ~~li fiha 5-fluorouracil~~

#### ~~—sustanzi attivi li~~

▶ jekk għandek infezzjoni fungali u dan l-aħħar irċivejt jew bħalissa qed tircievi terapija antifungali bi flucytosine

▶ jekk dan l-aħħar użajt jew bħalissajiegħ ~~kkonvertiti mill-ġisem għal 5-fluorouracil bħal:~~

~~—capecitabine~~

~~—floxuridine~~

~~—tegafur~~

~~kwalunkwe sustanza attiva oħra tal-5-qed tuża jew hu ppjanat li tuża (fi żmien 4 ġimgħat) medicina għall-felul li fiha grupp ta' fluoropyrimidine (5-fluorouracil jew oħrajn)~~

~~• kombinazzjoni ta' kwalunkwe mis-sustanzi attivi msemmijin hawn fuq~~

► jekk is-sistema immuni tiegħek (jiġifieri d-difiża ta' ġismek kontra l-infezzjonijiet) għandha indeboliment sever; pereżempju, jekk ~~qed tiġi ttrattat bi-dan l-aħħar irċivejt jew bħalissa qed tircievi:~~

- ~~medicini għal kanċer (kimoterapija), jew~~
- ~~medicini immunosoppressivi (jiġifieri medicini li jikkawżaw soppressjoni tas-sistema immuni tiegħek jew inaqqsulha l-funzjoni)~~

► ~~jekk qed tiġi ttrattat għal infezzjoni fungali b'medicina li fiha flucytosine~~

► ~~jekk qed tuża medicina għall-felul li fiha sustanza attiva tal-grupp 5-fluoropyrimidine~~



□ B'mod partikulari:

• M'GħANDEKX tiegħu <Isem il-prodott medicinali> fl-istess ħin ma' trattament bi fluoropyrimidines (eż. capecitabine, 5-FU, tegafur, flucytosine) (inkluż matul xi perjodu ta' mistrieħ bejn it-trattament meta ma tkun qed tiegħu l-ebda pilloli ta' capecitabine jew tircievi infużjonijiet ta' 5-FU jew formulazzjoni oħra ta' fluoropyrimidine jew dan l-aħħar irċivejt tali medicini)

• Jekk ħadt <Isem il-prodott medicinali> trid tistenna mill-inqas 4 ġimgħat wara li twaqqaf <Isem il-prodott medicinali> qabel ma tibda tiegħu capecitabine jew 5-FU jew fluoropyrimidines oħra. Ara wkoll is-sezzjoni "Tihux <Isem il-prodott medicinali> (brivudine)".

## Twissijiet u prekawżjonijiet

Tihux <Isem il-prodott medicinali> u kellem lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek: ~~qabel tiegħu Premovir~~

~~Tihux Premovir flimkien ma' medicini li fihom 5-FU~~ • jekk dan l-aħħar irċivejt jew bħalissa qed tircievi jew hu ppjanat li tircievi (fi żmien 4 ġimgħat) kimoterapija għal kanċer (mill-ħalq jew b'injezzjoni jew lokalment bħala kremi, ingwenti, qtar għall-ġhajnejn jew kwalunkwe forma 5-fluoropyrimidines oħra ta' medicina applikata b'mod estern)

• jekk għandek infezzjoni fungali u dan l-aħħar irċivejt jew bħalissa qed tircievi terapija antifungali bi flucytosine (ara s-sezzjonijiet "TIHUX ["TIHUX" għandha tiġi ssottolinjata] ~~Tihux~~ <Isem il-prodott medicinali> Premovir", il-kaxxa l-ħamra, u "Medicini oħra u <Isem il-prodott medicinali> Premovir").

Tihux <Isem il-prodott medicinali> Premovir jekk **ir-raxx tal-ġilda** tiegħek diġà żviluppa kompletament (beda jitqaxxar). Jekk għandek xi dubju, staqsi lit-tabib tiegħek.

Itlob il-parir tat-tabib tiegħek qabel tiegħu <Isem il-prodott mediċinali>Premovir jekk tbat minn **mard kroniku tal-fwied** (eż. epatite kronika).

M'għandekx tiegħu <Isem il-prodott mediċinali>Premovir għal aktar minn 7 ijiem, għax jekk it-trattament jiġi estiż għal aktar mit-tul rakkomandat ta' 7 ijiem jiżdied ir-riskju li tiżviluppa epatite (ara wkoll sezzjoni 4).

### **Tfal u adolexxenti**

Tagħtix <Isem il-prodott mediċinali>Premovir lil tfal u adolexxenti bejn 0 u 18-il sena, għax is-sigurtà u l-effikaċja f'dan il-grupp tal-età ma għewx studjati.

### **Mediċini oħra u <Isem il-prodott mediċinali>Premovir**

Qabel tibda t-trattament b'<Isem il-prodott mediċinali>, Għid lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek jekk qed tuża, użajt dan l-aħħar jew tista' xi mediċini oħra, inkluż mediċini mingħajr riċetta. Dan hu importanti immens, għax <Isem il-prodott mediċinali> jista' jsaħħaħ l-effett tossiku ta' mediċini oħra.

### **JEKK JOGħgBOK INNOTA:**

**Twissija speċjali għal pazjenti** ~~li qed jirċievu terapija bi-prodotti li fihom 5-fluorouracil jew 5-fluoropyrimidines oħra~~ **b'kimoterapija għal kanċer jew infezzjonijiet fungali** (ara wkoll l-kaxxa l-hamra hawn fuq):

<Isem il-prodott mediċinali>Premovir m'għandux jintuża flimkien ma' kwalunkwe mediċina ta' **f'pazjenti** li dan l-aħħar irċievew jew bħalissa qed jirċievu jew hu ppjanat li jirċievu (fi żmien 4 ġimgħat) ċertu kimoterapija għal kanċer, li fiha s-sustanzi attivi li ġejjin, bħala l-effetti ta' ħsara ta' dawn il-mediċini (fluoropyrimidines) jistgħu jiżdiedu b'mod qawwi u **jistgħu jkunu fatali**.

- ▶ 5-fluorouracil (5-FU), inkluż forom li jintużaw lokalment
- ▶ capecitabine
- ▶ ~~flouxuridine~~
- ▶ tegafur
- ▶ 5-fluoropyrimidines oħra
- ▶ kombinazzjonijiet ta' kwalunkwe mis-sustanzi msemmijin hawn fuq ma' sustanzi attivi oħra.

~~Tihux <Isem il-prodott mediċinali>Premovir m'għandux jintuża~~ flimkien ma' mediċini li fihom is-sustanza attiva flucytosine li tintuża biex jiġu ttrattati infezzjonijiet fungali.

Tihux <Isem il-prodott mediċinali>Premovir u kkuntattja lit-tabib tiegħek minnufih jekk inti:

- ▶ dan l-aħħar irċievejt **jew bħalissa qed** tircievi jew se tircievi (fi żmien 4 ġimgħat) terapija bi kwalunkwe mill-mediċini t'hawn fuq
- ▶ dan l-aħħar irċievejt jew bħalissa qed tircievi terapija b'mediċina antifungali bi flucytosine
- ▶ ~~se tkun qed tircievi terapija bi kwalunkwe mill-mediċini t'hawn fuq fi żmien 4 ġimgħat minn tmiem it-trattament bi Premovir.~~

**Jekk bi żball użajt <Isem il-prodott mediċinali>Premovir u wahda mill-mediċini mniżżlin hawn fuq:**

- ▶ ieqaf hu ż-żewġ mediċini

☐ ikkuntattja tabib immedjatament:-

Jista' jkollok b'zonn t-mur ► **mur l-isptar għal trattament immedjat**- (Ipprotegi ruhek minn infezzjonijiet sistemici u deidratazzjoni).

Sintomi u sinjali ta' tossicità minn 5-fluorouracil (u fluoropyrimidines oħra) minħabba l-interazzjonijiet t'hawn fuq jinkludu:

► tħossok ma tiffaħx; dijarea; infjammazzjoni tal-ħalq u/jew l-inforra tal-ħalq; għeja kbira, zieda fis-sensittività għall-infezzjonijiet, għeja (tnaqqis fl-għadd ta' ċelluli bojod tad-demem u depressjoni fil-funzjoni tal-mudullun); raxx ħamra mal-ġisem kollu, bil-ġisem isir iwegġa' wisq meta tmissu, segwit minn infatet kbar li jwasslu għal partijiet kbar ta' ġilda li jitqaxxru (nekrolisi epidermali tossika) (ara wkoll sezzjoni 4).

L-esperjenza ta' wara t-tqegħid fis-suq tindika interazzjoni possibbli ta' brivudine ma' mediċini dopaminergici kontra l-marda ta' Parkinson, li tista' tiffaċilita l-bidu ta' korea (movimenti anormali, involontarji, qisek qed tiżfen, speċjalment tad-dirgħajn, ir-riglejn u l-wieċċ).

...

## Tikkettar tal-pakkett ta' barra

### 7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

Fuq quddiem:



**TWISSIJA JEKK JOGHĠBOK-INNOTA: Jeħtieġ L-INTERAZZJONI bejn <Isem il-prodott mediċinali> u ċertu mediċini għal kanċer jew mediċini kontra l-infezzjonijiet fungali hi POTENZJALMENT FATALI. <Isem il-prodott mediċinali> M'GHANDUX JINTUŻA["M'GHANDUX JINTUŻA" GHANDHA TIĠI SSOTTOLINJATA] f'pazjenti taħt jekk dan l-aħħar irċiew jew bħalissa qed jirċiew jew hu ppjanat li jirċiew (fi żmien 4 ġimgħat) ċertu kimoterapija għal kanċer. <Isem il-prodott mediċinali> M'GHANDUX JINTUŻA["M'GHANDUX JINTUŻA" GHANDHA TIĠI SSOTTOLINJATA] f'pazjenti jekk dan l-aħħar irċiew jew bħalissa qed jirċiew terapija antifungali bi flucytosine.**

**Jekk jogħġbok aqra n-naħa ta' wara.**

Fuq wara:



**TWISSIJA JEKK JOGHĠBOK-INNOTA: L-INTERAZZJONI bejn <Isem il-prodott mediċinali> u ċertu mediċini kontra l-kanċer jew mediċini kontra l-infezzjonijiet fungali hi POTENZJALMENT FATALI. M'GHANDEKX TIEHU["M'GHANDEKX TIEHU" għandha tiġi ssottolinjata] Premovir <Isem il-prodott mediċinali> jekk dan l-aħħar irċivejt jew inti pazejnt li bħalissa qed tirċiewi jew hu ppjanat li tirċiewi (fi żmien 4 ġimgħat) ċertu kimoterapija għal kanċer. M'GHANDEKX TIEHU["M'GHANDEKX TIEHU" għandha tiġi ssottolinjata] <Isem il-prodott mediċinali> jekk dan l-aħħar irċivejt jew bħalissa qed tirċiewi terapija antifungali bi flucytosine.**

**Jekk jogħġbok aqra sew it-twissijiet speċjali fis-sezzjoni "X'għandek tkun taf qabel ma tieħu Premovir<Isem il-prodott mediċinali>" sew-u informa lit-tabib tiegħek.**

...

### 15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

Biex timentla mill-pajjiż partikolari

Iftaħ hawn

...

## Kard ta' Allert tal-Pazjent

### IĠBED 'IL BARRA

<Isem il-prodott mediċinali> (brivudine) Kard ta' Allert tal-Pazjent

#### **Žomm din il-kard fuqek 'il hin kollu sa 4 ġimgħar wara tmiem it-trattament**

Din il-kard fiha informazzjoni importanti dwar is-sigurtà li għandek tkun taf qabel tiegħu <Isem il-prodott mediċinali> u/jew waqt it-trattament bi <Isem il-prodott mediċinali>.

Uri din il-kard lil kwalunkwe tabib li żżur u lill-ispizjar qabel tingħata kwalunkwe prodott mediċinali ieħor.



**JEKK JOGĦĠBOK INNOTA: L-INTERAZZJONI bejn <Isem il-prodott mediċinali> (brivudine) u ċerti mediċini tal-kimoterapija (eż. capecitabine, 5-fluorouracil, tegafur, eċċ.) jew mediċini antifungali li fihom flucytosine hi POTENZJALMENT FATALI.**

**<Isem il-prodott mediċinali> M'GHANDUX JINTUŻA f'pazjenti** jekk dan l-aħħar irċivew jew bħalissa qed jirċievu jew hu ppjanat li jirċievu (fi żmien 4 ġimgħat) kimoterapija għal kanċer (eż. capecitabine, 5-fluorouracil, tegafur, eċċ.) jew f'pazjenti b'infezzjonijiet fungali jekk dan l-aħħar irċivew jew bħalissa qed jirċievu terapija antifungali bi flucytosine.

#### **Qabel it-trattament bi <Isem il-prodott mediċinali>**

Qabel tiegħu <Isem il-prodott mediċinali> kellek lit-tabib tiegħek jekk inti:

- dan l-aħħar irċievt jew bħalissa qed tirċievi jew hu ppjanat li tirċievi (fi żmien 4 ġimgħat) kimoterapija għal kanċer (speċjalment capecitabine, fluorouracil (5-FU) jew fluoropyrimidines oħra)
- għandek infezzjoni fungali u dan l-aħħar irċievt jew bħalissa qed tirċievi terapija antifungali li fiha flucytosine
- jekk dan l-aħħar użajt jew bħalissa qed tuża jew hu ppjanat li tirċievi mediċina għall-felul li fiha grupp ta' fluoropyrimidine (5-fluorouracil

#### **Waqt u wara t-trattament bi <Isem il-prodott mediċinali> (brivudine)**

• Għarraff lit-tabib tiegħek li tuża jew użajt brivudine fl-aħħar erba' ġimgħat f'każ li jkollok bżonn issirlek kimoterapija (mill-ħalq, jew b'injezzjoni jew lokalment bħala kremi, inqwent, qtar għall-ghajnejn jew kwalunkwe forma oħra ta' mediċina applikata b'mod estern) jew terapija antifungali bi flucytosine.

• Ċempel lit-tabib tiegħek jekk tħossok sturdut jew ma tiffaħx, tkun ma tiffaħx jew tesperjenza xi sintomi mhux mistennija wara li tibda <Isem il-prodott mediċinali>.

Mur l-isptar għal trattament immedjat jekk tħossok ma tiffaħx; dijarea; infjammazzjoni tal-ħalq u/jew l-inforra tal-ħalq; għeja kbira, żieda fis-sensittività għall-infezzjonijiet, għeja; raxx hamra mal-ġisem kollu, bil-ġisem isir iwegġa' wisq meta tmissu, segwit minn infatet kbar li jwasslu għal partijiet kbar ta' ġilda li jitqaxxru.

Ipproteġi ruħek minn infezzjonijiet sistemici u deidratazzjoni.

Trattament b'brivudine:

Bidu.....

Tmiem.....

Perjodu ta' stennija wara li jittiehed <Isem il-prodott mediċinali>:

| <Isem il-prodott mediċinali><br>Ġimgħa 1             | Ġimgħa 1 | Ġimgħa 2 | Ġimgħa 3 | Ġimgħa 4 |
|------------------------------------------------------|----------|----------|----------|----------|
| Tossicità potenzjalment fatali ta' fluoropyrimidines |          |          |          |          |

Ara l-fuljett ta' tagħrif ta' <Isem il-prodott mediċinali> għal aktar informazzjoni.

Jekk jogħġbok kun ċert li jkollok fuqek lista tal-mediċini l-oħra kollha li tiegħu kull darba li żżur l-professionist tal-kura tas-saħħa.

Isem tal-pazjent.....

Isem tat-tabib.....

jew oħrajn)

Telefown tat-tabib.....

• jekk is-sistema immuni tiegħek (jiġifieri d-difiżi ta' ġismek kontra l-infezzjonijiet) għandha indeboliment sever; pereżempju, jekk irċivejt dal-aħħar jew qed tircievi bħalissa:

◦ mediċini għal kanċer (kimoterapija), jew

◦ mediċini immunosoppressivi (jiġifieri mediċini li jikkawżaw soppressjoni tas-sistema immuni tiegħek jew inaqqasulha l-funzjoni)

**Kundizzjonijiet għall-Awtorizzazzjoni(jiet) għat-Tqeghid fis-Suq għal prodotti awtorizzati fil-pajjiż:**

**Il-kundizzjonijiet li ġejjin skont l-Artikolu 21a tad-Direttiva 2001/83/KE għandhom jiġu implimentati:**

**Miżuri addizzjonali għall-minimizzazzjoni tar-riskji**

**Kard ta' allert tal-pazjent (parti mit-tikkettar)**

Il-kard ta' allert tal-pazjent (PAC) għandha tinkludi informazzjoni ewlenija dwar l-interazzjoni li potenzjalment tkun ta' theddida għall-ħajja ma' 5-FU u parir biex tiegħu l-kard miegħek għal kwalunkwe żjara għand kwalunkwe tabib (inklużi dermatologi) u biex turi l-PAC lill-ispizjar qabel jingħatalek kwalunkwe prodott mediċinali ieħor, għal mill-inqas 4 ġimgħat wara t-tmiem tat-trattament bi brivudine.

**DHPC (ara l-verżjoni Ingliża u l-pjan ta' komunikazzjoni meħmuża)**

**Lista ta' kontroll għal min jagħti r-riċetta**

Il-lista ta' kontroll għal min jagħti r-riċetta għandu jkun fiha l-elementi ewlenin li ġejjin:

Riskju Importanti: Tossicità potenzjalment fatali ta' fluoropyrimidines (eż. 5-fluorouracil, capecitabine, tegafur, flucytosine) jekk ingħataw riċentement jew ma' brivudine fl-istess ħin jew jintużaw fi żmien 4 ġimgħat mit-tmiem tat-trattament bi brivudine.

Perjodu ta' stennija wara l-għoti ta' brivudine:

I--Għoti ta' brivudine--I I--Ġimgħa 1 --I I --Ġimgħa 2 --I I --Ġimgħa 3 --I I --Ġimgħa 4 --I

I -----Tossicità potenzjalment fatali ta' fluoropyrimidines -----I

Għar-raġuni msemmija aktar 'il fuq jekk jogħġbok imla l-lista ta' kontroll li ġejja biex tkun żgur li l-pazjent tiegħek huwa xieraq biex jirċievi brivudine:

Agħti brivudine biss jekk għall-mistoqsijiet li ġejjin kollha tingħata t-twegiba "Le":

|                                                                                                              | Iva | Le |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|----|
| Il-pazjent qed isirliu trattament bi jew dan l-aħħar irċieva kimoterapija għal kanċer?                       |     |    |
| Il-pazjent qiegħed f'perjodu ta' mistrieħ bejn ċikli ta' kimoterapija?                                       |     |    |
| Hemm ippjanat trattament bi fluoropyrimidines?                                                               |     |    |
| Il-pazjent dan l-aħħar sarliu trattament b'terapija antifungali bi flucytosine?                              |     |    |
| Il-pazjent dan l-aħħar ġie ddijanostikat b'infezzjoni fungali sistemika u nbeda t-trattament bi flucytosine? |     |    |
| Il-pazjent immunokompromess?                                                                                 |     |    |

Kard ta' allert tal-pazjent (PAC) iddedikata, li jkun fiha l-informazzjoni importanti għall-pazjent u l-professjonist tal-kura tas-saħħa dwar din l-interazzjoni potenzjalment fatali, tiddaħhal fil-pakkett. Jekk jogħġbok avża lill-pazjent/a li hu/hi għandu jieħu l-PAC għal kwalunkwe żjara għand kwalunkwe tabib (inklużi dermatologi) u li l-pazjent għandu juri l-PAC lill-ispiżjar qabel jingħatalu kwalunkwe prodott mediċinali ieħor, għal mill-inqas 4 ġimgħat wara t-tmiem tat-trattament bi brivudine.



### **Anness III**

**Skeda ta' żmien għall-implimentazzjoni ta' din il-pożizzjoni**

## **Skeda ta' żmien għall-implimentazzjoni ta' din il-pożizzjoni**

|                                                                                                                                           |                            |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------|
| Adozzjoni tal-pożizzjoni tas-CMDh:                                                                                                        | Laqgħa tas-CMDh Marzu 2020 |
| Trażmissjoni lill-Awtoritajiet Nazzjonali Kompetenti tat-traduzzjonijiet tal-annessi għall-pożizzjoni:                                    | 10/05/2020                 |
| Implimentazzjoni tal-pożizzjoni mill-Istati Membri (sottomissjoni tal-varjazzjoni mid-Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqegħid fis-Suq): | 09/07/2020                 |