

Bijlage I

Wetenschappelijke conclusies en redenen voor de wijziging van de voorwaarden van de vergunning(en) voor het in de handel brengen

Wetenschappelijke conclusies

Rekening houdend met het beoordelingsrapport van het Risicobeoordelingscomité voor geneesmiddelenbewaking (PRAC) over de periodieke veiligheidsupdate(s) (PSUR('s)) voor brivudine, heeft de CMD(h) de volgende wetenschappelijke conclusies getrokken:

Belangrijk geïdentificeerd risico: Toediening van 5-FPyr met brivudine gelijktijdig of minder dan 4 weken na het beëindigen van een behandeling met brivudine

Brivudine induceert een irreversibele remming van dihydropyrimidine dehydrogenase (DPD), een enzym dat het katabolisme regelt van zowel natuurlijke nucleosides (bijvoorbeeld thymidine) als van pyrimidine afgeleide geneesmiddelen, zoals 5-FU, via zijn belangrijkste metaboliet, bromovinyluracil (BVU). De remming van het enzym leidt tot overmatige blootstelling en verhoogde toxiciteit van fluoropyrimidines. Deze interactie tussen brivudine en fluoropyrimidines kan dodelijk zijn.

"Cumulatief zijn er (tot 05-Jul-2019) 243 bijwerkingen (waarvan 242 ernstig) geïdentificeerd in 52 ICSR's (waarvan 51 ernstig)... Het oorzakelijk verband tussen brivudine en de bijwerkingen is beoordeeld als mogelijk voor 173 bijwerkingen, waarschijnlijk voor 57 bijwerkingen, onwaarschijnlijk voor 3 bijwerkingen, gerelateerd voor 1 bijwerking en onbeoordeelbaar voor 8 bijwerkingen...

Cumulatief was, tot het DLP (05-Jul-2019), de rapporteringsgraad van zulke ernstige ICSR's 0,88 ICSR's per miljoen DDD's (51 ICSR's/58,1 miljoen DDD's)...

De onderstaande tabel 16.4.2 toont de trend van de rapporteringsgraad (RG) van de hierboven gemelde gevallen per periode, bij de analyse is rekening gehouden met de datum van ontvangst van de ICSR en de startdatum van de bijwerking, om de frequentie van trends beter te kunnen identificeren zonder bias vanwege uitstel van de rapportage aan de vergunninghouder.

Tabel 16.4.2. Rapporteringsgraad per periode (aantal gevallen per 1,000,000 patiënten)

	Eerste lancering	01 juli 2011 - 30 juni 2012	01 juli 2012 - 30 juni 2013	01 juli 2013 - 30 juni 2014	01 juli 2014 - 30 juni 2015	01 juli 2015 - 30 juni 2016	01 juli 2016 - 30 juni 2017	01 juli 2017 - 30 juni 2018	01 juli 2018 - 05 juli 2019
RG volgens datum van ontvangst	5,94	7,57	13,58	0,00	1,73	3,31	1,59	13,44	10,32
RG volgens startdatum	6,51	9,46	9,70	0,00	5,18	4,97	6,36	8,96	4,42

In de periode van de eerste lancering tot 30 juni 2011, zijn ongeveer 6 gevallen per miljoen patiënten verzameld. Wanneer de 8 jaar van dit PSUR-interval apart geanalyseerd worden, kan men zien dat tijdens de eerste twee jaar de geobserveerde RG hoger is dan in de voorgaande periode. Tussen augustus en oktober 2012 is een DHPC over deze problematiek verzonden, en in de periode onmiddellijk erna werd een daling in de RG waargenomen. **In de volgende jaren, werd een stijging van de RG waargenomen, die terugviel tot ongeveer dezelfde waarden van de uitgangssituatie, indien geanalyseerd volgens startdatum ..."**

Hoewel de incidentie laag blijft, is het aantal gevallen opnieuw toegenomen in 2017/2018. Aangezien deze gevallen potentieel ernstig en dikwijls dodelijk zijn, zijn bijkomende

risicoverminderende maatregelen noodzakelijk om de informatie voor de voorschrijver en de kennis van de patiënt te verbeteren, vooral wat betreft het gebruik van brivudine in de intervallen tussen de 5-FU-behandelingen: een update van de productinformatie, alsook de invoering van een patiëntenwaarschuwingskaart en een checklist voor voorschrijvers worden voorgesteld als bijkomende risicoverminderende maatregel. Bovendien zou een DHPC moeten worden verstuurd om de voorschrijvers overeenkomstig te informeren.

De CMD(h) stemt in met de door het PRAC getrokken wetenschappelijke conclusies.

Redenen voor de wijziging van de voorwaarden verbonden aan de vergunning(en) voor het in de handel brengen

Op basis van de wetenschappelijke conclusies voor brivudine is de CMD(h) van mening dat de baten-risicoverhouding van het (de) geneesmiddel(en) dat (die) brivudine bevat(ten) ongewijzigd blijft op voorwaarde dat de voorgestelde wijzigingen in de productinformatie en aan de voorwaarden voor de vergunning(en) voor het in de handel brengen worden aangebracht.

De CMD(h) is van mening dat de vergunning(en) voor het in de handel brengen van producten die binnen het toepassingsgebied van deze enkelvoudige PSUR-beoordeling vallen, dient (dienen) te worden gewijzigd. Voor zover bijkomende geneesmiddelen die brivudine bevatten op dit moment in de EU zijn goedgekeurd of aan toekomstige goedkeuringsprocedures in de EU onderhevig zijn, adviseert de CMD(h) dat de betrokken lidstaten en de aanvragers/handelsvergunninghouders rekening houden met dit standpunt van de CMD(h).

Bijlage II

Wijzigingen in de productinformatie van het (de) nationaal geregistreerde geneesmiddel(en)

Wijzigingen die opgenomen dienen te worden in de relevante rubrieken van de productinformatie (nieuwe en huidige onderlijnde tekst onderlijnd, vetgedrukte tekst **vetgedrukt**, tekst in een kader in een kader, tekst die moet onderlijnd worden zoals hierna beschreven tussen [vierkante haakjes] die moet verwijderd worden na het onderlijnen, rood lettertype in **rood lettertype**, verwijderde tekst ~~doorgehaald~~):

Samenvatting van de productkenmerken

4.3 Contra-indicaties

Chemotherapie tegen kanker met fluoropyrimidines[onderlijn de hele titel]

~~Zerpex~~Brivudine mag niet worden toegediend is gecontra-indiceerd bij overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor één van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.

~~Ppatiënten onder chemotherapie tegen kanker~~

~~Het gebruik van Zerpex~~ is gecontra-indiceerd bij patiënten onder die recent chemotherapie tegen kanker hebben gekregen of momenteel krijgen of binnenkort (binnen 4 weken) zullen krijgen, vooral bij behandeling met geneesmiddelen die 5-fluorouracil (5-FU) bevatten, met inbegrip van zijn topische vormen, zijn prodrugs (bijvoorbeeld capecitabine, ~~flexuridine~~, tegafur) en combinaties van geneesmiddelen met deze werkzame stoffen of andere 5-fluoropyrimidines (zie ook rubriek 4.3 Immuungecompromitteerde patiënten, 4.4, 4.5 en 4.58).

~~Patiënten onder anti~~Antischimmeltherapie met flucytosine[onderlijn de hele titel]

~~Het gebruik van Zerpex~~Brivudine is gecontra-indiceerd bij patiënten ~~onder die recent~~ antischimmeltherapie met flucytosine hebben gekregen of momenteel krijgen, aangezien het een prodrug is van 5-fluorouracil (5-FU) (zie ook rubriek 4.4, 4.5 en 4.8).

De interactie tussen brivudine en fluoropyrimidines (bijvoorbeeld capecitabine, 5-FU, enz.) is potentieel dodelijk (zie rubriek 4.4, 4.5 en 4.8).

Immuungecompromitteerde patiënten

~~Het gebruik van Zerpex~~Brivudine is gecontra-indiceerd bij immuungecompromitteerde patiënten, zoals patiënten die recent chemotherapie tegen kanker krijgen hebben gekregen of momenteel krijgen of patiënten die een immunosuppressieve behandeling krijgen.

Kinderen

De veiligheid en werkzaamheid van ~~Zerpex~~brivudine bij kinderen zijn niet vastgesteld en daarom is zijn gebruik niet geïndiceerd.

Overgevoeligheid[onderlijn de hele titel]

Brivudine ~~Zerpex~~ mag niet toegediend worden bij overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.

Zwangerschap en borstvoeding

Brivudine~~Zerpex~~ is gecontra-indiceerd tijdens de zwangerschap en in de periode dat borstvoeding wordt gegeven (zie ook rubriek 4.6).

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Zerpex Brivudine mag niet toegediend worden bij patiënten <u>die recent chemotherapie tegen kanker hebben gekregen of momenteel krijgen of binnenkort (binnen 4 weken) zullen krijgen en met</u>
--

geneesmiddelen die 5-fluorouracil (5-FU) bevatten, met inbegrip van zijn topische vormen of, zijn prodrugs (bijvoorbeeld capecitabine, ~~flexuridine~~, tegafur) of combinaties van geneesmiddelen met deze werkzame stoffen en/of andere 5-fluoropyrimidines (bijvoorbeeld zie ook rubriek 4.3, 4.5 en 4.8).

~~Brivudine mag niet toegediend worden bij patiënten die recent antischimmeltherapie met flucytosine mogen niet gelijktijdig worden toegediend, en een behandeling met 5-fluoropyrimidines mag pas worden gestart na een tussenliggende periode van ten minste 4 (een prodrug van 5-fluorouracil) hebben gekregen of momenteel krijgen.~~

De interactie tussen brivudine en fluoropyrimidines (bijvoorbeeld capecitabine, 5-FU, tegafur, flucytosine, enz.) is potentieel dodelijk. Dodelijke gevallen zijn gerapporteerd na deze geneesmiddeleninteractie. Er moet ten minste een wachttijd van 4 weken zijn tussen het einde van de behandeling met 5-brivudine en de start van de behandeling met fluoropyrimidines (bijvoorbeeld capecitabine, 5-FU, tegafur, flucytosine, enz.) (zie rubriek 4.3, 4.5 en 4.8).

In het geval dat brivudine per ongeluk wordt toegediend aan patiënten die recent fluoropyrimidines hebben gekregen of momenteel krijgen, moeten alle geneesmiddelen gestopt worden, en moeten effectieve maatregelen genomen worden om de toxiciteit van de fluoropyrimidine-geneesmiddelen te verminderen: Onmiddellijke opname in het ziekenhuis en alle maatregelen om systemische infecties en dehydratatie te voorkomen. Speciale antigifcentra (indien beschikbaar) moeten zo snel mogelijk gecontacteerd worden om de juiste aanpak tegen de fluoropyrimidine toxiciteit te vinden (zie rubriek 4.3, 4.5 en 4.8).

~~Als extra voorzorgsmaatregel moet vóór aanvang van een behandeling met 5-fluoropyrimidines bij patiënten die recent Zerpex hebben gebruikt de DPD-enzymactiviteit worden gecontroleerd (zie ook rubriek 4.5 en 4.8).~~

~~Zerpex~~ Brivudine mag niet meer worden gebruikt als de huidlaesies al volledig aanwezig zijn. Bij patiënten met een chronische leveraandoening, ~~bijvoorbeeld zoals~~ hepatitis, is voorzichtigheid geboden bij gebruik van ~~Zerpex~~brivudine. Post-marketinggegevens wijzen erop dat een behandeling die langer dan de aanbevolen 7 dagen duurt het risico op het ontstaan van hepatitis vergroot (zie ook rubriek 4.8).

Aangezien lactose aanwezig is bij de hulpstoffen, mogen patiënten met zeldzame erfelijke aandoeningen zoals galactose-intolerantie, algehele lactasedeficiëntie of het glucose-galactosemalabsorptiesyndroom dit geneesmiddel niet innemen.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

~~Gelijktijdig gebruik is gecontra-indiceerd met 5-fluorouracil (met inbegrip van zijn topische bereidingen)~~

Een klinisch belangrijke interactie (potentieel dodelijk) tussen brivudine en ~~prodrugs~~, fluoropyrimidines (bijvoorbeeld capecitabine, 5-FU~~flexuridine~~, tegafur) of andere 5-fluoropyrimidines, zoals, flucytosine, enz.) is beschreven (zie ook rubriek 4.3, 4.4 en 4.8). Deze interactie, die leidt tot een toegenomen toxiciteit van fluoropyrimidines, is potentieel dodelijk.

Brivudine remt via zijn belangrijkste metaboliet, broomvinyluracil (BVU), het enzym dihydropyrimidine dehydrogenase (DPD) op irreversibele wijze. DPD is een enzym dat de metabolisering regelt van zowel natuurlijke nucleosides (bijvoorbeeld thymidine), als van pyrimidine afgeleide geneesmiddelen (fluoropyrimidines) zoals capecitabine of 5-fluorouracil (5-FU). Door de enzymremming wordt de blootstelling aan ~~5-FU~~fluoropyrimidines te sterk en is er een verhoogde toxiciteit van fluoropyrimidines.

In klinisch onderzoek is vastgesteld dat de DPD-enzymactiviteit bij gezonde volwassenen die een behandelingskuur ~~Zerpex met~~ brivudine hebben gehad (eenmaal daags 125 mg gedurende 7 dagen), 18 dagen na de laatste dosis weer volledig hersteld is.

In ieder geval, ~~Zerpex~~ **brivudine mag niet toegediend worden bij patiënten die recent chemotherapie tegen kanker hebben gekregen of momenteel krijgen of binnenkort (binnen 4 weken) zullen krijgen en met geneesmiddelen die 5-fluorouracil of andere 5-fluoropyrimidines zoals (5-FU) bevatten, met inbegrip van zijn topische vormen, zijn prodrugs (bijvoorbeeld capecitabine, floxuridine en tegafur) (of en combinaties van geneesmiddelen met deze werkzame stoffen of flucytosine andere fluoropyrimidines (zie ook rubriek 4.3, 4.5 en 4.8).**

Brivudine ~~Zerpex mogen~~ mag niet gelijktijdig worden toegediend worden bij patiënten die recent antischimmeltherapie met flucytosine (een prodrug van 5-fluorouracil) hebben gekregen of momenteel krijgen.

Er moet ten minste 4 weken worden gewacht ~~voordat~~ tussen het einde van de behandeling met brivudine en de start van de behandeling met capecitabine of andere 5-fluoropyrimidines inclusief flucytosine kan worden begonnen. Als extra voorzorgsmaatregel moet vóór aanvang van behandeling met 5-fluoropyrimidines bij patiënten die recent Zerpex hebben gebruikt de DPD-enzymactiviteit worden bepaald.

~~Indien patiënten die Zerpex gebruiken per ongeluk~~ In het geval dat **brivudine** per ongeluk wordt toegediend 5-FU en verwante geneesmiddelen krijgen toegediend, moet de toediening van beide **aan patiënten** die recent fluoropyrimidines hebben gekregen of momenteel krijgen, moeten alle geneesmiddelen gestopt worden en moeten krachtige effectieve maatregelen genomen worden om de toxiciteit van 5-FU ~~de fluoropyrimidine-geneesmiddelen~~ te verminderen: Onmiddellijke ziekenhuisopname in het ziekenhuis wordt geadviseerd en alle maatregelen moeten worden genomen om systemische infecties en uitdroging dehydratatie te voorkomen. Speciale antigifcentra (indien beschikbaar) moeten zo snel mogelijk gecontacteerd worden om de juiste aanpak tegen de fluoropyrimidine toxiciteit te vinden (zie rubriek 4.3, 4.5 en 4.8). Verschijnselen Teken van 5-FU toxiciteit van fluoropyrimidine-geneesmiddelen zijn onder meer misselijkheid, braken, diarree, en in ernstige gevallen stomatitis, mucositis, toxische epidermale necrolyse, neutropenie en onderdrukking van het beenmerg.

...

4.8 Bijwerkingen

...

Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

Er kan een interactie optreden tussen Brivudine kan interageren met en chemotherapeutica van uit de klasse van de 5-fluoropyrimidines. Deze interactie, die leidt tot verhoogde toxiciteit van fluoropyrimidines, is mogelijk fataal potentieel dodelijk (zie ook rubriek 4.3, 4.4 en 4.5).

Teken van 5-FU **toxiciteit van fluoropyrimidine-geneesmiddelen** zijn onder andere misselijkheid, braken, diarree en, in ernstige gevallen, stomatitis, mucositis, toxische epidermale necrolyse, neutropenie en beenmergonderdrukking (zie ook rubriek 4.3, 4.4 en 4.5).

Bijsluiter

<Merksnaam>

NEEM GEEN <MERKNAAM> (BRIVUDINE) IN ALS U kort geleden bepaalde chemotherapie tegen kanker heeft gekregen of nu krijgt of binnenkort (binnen 4 weken) zal krijgen. NEEM GEEN <MERKNAAM> IN ALS U EEN SCHIMMELINFECTIE HEEFT en u kort geleden een antischimmeltherapie met flucytosine gekregen heeft of nu krijgt (zie rubriek 2 en het rode kader). De INTERACTIE (invloed die medicijnen op elkaar hebben) tussen <Merknaam> (brivudine) en sommige geneesmiddelen tegen kanker of flucytosine is MOGELIJK DODELIJK.

...

2. Wanneer mag u dit middel niet innemen of moet u er extra voorzichtig mee zijn?

Wanneer mag u dit middel nietNIET gebruiken?

- ▶ als u kort geleden bepaalde chemotherapie tegen kanker (bijvoorbeeld capecitabine, 5-fluorouracil (5-FU), tegafur, enz.) heeft gekregen of nu krijgt of binnenkort (binnen 4 weken) zal krijgen (zie het rode kader en rubriek: "Gebruikt u nog andere geneesmiddelen?")
- ▶ als u een schimmelinfectie heeft en u kort geleden een antischimmeltherapie met flucytosine heeft gekregen of nu krijgt (zie rode kader en rubriek: "Gebruikt u nog andere geneesmiddelen?")
- ▶ u bent allergisch voor de werkzame stof brivudine
- ▶ u bent allergisch voor één van de stoffen in dit geneesmiddel. Deze stoffen kunt u vinden in rubriek 6
- ▶ als u zwanger bent of borstvoeding geeft
- ▶ als u jonger bent dan 18 jaar.

Neem <Merknaam> Zerpex in het bijzonder NIET in:

- ▶ ~~als u kort geleden bepaalde chemotherapie tegen geneesmiddelen krijgt voor de behandeling van kanker (chemotherapie), heeft gekregen of nu krijgt of binnenkort (binnen 4 weken) zal krijgen (vooral als u behandeld wordt met:~~
 - ~~• 5-fluorouracil (ook 5-FU genoemd, een werkzame stof die behoort tot een groep die 5-capecitabine, 5-fluorouracil (5-FU) of andere fluoropyrimidines, via de mond (oraal) of door injectie of lokaal als genoemd wordt)~~
 - ~~• crèmes, zalven, oogdruppels of elke andere vorm van geneesmiddel voor uitwendig gebruik) dat 5-fluorouracil bevat~~
 - ~~• werkzame stoffen die door het lichaam omgezet worden in 5-fluorouracil zoals:~~
- ▶ ~~als u een schimmelinfectie heeft en u kort geleden een antischimmeltherapie met flucytosine gekregen heeft of nu krijgt~~
- ▶ ~~als u kort geleden een geneesmiddel tegen wratten met een fluoropyrimidinegroep (5-fluorouracil of andere) heeft gebruikt of nu gebruikt of binnenkort (binnen 4 weken) zal gebruiken~~
 - ~~-capecitabine~~
 - ~~-floxuridine~~
 - ~~-tegafur~~
 - ~~• elke andere werkzame stof die tot de 5-fluoropyrimidine-groep behoort~~
 - ~~• combinaties van om het even welke van de hierboven vermelde werkzame stoffen~~
- ▶ ~~als uw immuunsysteem (dit is de afweer van uw lichaam tegen infecties) ernstig aangetast is; bijvoorbeeld, als u kort geleden de volgende behandelingen gekregen heeft of nu krijgt behandeld wordt met:~~
 - ~~• geneesmiddelen tegen kanker (chemotherapie), of~~
 - ~~• immunosuppressieve geneesmiddelen (dit zijn geneesmiddelen die de werking van uw immuunsysteem onderdrukken of verminderen)~~
- ▶ ~~als u behandeld wordt voor een schimmelinfectie met een geneesmiddel dat flucytosine bevat~~
- ▶ ~~als u een geneesmiddel tegen wratten gebruikt dat een werkzame stof van de 5-fluoropyrimidine-groep bevat~~



▶ **In het bijzonder:**

- Neem GEEN <Merknaam> in samen met een behandeling met fluoropyrimidines (bijvoorbeeld capecitabine, 5-FU, tegafur, flucytosine) (ook tijdens de rustperiodes tussen de behandelingen wanneer u geen capecitabine-tabletten inneemt of 5-FU-infusies krijgt of andere formuleringen van fluoropyrimidine of wanneer u kort geleden zulke geneesmiddelen heeft gekregen)
- Als u <Merknaam> heeft ingenomen moet u ten minste 4 weken wachten na het stoppen van <Merknaam> alvorens te beginnen met het innemen van capecitabine of 5-FU of andere fluoropyrimidines. Zie ook rubriek "Wanneer mag u dit middel niet gebruiken?".

Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?

Neem geen <Merknaam> in en neem contact op met uw arts of apotheker, voordat u dit middel inneemt.

Neem Zerpex niet in samen met geneesmiddelen die 5-FU

- als u kort geleden chemotherapie tegen kanker heeft gekregen of nu krijgt of binnenkort (binnen 4 weken) zal krijgen (via de mond [oraal] of door injectie of lokaal als crèmes, zalven, oogdruppels of elke andere vorm van geneesmiddel voor uitwendig gebruik) of andere 5-fluoropyrimidines bevatten
- als u een schimmelinfectie heeft en u kort geleden een antischimmeltherapie met flucytosine gekregen heeft of nu krijgt (zie rubriek "Wanneer mag u dit middel niet NIET [onderlijn NIET] gebruiken?", het rode kader en "Gebruikt u nog andere geneesmiddelen?").

Neem <Merknaam> Zerpex niet in als uw **huiduitslag** reeds volledig ontwikkeld is (beginnende korstvorming). Raadpleeg bij twijfel uw arts.

Vraag raad aan uw arts alvorens <Merknaam> Zerpex in te nemen als u lijdt aan **langdurige aandoeningen van de lever** (bijvoorbeeld chronische hepatitis).

Neem <Merknaam> Zerpex niet langer dan 7 dagen in, omdat een behandeling die langer duurt dan de aanbevolen 7 dagen het risico op het ontstaan van hepatitis vergroot (zie ook rubriek 4).

Kinderen en jongeren tot 18 jaar

Geef dit geneesmiddel niet aan kinderen en jongeren onder de 18 jaar omdat de veiligheid en werkzaamheid niet zijn vastgesteld in deze leeftijdsgroep.

Gebruikt u nog andere geneesmiddelen?

Gebruikt u naast Zerpex <Merknaam> nog andere geneesmiddelen, ~~of~~ heeft u dat kort geleden gedaan of bestaat de mogelijkheid dat u in de nabije toekomst andere geneesmiddelen gaat gebruiken, waaronder geneesmiddelen die verkrijgbaar zijn zonder voorschrift? Vertel dat dan uw arts of apotheker, voordat er een behandeling met <Merknaam> wordt gestart. Dit is zeer belangrijk, omdat <Merknaam> het toxisch effect van andere geneesmiddelen kan versterken.

OPGELET:

Bijzondere waarschuwing voor patiënten die een behandeling krijgen die worden behandeld met middelen die 5-fluorouracil of andere 5-fluoropyrimidines bevatten chemotherapie tegen kanker of die schimmelinfecties hebben (zie ook rode kader hierboven):

<Merknaam> Zerpex mag niet samen gebruikt worden bij patiënten met eender welk geneesmiddel die kort geleden bepaalde chemotherapie tegen kanker gekregen hebben, nu krijgen of binnenkort (binnen 4 weken) zullen krijgen. dat één van de volgende werkzame stoffen bevat, gezien De toxiciteit (giftigheid) van deze geneesmiddelen (fluoropyrimidines) zou sterk kunnen kan toenemen en kan mogelijk dodelijk zijn.

- ▶ 5-fluorouracil (5-FU), met inbegrip van vormen voor topisch gebruik
- ▶ capecitabine
- ▶ floxuridine
- ▶ tegafur
- ▶ andere 5-fluoropyrimidines
- ▶ combinaties van één van de hierboven vermelde stoffen met andere werkzame stoffen.

Neem ~~Zerpex niet~~ <Merknaam> mag niet gebruikt worden samen in met geneesmiddelen die de werkzame stof flucytosine bevatten ter behandeling van schimmelinfecties.

Neem <Merknaam> Zerpex niet in en neem onmiddellijk contact op met uw arts als u:

- ▶ kort geleden een behandeling behandeld wordt met één van de hierboven vermelde geneesmiddelen heeft gekregen, nu krijgt of binnenkort (binnen 4 weken) zal krijgen
- ▶ kort geleden een behandeling met een antischimmelineesmiddel met flucytosine heeft gekregen of nu krijgt.
- ▶ ~~behandeld zal worden met één van de hierboven vermelde geneesmiddelen binnen de 4 weken na het einde van de behandeling met Zerpex.~~

Als u per ongeluk <Merknaam> Zerpex heeft gebruikt met één van de hierboven vermelde geneesmiddelen:

- ▶ stop de inname van beide geneesmiddelen
- ▶ raadpleeg onmiddellijk een arts-
- ▶ Het kan zijn dat u **ga naar het ziekenhuis moet voor een onmiddellijke behandeling.** (Bescherm u tegen systemische infecties en dehydratatie).

Symptomen en tekenen van toxiciteit van 5-fluorouracil (en andere fluoropyrimidines) wegens de bovenstaande interacties, zijn onder andere:

► misselijkheid, diarree, ontsteking van de mond en/of het mondslijmvlies, vermoeidheid, verhoogde vatbaarheid voor infecties, moeheid (verminderd aantal witte bloedcellen en onderdrukking van de beenmergfunctie); effen rode huiduitslag over het hele lichaam, waarbij de huid gevoelig wordt bij aanraking, gevolgd door het ontstaan van grote blaren die resulteren in grote plekken van huidverveling (toxische epidermale necrolyse) (zie ook rubriek 4).

De ervaring na het in de handel brengen van dit product wijst op een mogelijke interactie van brivudine met dopaminerge geneesmiddelen voor de behandeling van de ziekte van Parkinson, welke het ontstaan van chorea (abnormale, onwillekeurige, dansachtige bewegingen, vooral van de armen, de benen en het gezicht) in de hand kan werken.

Etikettering buitenverpakking

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

Voorzijde:

⚠ WAARSCHUWING: OPGELET: De INTERACTIE tussen <Merknaam> en bepaalde geneesmiddelen tegen kanker of geneesmiddelen tegen schimmelinfecties is MOGELIJK DODELIJK. <Merknaam> MAG NIET GEBRUIKT WORDEN [onderlijn "MAG NIET GEBRUIKT WORDEN"] ~~Mag niet gebruikt worden bij patiënten onder~~ als zij kort geleden bepaalde chemotherapie tegen kanker gekregen hebben of nu krijgen of binnenkort (binnen 4 weken) zullen krijgen. **<Merknaam> MAG NIET GEBRUIKT WORDEN [onderlijn "MAG NIET GEBRUIKT WORDEN"] bij patiënten** als zij kort geleden antischimmeltherapie met flucytosine gekregen hebben of nu krijgen.

Gelieve de informatie op de achterzijde te lezen.

Achterzijde:

⚠ WAARSCHUWING: OPGELET: De INTERACTIE tussen <Merknaam> en bepaalde geneesmiddelen tegen kanker of geneesmiddelen tegen schimmelinfecties is MOGELIJK DODELIJK. U MAG GEEN <Merknaam> ~~Zerpex~~ INNEMEN [onderlijn "U MAG GEEN INNEMEN"] als u kort geleden bepaalde een patiënt bent onder chemotherapie tegen kanker heeft gekregen of nu krijgt of binnenkort (binnen 4 weken) zal krijgen. **U MAG GEEN <Merknaam> INNEMEN [onderlijn "U MAG GEEN INNEMEN"]** als u kort geleden antischimmeltherapie met flucytosine gekregen heeft of nu krijgt.

Gelieve aandachtig de speciale waarschuwingen in de rubriek "Wanneer mag u dit middel niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?" te lezen en uw arts te informeren.

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

Nationaal te implementeren

Open hier

Patiëntenwaarschuwingskaart

TREKKEN

<Merknaam> (brivudine)
patiëntenwaarschuingskaart

Zorg ervoor dat u deze kaart altijd bij u heeft tot 4 weken na het beëindigen van de behandeling

Deze kaart bevat belangrijke veiligheidsinformatie waarvan u op de hoogte moet zijn voordat u <Merknaam> inneemt en/of tijdens een behandeling met <Merknaam>.

Laat deze kaart zien aan elke arts die u bezoekt en aan de apotheker voordat die u andere geneesmiddelen geeft.

 **LET OP: de INTERACTIE tussen <Merknaam> (brivudine) en bepaalde geneesmiddelen voor chemotherapie (bv. capecitabine, 5-fluorouracil, tegafur, enz.) of antischimmelmiddelen die flucytosine bevatten, is MOGELIJK DODELIJK.**

<Merknaam> MAG NIET GEBRUIKT WORDEN bij patiënten als ze kort geleden een behandeling tegen kanker hebben gekregen of nu krijgen of binnenkort zullen krijgen (bv. capecitabine, 5-fluorouracil, tegafur, enz.) of bij patiënten met schimmelinfecties als zij kort geleden een antischimmeltherapie met flucytosine gekregen hebben of nu krijgen.

Vóór de behandeling met <Merknaam>

Neem voordat u <Merknaam> inneemt contact op met uw arts als u:

- kort geleden behandeld werd, nu behandeld wordt of als een behandeling met chemotherapie tegen kanker (vooral met capecitabine, fluorouracil (5-FU) of andere fluoropyrimidines) gepland is (binnen 4 weken).
- een schimmelinfectie heeft en kort geleden een antischimmeltherapie die flucytosine bevat, heeft gekregen of nu krijgt.
- als u kort geleden een geneesmiddel tegen wratten dat een werkzame stof van de fluoropyrimidinegroep bevat (5-fluorouracil of andere) heeft gebruikt of nu gebruikt of gaat gebruiken.
- als uw immuunsysteem (dit is de afweer van uw lichaam tegen infecties) ernstig aangetast is; als u bijvoorbeeld kort geleden behandeld werd

Tijdens en na een behandeling met <Merknaam> (brivudine)

• Laat uw arts weten dat u brivudine inneemt of in de afgelopen vier weken ingenomen heeft in het geval u chemotherapie moet ondergaan (via de mond (oraal) of via injectie of lokaal als crème, zalf, oogdruppels of elk andere vorm van geneesmiddel voor extern gebruik) of een antischimmeltherapie met flucytosine.

• Bel uw arts als u zich duizelig of misselijk voelt, ziek wordt of onverwachte klachten ervaart na het beginnen van de behandeling met <Merknaam>.

Ga naar het ziekenhuis voor onmiddellijke behandeling als u zich misselijk voelt; diarree, een ontsteking van de mond en/of van het mondslijmvlies heeft; vermoeid bent; een verhoogde vatbaarheid voor infecties heeft; moeheid; effen rode huiduitslag over het hele lichaam heeft, waarbij de huid gevoelig wordt bij aanraking, gevolgd door het ontstaan van grote blaren die resulteren in grote plekken van huidvervelling.

Bescherm uzelf tegen infecties in en door het hele lichaam en uitdroging.

Behandeling met brivudine:

Start:

Einde:

Wachtperiode na een behandeling met <Merknaam>:

<Merknaam>	Week 1	Week 2	Week 3	Week 4
Mogelijk dodelijke toxiciteit van fluoropyrimidines				

Zie de bijsluiter van <Merknaam> voor meer informatie.

Zorg ervoor dat u bij elk bezoek aan een zorgverlener een lijst met al uw andere geneesmiddelen bij zich heeft.

Naam van de patiënt:

Naam van de arts:

Tel. van de arts:

met of nu behandeld wordt met:

o geneesmiddelen tegen kanker
(chemotherapie), of

o immunosuppressieve geneesmiddelen (dit zijn
geneesmiddelen die de werking van uw
immuunsysteem onderdrukken of verminderen).

Voorwaarden voor de vergunning(en) voor het in de handel brengen voor nationaal vergunde producten:

De volgende voorwaarden zullen op grond van artikel 21a van de Richtlijn 2001/83/EG geïmplementeerd worden:

Bijkomende risicoverminderende maatregelen

Patiëntenwaarschuwingskaart (deel van de etikettering)

De patiëntenwaarschuwingskaart (PAC) zal de essentiële informatie over de potentieel levensbedreigende interactie met 5-FU bevatten en de patiënt adviseren om de kaart bij elk bezoek aan een arts (inclusief huidartsen) mee te nemen en de kaart te tonen aan de apotheker vooraleer een ander geneesmiddel verstrekt wordt, gedurende ten minste 4 weken na het beëindigen van een behandeling met brivudine.

DHPC (zie bijgevoegde goedgekeurde Nederlandse versie en communicatieplan)

Checklist voor de voorschrijver

De checklist voor de voorschrijver moet de volgende sleutelementen bevatten:

Belangrijk risico: Potentieel dodelijke toxiciteit van fluoropyrimidines (bv. 5-fluorouracil, capecitabine, tegafur, flucytosine) indien recent gebruikt of samen met brivudine, terzelfdertijd of binnen een periode van 4 weken na het beëindigen van een behandeling met brivudine.

Wachtperiode na een behandeling met brivudine:

Toediening van brivudine	Week 1	Week 2	Week 3	Week 4
<----- Potentieel dodelijke toxiciteit van fluoropyrimidines ----->				

Om de reden die hierboven is vermeld, gelieve de checklist hieronder in te vullen om u ervan te verzekeren dat uw patiënt brivudine mag innemen:

Brivudine enkel voorschrijven indien het antwoord op alle vragen "NEE" is:

Ja Nee

Is de patiënt onder chemotherapie tegen kanker of heeft hij/zij recent chemotherapie tegen kanker gekregen?		
Zit de patiënt in een rustperiode tussen twee cycli van chemotherapie?		
Is een behandeling met fluoropyrimidines gepland?		
Heeft de patiënt recent een behandeling gekregen met antischimmeltherapie op basis van flucytosine?		
Werd recent de diagnose van een systemische schimmelinfectie gesteld bij de patiënt en werd een behandeling met flucytosine opgestart?		

Is de patiënt immuungecompromitteerd?		
---------------------------------------	--	--

Een patiëntenwaarschuwingskaart (PAC= *Patient Alert Card*), die belangrijke informatie bevat voor de patiënt en de gezondheidszorgbeoefenaars over deze potentieel dodelijke interactie, is ingesloten in de verpakking. Gelieve uw patiënt te adviseren om deze waarschuwingskaart altijd bij te hebben bij elk bezoek aan een arts (inclusief dermatologen) en deze ook aan de apotheker te tonen voordat een ander geneesmiddel wordt verstrekt, en dit gedurende ten minste 4 weken na het beëindigen van een behandeling met brivudine te blijven doen.

Bijlage III

Tijdschema voor de tenuitvoerlegging van deze aanbeveling

Tijdschema voor de tenuitvoerlegging van deze aanbeveling

Vaststelling van de CMD(h)-aanbeveling:	Maart 2020, bijeenkomst van de CMD(h)
Overdracht van de vertalingen van de bijlagen bij de aanbeveling aan de nationale bevoegde instanties:	10/05/2020
Tenuitvoerlegging van de aanbeveling door de lidstaten (indiening van de wijziging door de houder van de vergunning voor het in de handel brengen):	09/07/2020