

Príloha I

Vedecké závery a dôvody zmeny podmienok rozhodnutia (rozhodnutí) o registrácii

Vedecké závery

Vzhľadom na hodnotiacu správu Výboru pre hodnotenie rizík liekov (PRAC) o periodicky aktualizovaných správach o bezpečnosti lieku (PSUR) pre brivudín sú vedecké závery nasledovné:

Dôležité identifikované riziko: Podávanie 5-fluórpyrimidínov (5-FPyr) s brivudínom súčasne alebo skôr ako 4 týždne po ukončení liečby brivudínom

Brivudín prostredníctvom svojho hlavného metabolitu brómvinyluracilu (BVU) vyvoláva ireverzibilnú inhibíciu dihydropyrimidín dehydrogenázy (DPD), enzýmu, ktorý reguluje katabolizmus prírodných nukleozidov (napr. tymidínu) a liekov na báze pyrimidínu, napríklad 5-fluóruracilu (5-FU). Dôsledkom inhibície enzýmu je zvýšená expozícia a zvýšená toxicita fluórpyrimidínov. Uvedená interakcia medzi brivudínom a fluórpyrimidínmi je potenciálne fatálna.

„Kumulatívne (do 5. júla 2019) bolo identifikovaných 243 nežiaducich reakcií (ADR, adverse drug reaction, z toho 242 závažných) z 52 jednotlivých hlásení nežiaduceho účinku (ICSR, individual case safety report, z toho 51 závažných)... Príčinná súvislosť medzi brivudínom a nežiaducimi reakciami bola posúdená ako možná pre 173 nežiaducich reakcií, pravdepodobná pre 57 nežiaducich reakcií, nepravdepodobná pre 3 nežiaduce reakcie, súvisiaca pre 1 nežiaducu reakciu a neposúditelná pre 8 nežiaducich reakcií...

Kumulatívne až do ukončenia zberu údajov (DLP, 05. júl-2019) bola miera hlásenia týchto závažných ICSR 0,88 ICSR na milión definovaných denných dávok (DDD; 51 ICSR/58,1 milióna DDD)...

V nasledujúcej tabuľke 16.4.2 sú uvedené trendy v miere hlásenia vyššie uvedených prípadov podľa období, analyzované s ohľadom na dátum prijatia ICSR a nástup nežiaducej reakcie, aby sa lepšie identifikovali trendy vo frekvencii bez odchýlok v dôsledku oneskorenia v hlásení držiteľovi rozhodnutia o registrácii.

Tabuľka 16.4.2 Miera hlásenia (RR, reporting rate) podľa období (počet prípadov na 1 000 000 pacientov)

	Prvé spustenie - 30. jún 2011	1. júl 2011 - 30. jún 2012	1. júl 2012 - 30. jún 2013	1. júl 2013 - 30. jún 2014	1. júl 2014 - 30. jún 2015	1. júl 2015 - 30. jún 2016	1. júl 2016 - 30. jún 2017	1. júl 2017 - 30. jún 2018	1. júl 2018 - 5. júl 2019
RR podľa dátumu prijatia	5,94	7,57	13,58	0,00	1,73	3,31	1,59	13,44	10,32
RR podľa dátumu nástupu	6,51	9,46	9,70	0,00	5,18	4,97	6,36	8,96	4,42

V období od prvého spustenia do 30. júna 2011 sa zozbieralo asi 6 prípadov na milión pacientov. Zo samostatnej analýzy ôsmich rokov obdobia PSUR vyplýva, že v prvých dvoch rokoch bola pozorovaná RR vyššia ako v predchádzajúcom období. Medzi augustom a októbrom 2012 sa k tejto problematike distribuoval DHPC a v období bezprostredne potom došlo k poklesu RR. **V nasledujúcich rokoch bol pozorovaný nárast RR, v rámci analýzy podľa dátumu nástupu návrat približne k východiskovým hodnotám...**

Hoci výskyt zostáva nízky, počet prípadov sa v roku 2017/2018 opäť zvýšil. Keďže tieto prípady sú potenciálne závažné a často fatálne, sú potrebné ďalšie opatrenia na minimalizáciu rizika s cieľom zlepšiť informovanosť predpisujúcich lekárov a povedomie pacientov, najmä čo sa týka užívania brivudínu v obdobiach medzi liečbami 5-FU: ako ďalšie opatrenia na minimalizáciu rizika sa navrhuje aktualizovať informácie o lieku, ako aj zaviesť kartu pre pacienta a kontrolný zoznam pre lekárov predpisujúcich lieky. Okrem toho sa má rozoslať DHPC pre informáciu predpisujúcim lekárom.

Koordinačná skupina pre vzájomné uznávanie a decentralizované procedúry (CMDh) súhlasí s vedeckými závermi PRAC.

Dôvody zmeny podmienok rozhodnutia (rozhodnutí) o registrácii

Na základe vedeckých záverov pre brivudín je CMDh toho názoru, že pomer prínosu a rizika lieku (liekov) obsahujúceho (obsahujúcich) brivudín je nezmenený za predpokladu, že budú prijaté navrhované zmeny v informáciách o lieku.

CMDh dospela k stanovisku, že rozhodnutie (rozhodnutia) o registrácii liekov, ktorých sa týka jednotné hodnotenie PSUR, má (majú) byť zmenené. CMDh odporúča, aby príslušné členské štáty a žiadateľ/držiteľia rozhodnutia o registrácii náležite zohľadnili toto stanovisko CMDh aj pre ďalšie lieky obsahujúce brivudín, ktoré sú v súčasnosti registrované v Európskej únii alebo sú predmetom budúcich schvaľovacích postupov v rámci EÚ.

Príloha II

Zmeny v informáciách o lieku pre národne registrovaný (registrované) liek (lieky)

Do príslušných častí informácií o lieku majú byť zahrnuté uvedené zmeny (nový a práve podčiarknutý text podčiarknutý, zvýraznený text **zvýraznený**, orámovaný text orámovaný, podčiarknutie textu vysvetliť v [hranatých zátvorkách], ktoré sa majú po podčiarknutí odstrániť, červené písmo v **červenom fonte**, odstránený text ~~prečiarknutý~~).

Súhrn charakteristických vlastností lieku

4.3 Kontraindikácie

Chemoterapia nádorových ochorení fluórpyrimidínmi [celý nadpis podčiarknutý]

~~<Názov lieku>~~ Brivudín sa nesmie podávať pacientom je kontraindikovaný s precitlivosťou na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.

Pacienti s protinádorovou chemoterapiou

Užívanie <názov lieku> je kontraindikované u pacientov, ktorým bola nedávno podaná alebo je v súčasnosti podávaná alebo je plánovaná (do 4 týždňov) chemoterapia nádorového ochorenia liečených protinádorovou chemoterapiou, najmä ak sú liečení liekmi obsahujúcimi 5-fluóruracilom (5-FU), aj vrátane jeho lokálnych podávaných foriem, jeho prekursorov (napr.: kapecitabín, ~~flexuridín~~, tegafur) a kombináciou liekov s obsahom týchto liečiv alebo inými fluórpyrimidínmi (pozri tiež časti 4.3 Imunokompromitovaní pacienti, 4.4, 4.5 a 4.58).

~~Pacienti s antimykotickou liečbou~~ Antimykotická liečba s flucytozínom [celý nadpis podčiarknutý]

Užívanie <názov lieku> Brivudín je kontraindikovaný u pacientov, ktorým bola nedávno podaná alebo je v súčasnosti podávaná antimykotická liečba s antimykotickou liečbou flucitozínom, pretože sa jedná o prekursor 5-fluóruracilu (5-FU) (pozri tiež časti 4.4, 4.5 a 4.8).

Interakcia brivudínu a fluórpyrimidínov (napr. kapecitabín, 5-FU atď.) je potenciálne fatálna (pozri tiež časti 4.4, 4.5 a 4.8).

Imunokompromitovaní pacienti

Užívanie <názov lieku> Brivudín je kontraindikovaný u imunokompromitovaných pacientov, napríklad takých, ktorým bola nedávno podaná alebo je v súčasnosti podávaná chemoterapia nádorového ochorenia liečených protinádorovou chemoterapiou alebo u pacientov s imunosupresívnou terapiou.

Deti

Bezpečnosť a účinnosť ~~<názov lieku>~~ brivudínu u detí neboli stanovené, a preto jeho užívanie u detí nie je indikované.

Hypersenzitivita [podčiarknuté]

Brivudín sa nesmie podávať pacientom s precitlivosťou na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.

Gravidita a laktácia

Brivudín <Názov lieku> je kontraindikovaný počas gravidity alebo u dojčiacich matiek (pozri tiež časť 4.6).

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

<Názov lieku> **Brivudín sa nesmie podávať pacientom**, ktorým bola nedávno podaná alebo je v súčasnosti podávaná alebo je plánovaná (do 4 týždňov) chemoterapia nádorového ochorenia a liekmi obsahujúcimi 5-fluóruracil (5-FU), aj vrátane jeho lokálne podávaných foriem ~~alebo~~, jeho prekursorov (napr. kapecitabín, ~~flexuridín~~, tegafur) ~~alebo~~ a kombináciou liekov obsahujúcich tieto liečivá ~~a~~ alebo inými 5-fluórpyrimidínmi (pozri tiež časť 4.5 a 4.8).

Brivudín sa nesmie podávať pacientom, ktorým bola nedávno podaná alebo je v súčasnosti podávaná antimykotická liečba (napr. flucytozínom) ~~sa nesmú súbežne podávať a pred začatím terapie s liekmi na báze 5-fluórpyrimidínov musia uplynúť najmenej 4 týždne od poslednej dávky brivudínu (prekursor 5-fluóruracilu).~~

Interakcia brivudínu a fluórpyrimidínov (napr. kapecitabín, 5-FU, tegafur, flucytozín atď.) je potenciálne fatálna. Po tejto liekovej interakcii boli hlásené fatálne prípady. Medzi ukončením liečby brivudínom a začiatkom liečby fluórpyrimidínmi (napr. kapecitabínom, 5-FU, tegafurom, flucytozínom atď.) musí uplynúť doba najmenej 4 týždne (pozri časti 4.3, 4.5 a 4.8).

V prípade náhodného podania brivudínu pacientom, ktorým boli nedávno podané alebo sú v súčasnosti podávané fluórpyrimidíny, musí byť liečba všetkými liekmi prerušená a musia sa prijať účinné opatrenia na zníženie toxicity fluórpyrimidínových liekov: okamžitá hospitalizácia so všetkými opatreniami zabráňujúcimi vzniku systémových infekcií a dehydratácie. Čo najskôr je potrebné kontaktovať špeciálne toxikologické centrá (ak sú dostupné) pre zabezpečenie vhodného postupu proti toxicite fluórpyrimidínom (pozri časti 4.3, 4.5 a 4.8). ~~Ďalším preventívnym opatrením u pacientov, ktorí nedávno užívali <názov lieku>, má byť monitorovanie aktivity DPD (dihydropyrimidín dehydrogenáza) pred začiatkom akejkoľvek terapie s 5-fluórpyrimidínovými liekmi (pozri tiež časť 4.5 a 4.8).~~

<Názov lieku> Brivudín sa nemá užívať, ak sú kožné prejavy plne rozvinuté.

Opatrnosť pri užívaní <názov lieku> brivudínu je potrebná u pacientov s chronickými ochoreniami pečene, napr. hepatitídou. Postmarketingové údaje naznačujú, že predĺžená liečba nad odporúčanú dobu 7 dní zvyšuje riziko vzniku hepatitídy (pozri tiež časť 4.8).

Nakoľko je medzi pomocnými látkami laktóza, tento liek nesmú užívať pacienti so zriedkavými dedičnými problémami galaktózovej intolerancie, celkovým deficitom laktázy alebo glukózo-galaktózovou malabsorpciou.

4.5 Liekové a iné interakcie

Kontraindikáciou je súbežné užívanie s 5-fluóruracilom (aj vrátane jeho lokálne podávaných foriem

Bola opísaná klinicky významná interakcia (potenciálne fatálna) medzi brivudínom a ~~prekursorov~~, fluórpyrimidínmi (napr. ÷ kapecitabín, 5-FU ~~flexuridín~~, tegafur) ~~alebo~~ inými 5-fluórpyrimidínmi ako je, flucytozín, atď.) (pozri tiež ~~časť~~ časti 4.3, 4.4 a 4.8). Uvedená interakcia, ktorá vedie k zvýšenej toxicite fluórpyrimidínov, je potenciálne fatálna.

Brivudín prostredníctvom svojho hlavného metabolitu brómvinyluracilu (BVU) ireverzibilne inhibuje dihydropyrimidín dehydrogenázu (DPD), enzým, ktorý reguluje metabolizmus prírodných nukleozidov (napr. tymidínu) a liekov na báze pyrimidínu (fluórpyrimidíny), napríklad kapecitabínu alebo 5-fluóruracilu (5-FU). Dôsledkom inhibície enzýmu je zvýšená expozícia a zvýšená toxicita ~~FU~~fluórpyrimidínov.

Klinicky sa dokázalo, že u zdravých dospelých, ktorí užívali terapeutický cyklus ~~<názov lieku>~~brivudínu (125 mg denne počas 7 dní), sa DPD enzýmová aktivita úplne funkčne obnovila po 18 dňoch od poslednej dávky.

V každom prípade, <názov lieku> **brivudín sa nesmie podávať pacientom**, ktorým bola nedávno podaná alebo je v súčasnosti podávaná alebo je plánovaná (do 4 týždňov) chemoterapia nádorového ochorenia súbežne s liekmi obsahujúcimi 5-fluórurouracilom alebo s inými 5-fluórpyrimidínmi ako (5-FU), aj vrátane jeho lokálne podávaných foriem, jeho prekurzorov (napr. je kapecitabín, tegafur) a floxuridín (alebo s kombináciami a kombináciou liekov obsahujúcich tieto liečivá) alebo flucytozín inými fluórpyrimidínmi (pozri tiež časti 4.3, 4.4 a 4.8).

Brivudín ~~<Názov lieku>~~ sa nesmie podávať súbežne s pacientom, ktorým bola nedávno podaná alebo je v súčasnosti podávaná antitumorfická liečba flucytozínom (prekurzor 5-fluóruracilu).

~~Pred začatím terapie s~~Medzi ukončením liečby brivudínom a začiatkom liečby kapecitabínom alebo inými liekmi na báze 5-fluórpyrimidínov vrátane flucytozínu musia uplynúť minimálne 4 týždne od posledného podania brivudínu. Ďalším preventívnym opatrením je sledovanie aktivity enzýmu DPD pred začatím akejkoľvek terapie liekmi skupiny 5-fluórpyrimidínov u pacientov, ktorí boli v nedávnom čase liečení ~~<názov lieku>~~.

V prípade **náhodného podania** užitia 5-fluóruracilu a príbuzných liekov u pacientov liečených ~~<názov lieku>~~, užívanie oboch liekov **brivudínu pacientom**, ktorým boli nedávno podané alebo sú v súčasnosti podávané fluórpyrimidíny, musí byť liečba všetkými liekmi prerušená treba ihneď prerušiť a ~~ihneď sa musí sa~~ začať s agresívnymi efektívnymi opatreniami cielenými na zníženie toxicity 5-FU fluórpyrimidínových liekov: ~~Odporúča sa~~ okamžitá hospitalizácia so všetkými opatreniami zabráňujúcimi vzniku systémových infekcií a dehydratácie. Čo najskôr je potrebné kontaktovať špeciálne toxikologické centrá (ak sú dostupné) pre zabezpečenie vhodného postupu proti toxicite fluórpyrimidínom (pozri časti 4.3, 4.5 a 4.8). Medzi príznaky toxicity 5-FU fluórpyrimidínových liekov patrí nauzea, vracanie, hnačka, v závažných prípadoch stomatitída, mukozitída, toxická epidermálna nekrolýza, neutropénia a depresia funkcie kostnej drene.

...

4.8 Nežiaduce účinky

...

Popis vybraných nežiaducich účinkov

Brivudín môže interagovať s chemoterapeutickými látkami triedy 5-fluórpyrimidínov. Táto interakcia, ktorá vedie ku zvýšenej fluórpyrimidínovej toxicite, je potenciálne fatálna (pozri tiež časť časti 4.3, 4.4 a 4.5).

Príznaky **toxicity 5-FU fluórpyrimidínových liekov** zahŕňajú nauzeu, vracanie, hnačku a v závažných prípadoch stomatitídu, mukozitídu, toxickú epidermálnu nekrolýzu, neutropéniu a depresiu funkcie kostnej drene (pozri tiež časť časti 4.3, 4.4 a 4.5).

Písomná informácia pre používateľa

<Názov lieku>

Brivudín

NEUŽÍVAJTE <názov lieku> (BRIVUDÍN) AK VÁM nedávno bola podaná alebo v súčasnosti je podávaná alebo je plánovaná (do 4 týždňov) chemoterapia na liečbu rakoviny. NEUŽÍVAJTE <názov lieku> AK MÁTE PLESŇOVÚ INFEKCIU a nedávno ste podstúpili alebo v súčasnosti podstupujete liečbu plesňovej infekcie flucytozínom (pozri časť 2 vrátane červeného rámčeka). INTERAKCIA medzi <názov lieku> (brivudín) a niektorými liekmi na liečbu rakoviny alebo flucytozínom je **POTENCIÁLNE SMRTEĽNÁ.**

...

2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako <užijete> <použijete> <názov lieku>

NEUŽÍVAJTE <názov lieku>

- ▶ ak vám nedávno bola podaná alebo v súčasnosti je podávaná alebo je plánovaná (do 4 týždňov) chemoterapia na liečbu rakoviny (napr. kapecitabín, 5-fluóruracil (5-FU), tegafur atď.) (pozri červený rámček a časť "Iné lieky a <názov lieku>")
- ▶ ak máte plesňovú infekciu a nedávno ste podstúpili alebo v súčasnosti podstupujete liečbu plesňovej infekcie flucytozínom (pozri červený rámček a časť "Iné lieky a <názov lieku>")
- ▶ ak ste alergický (precitlivený) na liečivo brivudín
- ▶ ak ste alergický (precitlivený) na ktorúkoľvek z ďalších zložiek tohto lieku (uvedených v časti 6)
- ▶ ak ste tehotná alebo dojčíte
- ▶ ak máte menej ako 18 rokov.

Obzvlášť neužívajte-NESMIETE ["NESMIETE" podčiarknuť] užívať <názov lieku>:

- ▶ **ak sú vám nedávno bola podaná alebo v súčasnosti je podávaná alebo je plánovaná (do 4 týždňov) lieky chemoterapia na liečbu rakoviny (chemoterapia), (predovšetkým ak ste liečení: • 5-fluóruracilom (taktiež nazývaným 5-FU, liečivom, ktoré patrí do skupiny nazývanej 5-fluórpyrimidíny kapecitabín, 5-fluóruracil (5-FU) alebo iné fluórpyrimidíny) ústne, injekčne alebo miestne vo forme krémov, masť, očných kvapiek alebo iných liekových foriem • krémami, masťami, očnými kvapkami alebo inými liekovými formami na vonkajšie použitie), ktoré obsahujú 5-fluóruracil • liečivami, ktoré**
- ▶ **ak máte plesňovú infekciu a nedávno ste podstúpili alebo v súčasnosti podstupujete liečbu plesňovej infekcie flucytozínom**
- ▶ **ak ste nedávno užívali alebo v súčasnosti sa v tele menia na 5-fluóruracil, ako sú:**
 - kapecitabín
 - floxuridín
 - tegafur

• ~~inými liečivami, ktoré patria do skupiny 5-fluóropyrimidínov užívate alebo plánujete užívať (do 4 týždňov) lieky na liečbu bradavíc, ktoré obsahujú liečivo zo skupiny fluóropyrimidínov (5-fluóruracil a iné)~~

• ~~kombináciami ktorýchkoľvek z vyššie uvedených liečiv~~

► ak je váš imunitný systém (t. j. obranyschopnosť organizmu ~~bojovať~~ proti infekciám) závažne poškodený; napr. ak ste nedávno boli liečený alebo v súčasnosti ste liečený:

- liekmi na liečbu rakoviny (chemoterapia) alebo
- imunosupresívnymi liekmi (t. j. liekmi, ktoré potláčajú alebo znižujú funkciu vášho imunitného systému)

► ~~ak ste liečený na závažnú plesňovú infekciu liekmi, ktoré obsahujú flucytozín~~

► ~~ak používate lieky na liečbu bradavíc, ktoré obsahujú liečivo zo skupiny 5-fluóropyrimidínov.~~



► Najmä:

• NESMIETE užívať <názov lieku> v rovnakom čase ako liečbu fluóropyrimidínmi (napr. kapecitabín, 5-FU, tegafur, flucytozín) (vrátane obdobia prestávky medzi liečbou, keď neužívate žiadne tablety s obsahom kapecitabínu alebo nedostávate infúzie 5-FU alebo iné formy fluóropyrimidínu, alebo ak ste nedávno dostali takéto lieky)

• Ak ste užívali <názov lieku> musíte počkať najmenej 4 týždne po ukončení užívania <názov lieku> pred začatím užívania kapecitabínu alebo 5-FU alebo iných fluóropyrimidínov. Pozri tiež časť „NEUŽÍVAJTE <názov lieku>:“

Upozornenia a opatrenia

~~Predtým, ako začnete užívať~~ Neužívajte <názov lieku>, a obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnik:

Neužívajte <názov lieku> spolu s liekmi obsahujúcimi 5-FU. • ak vám nedávno bola podaná alebo v súčasnosti je podávaná alebo je plánovaná (do 4 týždňov) chemoterapia na liečbu rakoviny (ústne, injekčne alebo miestne vo forme krémov, masť, očných kvapiek alebo iných inými 5-fluóropyrimidínmi liekových foriem na vonkajšie použitie)

• ak máte plesňovú infekciu a nedávno ste podstúpili alebo v súčasnosti podstupujete liečbu plesňovej infekcie flucytozínom (pozri časti Neužívajte „NEUŽÍVAJTE [“NEUŽÍVAJTE” podčiarknuť] <názov lieku>“, červený rámček a “Iné lieky a <názov lieku>”).

Neužívajte <názov lieku>, ak sa vám už plne vyvinuli **kožné vyrážky** (začiatok chrasty). Ak si nie ste istý, opýtajte sa svojho lekára.

Ak máte **dlhodobé ochorenie pečene** (napr. chronická hepatitída), poraďte sa so svojím lekárom predtým, ako začnete užívať <názov lieku>.

Neužívajte <názov lieku> viac ako 7 dní, pretože predĺžená liečba nad odporúčanú dobu 7 dní zvyšuje riziko vzniku hepatitídy (zápalu pečene) (pozri tiež časť 4).

Deti a dospelí

<Názov lieku> nie je určený pre deti a dospelých. Nepodávajte <názov lieku> deťom a dospelým vo veku 0 až 18 rokov, pretože bezpečnosť a účinnosť v tejto vekovej skupine neboli doteraz stanovené.

Iné lieky a <názov lieku>

Ak teraz užívate alebo ste v poslednom čase užívali, či práve budete užívať ďalšie lieky, vrátane liekov, ktorých výdaj nie je viazaný na lekársky predpis, povedzte to svojmu lekárovi alebo lekárnikovi pred začatím liečby <názov lieku>. Je to veľmi dôležité, pretože <názov lieku> môže zosilniť toxický účinok iných liekov.

PROSÍM, VENUJTE POZORNOSŤ:

Osobitné upozornenie pre pacientov, ktorý dostávajú liečbu liekmi obsahujúcimi 5-fluóruracil alebo inými 5-fluórpyrimidínmi **s chemoterapiou na liečbu rakoviny alebo plesňovou infekciou** (pozri tiež červený rámček vyššie):

~~Nesmiete~~ užívať <Názov lieku> **nesmú užívať pacienti**, ktorým bola nedávno podaná alebo v súčasnosti je podávaná alebo je plánovaná (do 4 týždňov) chemoterapia na liečbu rakoviny, ~~ak dostávate protinádorovú chemoterapiu akýmkoľvek liekom, ktorý obsahuje jedno z nasledujúcich liečiv,~~ keďže škodlivé **škodlivé** účinky týchto liekov (fluórpyrimidínov) môžu byť výrazne zvýšené a **môžu byť i život ohrožujúce smrteľné**.

- ▶ 5-fluóruracil (5-FU), vrátane liekových foriem, ktoré sa používajú miestne
- ▶ kapecitabín
- ▶ floxuridín
- ▶ tegafur
- ▶ iné 5-fluórpyrimidíny
- ▶ kombinácie ktorýchkoľvek z vyššie uvedených liekov s inými liečivami.

~~Neužívajte~~ <Názov lieku> **sa nesmie užívať** spolu s liekmi, ktoré obsahujú liečivo flucytozín, používaný na liečbu plesňových infekcií.

Neužívajte <názov lieku> a ihneď kontaktujte svojho lekára, ak:

- ▶ ste nedávno boli liečený alebo v súčasnosti ste liečený alebo budete liečený ktorýmkoľvek z vyššie uvedených liekov
- ▶ ste nedávno podstúpili alebo v súčasnosti podstupujete liečbu plesňovej infekcie flucytozínom
- ▶ ~~budete liečený ktorýmkoľvek z vyššie uvedených liekov v priebehu 4 týždňoch po ukončení liečby <názov lieku>~~

Ak ste náhodne užili <názov lieku> a jeden z vyššie uvedených liekov:

- ▶ prestaňte užívať obidva lieky
- ▶ ihneď vyhľadajte lekára-

~~Možno budete musieť ísť na ošetrovanie~~ ▶ **choďte do nemocnice na okamžité ošetrovanie** (chráňte sa pred systémovými infekciami a nedostatkom tekutín).

Medzi prejavy a príznaky toxicity 5-fluóruracilu (a iných fluórpyrimidínov) v dôsledku vyššie uvedených interakcií (vzájomné pôsobenie) patrí:

► nevoľnosť; hnačka; zápal ústnej dutiny a/alebo sliznice ústnej dutiny; únava, zvýšená citlivosť na infekcie, vyčerpanosť (zníženie počtu bielych krviniek a útlm funkcie kostnej drene); ploché červené vyrážky po celom tele, s kožou bolestivou na dotyk, po ktorých nasleduje tvorba veľkých pľuzgierov vedúcich k odlupovaniu kože na rozsiahlych miestach (toxická epidermálna nekrolýza) (pozri tiež časť 4).

Postmarketingová skúsenosť (skúsenosť po uvedení lieku na trh) naznačuje možnú interakciu brivudínu s dopaminergnými liekmi proti Parkinsonovej chorobe, ktoré môžu podporiť začiatok chorey (abnormálne, mimovoľné záškľby, najmä rúk, nôh a tváre).

...

Označenie vonkajšieho obalu

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ

Predná strana:

 **UPOZORNENIE: INTERAKCIA medzi <názov lieku> a niektorými liekmi proti rakovine alebo liekmi proti plesňovým infekciám je POTENCIÁLNE SMRTEĽNÁ. ~~Liek~~<Názov lieku> NESMÚ POUŽÍVAŤ** ["NESMÚ UŽÍVAŤ" podčiarknuť] pacienti, ktorým bola nedávno podaná alebo v súčasnosti je podávaná alebo je plánovaná (do 4 týždňov) chemoterapia na liečbu rakoviny, s protinádorovou chemoterapiou. <Názov lieku> NESMÚ POUŽÍVAŤ ["NESMÚ POUŽÍVAŤ" podčiarknuť"] pacienti, ktorý nedávno podstúpili alebo v súčasnosti podstupujú liečbu plesňovej infekcie flucytozínom.

Prečítajte si informácie na zadnej strane.

Zadná strana:

 **UPOZORNENIE: INTERAKCIA medzi <názov lieku> a niektorými liekmi proti rakovine alebo liekmi proti plesňovým infekciám je POTENCIÁLNE SMRTEĽNÁ. <Názov lieku> NESMIETE UŽÍVAŤ** ["NESMIETE UŽÍVAŤ" podčiarknuť] ak vám nedávno bola podaná alebo v súčasnosti je podávaná dostávate alebo je plánovaná (do 4 týždňov) chemoterapia nádorového ochorenia protinádorovú chemoterapiu. NESMIETE UŽÍVAŤ ["NESMIETE UŽÍVAŤ" podčiarknuť] <názov lieku>, ak ste nedávno podstúpili alebo v súčasnosti podstupujete liečbu plesňovej infekcie flucytozínom.

Pozorne si prečítajte ~~si~~ osobitné upozornenia časť v časti "Čo potrebujete vedieť predtým, ako užijete <názov lieku> a informujte svojho lekára.

...

15. POKYNY NA POUŽITIE

~~Vypíňa sa na národnej úrovni~~

Tu otvorte

...

Karta pre pacienta

VYTIAHNUŤ

<Názov lieku> (brivudín) Karta pre pacienta

Túto kartu nosite vždy so sebou po dobu 4 týždňov po ukončení liečby

Táto karta obsahuje dôležité informácie o bezpečnosti, ktoré by ste mali vedieť predtým, ako začnete užívať <názov lieku> a/alebo počas liečby <názov lieku>.

Ukážte túto kartu každému lekárovi, ktorého navštívite, a lekárnikovi predtým, ako vám budú vydané akékoľvek iné lieky.



PROSÍM, VENUJTE POZORNOSŤ: INTERAKCIA medzi <názov lieku> (brivudín) a niektorými chemoterapeutickými liekmi (napr. kapecitabín, 5-fluóruracil, tegafur atď.) alebo liekmi proti plesňovým infekciám obsahujúcimi flucytozín je POTENCIÁLNE SMRTEĽNÁ.

<Názov lieku> SA NESMIE POUŽÍVAŤ u pacientov, ktorým bola nedávno podaná alebo je v súčasnosti podávaná alebo je plánovaná (do 4 týždňov) chemoterapia nádorového ochorenia (napr. kapecitabín, 5-fluóruracil, tegafur atď.) alebo u pacientov s plesňovou infekciou, ak nedávno podstúpili alebo v súčasnosti podstupujú liečbu plesňovej infekcie flucytozínom.

Pred liečbou <názov lieku>

Pred použitím <názov lieku> sa poraďte so svojím lekárom, ak:

- vám bola nedávno podaná alebo je v súčasnosti podávaná alebo je plánovaná (do 4 týždňov) chemoterapia nádorového ochorenia (najmä kapecitabín, 5-fluóruracil (5-FU) alebo iné fluóropyrimidíny)
- máte plesňovú infekciu a nedávno ste podstúpili alebo v súčasnosti podstupujete liečbu plesňovej infekcie flucytozínom
- ste nedávno užívali alebo v súčasnosti užívate alebo plánujete užívať lieky na liečbu bradavíc, ktoré obsahujú liečivo so skupiny

Počas liečby a po liečbe <názov lieku> (brivudín)

• Informujte svojho lekára, že užívate alebo ste počas posledných štyroch týždňov užívali brivudín v prípade, ak potrebujete podstúpiť chemoterapiu (ústne, injekčne alebo miestne vo forme krémov, masť, očných kvapiek alebo iných liekových foriem na vonkajšie použitie) alebo liečbu plesňových infekcií flucytozínom.

• Kontaktujte svojho lekára, ak po začatí liečby <názov lieku> pociťujete závraty alebo nevoľnosť, ak ochoriete alebo spozorujete akékoľvek neočakávané príznaky.

Chodte do nemocnice na okamžité ošetrenie, ak máte nevoľnosť; hnačku; zápal ústnej dutiny a/alebo sliznice ústnej dutiny; únavu, zvýšenú citlivosť na infekcie, vyčerpanosť; ploché červené vyrážky po celom tele, s kožou bolestivou na dotyk, po ktorých nasleduje tvorba veľkých pľuzgierov vedúcich k odlupovaniu kože na rozsiahlych miestach.

Chráňte sa pred systémovými infekciami a nedostatkom tekutín.

Liečba brivudínom:

Začiatok.....

Koniec.....

Čakacia doba po užití <názov lieku>:

<Názov lieku>	1. týždeň	2. týždeň	3. týždeň	4. týždeň
Potenciálne smrteľná toxicita fluóropyrimidínov				

Viac informácií nájdete v písomnej informácii pre používateľa <názov lieku>.

Pri každej návšteve zdravotníckeho pracovníka sa uistite, že máte pri sebe zoznam všetkých ďalších liekov, ktoré užívate.

Meno pacienta.....

Meno lekára.....

Tel. č. lekára.....

fluórpyrimidínov (5-fluóruracil alebo iné)

• ak je váš imunitný systém (t. j. obranyschopnosť organizmu proti infekciám) závažne poškodený; napr. ak ste nedávno boli liečený alebo v súčasnosti ste liečený:
o liekmi na liečbu rakoviny (chemoterapia) alebo
o imunosupresívnymi liekmi (t. j. liekmi, ktoré potláčajú alebo znižujú funkciu vášho imunitného systému)

Hlásenie vedľajších účinkov

Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnú sestru. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v písomnej informácii pre používateľa. Vedľajšie účinky môžete hlásiť priamo na:

Štátny ústav pre kontrolu liečiv
Sekcia klinického skúšania liekov a
farmakovigilancie
Kvetná ul. 11
825 08 Bratislava 26
tel: **+ 421 2 507 01 206**
e-mail: neziaduce.ucinky@sukl.sk

Tlačivo na hlásenie nežiaduceho účinku je na webovej stránke www.sukl.sk v časti Bezpečnosť liekov/Hlásenie o nežiaducich účinkoch

Formulár na elektronické podávanie hlásení:
<https://portal.sukl.sk/eskadra/>

Tieto informácie môžete tiež nahlásiť spoločnosti Berlin-Chemie/A. Menarini Distribution Slovakia s.r.o., tel.: +421 2 544 30 730, +421 918 764 029, e-mail: slovakia@berlin-chemie.com

Podmienky vydania rozhodnutia (rozhodnutí) o registrácii pre národne registrované lieky:

Uplatňujú sa nasledovné podmienky podľa článku 21a Smernice 2001/83/ES:

Nadstavbové opatrenia na minimalizáciu rizika

Karta pre pacienta (súčasť balenia)

Karta pre pacienta musí obsahovať kľúčové informácie o potenciálne život ohrozujúcej interakcii s 5 FU a odporúčanie nosiť so sebou kartu pri každej návšteve u ktoréhokoľvek lekára (vrátane dermatológov) a ukázať ju lekárnikovi predtým, ako mu budú vydané akékoľvek iné lieky, a to najmenej počas 4 týždňov po ukončení liečby brivudínom.

DHPC (pozri priloženú dohodnutú anglickú verziu a komunikačný plán)

Kontrolný zoznam pre predpisujúceho lekára

Kontrolný zoznam pre predpisujúceho lekára musí obsahovať nasledovné kľúčové prvky:

Dôležité riziko: Potenciálne smrteľná toxicita fluórpyrimidínov (napr. 5-fluóruracilu, kapecitabínu, tegafuru, flucytosínu), ak sa podávali nedávno alebo súbežne s brivudínom alebo sa použili do 4 týždňov po ukončení liečby brivudínom.

Čakacia doba po podaní brivudínu:

I—Podanie brivudínu--I I—1. týždeň --I I—2. týždeň --I I—3. týždeň --I I—4. týždeň --I

I -----Potenciálne smrteľná toxicita fluórpyrimidínov -----I

Z vyššie uvedeného dôvodu vyplňte nasledujúci kontrolný zoznam, aby ste sa uistili, že váš pacient je vhodný na liečbu brivudínom:

Brivudín predpisujte, iba ak je odpoveď na všetky nasledujúce otázky „Nie“:

	Áno	Nie
Podstupuje pacient chemoterapiu alebo podstúpil nedávno chemoterapiu rakoviny?		
Je pacient v období prestávky medzi cyklami chemoterapie?		
Je naplánovaná liečba fluórpyrimidínmi?		
Bol pacient v poslednej dobe liečený antimykotickou liečbou flucytosínom?		
Bola pacientovi nedávno diagnostikovaná systémová mykóza a začatá liečba flucytosínom?		
Je pacient imunokompromitovaný?		

Súčasťou balenia je karta pre pacienta, ktorá obsahuje dôležité informácie pre pacienta a zdravotníckeho pracovníka o tejto potenciálne fatálnej interakcii. Upozorníte svojho pacienta, aby ju nosil so sebou na každú návštevu ku ktorémukoľvek lekárovi (vrátane dermatológov) a že ju má ukázať lekárnikovi predtým, ako mu budú vydané akéhokoľvek iné lieky, a to najmenej počas 4 týždňov po ukončení liečby brivudínom.

Karta pre pacienta a kontrolný zoznam sú v prípade potreby k dispozícii aj na webovej stránke www.sukl.sk v časti Bezpečnosť liekov/Edukačné materiály.

Povinnosť nahlásovania podozrení na nežiaduce účinky

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosov a rizík lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akéhokoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie súvisiace s používaním brivudínu na ŠÚKL:

Štátny ústav pre kontrolu liečiv

Sekcia klinického skúšania liekov a farmakovigilancie

Kvetná ul. 11

825 08 Bratislava 26

tel: + 421 2 507 01 206

e-mail: neziaduce.ucinky@sukl.sk

Tlačivo na hlásenie nežiaduceho účinku je na webovej stránke www.sukl.sk v časti Bezpečnosť liekov/Hlásenie o nežiaducich účinkoch

Formulár na elektronické podávanie hlásení: <https://portal.sukl.sk/eskadra/>

Kontaktné údaje spoločnosti

Podozrenie na nežiaduce účinky môžete taktiež nahlásiť aj držiteľovi rozhodnutia o registrácii lieku Zovudex 125 mg. Ak budete mať ďalšie otázky alebo potrebovať doplňujúce informácie, obráťte sa, prosím, na:

Spoločnosť	Názov lieku	E-mail	Telefón
Berlin-Chemie /A.Menarini Distribution Slovakia s.r.o.	Zovudex 125 mg	ichladekova@berlin-chemie.com kpoloni@berlin-chemie.com	+421 2 544 30 730 +421 918 764 029 +421 905 327 876

Príloha III

Časový harmonogram na vykonanie tohto stanoviska

Časový harmonogram na vykonanie tohto stanoviska

Prijatie stanoviska CMDh:	Zasadnutie CMDh v marci 2020
Zaslanie prekladov príloh k stanovisku príslušným vnútroštátnym orgánom:	10/05/2020
Vykonanie stanoviska členskými štátmi (predloženie žiadosti o zmenu držiteľom rozhodnutia o registrácii):	09/07/2020