



*Fece 1186 / 28.04.2020*

**MINISTERUL SĂNĂȚII**  
**AGENȚIA NAȚIONALĂ A MEDICAMENTULUI**  
**ȘI A DISPOZITIVELOR MEDICALE DIN ROMÂNIA**  
Str. Av. Sănătescu nr. 48, sector 1, 011478 București  
Tel: +4021-317.11.00  
Fax: +4021-316.34.97  
www.anm.ro

*DG*

CASA NAȚIONALĂ DE ASIGURĂRI DE SĂNĂȚATE  
CABINET PRESEDINTE  
Nr. *1398*  
Către, ziua *24* luna *04* anul *2020*

MINISTERUL SĂNĂȚII  
AGENȚIA NAȚIONALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI  
A DISPOZITIVELOR MEDICALE DIN ROMÂNIA  
INTRARE  
TESTARE Nr. *638 F*  
Ziua *21* Luna *04* Anul *2020*

*MS*  
*27.4.2020*

**CASA NAȚIONALĂ DE ASIGURĂRI DE SĂNĂȚATE**

**Doamnei Conf. Dr. Adela Cojan**

CASA NAȚIONALĂ DE ASIGURĂRI DE SĂNĂȚATE  
SERVICIUL MEDICAL  
Nr. *1398*  
Ziua *27* Luna *04* Anul *2020*

Vă aducem la cunoștință măsurile întreprinse de Agenția Europeană pentru Medicamente (EMA), Agenția Națională a Medicamentului și Dispozitivelor Medicale din România (ANMDMR) și compania Berlin-Chemie AG (Menarini Group) Germania prin reprezentanța sa locală în România, BERLIN-CHEMIE A.MENARINI SRL, pentru informarea profesioniștilor din domeniul sănătății privind medicamentul Brival (brivudină) referitor la toxicitatea potențial letală a fluoropirimidinelor, în cazul în care sunt administrate cu puțin timp înainte sau în același timp cu brivudina sau utilizate în interval de 4 săptămâni de la încheierea tratamentului cu brivudină.

Această modalitate de informare, utilizată sistematic în Uniunea Europeană, are ca scop avertizarea profesioniștilor din domeniul sănătății asupra unor probleme de siguranță în administrarea unor medicamente.

ANMDMR a avizat textul scrisorii de informare către profesioniștii din domeniul sănătății. De asemenea, menționăm că ANMDMR va publica pe website (www.anm.ro) aceeași informație, la rubrica – Medicamente de Uz Uman - Farmacovigilență – Comunicări directe către profesioniștii din domeniul sănătății.

Anexăm la această adresă documentul menționat anterior.

Menționăm că această informație a fost transmisă și Ministerului Sănătății – Direcția politică medicamentului și a dispozitivelor medicale, Colegiului Medicilor din România și Colegiului Farmaciștilor din România.

CASA NAȚIONALĂ DE ASIGURĂRI DE SĂNĂȚATE  
DIRECTOR GENERAL  
NR. *DG 1642*  
DATA *24.04.2020*

**PRESEDINTE**

**Roxana Ștefania STROE**



*Licență*  
*reg informare*  
*MS*

## COMUNICARE DIRECTĂ CĂTRE PROFESIONIȘTII DIN DOMENIUL SĂNĂTĂȚII

Aprilie 2020

**BRIVAL (brivudină): toxicitate potențial letală a fluoropirimidinelor, în cazul în care sunt administrate cu puțin timp înainte sau în același timp cu brivudina sau utilizate în interval de 4 săptămâni de la încheierea tratamentului cu brivudină.**

Stimate profesionist din domeniul sănătății,

De comun acord cu Agenția Europeană a Medicamentului (EMA) și Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România (ANMMDMR), compania BERLIN-CHEMIE (MENARINI GROUP) Germania prin reprezentanța în România BERLIN-CHEMIE A. MENARINI S.R.L., dorește să vă informeze cu privire la următoarele:

### *Rezumat*

- Cazurile letale pot surveni ca urmare a unei interacțiuni între brivudină și fluoropirimidine (de exemplu, fluorouracil, capecitabină, tegafur, flucitozină).
- Înainte de a iniția un tratament cu o fluoropirimidine trebuie să se aștepte un interval de cel puțin 4 săptămâni de la încheierea tratamentului cu brivudină. În multe cazuri, decesul a survenit când această perioadă de așteptare de 4 săptămâni nu a fost respectată (de exemplu, brivudina a fost administrată între ciclurile de fluorouracil).
- În consecință, au fost adoptate următoarele măsuri:
  - Rezumatul caracteristicilor produsului, prospectul și etichetarea ambalajului exterior al medicamentului Brival (brivudină) vor fi modificate pentru a atrage și mai mult atenția asupra necesității de a se respecta intervalul de 4 săptămâni dintre tratamentul cu brivudină și cel cu fluoropirimidine;
  - În ambalajul medicamentului Brival (brivudină) va fi inclus un card de atenționare a pacientului, în care să se sublinieze informațiile esențiale pentru pacienți și profesioniștii din domeniul sănătății;

- În plus, va fi furnizată o listă de verificare pentru medicii prescriptori, care să îi ajute pe aceștia să verifice dacă pacientul este eligibil pentru a primi tratament cu brivudină.

#### *Informații suplimentare referitoare la problema de siguranță*

Brivudina, prin principalul său metabolit bromovinil uracil (BVU), inhibă dihidropirimidin dehidrogenaza (DPD), o enzimă care metabolizează medicamentele pe bază de pirimidină, precum fluorouracil, capecitabină, tegafur și flucitozină. Ca urmare a inhibării enzimei, nivelul de fluoropirimidine crește. Această interacțiune, care crește toxicitatea fluoropirimidinelor, este potențial letală.

În consecință, brivudina este contraindicată la:

- pacienții care au primit recent sau care primesc în prezent sau care urmează să primească (în interval de 4 săptămâni) chimioterapie împotriva cancerului, cu medicamente care conțin fluorouracil, inclusiv preparate topice, pro-medicamente corespunzătoare (de exemplu, capecitabină, tegafur) și combinații de medicamente conținând aceste substanțe active sau alte fluoropirimidine.
- pacienții care au primit recent sau care primesc în prezent tratament antimicotic cu flucitozină deoarece o cantitate mică din aceasta este metabolizată în fluorouracil.
- pacienții imunocompromiși, cum sunt cei care au primit recent sau care primesc în prezent chimioterapie împotriva cancerului sau pacienți aflați sub tratament imunosupresiv.

În plus, în ambalaj urmează a fi inclus un card de atenționare a pacientului, care conține informații importante pentru pacient și profesioniștii din domeniul sănătății cu privire la această interacțiune potențial letală. Informați pacientul că trebuie să prezinte acest card de atenționare a pacientului la orice vizită la medic (inclusiv dermatolog) și să îi prezinte farmacistului acest card de atenționare a pacientului înainte de a i se elibera orice alte medicamente, timp de cel puțin 4 săptămâni de la încheierea tratamentului cu brivudină.

În plus, va fi furnizată o listă de verificare pentru medicii prescriptori care să îi ajute pe aceștia să verifice dacă pacientul este eligibil pentru a primi tratament cu brivudină (a se vedea Anexa).

#### *Apel la raportarea de reacții adverse*

Este important să raportați apariția oricăror reacții adverse suspectate, asociate cu administrarea medicamentului BRIVAL (brivudină), către Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România, în conformitate cu sistemul național de raportare spontană, utilizând formularele de raportare disponibile pe pagina web a Agenției Naționale a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România ([www.anm.ro](http://www.anm.ro)), la secțiunea Medicamente de uz uman/Raportează o reacție adversă.

**Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din Romania**  
Str. Aviator Sănătescu, Nr. 48, Sector 1,  
București, 011478- RO, România  
Fax: +4 0213 163 497  
E-mail: [adr@anm.ro](mailto:adr@anm.ro)

<https://adr.anm.ro/>  
[www.anm.ro](http://www.anm.ro)

Totodată, reacțiile adverse suspectate se pot raporta și către reprezentanța locală a deținătorului autorizației de punere pe piață, la următoarele date de contact:

**BERLIN-CHEMIE A.MENARINI SRL**

Floreasca Business Park,

Calea Floreasca 169A

corp A, etaj 7, sector 1, Bucuresti, 014459

Tel: +4 021 232 34 32, Fax: +4 021 233 08 26

Mobil: +4 0722 641 943

Departamentul de Farmacovigilenta telefon +40 726 766 665 ;

Email: [romania@berlin-chemie.com](mailto:romania@berlin-chemie.com)

*Coordonatele de contact ale reprezentanței locale a Deținătorului de autorizație de punere pe piață*

Pentru întrebări sau informații suplimentare referitoare la utilizarea medicamentului BRIVAL (brivudină), vă rugăm să contactați Departamentul medical al reprezentanței locale:

**BERLIN-CHEMIE A.MENARINI SRL**

Floreasca Business Park,

Calea Floreasca 169A

corp A, etaj 7, sector 1, Bucuresti, 014459

Tel: +4 021 232 34 32, Fax: +4 021 233 08 26

Dr. Andreea Multescu

[amultescu@berlin-chemie.com](mailto:amultescu@berlin-chemie.com)

Anexă: Listă de verificare pentru medicii prescriptori

## ANEXĂ

## Listă de verificare pentru medicii prescriptori

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

Perioada de așteptare după administrarea de brivudină:

Administrarea Brivudina	Săptămâna 1	Săptămâna 2	Săptămâna 3	Săptămâna 4
←----- toxicitate potențial letală a fluoropirimidinelor ----->				

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

Prescrieți brivudina numai în cazul în care la toate întrebările următoare se răspunde cu „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 ambalajul medicamentului Brival (brivudină) este inclus un card de atenționare a pacientului, care conține informații importante pentru pacient și profesioniștii din domeniul sănătății privind această interacțiune potențial letală. Recomandați pacientului să prezinte acest card de atenționare a pacientului la orice vizită la medici (inclusiv dermatolog) și să îi prezinte farmacistului acest card de atenționare a pacientului înainte de a i se elibera orice alte medicamente, timp de cel puțin 4 săptămâni de la încheierea tratamentului cu brivudină.