

Aneks I

**Wnioski naukowe i podstawy zmiany warunków pozwolenia (pozwoleń) na
dopuszczenie do obrotu**

Wnioski naukowe

Uwzględniając raport oceniający komitetu PRAC w sprawie okresowych raportów o bezpieczeństwie (PSUR) dotyczących brywudyny, wnioski naukowe są następujące:

Istotne zidentyfikowane zagrożenia: jednoczesne podawanie 5-FPyr z brywudyną lub przed upływem 4 tygodni od zakończenia leczenia brywudyną

Brywudyna wywołuje nieodwracalne hamowanie dehydrogenazy dihydropyrimidynowej (DPD), enzymu, który reguluje katabolizm zarówno naturalnych nukleozydów (np. tymidyny), jak i leków na bazie pirymidyny, takich jak 5-FU, poprzez główny metabolit bromowinylouracyl (BVU). W wyniku hamowania aktywności enzymu występuje nadmierne narażenie na działanie fluoropirymidyn oraz nasilenie ich toksyczności. Omawiana interakcja między brywudyną i fluoropirymidynami może spowodować zgon.

„Łącznie (do 05. lipca 2019 r.) stwierdzono 243 działania niepożądane (w tym 242 ciężkie) na podstawie 52 pojedynczych przypadków zgłoszeń działań niepożądanych (w tym 51 ciężkich)... Związek przyczynowy między podawaniem brywudyny a działaniami niepożądanymi oceniono jako możliwy dla 173 działań niepożądanych, prawdopodobny dla 57 działań niepożądanych, mało prawdopodobny w przypadku 3 działań niepożądanych, związany z 1 działaniem niepożądanym i niemożliwy do oceny w przypadku 8 działań niepożądanych...

Łącznie do daty zakończenia zbierania danych (05. lipca 2019 r.), współczynnik zgłaszania takich ciężkich pojedynczych przypadków działań niepożądanych wynosił 0,88 pojedynczych przypadków zgłoszeń działań niepożądanych na milion dawek dobowych (51 pojedynczych przypadków zgłoszeń działań niepożądanych/58,1 miliona dawek dobowych)...

Poniższa tabela 16.4.2 przedstawia trend wskaźnika zgłaszania wyżej wymienionych przypadków według okresów, analizowany z uwzględnieniem zarówno daty otrzymania pojedynczych przypadków zgłoszeń działań niepożądanych, jak i daty wystąpienia działania niepożądanego, w celu lepszego określenia trendów częstości występowania bez odchyień wynikających z opóźnienia zgłaszania przypadków do podmiotu odpowiedzialnego.

Tabela 16.4.2. Współczynnik zgłaszania według okresów (liczba przypadków na 1 000 000 pacjentów)

	Pierwsze wprowadzenie do obrotu - 30. stycznia 2011 r.	01. lipca 2011 r. - 30. stycznia 2012 r.	01. lipca 2012 r. - 30. stycznia 2013 r.	01. lipca 2013 r. - 30. stycznia 2014 r.	01. lipca 2014 r. - 30. stycznia 2015 r.	01. lipca 2015 r. - 30. stycznia 2016 r.	01. lipca 2016 r. - 30. stycznia 2017 r.	01. lipca 2017 r. - 30. stycznia 2018 r.	01. lipca 2018 r. - 05. lipca 2019 r.
RR według daty otrzymania	5,94	7,57	13,58	0,00	1,73	3,31	1,59	13,44	10,32
RR według daty początkowej	6,51	9,46	9,70	0,00	5,18	4,97	6,36	8,96	4,42

W okresie od pierwszego wprowadzenia do obrotu do 30. czerwca 2011 r. uzyskano informacje na temat około 6 przypadków na milion pacjentów. Analizując osobno osiem lat tego przedziału raportów

PSUR, można zauważyć, że w pierwszych dwóch latach obserwowane ryzyko względne (RR) było większe niż w poprzednim okresie. Między sierpniem a październikiem 2012 r. rozesłano komunikaty skierowane do fachowego personelu medycznego(DHPC) w tej sprawie, a w okresie bezpośrednio następującym po nim zaobserwowano zmniejszenie ryzyka względnego. **W następnych latach zaobserwowano zwiększenie ryzyka względnego, odnotowując powrót do mniej więcej tych samych wartości podstawowych, jakie analizowano według daty początkowej...”**

Chociaż częstość pozostaje mała, liczba przypadków ponownie zwiększyła się w okresie 2017/2018 r. Ponieważ przypadki te mogą być ciężkie, a często śmiertelne, uważa się, że konieczne jest wprowadzenie dodatkowych środków minimalizujących ryzyko, w celu poprawy informacji dla lekarzy i świadomości pacjentów, szczególnie w odniesieniu do stosowania brywudyny w przerwach między leczeniem z zastosowaniem 5-FU; proponowanymi dodatkowymi środkami zmniejszającymi ryzyko są aktualizacja druków informacyjnych, a także wprowadzenie karty ostrzeżeń dla pacjenta oraz listy kontrolnej dla lekarzy przepisujących leki. Ponadto należy wydać komunikat dotyczący bezpieczeństwa stosowania produktów leczniczych skierowany do fachowych pracowników opieki zdrowotnej, aby odpowiednio poinformować lekarza przepisującego lek.

Grupa koordynacyjna CMDh zgodziła się z wnioskami naukowymi komitetu PRAC.

Podstawy zmiany warunków pozwolenia (pozwoleń) na dopuszczenie do obrotu

Na podstawie wniosków naukowych dotyczących brywudyny grupa koordynacyjna CMDh uznała, że bilans korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego (produktów leczniczych) zawierającego (zawierających) brywudynę jako substancję czynną pozostaje niezmieniony, pod warunkiem wprowadzenia proponowanych zmian do druków informacyjnych oraz spełnienia warunków pozwolenia na dopuszczenie do obrotu.

Grupa koordynacyjna CMDh przyjęła stanowisko, że należy zmienić pozwolenie (pozwolenia) na dopuszczenie do obrotu produktów objętych oceną niniejszego raportu PSUR. Zależnie od tego, czy dodatkowe produkty lecznicze zawierające brywudynę są obecnie dopuszczane do obrotu w UE, czy są przedmiotem przyszłych procedur wydania pozwoleń na dopuszczenie do obrotu w UE, grupa koordynacyjna CMDh zaleca, aby zainteresowane państwa członkowskie i wnioskodawcy (podmioty odpowiedzialne) w należyty sposób wdrożyli niniejszą opinię CMDh.

Aneks II

Zmiany w drukach informacyjnych produktu leczniczego (produktów leczniczych) dopuszczonego (dopuszczonych) do obrotu w ramach procedur narodowych

Zmiany, które zostaną wprowadzone w odpowiednich punktach druków informacyjnych (nowy i aktualnie podkreślony tekst, **pogrubiony** tekst, tekst w ramce, tekst, po którym następuje informacja w [nawiasach kwadratowych] co należy podkreślić – tekst w nawiasach kwadratowych należy usunąć po wykonaniu podkreślenia wraz z nawiasami; **czerwoną czcionką**, usunięty tekst ~~przekreślony~~):

Charakterystyka Produktu Leczniczego

4.3 Przeciwwskazania

Chemioterapia przeciwnowotworowa fluoropirymidynami [cały nagłówek należy podkreślić]

~~PremoviruBrywudyna nie wolno podawać jest przeciwwskazana u w przypadku nadwrażliwości na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.~~

Chemioterapia raka pacjentów

Stosowanie jest przeciwwskazane u pacjentów w wieku poniżej którzy niedawno przyjmowali, aktualnie przyjmują lub planują przyjmować (w ciągu 4 tygodni) chemioterapię przeciwnowotworową, w szczególności jeśli pacjenci są leczeni z zastosowaniem leków zawierających 5-fluorouracyl (5-FU), w tym również produkty do miejscowego stosowania tej substancji, jej prekursorów (np. kapecytabiny, fłeksurydyny, tegafuru) oraz produktów złożonych zawierających te substancje czynne lub inne 5-fluoropirymidyny (patrz także punkty 4.3 Pacjenci z osłabieniem odporności, 4.4, 4.5 i 4.58).

~~Pacjenci poddani leczeniu przeciwwgrzybiczymu~~Terapia przeciwwgrzybicza fluorocytozyną [cały nagłówek należy podkreślić]

Stosowanie PremoviruBrywudyna jest przeciwwskazana u pacjentów, podktórzy ostatnio stosowali lub aktualnie stosują terapię przeciwwgrzybiczą fluorocytozyną, ponieważ jest ona prekursorem 5-fluorouracylu (5-FU) (patrz także punkty 4.4, 4.5 i 4.8).

Interakcja między brywudyną i fluoropirymidynami (np. kapecytabina, 5-FU itp.) może spowodować zgon (patrz punkty 4.4, 4.5 i 4.8).

Pacjenci z osłabieniem odporności

Stosowanie PremoviruBrywudyna jest przeciwwskazana u pacjentów z osłabieniem odporności, takich którzy poddanychniedawno przyjmowali lub aktualnie przyjmują chemioterapię przeciwnowotworową, lub u pacjentów poddawanych terapii immunosupresyjnej.

Stosowanie u dzieci

Bezpieczeństwo i skuteczność ~~Premoviru~~brywudyny u dzieci nie zostały ustalone i dlatego jej stosowanie jest przeciwwskazane.

Nadwrażliwość [należy podkreślić]

Produktów zawierających brywudynę nie podawać pacjentom z nadwrażliwością na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

Ciąża i laktacja

BrywudynaPremovir jest przeciwwskazana podczas ciąży lub u karmiących piersią (patrz także punkt 4.6).

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

PremoviruBrywudyny nie podawać pacjentom, którzy niedawno przyjmowali lub którzy aktualnie przyjmują, lub u których planowane jest (w ciągu 4 tygodni) wdrożenie chemioterapii przeciwnowotworowej oraz zastosowaniem leków zawierających 5-fluorouracyl (5-FU), w tym również zawierających 5-FU produktów do stosowania miejscowego lub, prekursorów 5-FU (np. kapecytabiny, floksurydyny, tegafuru) lub produktów złożonych zawierających te substancje czynne i lub inne 5-fluoropirymidyny (np. patrz także punkty 4.3, 4.5 i 4.8).

Brywudyny nie podawać pacjentom, którzy niedawno przyjmowali lub są obecnie poddawani leczeniu przeciwgrzybiczymu fluorocytozyną) nie wolno podawać jednocześnie i zachować odstęp minimum 4 (prekursor 5-fluorouracylu).

Interakcja między brywudyną a fluoropirymidynami (np. kapecytabina, 5-fluorouracylem, tegafurem, fluorocytozyną) może spowodować zgon. W wyniku wystąpienia tej interakcji lekowej notowano przypadki śmiertelne. Należy odstęp przed rozpoczęciem zachować przerwę co najmniej 4 tygodni między zakończeniem leczenia 5-brywudyną a rozpoczęciem leczenia fluoropirymidynami (np. kapecytabina, 5-FU, tegafurem, fluorocytozyną) (patrz punkty 4.3, 4.5 i 4.8).

W razie przypadkowego podania brywudyny pacjentom, którzy ostatnio przyjmowali lub przyjmują fluoropirymidyny, należy przerwać stosowanie wszystkich leków i podjąć skuteczne środki w celu zmniejszenia toksyczności leków fluoropirymidynowych: natychmiastowe przyjęcie do szpitala oraz podjęcie wszelkich środków zapobiegających zakażeniom ogólnoustrojowym i odwodnieniu. Należy jak najszybciej skontaktować się ze specjalistycznymi ośrodkami zatruc (jeśli są dostępne), aby uzyskać informacje na temat odpowiednich działań ograniczających toksyczność fluoropirymidyn (patrz punkty 4.3, 4.5 i 4.8). W ramach dodatkowego środka ostrożności należy monitorować aktywność enzymu DPD przed rozpoczęciem jakiegokolwiek leczenia lekami na bazie 5-fluoropirymidyny u pacjentów, którzy w ostatnim czasie otrzymywali Premovir. (patrz także punkty 4.5 i 4.8).

PremoviruBrywudyny nie należy stosować, jeśli objawy skórne są już w pełni rozwinięte. U pacjentów z przewlekłymi chorobami wątroby, takimi jak zapalenie wątroby, Premovirbrywudynę należy stosować z zachowaniem ostrożności. Dane uzyskane po wprowadzeniu produktu do obrotu wskazują, że przedłużenie leczenia powyżej zalecanego okresu 7 dni zwiększa ryzyko rozwoju zapalenia wątroby (patrz także punkt 4.8).

Ponieważ produkt zawiera laktozę jako substancję pomocniczą, nie należy go stosować u pacjentów z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, niedoborem laktazy (typu Lapp) lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Przeciwwskazanie do jednoczesnego stosowania z 5-fluorouracylem (również zawierających go preparatów do stosowania miejscowego)

Opisano klinicznie znaczącą interakcję (potencjalnie śmiertelną) między brywudyną Premovirem i prolekami, fluoropirymidynami (np. kapecytabiną, 5-FU, floksurydyną, tegafurem) lub innymi 5-fluoropirymidynami, takimi jak fluorocytozyną itp.) (patrz także punkty 4.3, 4.4 i 4.8). Interakcja ta prowadząca do zwiększonej toksyczności fluoropirymidyn, może spowodować zgon.

Brywudyna, poprzez swój główny metabolit bromowinylouracyl (BVU), powoduje nieodwracalne hamowanie dehydrogenazy dihydropirymidynowej (DPD), enzymu regulującego metabolizm zarówno naturalnych nukleozydów (np. tymidyny), jak i leków na bazie pirymidyny (fluoropirymidyn), jak na przykład kapecytabiny lub 5-fluorouracylu (5-FU). W wyniku hamowania enzymu występuje nadmierne narażenie na działanie 5-FU fluoropirymidyn i ich zwiększona toksyczność.

Doświadczenie kliniczne wykazuje, że u zdrowych osób dorosłych otrzymujących terapię Premovirem brywudyną (125 mg raz na dobę przez 7 dni) całkowite przywrócenie czynnościowe aktywności enzymu DPD następuje po 18 dniach od ostatniego podania.

Niezależnie od okoliczności, Premovir **nie podawać brywudyny pacjentom**, którzy niedawno przyjmowali lub obecnie przyjmują lub planowane jest (w ciągu 4 tygodni) poddanie ich chemioterapii przeciwnowotworowej oraz lekami zawierającymi 5-fluorouracyl lub innymi 5-fluoropirymidynami takimi jak (5-FU), w tym także produkty do stosowania miejscowego, jego prekursory (np. kapecytabina, floksurydynę i tegafur) (lub i produkty złożone zawierające te substancje czynne lub fluorocytozynę inne fluoropirymidyny (patrz także punkty 4.3, 4.4 i 4.8).

Premoviru Nie jednocześnie podawać brywudyny pacjentom, oraz którzy niedawno stosowali lub aktualnie stosują leczenie przeciwgrzybicze fluorocytozyną (prekursorem 5-fluorouracylu).

Należy zachować przerwę co najmniej 4 tygodni przed i między zakończeniem leczenia brywudyną a rozpoczęciem leczenia kapecytabiną lub innymi lekami 5-fluoropirymidynowymi, w tym fluorocytozyną. W ramach dodatkowego środka ostrożności należy monitorować aktywność enzymu DPD przed rozpoczęciem jakiegokolwiek leczenia lekami na bazie 5-fluoropirymidyny u pacjentów, którzy w ostatnim czasie otrzymywali Premovir.

W przypadku razie przypadkowego podania 5-FU i powiązanych leków pacjentom leczonym Premovirem, oba leki **brywudyny pacjentom**, którzy niedawno przyjmowali lub aktualnie przyjmują fluoropirymidyny, należy przerwać stosowanie wszystkich leków i podjąć agresywne skuteczne środki w celu zmniejszenia toksyczności 5-FU należy leków fluoropirymidynowych: natychmiastowe przyjęcie do podjąć. Zalecana jest szybka hospitalizacja szpitala oraz podjęcie wszelkich środków zapobiegających zakażeniom ogólnoustrojowym i odwodnieniu powinno zostać podjęte. Konieczne jest jak najszybsze skontaktowanie się ze specjalistycznymi ośrodkami zatruc (jeśli są dostępne), aby uzyskać informacje na temat odpowiednich działań ograniczających toksyczność fluoropirymidyn (patrz punkty 4.3, 4.4 i 4.8). Objawy toksyczności 5-FU leków fluoropirymidynowych obejmują nudności, wymioty, biegunkę, a w ciężkich przypadkach zapalenie błony śluzowej jamy ustnej, zapalenie błon śluzowych, toksyczne martwicze oddzielanie się naskórka, neutropenię i zahamowanie czynności szpiku.

...

4.8 Działania niepożądane

...

Opis wybranych działań niepożądanych

Brywudyna może wchodzić w interakcje z chemioterapeutykami 5-z grupy fluoropirymidyn. Ta prowadząca do zwiększonej toksyczności fluoropirymidyn interakcja, może spowodować zgon (patrz również punkty 4.3, 4.4 i 4.5).

Objawy **toksyczności 5-FU** **leków fluoropirymidynowych** obejmują nudności, wymioty, biegunkę, a w ciężkich przypadkach zapalenie błony śluzowej jamy ustnej, zapalenie błon śluzowych, toksyczne martwicze oddzielanie się naskórka, neutropenię i zahamowanie czynności szpiku (patrz także ~~punkt~~ punkty 4.3, 4.4 i 4.5).

Ulotka dla pacjenta

<Nazwa własna>

Brywudyna

PACJENT NIE MOŻE PRZYJMOWAĆ LEKU <Nazwa własna> (BRYWUDYNA), jeśli niedawno przyjmował lub obecnie przyjmuje albo planuje (w ciągu 4 tygodni) przyjmować pewne rodzaje chemioterapii przeciwnowotworowej. **PACJENT NIE MOŻE PRZYJMOWAĆ LEKU <Nazwa własna> W LECZENIU ZAKAŻENIA GRZYBICZEGO** oraz jeśli ostatnio stosował lub jest w trakcie leczenia przeciwgrzybiczego fluorocytozyną (patrz punkt 2, w tym czerwona ramka). **INTERAKCJA** między lekiem <Nazwa własna> (brywudyna) i niektórymi lekami przeciwnowotworowymi lub fluorocytozyną może **SPOWODOWAĆ ZGON**.

...

2. Informacje ważne przed przyjęciem leku ~~Premovir~~ <Nazwa własna>

Kiedy ~~nie~~**NIE** stosować leku ~~Premoviru~~ <Nazwa własna>:

- ▶ jeśli pacjent niedawno przyjmował, obecnie przyjmuje albo planuje przyjmować (w ciągu 4 tygodni) określoną chemioterapię przeciwnowotworową (np. kapecytabinę, 5-fluorouracyl (5-FU), tegafur) (patrz czerwona ramka i punkt „<Nazwa własna> a inne leki”)
- ▶ jeśli u pacjenta występuje zakażenie grzybicze oraz pacjent niedawno przyjmował lub obecnie stosuje leczenie przeciwgrzybicze fluorocytozyną (patrz czerwona ramka i punkt „<Nazwa własna> a inne leki”)
- ▶ jeśli pacjent ma uczulenie (nadwrażliwość) na substancję czynną brywudynę
- ▶ jeśli pacjent ma uczulenie (nadwrażliwość) na którykolwiek z pozostałych składników <Nazwa własna> ~~Premoviru~~ (patrz punkt 6)
- ▶ jeśli pacjentka jest w ciąży lub karmi piersią
- ▶ jeśli pacjent nie ukończył 18 roku życia.

W szczególności, nie można NIE MOŻNA PRZYJMOWAĆ[należy podkreślić „NIE MOŻNA PRZYJMOWAĆ”] leku ~~Premoviru~~ <Nazwa własna>:

- ▶ jeśli pacjent ~~niedawno przyjmował, aktualnie przyjmuje leki do leczenia lub planowane jest poddanie pacjenta (w ciągu 4 tygodni) określonej (chemioterapii przeciwnowotworowej); (w szczególności jeśli pacjent jest poddawany leczeniu: 5-fluorouracylem (zwanym również 5-FU, substancją czynną należącą do grupy o nazwie 5-kapecytabiną, 5-fluorouracylem (5-FU) lub innymi fluoropirymidynami) doustnie lub we wstrzyknięciach lub miejscowo w postaci kremów, maści, kropli do oczu lub wszelkich innych leków do stosowania zewnętrznego) który zawiera 5-fluorouracyl~~
~~—substancje czynne, które~~

▶ jeśli u pacjenta występuje zakażenie grzybicze oraz pacjent niedawno przyjmował lub obecnie stosuje leczenie przeciwgrzybicze fluorocytozyną

▶ jeśli pacjent niedawno przyjmował, aktualnie przyjmuje przekształcone przez organizm w 5-fluorouracyl, taki jak:

—kapecytabina

—flokсурыдына

—tegafur

wszelkie inne substancje czynne 5- lub planowane jest zastosowanie u pacjenta (w ciągu 4 tygodni) leków na brodawki, zawierających grupę fluoropirymidynową (5-fluorouracyl lub inne leki)

• skojarzenia dowolnych z wyżej wymienionych substancji czynnych

▶ jeśli działanie układu odpornościowego pacjenta (tzn. układ obronny organizmu chroniący przed zakażeniami) jest znacznie ograniczone; na przykład jeśli pacjent jest leczony; pacjent niedawno przyjmował lub aktualnie przyjmuje:

• leki przeciwnowotworowe (chemioterapia) lub

• lek immunosupresyjny-leki immunosupresyjne

(tzn. leki, które hamują lub osłabiają funkcjonowanie układu odpornościowego)

▶ jeśli pacjent jest leczony z powodu zakażenia grzybiczego lekiem zawierającym fluorocytozynę

▶ jeśli pacjent stosuje lek na brodawki zawierający substancję czynną z grupy 5-fluoropirymidyn



▶ W szczególności:

• NIE przyjmować leku <Nazwa własna> w czasie leczenia fluoropirymidynami (np. kapecytabina, 5-FU, tegafur, fluorocytozyną) (w tym podczas wszelkich przerw w leczeniu, gdy pacjent nie przyjmuje żadnych tabletek z kapecytabiną, infuzji 5-FU lub innych leków fluoropirymidynowych albo ostatnio przyjmował tego typu leki)

• Jeśli pacjent przyjmuje <Nazwa własna> musi odczekać co najmniej 4 tygodnie po przerwaniu leczenia lekiem <Nazwa własna> przed rozpoczęciem przyjmowania kapecytabiny, 5-FU lub innych fluoropirymidyn. Patrz również punkt „Kiedy nie przyjmować leku <Nazwa własna> (brywudyna)”.

Ostrzeżenia i środki ostrożności

Nie należy przyjmować leku <Nazwa własna> oraz należy porozmawiać z lekarzem lub farmaceutą: przed zastosowaniem leku Premovir

~~Nie należy przyjmować Premoviru razem z lekami zawierającymi 5-FU~~ • jeśli pacjent w ostatnim czasie przyjmował, obecnie przyjmuje lub planuje przyjmować (w ciągu 4 tygodni) chemioterapię przeciwnowotworową (doustnie, w zastrzykach lub miejscowo w postaci kremów, maści, kropli do oczu lub dowolnej innej 5-fluoropirymidyny postaci leku stosowanego zewnętrźnie)

• jeśli u pacjenta występuje zakażenie grzybicze oraz w ostatnim czasie stosował lub obecnie stosuje leczenie przeciwgrzybicze fluorocytozyną (patrz punkt „Kiedy ~~„NIE”~~ „NIE” należy podkreślić) ~~•~~ przyjmować leku <Nazwa własna> Premoviru”, czerwona ramka, oraz „<Nazwa własna> Premovir a inne leki”).

Leku <Nazwa własna> Premoviru nie należy stosować w leczeniu pełnoobjawowej **wysypki skórnej** (początek pokrywania strupem). W razie wątpliwości należy zapytać lekarza.

Przed przyjęciem leku <Nazwa własna> Premoviru pacjent powinien skonsultować się z lekarzem, jeśli ma **przewlekłą chorobę wątroby** (np. przewlekłe zapalenie wątroby).

Nie należy przyjmować leku <Nazwa własna> Premoviru ponad 7 dni, ponieważ przedłużenie leczenia ponad zalecany czas 7 dni zwiększa ryzyko rozwoju zapalenia wątroby (patrz także punkt 4).

Dzieci i młodzież

Nie należy podawać leku <Nazwa własna> Premoviru dzieciom i młodzieży w wieku od 0 do 18 lat, ponieważ nie badano bezpieczeństwa stosowania i skuteczności w tej grupie wiekowej.

<Nazwa własna> Premovir a inne leki

Przed rozpoczęciem leczenia lekiem <Nazwa własna>, ~~•~~ należy skonsultować się z lekarzem lub farmaceutą, jeśli pacjent stosuje, ostatnio stosował lub może stosować jakiegokolwiek inne leki, w tym leki wydawane bez recepty. Jest to niezwykle ważne, ponieważ <Nazwa własna> może nasilić toksyczne działanie innych leków.

UWAGA:

Specjalne ostrzeżenie dla pacjentów otrzymujących terapię **stosujących** produkty zawierające 5-fluorouracyl lub inne 5-fluoropirymidyny **chemioterapię przeciwnowotworową lub z zakażeniem grzybiczym** (patrz także czerwona ramka powyżej):

Leku <Nazwa własna> Premoviru **nie stosować** ~~razem~~ **u pacjentów**, z jakiegokolwiek ~~razem~~ w ostatnim czasie otrzymali, są w trakcie otrzymywania lub planują otrzymywać (w ciągu 4 tygodni) określoną chemioterapię przeciwnowotworową. ~~lek zawierający jedną z następujących substancji czynnych,~~ jak Szkodliwe działanie tych leków (fluoropirymidyn) może się znacznie zwiększyć oraz **może spowodować zgon**.

- ▶ 5-fluorouracyl (5-FU), w tym postaci do użytku miejscowego
- ▶ kapecytabina
- ▶ floksurydyna
- ▶ tegafur
- ▶ inne 5-fluoropirymidyny
- ▶ kombinacje dowolnych wyżej wymienionych substancji z innymi substancjami czynnymi.

Leku ~~Nie należy przyjmować~~ <Nazwa własna> Premoviru ~~nie stosować~~ wraz z lekami zawierającymi jako substancję czynną fluorocytozynę stosowaną w leczeniu zakażeń grzybiczych.

Nie należy przyjmować leku <Nazwa własna>Premoviru oraz należy natychmiast skontaktować się z lekarzem, jeśli:

- ▶ pacjent ostatnio przyjął, obecnie przyjmuje lub będzie przyjmował (w ciągu 4 tygodni) dowolny z powyższych leków
- ▶ niedawno przyjmował lub obecnie przyjmuje lek przeciwwrzyczy z fluorocytozyną
- ▶ będzie przyjmować terapię dowolnym z powyższych leków w ciągu 4 tygodni od zakończenia leczenia Premovirem.

W razie przypadkowego przyjęcia leku <Nazwa własna>Premoviru i jednego z wyżej wymienionych leków:

- ▶ należy przerwać przyjmowanie obu leków
- ▶ należy natychmiast skonsultować się z lekarzem-

~~Może być konieczne~~ ▶ **należy zgłosić się do szpitala w celu natychmiastowego podjęcia leczenia-** (Należy chronić się przed zakażeniami ogólnoustrojowymi i odwodnieniem).

Objawy, zgłaszane przez pacjenta i obserwowane w badaniach analitycznych, toksyczności 5-fluorouracylu (i innych fluoropirymidyn) wynikającej z powyższych interakcji obejmują:

- ▶ złe samopoczucie; biegunka; zapalenie jamy ustnej i (lub) błony śluzowej wyściełającej jamę ustną; osłabienie, większa wrażliwość na zakażenia, zmęczenie (mniejsza liczba białych krwinek i mniejsza czynność szpiku kostnego); płaska czerwona wysypka na całym ciele oraz skóra bolesna w dotyku, a następnie duże pęcherze prowadzące do powstawania rozległych obszarów złuszczonej skóry (toksyczne martwicze oddzielanie się naskórka) (patrz także punkt 4).

Doświadczenie po wprowadzeniu leku do obrotu wskazuje na możliwą interakcję brywudyny z lekami dopaminergicznymi stosowanymi w chorobie Parkinsona, co może wywołać początek płasawicy (nieprawidłowe, mimowolne ruchy przypominające taniec, zwłaszcza ramion, nóg i twarzy).

...

Oznakowanie opakowania zewnętrznego

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

Przód:

 **OSTRZEŻENIE: UWAGA: ~~Musi~~INTERAKCJA między lekiem <Nazwa własna> i niektórymi lekami przeciwnowotworowymi lub przeciwgrzybiczymi może SPOWODOWAĆ ZGON. Leku <Nazwa własna> NIE STOSOWAĆ [„NIE STOSOWAĆ” do podkreślenia] u pacjentów, którzy niedawno przyjmowali, obecnie przyjmują lub planują przyjmować (w ciągu 4 tygodni) określoną chemioterapię przeciwnowotworową. Leku <Nazwa własna> NIE STOSOWAĆ [należy podkreślić „NIE STOSOWAĆ”] u pacjentów, którzy niedawno stosowali lub są w trakcie leczenia przeciwgrzybiczego fluorocytozyną.**

Należy zapoznać się z informacjami na odwrocie.

Tylna strona:

 **OSTRZEŻENIE: UWAGA: ~~INTERAKCJA~~ między lekiem <Nazwa własna> i niektórymi lekami przeciwnowotworowymi lub przeciwgrzybiczymi może SPOWODOWAĆ ZGON. NIE PRZYJMOWAĆ [„NIE PRZYJMOWAĆ” należy podkreślić] leku ~~Premoviru~~<Nazwa własna>, jeśli pacjent ostatnio przyjmował, obecnie ~~pacjent~~przyjmuje ~~alub~~ planuje przyjmować (w ciągu 4 tygodni) określoną chemioterapię przeciwnowotworową. NIE PRZYJMOWAĆ [należy podkreślić „NIE PRZYJMOWAĆ”] leku <Nazwa własna>, jeśli pacjent niedawno przyjął lub obecnie stosuje leczenie przeciwgrzybicze fluorocytozyną.**

Należy uważnie przeczytać specjalne ostrzeżenia w punkcie „Informacje ważne przed przyjęciem leku ~~Premoviru~~<Nazwa własna>” uważnie oraz poinformować lekarza.

...

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

~~{Do uzupełnienia na szczeciku krajowym}~~

Otwierać tutaj

...

Karta ostrzeżeń dla pacjenta

WYCIAGNAĆ

Karta ostrzeżeń dla pacjenta przyjmującego lek
<Nazwa własna> (brywudyna)

Kartę należy nosić przy sobie przez cały czas **leczenia oraz do 4 tygodni po jego** **zakończeniu**

Ta karta zawiera ważne informacje dotyczące
bezpieczeństwa, które pacjent musi znać przed
przyjęciem leku <Nazwa własna> i (lub) podczas
leczenia lekiem <Nazwa własna>.

Tę kartę należy pokazać lekarzowi na każdej
wizycie i każdemu farmaceucie przed
otrzymaniem jakiegokolwiek innego produktu
leczniczego.



UWAGA: INTERAKCJA między lekiem
<Nazwa własna> (brywudyna) i niektórymi
chemioterapeutykami (np. kapecytabina, 5-
fluorouracyl, tegafur) lub lekami
przeciwgrzybiczymi zawierającymi
fluorocytozyny może SPOWODOWAĆ ZGON.

Leku <Nazwa własna> NIE STOSOWAĆ u
pacjentów, którzy w ostatnim czasie
przyjmowali, obecnie przyjmują lub planują
przyjmować (w ciągu 4 tygodni) chemioterapię
przeciwnowotworową (np. kapecytabina, 5-
fluorouracyl, tegafur) ani u pacjentów z
zakażeniem grzybiczym, którzy niedawno
stosowali lub obecnie stosują leki
przeciwgrzybicze zawierające fluorocytozyny.

Przed rozpoczęciem leczenia lekiem <Nazwa **własna>**

Przed przyjęciem leku <Nazwa własna> należy
skonsultować się z lekarzem, jeśli:

- pacjent niedawno przyjmował lub obecnie
przyjmuje lub planowane jest poddanie pacjenta
(w ciągu 4 tygodni) chemioterapii
przeciwnowotworowej [zwłaszcza kapecytabina,
fluorouracylem (5-FU) lub innymi
fluoropirymidynami]
- u pacjenta występuje zakażenie grzybicze oraz
pacjent niedawno przyjmował lub obecnie stosuje
leczenie przeciwgrzybicze fluorocytozyną

W trakcie i po terapii lekiem <Nazwa **własna> (brywudyna)**

- Jeśli u pacjenta jest konieczne zastosowanie
chemioterapii (doustnie, w zastrzykach lub
miejscowo w postaci kremów, maści, kropli do
oczu lub wszelkich innych leków do użytków
zewnętrznych) lub terapii przeciwgrzybiczej
fluorocytozyną, należy poinformować lekarza, że
pacjent przyjmuje lub przyjmował w ciągu
ostatnich czterech tygodni brywudynę.
- Jeśli po rozpoczęciu leczenia lekiem <Nazwa
własna> u pacjenta wystąpią zawroty głowy lub
nudności, wymioty albo niespodziewane objawy,
należy skontaktować się z lekarzem.

Jeśli u pacjenta wystąpią: nudności, biegunka,
zapalenia jamy ustnej i (lub) błony śluzowej
wysięłającej jamę ustną, osłabienie, większa
wrażliwość na zakażenia, zmęczenie, płaska
czerwona wysypka na całym ciele oraz bolesność
skóry w dotyku, a następnie duże pęcherze
prowadzące do powstawania rozległych obszarów
złuszczonej skóry, należy udać się do szpitala
w celu poddania się natychmiastowemu leczeniu.

Należy chronić się przed zakażeniami
ogólnoustrojowymi i odwodnieniem.

Leczenie brywudyną:

Rozpoczęcie leczenia.....

Zakończenie leczenia.....

Okres przerwy po przyjęciu leku <Nazwa
własna>:

<Nazwa własna>	Tydzień 1	Tydzień 2	Tydzień 3	Tydzień 4
Potencjalnie śmiertelna toksyczność fluoropirymidyn				

Aby uzyskać dalsze informacje, patrz ulotka
dołączona do leku <Nazwa własna>.

Podczas każdej wizyty u pracownika służby
zdrowia należy dostarczyć listę wszystkich obecnie
stosowanych leków.

• jeśli pacjent niedawno przyjmował lub aktualnie przyjmuje lub planowane jest zastosowanie u pacjenta leków na brodawki, zawierających grupę fluoropirymidynową (5-fluorouracyl lub inne leki)

Imię i nazwisko pacjenta.....

Imię i nazwisko lekarza.....

Numer telefonu lekarza.....

• jeśli układ odpornościowy pacjenta (tzn. układ obronny organizmu chroniący przed zakażeniami) jest znacznie osłabiony; na przykład jeśli pacjent niedawno przyjmował lub aktualnie przyjmuje:

◦ leki przeciwnowotworowe (chemioterapia) lub

◦ leki immunosupresyjne (tzn. leki, które hamują lub osłabiają działanie układu odpornościowego)

Warunki uzyskania pozwolenia na dopuszczenie do obrotu wyrobów leczniczych dopuszczonych do obrotu wewnętrznego:

Należy wdrożyć następujące warunki zgodnie z Art. 21a Dyrektywy 2001/83/WE:

Dodatkowe środki minimalizujące ryzyko

Karta ostrzeżeń dla pacjenta (część etykiety)

Karta ostrzeżeń dla pacjenta (PAC) zawiera kluczowe informacje na temat potencjalnie zagrażających życiu interakcji z 5 FU oraz porady dotyczące przynoszenia karty na każdą wizytę u dowolnego lekarza (w tym dermatologa) oraz przedstawienia karty PAC farmaceutce przed wydaniem innego produktu leczniczego w okresie co najmniej 4 tygodni po zakończeniu leczenia brywudyną.

Komunikat dotyczący bezpieczeństwa stosowania produktów leczniczych, skierowany do fachowych pracowników opieki zdrowotnej (DHPC, ang. Direct Healthcare Professional Communication) (patrz załączona uzgodniona wersja w języku angielskim oraz plan komunikacji)

Lista kontrolna lekarza przepisującego leki

Lista kontrolna lekarza przepisującego leki zawiera następujące kluczowe elementy:

Istotne zagrożenie: Potencjalnie śmiertelna toksyczność fluoropirymidyn (np. 5-fluorouracyl, kapecytabina, tegafur, fluorocytozyna), jeśli podano je w okresie bezpośrednio poprzedzającym lub jednocześnie z brywudyną albo zastosowano w ciągu 4 tygodni po zakończeniu leczenia brywudyną.

Okres przerwy po przyjęciu brywudyny:

I - Podawanie brywudyny - I I - Tydzień 1 - I I - Tydzień 2 --I I - Tydzień 3 - I I - Tydzień 4 –I

I ----- Potencjalnie śmiertelna toksyczność fluoropirymidyn -----I

Z wyżej wymienionego powodu należy wypełnić poniższą listę kontrolną w celu upewnienia się, że pacjent może przyjmować brywudynę:

Brywudynę można przepisać tylko wtedy, gdy odpowiedź na wszystkie poniższe pytania jest negatywna:

	Tak	Nie
Czy pacjent jest poddawany chemioterapii przeciwnowotworowej lub niedawno ją przyjmował?		
Czy pacjent jest w okresie przerwy między cyklami chemioterapii?		
Czy planowane jest leczenie fluoropirymidynami?		
Czy pacjent był ostatnio poddawany leczeniu przeciwgrzybiczemu fluorocytozyną?		
Czy u pacjenta niedawno zdiagnozowano ogólnoustrojowe zakażenie grzybicze i czy rozpoczęto leczenie fluorocytozyną?		
Czy u pacjenta występuje osłabienie układu odpornościowego?		

W opakowaniu znajduje się specjalna karta ostrzeżeń dla pacjenta (PAC), zawierająca informacje ważne dla pacjenta i personelu medycznego na temat tej potencjalnie śmiertelnej interakcji. Należy poinformować pacjenta o obowiązku przedstawienia karty ostrzeżeń dla pacjenta (PAC) podczas każdej wizyty u dowolnego lekarza (w tym dermatologa) oraz przedstawienia karty PAC farmaceutce przed wydaniem innego produktu leczniczego w okresie co najmniej 4 tygodni po zakończeniu leczenia brywudyną.

Aneks III

Terminarz wdrażania niniejszego stanowiska

Terminarz wdrażania niniejszego stanowiska

Przyjęcie stanowiska przez grupę CMDh:	posiedzenie CMDh w marcu 2020 r.
Przekazanie tłumaczeń aneksów do stanowiska właściwym organom krajowym:	10. maja 2020 r.
Wdrażanie stanowiska przez państwa członkowskie (przedłożenie zmiany przez podmiot odpowiedzialny):	09. lipca 2020 r.