

## **Priloga I**

**Znanstveni zaključki in podlaga za spremembo pogojev dovoljenja  
(dovoljenj) za promet z zdravilom**

## Znanstveni zaključki

Upoštevajoč poročilo Odbora za oceno tveganja na področju farmakovigilance (PRAC) o oceni rednih posodobljenih poročil o varnosti zdravila PSUR za brivudin, je Odbor za zdravila za uporabo v humani medicini (CHMP) sprejel naslednje znanstvene zaključke:

### **Pomembno ugotovljeno tveganje: uporaba 5-fluoropirimidinov in brivudina istočasno ali manj kot 4 tedne od zaključka zdravljenja z brivudinom**

Brivudin s svojim glavnim presnovkom bromoviniluracilom (BVU) ireverzibilno zavre dihidropirimidin-dehidrogenazo (DPD), encim, ki uravnava presnovo naravnih nukleozidov (npr. timidin) in pirimidinskih zdravil, kakršno je 5-FU. Zaradi zavrtja encima pride do čezmerne izpostavljenosti in večje toksičnosti fluoropirimidinov. To medsebojno delovanje med brivudinom in fluoropiramidini ima lahko za posledico smrt bolnika.

Kumulativno (do 5. julija 2019), je bilo odkritih 243 neželenih učinkov (od katerih je bilo 242 resnih) od 52 varnostnih poročil o posameznih primerih (ICSR – *Individual Case Safety Reports*) (od katerih je bilo 51 resnih)... Vzročna povezava med brivudinom in neželenimi učinki je bila ocenjena kot možna pri 173 poročilih o neželenih učinkih, verjetna pri 57 poročilih o neželenih učinkih, ni verjetna pri 3 poročilih o neželenih učinkih, gotova za eno poročilo o neželenih učinkih in za 8 poročil ni bilo dovolj podatkov, da bi jih lahko ocenili.

Kumulativno, do DLP (5. julij 2019), je bila stopnja poročanja resnih ICSR 0,88 ICSR na milijon DDD (51 ICSR/58,1 milijon DDD).

Spodnja tabela 16.4.2 prikazuje kakšen je trend stopnje poročanja zgoraj omenjenih primerov v določenem časovnem obdobju. V analizi je upoštevan datum prejema ICSR in datum pojava neželenega učinka zato, da se bolje prepozna trend pogostnosti poročanja ne glede na to, ali gre za zamudo pri poročanju imetniku dovoljenja za promet.

**Tabela 16.4.2. Stopnja poročanja (RR –*Reporting Rate*) v obdobjih (število primerov na 1.000.000 bolnikov)**

|                                 | Prvo<br>lansiranje<br>-<br>30 jun<br>2011 | 01 jul<br>2011 -<br>30 jun<br>2012 | 01 jul<br>2012 -<br>30 jun<br>2013 | 01 jul<br>2013 -<br>30 jun<br>2014 | 01 jul<br>2014 -<br>30 jun<br>2015 | 01 jul<br>2015 -<br>30 jun<br>2016 | 01 jul<br>2016 -<br>30 jun<br>2017 | 01 jul<br>2017 -<br>30 jun<br>2018 | 01 jul<br>2018 -<br>05 jul<br>2019 |
|---------------------------------|-------------------------------------------|------------------------------------|------------------------------------|------------------------------------|------------------------------------|------------------------------------|------------------------------------|------------------------------------|------------------------------------|
| RR glede na<br>datum prejema    | 5,94                                      | 7,57                               | 13,58                              | 0,00                               | 1,73                               | 3,31                               | 1,59                               | 13,44                              | 10,32                              |
| RR glede na<br>datum nastopa NU | 6,51                                      | 9,46                               | 9,70                               | 0,00                               | 5,18                               | 4,97                               | 6,36                               | <b>8,96</b>                        | 4,42                               |

V obdobju od prvega lansiranja zdravila na trg do 30. junija je bilo zbranih 6 primerov na milijon bolnikov. Če ločeno analiziramo osem let PSUR obdobj, lahko opazimo, da je bila v prvih dveh letih opažena RR višja kot v predhodnem časovnem obdobju. Med avgustom in oktobrom 2012 je bil poslan DHPC, za tem je bil opažen takojšnji padec RR. **V naslednjih letih je bil opažen dvig RR, ki se je vrnil na raven, približno enako izhodiščni vrednosti, če ga analiziramo glede na datum ob nastopu NU...**

Kljub temu, da incidenca ostaja nizka, je število primerov zopet narastlo v letu 2017/2018. Ker so ti primeri potencialno resni in pogosto smrtni, so potrebni dodatni ukrepi za zmanjševanje tveganja, tako da se izboljšajo informacije o predpisanem zdravilu in osveščenost bolnikov, predvsem glede uporabe brivudina v obdobjih med zdravljenjem s 5-FU: kot dodaten ukrep za zmanjševanje tveganja se predlaga posodobitev informacij o zdravilu in uvedba opozorilne kartice za bolnika ter kontrolni seznam za predpisovanje zdravila. Poleg tega bo potrebno poslati DHPC, s katerim se ustrezno obvesti predpisovalce zdravil.

Skupina CMDh se strinja z znanstvenimi zaključki odbora PRAC.

### **Podlaga za spremembo pogojev dovoljenja (dovoljenj) za promet z zdravilom**

Na podlagi znanstvenih zaključkov za brivudin skupina CMDh meni, da je razmerje med koristjo in tveganjem zdravila, ki vsebuje brivudin nespremenjeno ob upoštevanju predlaganih sprememb v informacijah o zdravilu in pogojev dovoljenja (dovoljenj) za promet z zdravilom.

Skupina CMDh je sprejela stališče, da je potrebna sprememba dovoljenja (dovoljenj) za promet z zdravili, ki so zajeta v to enotno oceno PSUR. Če so dovoljenja za promet v EU pridobila tudi druga zdravila, ki vsebujejo brivudin, ali če bodo taka zdravila v prihodnje predmet postopkov za pridobitev dovoljenja za promet v EU, skupina CMDh priporoča, da zadevne države članice in predlagatelji/imetniki dovoljenja za promet s temi zdravili ustrezno upoštevajo to stališče.

## **Priloga II**

**Spremembe informacij o zdravilu za zdravila, ki so pridobila dovoljenje(-a)  
za promet po nacionalnem postopku**

Spremembe, ki jih je treba vključiti v ustrezna poglavja informacij o zdravilu (novo in trenutno podčrtano besedilo je podčrtano, krepko besedilo je označeno **krepko**, besedilo v okvirčku je v okvirčku, podčrtano besedilo je opisano v nadaljevanju z obrazložitvijo v [kvadratnem oklepaju], ki se izbriše po tem, ko besedilo podčrtamo, rdeča pisava je v **rdeči pisavi**, izbrisano besedilo je ~~prečrtano~~):

## **Povzetek glavnih značilnosti zdravila**

### **4.3 Kontraindikacije**

Onkološki bolniki, ki prejemajo kemoterapijo s fluoropirimidini [celoten naslov je potrebno podčrtati]

~~Zdravila <Ime zdravila> ne smete uporabljati v primeru preobčutljivosti na zdravilno učinkovino ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.~~

Onkološki bolniki, ki dobivajo kemoterapijo

~~Uporaba zdravila <Ime zdravila> Brivudin je kontraindiciran pri bolnikih, ki so pred kratkim prejeli, trenutno prejemajo dobivajo ali je zanje predvideno, da bodo (v roku 4 tednov) prejeli kemoterapijo za zdravljenje raka, zlasti če prejemajo z zdravili, ki vsebujejo zdravil 5-fluorouracil (5-FU), vključno z njegovimi pripravki za zunanjo uporabo, njegovimi predzdravili (npr. kapecitabinom, ~~feksuridinom~~, tegafurjem) in ali kombiniranimi zdravili, ki vsebujejo te ~~zdravilne~~ učinkovine ali druge 5-fluoropirimidine (glejte tudi poglavja 4.3 Imunsko oslabei bolniki, 4.4, 4.5 in 4.58).~~

~~Bolniki, ki prejemajo Protiglivične terapije s flucitozinom~~ [celoten naslov je potrebno podčrtati]

~~Uporaba zdravila <Ime zdravila> Brivudin je kontraindicirana pri bolnikih, ki so pred kratkim prejeli ali trenutno prejemajo protiglivično terapijo s flucitozionom, saj je flucitozin predzdravilo 5-fluorouracila (5-FU) (glejte tudi poglavja 4.4, 4.5 in 4.8).~~

**Medsebojno delovanje med brivudinom in fluoropirimidini (npr. kapecatibin, 5-FU, itd.) je lahko smrtno nevarno (glejte poglavja 4.4, 4.5 in 4.8).**

Imunsko oslabei bolniki

~~Uporaba zdravila <Ime zdravila> Brivudin je kontraindicirana pri imunsko oslabilih bolnikih, npr. bolnikih, ki so pred kratkim prejeli ali trenutno prejemajo dobivajo kemoterapijo za zdravljenje raka, ali bolnikih, ki prejemajo imunosupresivno terapijo.~~

Pediatrična populacija

Varnost in učinkovitost ~~zdravila <Ime zdravila>~~ brivudina pri otrocih in mladostnikih nista bili dokazani, zato njegova uporaba v tej skupini bolnikov ni indicirana.

Preobčutljivost [potrebno podčrtati]

Brivudina se ne sme uporabljati v primeru preobčutljivosti na učinkovino ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.

## Nosečnost in dojenje

◀Ime zdravila▶ Brivudin je kontraindiciran med nosečnostjo in pri doječih materah (glejte tudi poglavje 4.6).

## **4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi**

**Brivudina ne smejo prejeti bolniki**, ki so pred kratkim prejeli, trenutno prejemajo ali je zanje predvideno, da bodo (v roku 4 tednov) prejeli kemoterapijo za zdravljenje raka z zdravili, ki vsebujejo 5-fluorouracil (5-FU), vključno z njegovimi pripravki za lokalno uporabo, njegovimi predzdravili (npr. kapecitabinom, tegafurjem) in kombiniranimi zdravili, ki vsebujejo te učinkovine ali druge fluoropirimidine (glejte tudi poglavja 4.3, 4.4 in 4.8).

Brivudina ne smejo prejeti bolniki, ki so pred kratkim prejeli ali trenutno prejemajo protiglivično terapijo s flucitozinom (predzdravilom 5-fluorouracila).

**Medsebojno delovanje med brivudinom in fluoropirimidini (npr. kapecatibin, 5-FU, tegafur, flucitozin, itd.) je lahko smrtno nevarno. Zaradi medsebojnega delovanja so poročali o smrtnih primerih.** Zdravila Premovir in 5-fluorouracila ne smete uporabljati hkrati. To velja tudi za pripravke za zunanjo uporabo 5-fluorouracila, njegova predzdravila (npr. kapecitabin, floksuridin, tegafur) in za kombinirana zdravila, ki vsebujejo te zdravilne učinkovine ali druge 5-fluoropirimidine (npr. flucitozin). **Od zaključka zdravljenja z uporabo brivudinom zdravila Premovir do začetka zdravljenja s 5-fluoropirimidinskimi zdravili (npr. kapecatibin, 5-FU, tegafur, flucitozin, itd.) morajo miniti vsaj 4 tedni (glejte poglavja 4.3, 4.5 in 4.8).**

V primeru nenamerne uporabe brivudina pri bolnikih, ki so pred kratkim prejeli ali trenutno prejemajo fluoropirimidine, je potrebno prekiniti uporabo vseh zdravil in začeti z učinkovitimi ukrepi za zmanjšanje toksičnosti fluoropirimidinskih zdravil: takojšnja hospitalizacija in vsi ukrepi za preprečitev sistemskih okužb in dehidracije. Čim prej je potrebno kontaktirati center za zastrupitev (če je na voljo), da se določi ustrezne ukrepe proti fluoropirimidinski toksičnosti (glejte poglavja 4.3, 4.5 in 4.8). Zaradi varnosti morate bolnikom, ki so pred kratkim dobivali ▶Ime zdravila▶, pred začetkom kakršnegakoli zdravljenja s 5-fluoropirimidinskimi zdravili kontrolirati aktivnost encima DPD (glejte tudi poglavje 4.5 in 4.8).

Zdravila PremovirBrivudina ne smete uporabljati, če so kožne spremembe že povsem razvite.

Zdravilo PremovirBrivudin morate previdno uporabljati pri bolnikih s kronično boleznijo jeter, kakršna je hepatitis. Podatki iz obdobja po trženju kažejo, da podaljšanje zdravljenja nad 7 dni, ki je priporočeno trajanje zdravljenja, poveča tveganje za razvoj hepatitisa (glejte tudi poglavje 4.8).

Zdravilo kot pomožno snov vsebuje laktozo. Bolniki z redko dedno intoleranco za galaktozo, laponsko obliko zmanjšane aktivnosti laktaze ali malabsorpcijo glukoze/galaktoze zato ne smejo jemati tega zdravila.

## **4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij**

Kontraindicirana je sočasna uporaba s 5-fluorouracilom (vključno z njegovimi pripravki za zunanjo uporabo). Opisano je bilo klinično pomembno medsebojno delovanje (potencialno s smrtnim izidom) med brivudinom in predzdravili, fluoropirimidini (npr. kapecitabinom, 5-FU, tegafurjem, ali drugimi 5-fluoropirimidini, npr. flucitozinom, itd.) (glejte tudi poglavja 4.3, 4.4 in 4.8). To medsebojno delovanje, ki poveča toksičnost fluoropirimidinov, je lahko smrtno nevarno.

Brivudin s svojim glavnim presnovkom bromoviniluracilom (BVU) ireverzibilno zavre dihidropirimidin-dehidrogenazo (DPD), encim, ki uravnava presnovo naravnih nukleozidov (npr. timidina) in pirimidinskih zdravil (fluoropirimidinov), ~~kakršno je kakršna sta kapecitabin ali 5-fluorouracil (5-FU).~~ Zaradi zavrtja encima pride do čezmerne izpostavljenosti in večje toksičnosti ~~fluoropirimidinov~~5-FU.

Klinični izsledki kažejo, da se pri zdravih odraslih, ki dobijo terapevtski cikel brivudina ~~zdravila Premovir~~ (125 mg enkrat na dan 7 dni), aktivnost encima DPD funkcijsko popolnoma obnovi po 18 dneh od zadnjega odmerka.

**Brivudina ne smejo prejeti bolniki, ki so pred kratkim prejeli, trenutno prejemajo ali bodo (v 4 roku tednov) prejeli kemoterapijo za zdravljenje raka z zdravili, ki vsebujejo 5-fluorouracil, vključno z njegovimi pripravki za lokalno uporabo, njegovimi predzdravili (npr. kapecitabinom, tegafurjem) in kombiniranimi zdravili, ki vsebujejo te učinkovine ali druge fluoropirimidine (glejte tudi poglavja 4.3, 4.4 in 4.8)**

Brivudina ne smejo prejemati bolniki, ki so pred kratkim prejeli ali prejemajo protiglivično terapijo s flucitozinom (predzdravilo 5-fluorouracila).

~~Zdravila Premovir~~ Od zaključka uporabe brivudina do začetka zdravljenja s in 5-fluorouracila, drugih 5-fluoropirimidinov, npr. kapecitabinom ali drugimi fluoropirimidini, fleksuridina in tegafurja (ali kombiniranih zdravil, ki vsebujejo te zdravilne učinkovine) ali vključno s flucitozina flucitozinom, ne smete uporabljati hkrati; do začetka zdravljenja s 5-fluoropirimidinskimi zdravili morajo miniti vsaj 4 tedni. Zaradi varnosti morate pri bolnikih, ki so pred kratkim dobivali zdravilo Premovir ~~Ime zdravila>~~ , pred začetkom kakršnegakoli zdravljenja s 5-fluoropirimidinskimi zdravili kontrolirati aktivnost encima DPD.

V primeru ~~naključne nenamerne uporabe~~ **5-FU oz. sorodnih zdravil pri bolnikih, ki dobivajo zdravilo Premovir** ~~Ime zdravila>~~ **, brivudina pri bolnikih, ki so pred kratkim prejeli ali trenutno prejemajo fluoropirimidine, morate uporabo vseh obeh zdravil prekiniti in uporabiti odločne začetki z učinkovitimi ukrepi za zmanjšanje toksičnosti 5-FU fluoropirimidinskih zdravil: Priporočljiva je takojšnja hospitalizacija in uporabiti je treba vse ukrepe** ~~za preprečitev sistemskih okužb in dehidracije. Čimprej je potrebno kontaktirati center za zastrupitev (če je na voljo), da se določi ustrezne ukrepe proti fluoropirimidinski toksičnosti (glejte poglavja 4.3, 4.4 in 4.8). Med znaki toksičnosti fluoropirimidinskih zdravil 5-FU so navzea, bruhanje, driska, in, v hudih primerih, stomatitis, mukozitis, toksična epidermalna nekroliza, nevtropenija in depresija kostnega mozga.~~

...

#### **4.8 Neželeni učinki**

...

Opis ~~določenih~~ izbranih neželenih učinkov

**Brivudin lahko medsebojno deluje s kemoterapevtskimi učinkovinami iz 5-skupine fluoropirimidinov fluoropirimidinskega razreda. To medsebojno delovanje, ki poveča toksičnost fluoropirimidinov, je lahko smrtno nevarno (glejte tudi poglavja 4.3, 4.4 in 4.5).**

Med znaki **toksičnosti 5-FU fluoropirimidinskih zdravil** so navzea, bruhanje, driska, in v hudih primerih, stomatitis, mukozitis, toksična epidermalna nekroliza, nevtropenija in depresija kostnega mozga (glejte tudi poglavja 4.3, 4.4 in 4.5).

## Navodilo za uporabo

### <Ime zdravila>

brivudin

**NE JEMLJITE zdravila <Ime zdravila> (BRIVUDIN),** ČE STE pred kratkim prejeli, trenutno prejemate ali boste (v roku 4 tednov) prejeli določeno kemoterapijo za zdravljenje raka. NE JEMLJITE zdravila <Ime zdravila>, ČE IMATE GLIVIČNO OKUŽBO in ste pred kratkim prejeli ali trenutno prejemate protiglivično terapijo s flucitozinom (glejte poglavje 2, vključno z rdečim okvirjem).

**MEDSEBOJNO DELOVANJE** med zdravilom <Ime zdravila> in določenimi zdravili za zdravljenje raka ali flucitozinom je **LAHKO SMRTNO NEVARNO.**

...

## 2. Kaj morate vedeti, preden boste vzeli zdravilo

### **Ne JEMLJITE zdravila <Ime zdravila>**

► če ste pred kratkim prejeli, trenutno prejemate ali boste (v roku 4 tednov) prejeli določeno kemoterapijo za zdravljenje raka (npr. kapecitabin, 5-fluorouracil (5-FU), tegafur, itd.) (glejte rdeči okvir in poglavje »Druga zdravila in zdravilo <Ime zdravila>«)

► če imate glivično okužbo in ste pred kratkim prejeli ali trenutno prejemate protiglivično terapijo s flucitozinom (glejte rdeči okvir in poglavje »Druga zdravila in zdravilo <Ime zdravila>«)

- če ste alergični na zdravilno učinkovino
- če ste alergični na katero koli sestavino tega zdravila (navedeno v poglavju 6)
- če ste noseči ali dojite
- če ste mlajši od 18 let.

**Še zlasti Zdravila <Ime zdravila> NE JEMLJITE SMETE JEMATI [“NE” je potrebno podčrtati]:**

**► če dobivate ste pred kratkim prejeli , trenutno prejemate ali boste (v roku 4 tednov) prejeli določeno zdravila kemoterapije za zdravljenje raka (kemoterapijo), (zlasti če prejemate: kapecitabin, floksuridin, tegafur, 5-fluorouracil (imenovan tudi 5-FU), zdravilno učinkovino iz skupine 5-fluoropirimidinov) ali katero koli drugo zdravilno učinkovino iz skupine 5-fluoropirimidinov, bodisi skozi usta, z injekcijo ali lokalno v obliki kreme, mazila, kapljic za oko ali kakršne koli druge oblike za zunanjo uporabo, ki vsebujejo 5-fluorouracil**

**zdravilne učinkovine, ki se v telesu spremenijo v 5-fluorouracil, na primer:**

**—kapecitabin**

**—floksuridin**

**—tegafur**

**—katero koli drugo zdravilno učinkovino iz skupine 5-fluoropirimidinov**

**♦ kombinacije kareih koli omenjenih zdravilnih učinkovin**

**► če imate glivično okužbo in ste pred kratkim prejeli ali trenutno prejemate protiglivično zdravilo, ki vsebuje flucitozin**

► če ste pred kratkim uporabljali, trenutno uporabljate ali boste (v roku 4 tednov) uporabili zdravilo proti bradavicam, ki vsebuje katero od učinkovin iz skupine fluoropirimidinov (5-fluorouracil ali druge)

► če imate močno ~~okvarjen~~ oslabljen imunski sistem (tj. sistem, ki ~~tebe~~ brani telo pred okužbami), npr. če ~~dobivate~~ ste pred kratkim prejeli ali trenutno prejemate:

- zdravila proti raku (kemoterapijo) ali
- imunosupresivna zdravila (t.j. zdravila, ki zavirajo ali zmanjšujejo delovanje imunskega sistema)

► ~~če zaradi glivične okužbe dobivate zdravilo, ki vsebuje flucitozin~~

► ~~če uporabljate kakšno zdravilo proti bradavicam, ki kot zdravilno učinkovino vsebuje katero od snovi iz skupine 5-fluoropirimidinov~~



► Še zlasti:

• NE smete jemati zdravila <Ime zdravila> sočasno s fluoropirimidini (npr. kapecitabinom, 5-FU, tegafurjem, flucitozinom) (isto velja tudi med premori med cikli zdravljenja, ko ne jemljete tablet s kapecitabinom ali ne prejemate infuzije 5-FU ali fluoropirimidinov v drugi obliki, ali če ste pred kratkim prejeli takšna zdravila)

• Po končanem zdravljenju z zdravilom <Ime zdravila> morate počakati vsaj 4 tedne, preden začnete jemati kapecitabin ali prejemati 5-FU ali druge fluoropirimidine. Glejte tudi poglavje "Ne jemljite zdravila <Ime zdravila>".

## Opozorila in previdnostni ukrepi

**Ne jemljite zdravila <Ime zdravila> in obvestite zdravnika ali farmacevta:** skupaj z zdravili, ki vsebujejo 5-FU ali druge 5-fluoropirimidine (glejte poglavje "Ne jemljite zdravila <Ime zdravila> " in "Druga zdravila in zdravilo <Ime zdravila> ").

• če ste pred kratkim prejeli, trenutno prejemate ali boste (v roku 4 tednov) prejeli kemoterapijo za zdravljenje raka (skozi usta, z injekcijo ali lokalno v obliki kreme, mazila, kapljic za oči ali katere koli druge oblike za zunanjo uporabo)

• če imate glivično okužbo in ste pred kratkim prejeli ali trenutno prejemate protiglivično zdravilo s flucitozinom (glejte poglavje "NE [NE je potrebno podčrtati] jemljite zdravila <Ime zdravila> ", rdeči okvir, in poglavje "Druga zdravila in zdravilo <Ime zdravila> ").

Ne jemljite zdravila <Ime zdravila> ~~Premovir~~, če se je **izpuščaj na koži** že povsem razvil (tako da že začenjajo nastajati kraste). Če ste negotovi, se posvetujte z zdravnikom.

Če imate kakšno **kronično bolezen jeter** (npr. kronični hepatitis), se posvetujte z zdravnikom, preden začnete jemati zdravilo <Ime zdravila> ~~Premovir~~.

Zdravila <Ime zdravila> ~~Premovir~~ ne smete jemati več kot 7 dni, saj daljši čas zdravljenja kot priporočen 7 dnevni, poveča tveganje za nastanek ~~nastanka~~ hepatitisa (glejte tudi poglavje 4).

## Otroci in mladostniki

Zdravila <Ime zdravila> Premovir ne dajajte otrokom in mladostnikom starim od 0 do 18 let, saj varnost in učinkovitost zdravila še nista bili dokazani.

## Druga zdravila in zdravilo <Ime zdravila> Premovir

Preden začnete z zdravljenjem z zdravilom <Ime zdravila>, o~~g~~obvestite zdravnika ali farmacevta, če jemljete, ste pred kratkim jemali ali pa boste morda začeli jemati katero koli drugo zdravilo, tudi če ste ga dobili brez recepta. To je zelo pomembno, saj lahko zdravilo <Ime zdravila> lahko okrepi toksičen učinek drugih zdravil.

### OPOMBA:

**Posebno opozorilo za bolnike na kemoterapiji za zdravljenje raka ali bolnike z glivično okužbo ki dobivajo zdravila s 5-fluorouracilom ali drugimi 5-fluoropirimidini** (glejte tudi rdeči okvir zgoraj):

Zdravila <Ime zdravila> Premovir **ne smete se ne sme uporabljati pri bolnikih**, ki so pred kratkim prejeli, trenutno prejemajo ali bodo (v roku 4 tednov) prejeli določeno kemoterapijo skupaj s takšnimi zdravili za proti za zdravljenje raka, ki vsebujejo katero od naslednjih učinkovin, ker se lahko škodljivi učinki teh zdravil (fluoropirimidinov) se lahko močno povečajo in **so lahko usodni**.

- ▶ 5-fluorouracil (5-FU), vključno s pripravki za zunanjo uporabo z oblikami zdravila za lokalno uporabo
- ▶ kapecitabin
- ▶ floksuridin
- ▶ tegafur
- ▶ druge 5-fluoropirimidine
- ▶ kombinacije katerih koli zgoraj navedenih snovi z drugimi zdravilnimi učinkovinami.

Zdravila <Ime zdravila> ~~ne smete jemati jemljete zdravila Premovir~~ skupaj z zdravili, ki vsebujejo zdravilno učinkovino flucitozin in se uporabljajo za zdravljenje glivičnih okužb.

Ne vzemite zdravila <Ime zdravila> Premovir in se takoj posvetujte z zdravnikom, če:

- ▶ ste pred kratkim prejeli, trenutno prejemate dobivate ali boste (v roku 4 tednov) prejeli katero od zgoraj naštetih zdravil
- ▶ če ste pred kratkim prejeli ali prejemate zdravila proti glivični okužbi, ki vsebujejo flucitozin.
- ▶ ~~boste katero od naštetih zdravil dobili v 4 tednih po koncu zdravljenja z zdravilom <Ime zdravila>~~

### Če pomotoma vzamete zdravilo <Ime zdravila> in katero od naštetih zdravil:

- ▶ neha~~j~~te jemati obe zdravili
- ▶ takoj se posvetujte z zdravnikom
- ▶ ~~Morda boste morali na zdravljenje~~ **nemudoma pojdite na zdravljenje v bolnišnico** (zaščitite se pred sistemskimi okužbami in dehidracijo).

Simptomi in znaki toksičnosti 5-fluorouracila (in drugih fluoropirimidinov) FU zaradi zgoraj opisanega medsebojnega delovanja opisana zgoraj vključujejo:

- občutek siljenja na bruhanje; driska; vnetje ust in/ali notranje sluznice ust; izčrpanost, povečano občutljivost za okužbe, utrujenost (zmanjšano število belih krvnih celic in depresija zavrtje kostnega mozga); splošeni rdeči izpuščaji po celem telesu in boleč občutek kože na dotik, čemur sledi nastanek izrazitih velikih mehurjev, ki se razširijo po površini luščeče kože kar vodi do obsežnih predelov kože, ki se lušči (toksična epidermalna nekroliza) (glejte tudi poglavje 4).

Izkušnje iz obdobja po trženju kažejo, da lahko medsebojno delovanje brivudina in dopaminergičnih antiparkinsonovih zdravil proti Parkinsonovi bolezni pospeši nastanek horee (neobičajni, neprostovoljni, plesu podobni gibi, predvsem rok, nog in obraza).

...

## Podatki na zunanji ovojnini

### 7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA

Sprednja stran:

 **OPOZORILO: MEDSEBOJNO DELOVANJE med zdravilom <Ime zdravila> in določenimi zdravili proti raku ali zdravili proti glivičnim okužbam je LAHKO SMRTNO NEVARNO. Zdravila <Ime zdravila> SE NE SME UPORABLJATI** ["NE SME UPORABLJATI" je potrebno podčrtati] **pri bolnikih**, ki so pred kratkim prejeli, trenutno prejemajo ali bodo (v roku 4 tednov) prejeli določeno kemoterapijo za zdravljenje raka ~~ki se za zdravljenje raka prejemajo, zdravila ne smejo uporabljati.~~ **<Ime zdravila> SE NE SME UPORABLJATI** ["NE SME UPORABLJATI" je potrebno podčrtati] **pri bolnikih**, ki so pred kratkim prejeli ali trenutno prejemajo zdravila proti glivični okužbi glivičnim okužbam, ki vsebujejo flucitozin.

**Preberite opozorilo na zadnji strani.**

Zadaj:

 **OPOZORILO: MEDSEBOJNO DELOVANJE med zdravilom <Ime zdravila> in določenimi zdravili proti raku ali zdravili proti glivičnim okužbam je LAHKO SMRTNO NEVARNO. Zdravila <Ime zdravila> NE SMETE UPORABLJATI** ["NE SMETE UPORABLJATI" je potrebno podčrtati] **Bolnikih**, če ste pred kratkim prejeli, trenutno prejemate ali boste (v roku 4 tednov) prejeli določeno kemoterapijo za zdravljenje raka ~~ki se za zdravljenje raka prejemajo, zdravila ne smejo uporabljati.~~ **Zdravila <Ime zdravila> NE SMETE UPORABLJATI** ["NE SMETE UPORABLJATI" je potrebno podčrtati], ~~pri bolnikih, ki se~~ če ste pred kratkim prejeli ali sedaj prejemate trenutno prejemate zdravila proti glivični okužbi glivičnim okužbam, ki vsebujejo flucitozin.

**Prosimo, pazljivo preberite posebna opozorila v poglavju »Kaj morate vedeti, preden boste vzeli zdravilo <Ime zdravila>« in opozorite svojega zdravnika.**

...

### 15. NAVODILA ZA UPORABO

Odprite tu

...

## **Opozorilna kartica za bolnika**

### **IZVLECITE**

<Ime zdravila> (brivudin)  
Opozorilna kartica za bolnika

### **To kartico vedno nosite s seboj, dokler ne minejo 4 tedni po končanem zdravljenju**

Ta kartica vsebuje pomembne podatke o varnosti, ki jih morate poznati, preden vzamete zdravilo <Ime zdravila> in/ali med zdravljenjem z zdravilom <Ime zdravila>.

Kartico pokažite vsem zdravnikom, ki jih obiščete, in farmacevtu, preden vam izda katera koli druga zdravila.



**OPOZORILO: MEDSEBOJNO DELOVANJE med zdravilom <Ime zdravila> in določenimi kemoterapevtiki (npr. kapecitabin, 5-fluorouracil, tegafur, itd.) ali zdravili proti glivični okužbi, ki vsebujejo flucitozin, je LAHKO SMRTNO NEVARNO.**

**Zdravila <Ime zdravila> SE NE SME UPORABLJATI pri bolnikih, če so pred kratkim prejeli ali trenutno prejemajo ali bodo (v roku 4 tednov) prejeli kemoterapijo za zdravljenje raka (npr. kapecitabin, 5-fluorouracil, tegafur, itd.) ali pri bolnikih z glivično okužbo, če so pred kratkim prejeli ali trenutno prejemajo zdravila proti glivični okužbi, ki vsebujejo flucitozin.**

### **Pred začetkom zdravljenja z zdravilom <Ime zdravila>**

Preden vzamete zdravilo, se posvetujte z zdravnikom:

- če ste pred kratkim prejeli, trenutno prejemate ali boste (v roku 4 tednov) prejeli kemoterapijo za zdravljenje raka (zlasti kapecitabin, 5-fluorouracil (5-FU) ali druge fluoropirimidine)
- če imate glivično okužbo in ste pred kratkim prejeli ali trenutno prejemate zdravila proti glivični okužbi, ki vsebujejo flucitozin
- če ste pred kratkim uporabljali ali trenutno uporabljate ali boste uporabili zdravilo proti bradavicam, ki vsebuje katero od učinkovin iz skupine fluoropirimidinov (5-fluorouracil ali

### **Med in po zdravljenju z zdravilom <Ime zdravila>**

• V primeru, da potrebujete kemoterapijo (skozi usta ali z injekcijo ali lokalno v obliki kreme, mazila, kapljic za oko ali kakršne koli druge oblike zdravil za zunanjo uporabo) ali protiglivično zdravljenje s flucitazinom, povejte svojemu zdravniku, da jemljete ali ste jemali brivudin v zadnjih štirih tednih.

• Pokličite svojega zdravnika, če ste omotični ali vam je slabo, zbolite ali imate kakršne koli nepričakovane simptome po začetku zdravljenja z zdravilom <Ime zdravila>.

Nemudoma pojdite na zdravljenje v bolnišnico, če vam je slabo; imate drisko; vnetje ust in/ali notranje sluznice ust; ste izčrpani, imate povečano občutljivost za okužbe, ste utrujeni; imate sploščene rdeče izpuščaje po celem telesu in boleč občutek kože na dotik, čemur sledi nastanek velikih mehurjev, kar vodi do obsežnih predelov kože, ki se lušči.

Zaščitite se pred sistemskimi okužbami in dehidracijo.

Zdravljenje z brivudinom:

Začetek.....

Konec.....

Obdobje čakanja po jemanju zdravila <Ime zdravila>:

| <Ime zdravila>                                          | Teden 1 | Teden 2 | Teden 3 | Teden 4 |
|---------------------------------------------------------|---------|---------|---------|---------|
| Potencialno smrtno nevarna toksičnost fluoropirimidinov |         |         |         |         |

Za dodatne informacije preberite Navodilo za uporabo zdravil <Ime zdravila>.

Poskrbite, da imate na vsakem obisku pri zdravstvenem delavcu s seboj seznam vseh drugih zdravil.

Ime bolnika.....

Ime zdravnika.....

druge)

Telefon zdravnika.....

• če imate močno oslavljen imunski sistem (tj. sistem, ki brani telo pred okužbami); npr. če ste pred kratkim prejeli ali trenutno prejimate:

o zdravila proti raku (kemoterapijo), ali

o imunosupresivna zdravila (tj. zdravila, ki zavirajo ali zmanjšujejo delovanje imunskega sistema)

**Pogoji dovoljenja (dovoljenj) za promet z zdravilom:****Uvedba naslednjih pogojev v skladu s členom 21a Direktive 2001/83/EK:****Dodatni ukrepi za zmanjševanje tveganja****Opozorilna kartica za bolnika (del označevanja)**

Opozorilna kartica za bolnika mora vsebovati ključne podatke o potencialno smrtno nevarnem medsebojnem delovanju s 5 FU in nasvete o tem, da bolnik kartico vedno vzame s seboj na vsak obisk katerega koli zdravnika (vključno z dermatologi) in jo pokaže farmacevtu pred izdajo katerega koli drugega zdravila, vsaj še 4 tedne po končanem zdravljenju z brivudinom.

**DHPC (glejte sprejeto angleško verzijo in načrt obveščanja)****Kontrolni seznam za predpisovanje zdravila**

Kontrolni seznam za predpisovanje zdravila mora vsebovati naslednje ključne elemente:

Pomembno tveganje: Potencialno smrtno nevarna toksičnost fluoropirimidinov (npr. 5-fluorouracil, kapecitabin, tegafur, flucitozin), če se jih daje hkrati ali malo pred zdravljenjem z brivudinom oziroma v 4 tednih po končanem zdravljenju z brivudinom.

Obdobje čakanja po jemanju brivudina:

I—Jemanje brivudina--I I--Teden 1 --I I --Teden 2 --I I --Teden 3 --I I --Teden 4 --I

I ----- Potencialno smrtno nevarna toksičnost fluoropirimidinov -----I

Zaradi zgoraj navedenega razloga izpolnite naslednji kontrolni seznam in se prepričajte, da je vaš bolnik primeren za prejem brivudina:

Brivudin predpišite le, če ste na vsa naslednja vprašanja odgovorili "Ne":

|                                                                                                             | Da | Ne |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|----|
| Ali bolnik prejema ali je pred kratkim prejel kemoterapijo za zdravljenje raka?                             |    |    |
| Ali je bolnik v obdobju premora med cikli kemoterapije?                                                     |    |    |
| Ali je načrtovano zdravljenje s fluoropirimidini?                                                           |    |    |
| Ali je bolnik pred kratkim prejemal zdravila za zdravljenje glivičnih okužb s flucitozinom?                 |    |    |
| Ali je imel bolnik pred kratkim postavljeno diagnozo sistemska glivična okužba in se zdravi s flucitozinom? |    |    |
| Ali je bolnik imunsko oslabil?                                                                              |    |    |

V škatlico zdravila je vstavljena posebna opozorilna kartica za bolnika, ki vsebuje pomembne podatke za bolnika in zdravstvene delavce glede tega medsebojnega delovanja (s potencialno smrtnim izidom). Prosim, da bolnikom svetujete, naj opozorilno kartico za bolnika vedno nosijo s seboj, na vsak obisk pri katerem koli zdravniku (vključno z dermatologi), in naj jo pokažejo farmacevtu pred izdajo katerega koli drugega zdravila, vsaj še 4 tedne po končanem zdravljenju z brivudinom.

### **Priloga III**

#### **Časovnica za uveljavitev tega stališča**

## Časovnica za uveljavitev tega stališča

|                                                                                                                     |                                   |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------|
| Sprejetje stališča skupine CMDh:                                                                                    | Zasedanje skupine CMDh marec 2020 |
| Posredovanje prevodov prilog k stališču pristojnim nacionalnim organom:                                             | 10/05/2020                        |
| Uveljavitev stališča v državah članicah (predložitev spremembe s strani imetnika dovoljenja za promet z zdravilom): | 09/07/2020                        |