

Anexa I

**Concluzii științifice și motive care justifică modificarea condițiilor
autorizației(autorizațiilor) de punere pe piață**

Concluzii științifice

Având în vedere raportul Comitetului pentru evaluarea riscurilor în materie de farmacovigilență (PRAC) de evaluare a PSUR¹ pentru brivudină, concluziile științifice sunt următoarele:

Risc important identificat: administrarea de 5-FPyr concomitent cu brivudina sau înainte de 4 săptămâni de la sfârșitul tratamentului cu brivudină

Brivudina induce inhibarea ireversibilă a dihidropirimidin dehidrogenazei (DPD), o enzimă care, prin principalul său metabolit, bromovinil uracil (BVU), reglează atât catabolismul nucleozidelor naturale (de exemplu, timidina), cât și al medicamentelor pe bază de pirimidină, precum 5-FU. Ca urmare a inhibării enzimatice, apare o supraexpunere la fluoropirimidine și o toxicitate crescută a acestora. Această interacțiune între brivudină și fluoropirimidine este potențial fatală.

„Cumulativ (până la 05 iulie 2019), au fost identificate 243 de reacții adverse (dintre care 242 grave) din 52 de ICSR² (dintre care 51 grave)... Relația de cauzalitate între brivudină și ADR³ a fost evaluată ca posibilă pentru 173 de ADR, probabilă pentru 57 de ADR, puțin probabilă pentru 3 ADR, asociată pentru 1 ADR și neevaluabilă pentru 8 ADR...

Cumulativ, până la DLP⁴ (05-iulie 2019), rata de raportare a unor astfel de ICSR grave a fost de 0,88 de ICSR la un milion de doze terapeutice zilnice (51 ICSR/58,1 milioane de doze terapeutice zilnice)...

Tabelul nr. 16.4.2, de mai jos, ilustrează tendința ratei de raportare (RR) a cazurilor menționate mai sus, pe perioade, analizată luând în considerare atât data de primire a ICSR, cât și data de debut a reacției adverse, pentru a identifica mai bine evoluția frecvenței fără o influență datorată întârzierii în raportare către titularul autorizației de punere pe piață.

Tabelul 16.4.2. Rata de raportare pe perioade (număr de cazuri la 1.000.000 de pacienți)

	Prima lansare - 30 iunie 2011	01 iulie 2011 - 30 iunie 2012	01 iulie 2012 - 30 iunie 2013	01 iulie 2013 - 30 iunie 2014	01 iulie 2014 - 30 iunie 2015	01 iulie 2015 - 30 iunie 2016	01 iulie 2016 - 30 iunie 2017	01 iulie 2017 - 30 iunie 2018	01 iulie 2018 - 05 iulie 2019
RR până la data primirii	5,94	7,57	13,58	0,00	1,73	3,31	1,59	13,44	10,32
RR până la data debutului	6,51	9,46	9,70	0,00	5,18	4,97	6,36	8,96	4,42

În perioada de la prima lansare până la 30 iunie 2011, au fost raportate aproximativ 6 cazuri la un milion de pacienți. Analizând separat cei opt ani ai intervalului PSUR, se poate constata că în primii doi ani, RR observată a fost mai mare decât în perioada anterioară. Între lunile august și octombrie 2012, a fost dată publicității o comunicare directă către profesioniștii din domeniul sănătății privind această problemă, iar în perioada imediat următoare s-a observat o scădere a RR. **În anii următori, s-a observat o creștere a RR, revenindu-se la aceleași valori ale valorii de referință, dacă este analizată în funcție de data debutului...**

Deși incidența rămâne scăzută, numărul de cazuri a crescut din nou în 2017/2018. Deoarece aceste cazuri sunt potențial grave și adeseori fatale, se consideră că se impun măsuri suplimentare de reducere la minimum a riscurilor pentru a îmbunătăți gradul de informare a medicului prescriptor și al

¹ PSUR (Periodic safety update report): raportului periodic actualizat referitor la siguranță (n.t.)

² ICSR (Individual Case Safety Reports): rapoarte de siguranță privind cazurile individuale (n.t.)

³ ADR (Adverse Drug Reaction): reacție adversă la medicament (n.t.)

⁴ DLP (Data Locking Point): Data blocării bazei de date (n.t.)

conștientizării pacienților, în special în ceea ce privește utilizarea brivudinei în intervalele dintre tratamentele cu 5-FU: se propune o actualizare a informațiilor despre produs, precum și introducerea unui card de atenționare pentru pacient și a unei liste de verificare pentru medicii prescriptori ca măsură suplimentară de reducere la minimum a riscurilor. În plus, ar trebui să circule o comunicare directă către profesioniștii din domeniul sănătății (DHPC) pentru a fi informați corespunzător.

Grupul de coordonare a procedurilor de recunoaștere mutuală și descentralizată pentru medicamentele de uz uman (CMDh) este de acord cu concluziile științifice trase de PRAC.

Motive care justifică modificarea condițiilor autorizației (autorizațiilor) de punere pe piață

Pe baza concluziilor științifice pentru brivudină, CMDh consideră că raportul beneficiu-risc al produsului medicamentos (produselor medicamentoase) care conține (conțin) brivudină este neschimbat sub rezerva modificărilor propuse în informațiile despre produs și în condițiile Autorizației de Punere pe Piață.

CMDh a ajuns la concluzia că autorizația (autorizațiile) de punere pe piață a produselor medicamentoase, care se încadrează în domeniul prezentei evaluări unice a PSUR, trebuie să fie modificată/e. În măsura în care în prezent, mai multe produse medicamentoase care conțin brivudină sunt autorizate în UE sau sunt supuse unor proceduri în vederea unei viitoare autorizări în UE, CMDh recomandă statelor membre și deținătorilor autorizației/autorizațiilor de punere pe piață în cauză să țină seama în mod corespunzător de această poziție a CMDh.

Anexa II

Modificări ale informațiilor despre produsul medicamentos/produsele medicamentoase autorizat/e la nivel național

Modificări care urmează a fi incluse în secțiunile relevante ale informațiilor despre produs (textul nou și actual subliniat este subliniat, textul cu caractere aldine este scris aldine, text în caseta text, text subliniat descris ulterior în [paranteze patrate] care trebuie șterse după subliniere, fontul roșu în **font roșu**, textul eliminat este tăiat cu o linie.)

Rezumatul caracteristicilor produsului

4.3 Contraindicații

Chimioterapia cu fluoropirimidine pentru cancer[textul întreg subliniat]

~~Premovir Brivudina~~ nu trebuie administrat este contraindicată în caz de hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții enumerați la punctul 6.1.

~~Pacienții sub tratament cu chimioterapice~~

Administrarea medicamentului este contraindicată la pacienții care au primit recent sau primesc în prezent sau urmează să primească (în interval de 4 săptămâni) tratament cu chimioterapice, în special cei tratați cu produse medicamentoase care conțin 5-fluorouracil (5-FU), inclusiv preparate topice, pro-medicamente corespunzătoare (de exemplu, capecitabină, ~~flexuridină~~, tegafur) și combinații de medicamente conținând aceste substanțe active sau alte 5-fluoropirimidine (a se vedea, de asemenea, pct. 4.3 Pacienți imunocompromiși, 4.4, 4.5 și 4.58).

~~Pacienți sub~~ Tratament antimicotic cu flucitozină[textul întreg subliniat]

Administrarea ~~Premovir~~Brivudina este contraindicată la pacienții aflați în tratament care au primit recent sau primesc în prezent tratament antimicotic cu flucitozină, aceasta fiind un pro-medicament al 5-fluorouracil (5-FU) (vezi, de asemenea, punctele 4.4, 4.5 și 4.8).

Interacțiunea dintre brivudină și fluoropirimidine (de exemplu, capecitabină, 5-FU etc.) este potențial fatală (vezi punctele 4.4, 4.5 și 4.8).

Pacienți imunocompromiși

~~Utilizarea Premovir este contraindicată~~Brivudina este contraindicată la pacienții imunocompromiși, cum sunt cei sub care au primit recent sau primesc în prezent tratament cu chimioterapice pentru cancer sau la pacienții aflați sub tratament imunosupresiv.

Copii

Siguranța și eficacitatea administrării ~~Premovir~~ brivudinei la copii nu au fost stabilite și, în consecință, nu se recomandă utilizarea la această categorie de pacienți.

Hipersensibilitate[textul întreg subliniat]

Brivudina nu trebuie administrată în caz de hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții enumerați la punctul 6.1.

Sarcina și alăptarea

Brivudina Premovir este contraindicată în timpul sarcinii sau al alăptării (a se vedea, de asemenea, punctul 4.6).

4.4 Atenționări și precauții speciale

Premovir-Brivudina nu trebuie administrată la pacienții care au primit recent sau primesc în prezent sau urmează să primească (în interval de 4 săptămâni) tratament cu chimioterapice pentru cancer și cu medicamente care conțin 5-fluorouracil (5-FU), incluzând, de asemenea, preparatele topice, sau pro-medicamentele corespunzătoare (de exemplu, capecitabină, flexuridină, tegafur) și/sau combinații de produse medicamentoase conținând aceste substanțe active și/sau alte 5-fluoropirimidine (de ex. a se vedea, de asemenea, punctele 4.5, 4.3, și 4.8).

Brivudina nu trebuie administrată la pacienții care au primit recent sau care primesc în prezent tratament antimicotic cu flucitozină) nu trebuie administrată concomitent, iar minimum 4 (un pro-medicament al 5-fluorouracil).

Interacțiunea dintre brivudină și fluoropirimidine (de exemplu, capecitabină, 5-FU, tegafur, flucitozină etc.) este potențial fatală. Au fost raportate cazuri fatale ca urmare a acestei interacțiuni medicamentoase. Trebuie respectat un interval de Se impune un interval de minimum 4 săptămâni înainte de începerea între sfârșitul tratamentului cu 5-brivudină și inițierea tratamentului cu fluoropirimidine (de exemplu, capecitabină, 5-FU, tegafur, flucitozină etc.) (a se vedea punctele 4.3, 4.5. și 4.8).

În cazul administrării accidentale de brivudină la pacienții care au primit recent sau primesc în prezent fluoropirimidine, orice medicație trebuie întreruptă și se impun măsuri eficiente pentru a reduce toxicitatea fluoropirimidelor: spitalizarea imediată și toate măsurile de prevenire a infecțiilor sistemice și a deshidratării. Centrele special toxicologice (dacă sunt disponibile) trebuie contactate cât mai curând posibil pentru a găsi măsura corespunzătoare împotriva toxicității fluoropirimidelor (vezi punctele 4.3, 4.5 și 4.8). Ca măsură de precauție suplimentară, la pacienții care au primit recent Premovir, trebuie monitorizată activitatea enzimatică DPD înainte de a iniția orice tratament cu medicamente din grupa 5 fluoropirimidelor (vezi, de asemenea, punctele 4.5 și 4.8).

Premovir-Brivudina nu trebuie utilizată în cazul în care manifestările cutanate s-au dezvoltat complet. Premovir-Brivudina va fi utilizată cu precauție la pacienții cu afecțiuni hepatice cronice, cum este hepatita. Datele colectate după introducerea pe piață a medicamentului indică faptul că extinderea tratamentului peste durata recomandată de 7 zile mărește riscul de dezvoltare a hepatitei (a se vedea, de asemenea, punctul 4.8).

Deoarece lactoza este prezentă printre excipienți, pacienții cu probleme ereditare rare de intoleranță la galactoză, deficit de lactază (Lapp) sau sindrom de malabsorbție la glucoză-galactoză nu trebuie să ia acest medicament.

4.5 Interacțiunea cu alte produse medicamentoase și alte forme de interacțiune

Contraindicație de utilizare concomitentă cu 5-fluorouracil (incluzând, de asemenea, preparatele topice ale acestuia

A fost descrisă o interacțiune semnificativă clinic (potențial fatală) între brivudină-Premovir și pro-medicamente, fluoropirimidine (de exemplu, capecitabină, 5-FU, flexuridină, tegafur) sau alte 5-fluoropirimidine, cum ar fi, flucitozina etc.) (a se vedea, de asemenea, punctele 4.3, 4.4 și 4.8). Această interacțiune, care conduce la creșterea toxicității fluoropirimidelor, este potențial fatală.

Brivudina, prin metabolitul ei principal, bromovinil uracil (BVU), determină inhibarea ireversibilă a dihidropirimidin dehidrogenazei (DPD), o enzimă care reglează atât metabolizarea nucleozidelor

naturale (de exemplu, timidina), cât și pe cea a medicamentelor bazate pe pirimidină (fluoropirimidine), cum este capecitabina sau 5-fluorouracil (5-FU). Ca o consecință a acestei inhibări enzimatică, apare o supraexpunere și o toxicitate crescută la ~~5-FU~~fluoropirimidine.

Dovezile clinice au demonstrat faptul că, la adulții sănătoși care primesc tratament cu ~~Premovir~~ brivudina (125 mg o dată pe zi, timp de 7 zile), recuperarea funcțională completă a activității enzimatică DPD survine după 18 zile de la ultima doză administrată.

Cu toate acestea, ~~Premovir~~ **brivudina nu trebuie administrată la pacienții** care au primit recent sau primesc în prezent sau urmează să primească (în interval de 4 săptămâni) tratament cu chimioterapice pentru cancer și cu medicamente care conțin 5-fluorouracil sau alte 5-fluoropirimidine, cum ar fi (5-FU), inclusiv preparatele topice, pro-medicamentele corespunzătoare (de exemplu, capecitabină, floxuridină și tegafur) (sau și combinații de medicamente conținând aceste substanțe active sau flucitozină alte fluoropirimidine (a se vedea, de asemenea, punctele 4.3, 4.4 și 4.8).

Brivudina ~~Premovir~~ nu trebuie administrată concomitent și la pacienți care au primit recent sau primesc tratament antimicotic cu flucitozină (un pro-medicament al 5-fluorouracil).

Trebuie respectat un interval de minimum 4 săptămâni ~~înainte~~între sfârșitul tratamentului cu brivudină și inițierea tratamentului cu capecitabină sau alte medicamente din grupa 5-fluoropirimidinelor, inclusiv flucitozină. Ca măsură de precauție suplimentară, la pacienții care au primit recent ~~Premovir~~, trebuie monitorizată activitatea enzimatică DPD înainte de a iniția orice tratament cu medicamente din grupa 5-fluoropirimidinelor.

În caz de cazul **administrării accidentale de 5-FU și medicamente asociate la pacienții tratați cu ~~Premovir~~**, ambele medicamente **brivudină la pacienții** care au primit recent sau primesc fluoropirimidine, orice medicație trebuie întreruptă și se impun măsuri agresive eficiente pentru a reduce toxicitatea ~~5-FU~~ medicamentelor din grupa fluoropirimidinelor: spitalizarea imediată ~~în~~ Se recomandă spitalizarea promptă și trebuie luate toate măsurile pentru a preveni infecțiile sistemice și deshidratarea. Centrele special toxicologice (dacă sunt disponibile) trebuie contactate cât mai curând posibil pentru a găsi măsura corespunzătoare împotriva toxicității fluoropirimidinelor (vezi pct. 4.3, 4.5 și 4.8). Semnele de toxicitate ale ~~5-FU~~ medicamentelor din grupa fluoropirimidine includ greață, vărsături, diaree și, în cazuri severe stomatită, mucozită, necroliză epidermică toxică, neutropenie și depresie medulară.

...

4.8 Reacții adverse

...

Descrierea reacțiilor adverse selectate

Brivudina poate interacționa cu agenții chimioterapici din grupa 5-fluoropirimidinelor. Această interacțiune, care conduce la creșterea toxicității fluoropirimidinelor, este potențial fatală (a se vedea, de asemenea punctele 4.3, 4.4 și 4.5).

Semnele **toxicității medicamentelor din grupa 5-FU fluoropirimidinelor** includ greață, vărsături, diaree și, în cazuri grave, stomatită, mucozită, necroliză epidermică toxică, neutropenie și depresie medulară (a se vedea, de asemenea, ~~punctul~~punctele 4.3, 4.4 și 4.5).

Prospect

<BRIVAL>

Brivudina

NU LUAȚI < BRIVAL > (BRIVUDINE) DACĂ ați primit recent sau primiți în prezent sau urmează să primiți (în interval de 4 săptămâni) un anumit tratament cu chimioterapice împotriva cancerului. **NU LUAȚI <Brival> DACĂ AVEȚI O INFECȚIE MICOTICĂ** și ați primit recent sau primiți în prezent un anumit tratament antimicotic cu flucitozină (a se vedea punctul 2, inclusiv caseta roșie). **INTERACȚIUNEA** dintre <Denumire comercială> (brivudină) și anumite medicamente împotriva cancerului sau flucitozina este **POTENȚIA FATALĂ**.

...

2. Ce trebuie să știți înainte de a lua Premovir<Brival>

Nu luați Premovir<Brival>:

- ▶ dacă ați primit recent sau primiți în prezent sau urmează să primiți (în interval de 4 săptămâni), un anumit tratament cu chimioterapice împotriva cancerului (de exemplu, capecitabină, 5-fluorouracil (5-FU), tegafur etc.) (vezi caseta roșie și secțiunea „Alte medicamente și <Brival>”)
- ▶ dacă aveți o infecție micotică și ați primit recent sau primiți în prezent tratament antimicotic cu flucitozină (a se vedea caseta roșie și secțiunea „Alte medicamente și <Brival>”)
- ▶ dacă sunteți alergic (hipersensibil) la substanța activă brivudină
- ▶ dacă sunteți alergic (hipersensibil) la oricare dintre celelalte componente ale <Brival>Premovir (a se vedea Secțiunea 6.)
- ▶ dacă sunteți gravidă sau alăptați
- ▶ dacă aveți vârsta sub 18 ani.

În special, NU TREBUIE [„NU” trebuie subliniat] să luați Premovir<Brival>:

▶ **dacă ați primit recent sau primiți în prezent medicamente pentru tratament, urmează să primiți (în interval de 4 săptămâni) o anumită (chimioterapie) împotriva cancerului, (mai ales dacă sunteți tratat cu: 5-fluorouracil (denumit și 5-FU, substanță activă aparținând grupului denumit 5-capecitabină, 5-fluorouracil (5-FU) sau alte fluoropirimidine) pe cale orală sau injectabilă sau topică sub formă de creme, unguente, picături pentru ochi sau orice altă formă de medicament cu aplicare externă) care conțin 5-fluorouracil**

—substanțe active care

▶ **dacă aveți o infecție micotică și ați primit recent sau primiți în prezent tratament antimicotic cu flucitozină**

▶ **dacă ați folosit recent sau folosiți în prezent transformat de organism în 5-fluorouracil, cum ar fi:**

—capecitabină

—floxuridină

—tegafur

orice altă substanță activă a 5-ati utilizat sau urmează să utilizați (în interval de 4 săptămâni) un medicament pentru neoplazie conținând grupa fluoropirimidinelor (5-fluorouracil sau altele)

◆ combinații ale substanțelor active menționate mai sus

▶ **dacă sistemul dumneavoastră imunitar (adică sistemul de apărare a organismului împotriva infecțiilor) este grav afectat; de exemplu, dacă vă aflați sub tratament cu: ați primit recent sau primiți în prezent**

- **medicamente pentru cancer (chimioterapie) sau**
- **imunosupresive** ~~medicamente imunosupresive~~ (de exemplu, medicamente care scad sau diminuează funcționarea sistemului dumneavoastră imunitar)

~~► dacă sunteți tratat pentru o infecție micotică cu un medicament care conține flucitozină~~

~~► dacă utilizați un medicament pentru negi care conține o substanță activă din grupa 5-fluoropirimidine~~



► **În special:**

• **NU trebuie să luați <Brival> în același timp cu un tratament cu fluoropirimidine (de exemplu, capecitabină, 5-FU, tegafur, flucitozină) (inclusiv în perioadele de repaus între tratamente când nu luați comprimate de capecitabină sau nu primiți perfuzii cu 5 FU sau alte formule de fluoropirimidine sau ați primit recent astfel de medicamente)**

• **Dacă ați luat <Brival> trebuie să așteptați cel puțin 4 săptămâni după ce ați încetat să luați <Brival> înainte de a începe să luați capecitabină sau 5-FU sau alte fluoropirimidine. A se vedea, de asemenea, secțiunea „Nu luați <Brival> (brivudină)”.**

Atenționări și precauții

Nu luați <Brival> și adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului: ~~înainte de a lua Premovir~~

~~Nu luați Premovir împreună cu produse medicamentoase care conțin 5-FU~~ • **dacă ați primit recent sau primiți în prezent sau urmează să primiți (în interval de 4 săptămâni) chimioterapie pentru cancer (pe cale orală sau injectabilă sau topică, sub formă de creme, unguente, picături pentru ochi sau orice altă formă de 5-fluoropirimidine a medicamentului aplicat extern)**

• **dacă aveți o infecție micotică și ați primit recent sau primiți în prezent tratament antimicotic cu flucitozină (a se vedea punctele „Nu [NU trebuie subliniat] luați <Brival>-Premovir”, „caseta roșie, și „Alte medicamente și <Brival>-Premovir”).**

Nu luați <Brival>-Premovir dacă **erupția cutanată** este deja complet dezvoltată (început de cruste). Discutați cu medicul dumneavoastră, dacă nu sunteți sigur.

Consultați-vă cu medicul dumneavoastră înainte de a lua <Brival>-Premovir dacă suferiți de **afecțiuni cronice ale ficatului** (de exemplu, hepatita cronică).

Nu trebuie să luați <Brival>-Premovir mai mult de 7 zile, deoarece extinderea tratamentului peste perioada recomandată de 7 zile crește riscul de a dezvolta o hepatită (a se vedea, de asemenea, punctul 4).

Copii și adolescenți

Nu dați <Brival>-Premovir copiilor și adolescenților cu vârsta cuprinsă între 0 și 18 ani, deoarece siguranța și eficacitatea la această grupă de vârstă nu au fost studiate.

Alte medicamente și <Brival>-Premovir

Înainte de a începe tratamentul cu < Brival >, Spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului dacă utilizați, ați utilizat recent sau s-ar putea să utilizați orice alte medicamente, inclusiv medicamente obținute fără prescripție. Acest lucru este extrem de important, deoarece < Brival > poate amplifica efectul toxic al altor medicamente.

VĂ RUGĂM SĂ REȚINEȚI:

Avertisment special pentru pacienții care primesc tratament cu produse medicamentoase care conțin 5-fluorouracil sau tratament chimioterapic cu alte 5-fluoropirimidine pentru cancer sau infecții micotice (a se vedea, de asemenea, caseta roșie de mai sus):

< Brival > Premovir nu trebuie utilizat împreună la pacienții cu orice formă de cancer care au primit recent sau primesc în prezent sau urmează să primească (în interval de 4 săptămâni) o anumită chimioterapie pentru cancer. medicament care conține una dintre următoarele substanțe active, ca Efectele nocive ale acestor medicamente (fluoropirimidine) pot fi mult amplificate și **pot fi fatale**.

- ▶ 5-fluorouracil (5-FU), inclusiv forme farmaceutice topice
- ▶ capecitabină
- ▶ ~~flexuridină~~
- ▶ tegafur
- ▶ alte 5-fluoropirimidine
- ▶ combinații ale oricăreia dintre substanțele menționate mai sus cu alte substanțe active.

~~Nu luați < Brival > Premovir nu trebuie utilizată~~ împreună cu medicamente care conțin substanța activă flucitozină utilizată în tratarea infecțiilor micotice.

Nu luați < Brival > Premovir și contactați imediat medicul dacă:

- ▶ ați primit recent sau primiți în prezent sau urmează să primiți (în interval de 4 săptămâni) un tratament cu oricare dintre medicamentele de mai sus
- ▶ ați primit recent sau primiți în prezent un tratament cu un medicament antimicotic conținând flucitozină
- ▶ ~~urmează să primiți un tratament cu oricare dintre medicamentele de mai sus în interval de 4 săptămâni de la terminarea tratamentului cu Premovir.~~

Dacă ați utilizat accidental < Brival > Premovir și unul dintre medicamentele enumerate mai sus:

- ▶ întrerupeți administrarea ambelor medicamente
- ▶ consultați imediat un medic.

~~Trebuie să~~ ▶ **mergeți la spital pentru tratament imediat.** (Vă protejați de infecții sistemice și de deshidratare).

Simptomele și semnele de toxicitate ale 5-fluorouracilului (și ale altor fluoropirimidine) datorată interacțiunilor de mai sus includ:

- ▶ stare de rău, diaree, inflamație a gurii și/sau a mucoasei bucale, oboseală, sensibilitate crescută la infecții, letargie (scăderea numărului de celule albe și depresie medulară); erupție cutanată plată pe tot corpul cu piele dureroasă la atingere, urmată de vezicule mari care duc la suprafețe mari de descumare a pielii (necroliză epidermică toxică) (a se vedea, de asemenea, sect. 4).

Experiența de după introducere pe piață indică o posibilă interacțiune a brivudinei cu medicamente dopaminergice anti-Parkinson, care pot facilita apariția coreei (mișcări anormale, involuntare, asemănătoare unui dans, mai ales ale brațelor, picioarelor și feței).

...

Etichetarea ambalajului exterior

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)

Față:



AVERTISMENT: VĂ RUGĂM SĂ REȚINEȚI: Trebuie INTERACȚIUNEA dintre < Brival > și anumite medicamente împotriva cancerului sau medicamente împotriva infecțiilor micotice este POTENTIAL FATALĂ. < Brival > NU TREBUIE UTILIZATĂ [„NU TREBUIE UTILIZATĂ” trebuie subliniată] la pacienți sub în cazul în care aceștia au primit recent sau primesc în prezent sau urmează să primească (în interval de 4 săptămâni) un anumit tratament cu chimioterapice împotriva cancerului. < Brival > NU TREBUIE UTILIZATĂ [„NU TREBUIE UTILIZATĂ” trebuie subliniată] la pacienți în cazul în care aceștia au primit recent sau primesc în prezent sau urmează să primească un tratament antimicotic cu flucitozină.

Vă rugăm să citiți textul de pe verso.

Verso:



AVERTISMENT: VĂ RUGĂM SĂ REȚINEȚI: INTERACȚIUNEA dintre < Brival > și anumite medicamente împotriva cancerului sau medicamente împotriva infecțiilor micotice este POTENTIAL FATALĂ. NU TREBUIE SĂ LUAȚI [„NU TREBUIE SĂ LUAȚI” trebuie subliniată] Premovir< Brival > dacă ați primit recent sau sunteți un pacient-primiți în prezent un sau urmează să primiți (în interval de 4 săptămâni) un anumit tratament cu chimioterapice împotriva cancerului. NU TREBUIE SĂ LUAȚI [„NU TREBUIE SĂ LUAȚI” trebuie subliniată] < Brival > dacă ați primit recent sau primiți în prezent un tratament antimicotic cu flucitozină.

Vă rugăm să citiți cu atenție avertismentele speciale din secțiunea „Ce trebuie să știți înainte să luați Premovir< Brival >” atent și informați medicul.

...

15. INSTRUCȚIUNE DE UTILIZARE

~~Se va completa la nivel național~~

Deschideți aici

...

Card de atenționare pentru pacient

EXTRAGETI

Card de atenționare pentru pacient <Brival>
(brivudină)

**Purtați permanent acest card asupra dvs.
timp de 4 săptămâni de la încheierea
tratamentului**

Acest card conține informații importante privind
siguranța, pe care trebuie să le cunoașteți
înainte de a lua < Brival > și/sau în timpul
tratamentului cu < Brival >.

Prezentați acest card tuturor medicilor pe care îi
vizitați și farmacistului înainte de a vi se elibera
orice alte medicamente.



VĂ RUGĂM SĂ RETINETI:

**INTERACȚIUNEA dintre < Brival >
(brivudina) și anumite medicamente
chimioterapice (de ex., capecitabina, 5-
fluorouracil, tegafur etc.) sau medicamente
antimicotice care conțin flucitozină este
POTENTIAL FATALĂ.**

**<Brival> NU TREBUIE UTILIZATĂ la
pacienții care au primit recent sau primesc în
prezent sau urmează să primească (în interval
de 4 săptămâni) tratament cu chimioterapice
împotriva cancerului (de ex., capecitabină, 5-
fluorouracil, tegafur etc.) sau la pacienții cu
infecții micotice care au primit recent sau
primesc în prezent tratament antimicotic cu
flucitozină.**

Înainte de un tratament cu <Brival>

Înainte de a lua <Brival> spuneți medicului
dumneavoastră dacă:

- ați primit recent sau primiți în prezent sau
urmează să primiți (în interval de 4 săptămâni)
tratament cu chimioterapice împotriva
cancerului (în special capecitabină, fluorouracil
(5-FU) sau alte fluoropirimidine)
- aveți o infecție micotică și ați primit recent sau
primiți în prezent tratament antimicotic cu
flucitozină
- dacă ați utilizat recent sau utilizați în prezent
sau urmează să primiți un medicament pentru

**În timpul și după tratamentul cu <Brival>
(brivudină)**

• Informați medicul dacă utilizați sau ați utilizat
brivudină în ultimele patru săptămâni în cazul în
care trebuie să fiți supus unui tratament cu
chimioterapice (pe cale orală sau injectabilă sau
topică sub formă de creme, unguente, picături
pentru ochi sau orice altă formă de medicament
aplicat extern) sau unui tratament antimicotic
cu flucitozină.

• Sunați medicul dacă nu vă simțiți bine sau
ametiti, dacă vi se face rău sau prezentați
simptome neobișnuite după începerea
tratamentului cu <Brival>.

Prezentați-vă la spital pentru tratament imediat
dacă vă simțiți rău; diaree; inflamație a gurii
și/sau a mucoasei bucale; oboseală, sensibilitate
crescută la infecții, letargie; erupții roșii plate pe
tot corpul, pielea devenind dureroasă la
atingere, urmată de vezicule mari care duc la
zone extinse de descumare a pielii

Vă protejați de infecții sistemice și de
deshidratare

Tratamentul cu Brivudină:

Început.....

Sfârșit.....

Perioada de așteptare după administrarea
<Brival>:

<Denumire	Săpt. 1	Săpt. 2	Săpt. 3	Săpt. 4
Toxicitate potențial fatală a fluoropirimidinelor				

Pentru mai multe informații, consultați
prospectul <Brival>.

Asigurați-vă că aveți la dumneavoastră o listă cu
toate celelalte medicamente la orice vizită la
medic.

Numele pacientului.....

Numele medicului.....

negi care conține o grupă de fluoropirimidine (5-fluorouracil sau altele)

Nr. telefon al medicului.....

• dacă sistemul dumneavoastră imunitar (adică apărarea organismului împotriva infecțiilor) este grav afectat. De exemplu, dacă ați primit [recent](#) sau dacă [primiți](#):

o medicamente împotriva cancerului (chimioterapie) sau

o medicamente imunosupresive (adică medicamente care suprimă sau diminuează funcția sistemului imunitar)

Condiții pentru autorizația (autorizațiile) de punere pe piață pentru produse autorizate la nivel național:

Sunt puse în aplicare următoarele condiții în conformitate cu articolul 21a din Directiva 2001/83/CE:

Măsuri suplimentare de reducere a riscurilor

Card de atenționare a pacientului (parte a etichetării)

Cardul de alertă a pacientului (PAC) trebuie să includă informații-cheie despre interacțiunea potențial fatală cu 5 FU și recomandarea de a avea cardul la orice vizită la orice medic (inclusiv dermatolog) și de a prezenta acest PAC farmacistului înainte de a se elibera orice alt produs medicamentos, timp de cel puțin 4 săptămâni de la încheierea tratamentului cu brivudină.

DHPC (vezi versiunea in limba engleza si planul de comunicare atasat)

Lista de verificare pentru medicii prescriptori

Lista de verificare pentru medicii prescriptori include următoarele elemente-cheie:

Risc important: toxicitate potențial fatală a fluoropirimidinelor (de exemplu, 5-fluorouracil, capecitabină, tegafur, flucitozină), în cazul în care sunt administrate recent sau concomitent cu brivudină sau folosite în interval de 4 săptămâni de la încetarea tratamentului cu brivudină.

Perioada de așteptare după administrarea de brivudină:

I--Administrarea brivudinei--I I--Săptămâna 1 --I I --Săptămâna 2 --I I --Săptămâna 3 --I I --Săptămâna 4 --I

I ----- Toxicitatea potențial fatală a fluoropirimidinelor -----I

Pentru motivul menționat, vă rugăm să completați următoarea listă de verificare pentru a vă asigura că pacientul dvs. este apt să primească brivudină:

Prescrieți brivudina numai în cazul în care la toate întrebările următoare se răspunde „Nu”:

	Da	Nu
Pacientul este în tratament sau a primit recent chimioterapie împotriva cancerului?		
Pacientul este în perioada de repaus între ciclurile chimioterapiei?		
Este prevăzut un tratament cu fluoropirimidine?		
Pacientul a fost recent tratat cu antimicotice conținând flucitozină?		
Pacientul a fost diagnosticat recent cu o infecție micotică sistemică și se inițiază un tratament cu flucitozină?		
Pacientul are sistemul imunitar compromis?		

În ambalaj este inclus un card de atenționare dedicat pacientului (PAC), care conține informații importante pentru pacient și profesioniștii din domeniul sănătății privind această interacțiune potențial fatală. Recomandați pacientului să prezinte acest PAC la orice vizită la medici (inclusiv dermatolog) și să îi prezinte farmacistului acest PAC înainte de a i se elibera orice alte medicamente, timp de cel puțin 4 săptămâni de la încheierea tratamentului cu brivudină.

Anexa III

Calendar pentru punerea în aplicare a acestei poziții

Calendar pentru punerea în aplicare a acestei poziții

Adoptarea poziției CMDh:	Martie 2020 Ședința CMDh
Transmitere către autoritățile naționale competente a traducerilor anexelor la această poziție:	10/05/2020
Punerea în aplicare a poziției de către statele membre (transmiterea modificării de către deținătorul autorizației de punere pe piață):	09/07/2020