

## **Příloha I**

### **Vědecké závěry a zdůvodnění změny v registraci**

## **Vědecké závěry**

S ohledem na hodnotící zprávu výboru PRAC týkající se pravidelně aktualizované zprávy / aktualizovaných zpráv o bezpečnosti (PSUR) kapecitabinu dospěl výbor CHMP k těmto vědeckým závěrům:

Během hodnoceného období této pravidelně aktualizované zprávy o bezpečnosti byly hlášeny 4 případy lékové interakce mezi brivudinem a kapecitabinem, které končily úmrtím. Z důvodu další minimalizace rizika této potenciálně fatální interakce má být do bodu 4.4 SmPC přidáno upozornění týkající se této interakce a stávající informace o kontraindikaci a lékové interakci v bodech 4.3 a 4.5 SmPC mají být upraveny. Text v informaci o přípravku má být zaměřen na brivudin a jakékoli reference týkající se sorivudinu, který není v EU registrován, mají být odstraněny.

Výbor CHMP souhlasí s vědeckými závěry výboru PRAC.

## **Zdůvodnění změny v registraci**

Na základě vědeckých závěrů týkajících se kapecitabinu výbor CHMP zastává stanovisko, že poměr přínosů a rizik léčivého přípravku obsahujícího / léčivých přípravků obsahujících kapecitabin zůstává nezměněný, a to pod podmínkou, že v informacích o přípravku budou provedeny navrhované změny.

Výbor CHMP doporučuje změnu v registraci.

## **Příloha II**

**Změny v informacích o přípravku pro léčivý přípravek registrovaný  
/ léčivé přípravky registrované na vnitrostátní úrovni**

**Změny, které mají být vloženy do příslušných bodů informací o přípravku** (nový text **podtržený a tučně**, vymazaný text ~~přeškrtnutý~~)

Aktualizace bodů 4.3, 4.4 a 4.5 v SmPC, kde se přidává nové upozornění a upravuje se stávající informace o interakci a stávající kontraindikace ve vztahu k lékové interakci s brivudinem. Příbalová informace je aktualizovaná odpovídajícím způsobem.

Následující změny jsou doporučeny v informaci o přípravku léčivých přípravků obsahujících kapecitabin (nový text **podtržený a tučně**, vymazaný text ~~přeškrtnutý~~):

### Souhrn údajů o přípravku

- Bod 4.3

Kontraindikace má být upravena následovně:

**Nedávná nebo souběžná** léčba ~~sorivudinem nebo chemicky příbuznými látkami, např. brivudinem~~ (viz body ~~4.4 a~~ 4.5 **pro lékové interakce**).

- Bod 4.4

Upozornění má být přidáno následovně:

**Brivudin nesmí být podáván současně s kapecitabinem. Po této lékové interakci byly hlášeny případy končící úmrtím. Mezi ukončením léčby brivudinem a zahájením léčby kapecitabinem musí být alespoň 4týdenní odstup. Léčba brivudinem může být zahájena 24 hodin po poslední dávce kapecitabinu (viz body 4.3 a 4.5).**

**V případě náhodného podání brivudinu pacientům, kteří jsou léčeni kapecitabinem, mají být provedena účinná opatření ke snížení toxicity kapecitabinu. Doporučuje se okamžitý nástup do nemocnice. Všechna opatření mají být zahájena k zabránění systémových infekcí a dehydratace.**

- Bod 4.5

*[Interakce s brivudinem má být přesunuta na první místo v seznamu interakcí]*

#### BrivudinSorivudin a jeho analogy

Byly popsány klinicky významné interakce mezi ~~brivudinem~~ sorivudinem a 5-FU **fluorpyrimidiny (např. kapecitabin, fluoruracil, tegafur)** vznikající v důsledku inhibice dihydropyrimidindehydrogenázy ~~brivudinem~~ **brivudinem**. Tato interakce vedoucí ke zvýšení fluorpyrimidinové toxicity je potenciálně fatální. Z tohoto důvodu nesmí být ~~kapecitabin~~ **brivudin** podáván současně se ~~kapecitabinem~~ sorivudinem ani jeho chemicky příbuznými analogy, jako je ~~brivudin~~ (viz body 4.3 ~~a~~ **4.4**). Mezi ukončením léčby ~~brivudinem~~ sorivudinem nebo jeho chemicky příbuznými analogy, jako je ~~brivudin~~, a zahájením léčby kapecitabinem musí být alespoň 4týdenní odstup. **Léčba brivudinem může být zahájena 24 hodin po poslední dávce kapecitabinu.**

### Příbalová informace

- Bod 2

**Neužívejte [název přípravku]:**

[...]

- jestliže jste nyní nebo jste byl(a) léčen(a) v posledních 4 týdnech brivudinem, ~~brivudinem~~ nebo podobnými látkami při léčbě herpes zoster (plané neštovice, pásový opar).

[..]

**Další léčivé přípravky a [název přípravku]**

Před zahájením léčby informujte svého lékaře nebo lékárníka o všech lécích, které užíváte, které jste v nedávné době užíval(a) nebo které možná budete užívat. To je velice důležité, neboť současné užívání několika léčiv může vést ke zvýšení nebo naopak ke snížení jejich účinku.

*[text upozornění v rámečku má být tučně]*

**Nesmíte užívat brivudin (protivirový lék k léčbě pásového oparu nebo planých neštovic) ve stejnou dobu, kdy jste léčen(a) kapecitabinem (včetně přestávk v užívání tablet kapecitabinu).**

**Pokud jste užíval(a) brivudin, musíte po ukončení léčby brivudinem a před zahájením užívání kapecitabinu vyčkat alespoň 4 týdny. Viz také bod „Neužívejte [název přípravku]“.**

Zvýšené opatrnosti je třeba také zejména, jestliže užíváte některé z následujících léků:

- léky k léčbě dny (alopurinol),
- léky snižující srážlivost krve (kumarin, warfarin),
- některé protivirové léky (sorivudin, brivudin),
- léky užívané k léčbě záchvatovitých onemocnění nebo třesu (fenytoin),
- interferon alfa,
- radioterapii a některé léky k léčbě nádoru (kyselinu folinovou, oxaliplatinu, bevacizumab, cisplatinu, irinotekan),
- léky užívané k léčbě nedostatku kyseliny listové.