

RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

BRIVUMEN, 125 mg tabletid

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

1 tablett sisaldab 125 mg brivudiini.

INN. *Brivudinum*

Teadaolevat toimet omav abiaine: laktoosmonohüdraat. Üks tablett sisaldab 37,0 mg laktoosmonohüdraati.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Tablett.

Valge või peaaegu valge kumerate servadega tablett.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Ägeda *Varicella zoster*-viiruse infektsiooni varajane ravi terve immuunsüsteemiga täiskasvanutel.

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Annustamine

Täiskasvanud võtavad ühe tableti BRIVUMEN-i üks kord ööpäevas seitsme päeva jooksul.

Ravi peab algama võimalikult varakult, eelistatavalt 72 tunni jooksul pärast esimeste *Herpes zoster*'i nahanähtude (tavaliselt algab lööbega) ilmnemist või 48 tunni jooksul esimese villi tekkest. Tablett tuleb sisse võtta iga päev ligikaudu ühel ja samal kellaajal. Kui 7-päevase ravi jooksul sümptomid püsivad või süvenevad, tuleb patsienti juhendada konsulteerima arstiga. Preparaat on ette nähtud lühiajaliseks kasutamiseks.

Lisaks vähendab ravi ülaltoodud annuses (1 tablett BRIVUMEN-i üks kord päevas 7 päeva jooksul) postherpeetilise neuralgia tekke ohtu üle 50-aastastel patsientidel.

Pärast esimest ravitsüklit (7 päeva) teist ravitsüklit läbi ei viida.

Patsientide erirühmad

Eakad

Annuse muutmine üle 65-aastastel patsientidel ei ole vajalik.

Neeru- või maksakahjustusega patsiendid

Neeru- või maksakahjustuse korral ei ole täheldatud brivudiini plasmakontsentratsiooni olulist muutust, mistõttu ei ole mõõduka ja raske neeru- või maksakahjustuse korral annuse korrigeerimine vajalik (vt ka lõik 5.2).

Lapsed

BRIVUMEN on vastunäidustatud lastele vanuses 0...18 aastat, sest selle ohutus ja efektiivsus antud vanuserühmas ei ole teada (vt lõik 4.3).

Manustamisviis

Suukaudne.

Toit ei mõjuta brivudiini imendumist märkimisväärselt (vt lõik 5.2).

4.3 Vastunäidustused

Ülitundlikkus brivudiini või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiaine suhtes.

Vähktõve kemoteeraapiat saavad patsiendid

BRIVUMEN-i kasutamine vähktõve tõttu kemoteeraapiat saavatel patsientidel on vastunäidustatud, eriti kui ravi toimub 5-fluorouratsiiliga (5-FU), kaasa arvatud paiksete preparaatide ja eelravimitega (nt kapetsitabiin, floksuridiin, tegafuur) ja kombineeritud preparaatidega, mis sisaldavad neid toimeaineid või teisi 5-fluoropürimidiine (vt ka lõigud 4.4 ja 4.5).

Seenevastast ravi flutsütosiiniga saavad patsiendid

BRIVUMEN-i kasutamine seenevastast ravi flutsütosiiniga saavatel patsientidel on vastunäidustatud, sest tegemist on 5-fluorouratsiili (5-FU) eelravimiga.

Immuunpuudulikkusega patsiendid

BRIVUMEN-i kasutamine on vastunäidustatud immuunpuudulikkusega patsientidel, kes saavad vähivastast kemoteeraapiat, immuunsupressiivset ravi.

Lapsed

BRIVUMEN-i ohutus ja efektiivsus alla 18-aastastel lastel ei ole kindlaks tehtud ja seetõttu ei ole selle kasutamine lastel näidustatud.

Rasedus ja imetamine

BRIVUMEN-i ei tohi raseduse ja rinnaga toitmise ajal kasutada (vt ka lõik 4.6).

4.4 Hoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

BRIVUMEN-i ja 5-fluorouratsiili, kaasa arvatud selle paikseid preparaate või eelravimeid (nt kapetsitabiin, floksuridiin, tegafuur) või kombineeritud preparaate, mis sisaldavad neid toimeaineid ja teisi 5-fluoropürimidiine (nt flutsütosiin) ei tohi samaaegselt manustada. Ravi 5-fluoropürimidiinidega tohib alustada alles minimaalselt 4-nädalat pärast BRIVUMEN-ravi lõpetamist. Täiendava ettevaatusabinõuna tuleb hiljuti BRIVUMEN-ravi saanud patsientidel enne ravi alustamist 5-fluoropürimidiinidega kontrollida dihidropürimidiindehüdrogenaasi (DPD) aktiivsust (vt. ka lõik 4.5 ja 4.8).

BRIVUMEN-i ei tohi kasutada juhul, kui nahanähud on juba täielikult välja arenenud. BRIVUMEN-i kasutamisel tuleb olla ettevaatlik krooniliste maksahaigustega (nt hepatiidiga) patsientidel. Turuletulekujärgne kogemus näitab, et ravikuuri pikendamisel üle soovitatud 7-päeva, suureneb hepatiidi tekke oht (vt lõik 4.8).

Ravim sisaldab laktoosi, seega patsiendid kellel esineb pärilik galaktoosi talumatus, laktaasipuudulikkus või glükoos-galaktoosi malabsorptsioon, ei tohi seda ravimit kasutada.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Samaaegne kasutamine on vastunäidustatud 5-fluorouratsiili (kaasa arvatud selle paiksete preparaatide ja eelravimitega nagu kapetsitabiin, floksuridiin, tegafuur) või teiste 5-fluoropürimidiinidega, nt flutsütosiin (vt ka lõik 4.3).

Nende koostoimel suureneb fluoropürimidiinide toksilisus, mis võib olla surmav.

Brivudiin inhibeerib oma põhimetaboliidi bromovinüüluratsiili (BVU) kaudu pöördumatult dihüdropürimidiindehüdrogenaasi (DPD), ensüümi, mis reguleerib nii looduslike nukleosiidide (nt tümidiini) kui pürimidiinil baseeruvate ravimite (nt 5-fluorouratsiili ehk 5-FU) metabolismi. Ensüümi inhibeerimise tagajärjel tekib 5-FU toime tugevnemine ja suurenenud toksilisus.

Kliinilised uuringud on näidanud, et BRIVUMEN-i terapeutilises annuses (125 mg üks kord ööpäevas 7 päeva jooksul) kasutanud tervetel täiskasvanutel on DPD ensüümi aktiivsus täielikult taastunud 18 päeva pärast ravimi viimast manustamist.

BRIVUMEN-i ja 5-fluorouratsiili või teisi 5-fluoropürimidiine nagu kapetsitabiin, floksuridiin ja tegafuur (või kombineeritud preparaate, mis sisaldavad neid toimeaineid) või flutsütosiini ei tohi samaaegselt manustada. Ravi 5-fluoropürimidiinidega tohib alustada alles minimaalselt 4 nädalat pärast BRIVUMEN-ravi lõpetamist. Täiendava ettevaatusabinõuna tuleb hiljuti BRIVUMEN-ravi saanud patsientidel enne ravi alustamist 5-fluoropürimidiinidega kontrollida DPD ensüümi aktiivsust. 5-FU ja sarnaste ravimite juhusliku manustamise korral BRIVUMEN-iga ravitavatele patsientidele tuleb mõlema ravimi võtmine viivitamatult lõpetada ja rakendada tõhusaid meetmeid 5-FU toksilisuse vähendamiseks. Soovitatav on kohene hospitaliseerimine ja kõikide abinõude rakendamine, et vältida süsteemsete infektsioonide ja dehüdratsiooni teket. 5-FU mürgistuse sümptomiteks on iiveldus, oksendamine, kõhulahtisus ja rasketel juhtudel stomatiit, mukosiit, toksiline epidermise nekroolüüs, neutropeenia ja luuüdi depressioon.

Dopamiinergilised ravimid ja/või Parkinsoni tõbi
Turuletulekujärgne kogemus viitab võimalikule brivudiini ja Parkinsoni-vastaste dopamiinergiliste ravimite koostoimele, mille tulemusena tekib korea.

Muu teave

Ei ole näidatud võimalikku maksa P450 ensüümsüsteemi indutseerivat või pärssivat toimet. Toit ei mõjuta oluliselt brivudiini imendumist.

4.6 Rasedus ja imetamine

BRIVUMEN-i ei tohi kasutada raseduse ega rinnaga toitmise ajal.

Loomkatsetes ei ole täheldatud ravimi embrüotoksilist ega teratogeenset toimet. Fetotoksiline toime ilmnes ainult suurte annuste kasutamisel. Siiski ei ole BRIVUMEN-i ohutus rasedusele kindlaks tehtud.

Loomkatsed on näidanud, et brivudiin ja tema põhimetaboliit bromovinüüluratsiil (BVU) erituvad piima.

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

BRIVUMEN-i toime kohta autojuhtimisele ja masinate käsitlemise võimele ei ole uuringuid läbi viidud. Autojuhtimisel, masinate käsitlemisel või töötamisel ebakindlal pinnal tuleb silmas pidada, et mõningatel juhtudel on kirjeldatud peeringlust ja unisust (vt lõik 4.8).

4.8 Kõrvaltoimed

Kliinilistes uuringutes on brivudiini saanud üle 3900 patsiendi. Kõige tõsisem, kuid harvaesinev kõrvaltoime oli hepatiit. Sellest reaktsioonist on teatatud ka turuletulekujärgselt.

Ainus sage kõrvaltoime oli iiveldus (2,1%). Järgnesid sageduselt (esines aeg-ajalt ja harva) närvisüsteemi ja psühhiaatrilised häired. Brivudiini toime kesknärvisüsteemile on leidnud kinnitust ka

turuletulekujärgsete andmete kohaselt. Kõrvaltoimete esinemissagedus ja tüüp olid kooskõlas nendega, mida on täheldatud teistel samasse klassi kuuluvatel nukleosiidsetel antiviraalsetel ravimitel.

Kõrvaltoimete tabel:

Järgnevas tabelis on toodud brivudiini kõrvaltoimed organsüsteemide kaupa kõrvaltoimete raskusastme vähenemise järjekorras.

Organsüsteemi klass	Sage (≥ 1/100 kuni < 1/10)	Aeg-ajalt (≥ 1/1000 kuni < 1/100)	Harv (≥ 1/10 000 kuni < 1/1000)	Esinemissagedus teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel)
Vere ja lümfisüsteemi häired		granulotsütopeenia, eosinofiilia, aneemia, lümfotsütoos, monotsütoos	trombotsütopeenia	
Immuunsüsteemi häired		allergilised/ ülilitundlikkusreaktsioonid (perifeerne turse ja keele, huulte, silmalaugude, kõri ja näo turse, pruuritus, lööve, suurenenud higistamine, kõha, düspnoe, bronhokonstriksioon		
Ainevahetus- ja toitumishäired		anoreksia		
Psühhiaatrilised häired		unetus, ärevushäired	hallutsinatsioon, segasusseisund	
Närvisüsteemi häired		peavalu, pearinglus, vertiigo, somnolentsus, paresteesia	düsgeusia, värinad	tasakaalu häire
Kõrva ja labürindi häired			kõrvavalu	
Vaskulaarsed häired		hüpertensioon	hüpotensioon	vaskuliit
Seedetrakti häired	iiveldus	düspepsia, oksendamine, kõhuvalu, kõhulahtisus, meteorism, kõhukinnisus		
Maksa ja sapiteede häired		rasvmaks, maksaensüümide aktiivsuse tõus	hepatiit, suurenenud bilirubiini sisaldus veres	Äge maksafunktsiooni häire
Naha ja nahaaluskoe kahjustused				Nahalööve, eksfoliatiivne dermatiit, multiformne erüteem, Stevensi-Johnsoni reaktsioon
Lihaste- ja skeleti häired			luu valu	
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid		asteenia, väsimus, gripilaadsed sümptomid (väsimus, palavik, valu, külmavärinad)		

Valitud kõrvaltoimete kirjeldus:

Brivudiin võib anda koos 5-fluoropürimidiini klassi kuuluvate kemoterapeutikumidega koostoime - fluoropürimidiinide toksilisuse suurenemise. See koostoime võib olla fataalne (vt lõik 4.4 ja 4.5). 5-FU toksilisuse sümptomid on iiveldus, oksendamine, kõhulahtisus, ja raske stomatiit, mukosiit, toksiline epidermise nekroolüüs, neutopeenia ja luuüdi depressioon (vt lõik 4.5).

Hepatotoksilised reaktsioonid on esinenud nii kliinilistes uuringutes kui turuletulekujärgse jälgimise ajal. Need toimed hõlmavad nii kolestaatilist või tsütolüütilist hepatiiti, kolestaatilist ikterust või maksaensüümide aktiivsuse tõusu. Enamus juhtudel avaldus hepatiit 3 kuni 28 päeva pärast 7-päevase raviperioodi lõppu. Turuletulekujärgsete kogemuste järgi suurendab, raviperioodi pikendamine üle 7 päeva, hepatiidi ohtu.

Lapsed:

Brivudiini pole lastel uuritud ning kasutamine pole lastel näidustatud. Ohutusprofiil selles eagrupid on teadamata.

Võimalikest kõrvaltoimetest teavitamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teavitada ka pärast ravimi müügiloo väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse teavitada kõigist võimalikest kõrvaltoimetest www.ravimiamet.ee kaudu.

4.9 Üleannustamine

BRIVUMEN-i üleannustamisest ei ole teatatud. Tahtliku või tahtmatu üleannustamise korral tuleb rakendada sobivat sümptomaatilist ja toetavat ravi.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline grupp: viirusevastane ravim

ATC-kood: J05AB15

BRIVUMEN-is sisalduv toimeaine brivudiin on üks kõige tugevatoimelisemaid nukleosiidi analooge, mis inhibeerib *Varicella zoster*-viiruse (VZV) replikatsiooni. Eriti tundlikud on VZV kliinilised tüved. Viirusega infitseeritud rakkudes teeb brivudiin läbi rea järjestikuseid fosforüülimisi, mille tulemusena moodustub brivudiinrifosfaat, mis vastutab viiruse replikatsiooni inhibeerimise eest. Brivudiini rakusisest konversiooni fosforüülitud derivaatideks katalüüsivad viiruskodeeritud ensüümid, peamiselt tümidiinkinaas. Fosforüülimine leiab aset ainult infitseeritud rakkudes, mis seletab brivudiini kõrget selektiivsust. Viirusega infitseeritud rakkudes moodustub brivudiinrifosfaat püsib rakus üle 10 tunni ja tal on koostoime viiruse DNA-polümeraasiga. Selle koostoime tulemuseks on viiruse replikatsiooni tõhus inhibeerimine. Resistentsuse mehhanism baseerub viiruse tümidiinkinaasi (TK) defitsiidil. Kliiniliselt on resistentsuse kujunemise eeltingimusteks krooniline viirusevastane ravi ja patsiendi immuunpuudulikkus, mis on antud näidustuste ja annustamise puhul ebatõenäolised. Brivudiini viiruse replikatsiooni *in vitro* inhibeeriv kontsentratsioon (IC₅₀) vastab 0,001 µg/ml (vahemik 0,0003...0,003 µg/ml). Seega on brivudiin VZV replikatsiooni inhibeerimisel *in vitro* umbes 200...1000 korda tõhusam kui atsükloviir ja pentsükloviir. Soovitatud raviskeemi (125 mg päevas) kasutataval inimestel on brivudiini maksimaalne plasmakontsentratsioon (C_{ssmax}) 1,7 µg/ml (st 1000 korda suurem *in vitro* IC₅₀ väärtusest) ja minimaalne (C_{ssmin}) 0,06 µg/ml (st vähemalt 60 korda suurem IC₅₀-st). Brivudiini toime algab aktiivse viiruskasvu tingimustes väga kiiresti, saavutades 50% viiruse replikatsiooni inhibeerimise 1 tunni jooksul pärast ravimi manustamist. Brivudiini viirusevastane toime ilmnes ka katseloomadel, keda nakatati kas *Simian viirus*-ega (ahvid) või *Herpes simplex*-viiruse tüüp 1-ga (hiired ja merisead). Brivudiin on efektiivne *Herpes simplex*-viiruse tüüp 1 vastu, kuid tüüp 2 suhtes tal oluline viirusevastane toime puudub. BRIVUMEN-i toime seisneb viiruse replikatsiooni inhibeerimises, mille tulemusena kiireneb nahanähtude paranemine *Herpes zoster*-viiruse infektsiooni varajases staadiumis. Brivudiini tugevat viirusevastast toimet *in vitro* kajastab ka väga hea kliiniline efektiivsus, mida mõõdeti tundides ravi algusest kuni viimase villilise lööbimiseni võrreldes kliinilises uuringus atsükloviiriga: keskmine aeg lühenes brivudiiniga 25% (13,5 tundi) võrreldes atsükloviiriga (18 tundi). Lisaks oli üle 50-aastastel terve immuunsüsteemiga patsientidel, kellel raviti *Herpes zoster* 'it brivudiiniga, suhteline risk postherpeetilise neuralgia (PHN) tekkeks

25% väiksem (33% patsientidest kaebas PHN) võrreldes atsükloviiriga (43% patsientidest kaebas PHN-i).

5.2 Farmakokineetilised omadused

Imendumine

Brivudiin imendub pärast BRIVUMEN-i suukaudset manustamist kiiresti. Ulatusliku metaboliseerumise tõttu esmasel passaažil on BRIVUMEN-i suukaudse annuse brivudiini biosaadavus umbes 30%. Brivudiini keskmine maksimaalne plasmakontsentratsioon pärast 125 mg suukaudse BRIVUMEN-i manustamist on püsikontsentratsiooni faasis 1,7 µg/ml ja saabub 1 tund pärast ravimi manustamist. Toit aeglustab vähesel määral brivudiini imendumist, kuid ei mõjuta imendunud ravimi kogust.

Jaotumine

Brivudiin jaotub laialdaselt kudedesse, mida näitab suur jaotusruumala (75 l). Brivudiini seonduvus plasmavalkudega on >95%.

Biotransformatsioon

Brivudiin metaboliseeritakse ulatuslikult ja kiiresti ensüümi pürimidiinfosforülaasi vahendusel, mis liidab molekulile suhkruesa ning mille tagajärjel moodustub virustaatilise aktiivsusega metaboliit bromovinüüluratsiil (BVU). BVU on ainus metaboliit, mida on leitud inimese plasmas ja selle maksimaalne plasmakontsentratsioon on kaks korda suurem toimeaine omast. BVU metaboliseeritakse edasi uratsiiläädikhappeks, põhiliseks polaarseks metaboliidiks, mida leidub inimese uriinis, kuid mitte plasmas.

Eliminatsioon

Brivudiini kogukliirens on 240 ml/min. Brivudiini terminaalne plasma poolväärtusaeg on umbes 16 tundi. Brivudiin eritub uriiniga (65% manustatud annusest), põhiliselt uratsiiläädikhappena ja polaarsemate ureasarnaste ühenditena. Muutumatu kujul eritub brivudiini uriini vähem kui 1% manustatud BRIVUMEN-i annusest.

BVU farmakokineetilised parameetrid – terminaalne poolväärtusaeg ja kliirens – on samas suurusjärgus kui toimeainel.

Lineaarsus/mittelineaarsus

Annusevahemikus 31,25...125 mg täheldati lineaarset kineetikat. Püsikontsentratsioon plasmas saabub pärast 5-päevast BRIVUMEN-ravi, kusjuures edasist ravimi kuhjumist ei ole täheldatud.

Eakad ning neeru- või maksapuudulikkusega patsiendid

Brivudiini põhilised farmakokineetilised parameetrid (AUC, C_{max} ja terminaalne plasma poolväärtusaeg) olid eakatel ning mõõduka ja raske neerukahjustusega (kreatiniini kliirens vastavalt 26...50 ml/min/1,73 m² ja <25 ml/min/1,73 m² kehapiina kohta) või maksapuudulikkusega (Child-Pugh klassid B-C) patsientidel võrreldavad kontrollgrupiga, mistõttu nimetatud juhtudel ei ole annuse korrigeerimine vajalik

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Farmakoloogilise ohutuse, genotoksilisuse, kartsinogeensuse ja reproduktsioonitoksilisuse konventsionaalsed prekliinilised uuringud ei ole lühiajalisel kasutamisel näidanud kahjulikku toimet inimesele. Prekliinilisi ägedaid ja kroonilisi toksilisi toimeid täheldati vaid maksimaalsetest soovitatud kliinilistest annustest tunduvalt suuremate annuste manustamisel. Loomadel tehtud pikaajaliste uuringute andmetel, mille jooksul ravimit manustati igapäevaste raviannustega sarnastes annustes, ei mõjuta lühiajaline ravi tõenäoliselt ka inimesi. Toksilisuse sihtorganiks kõikidel prekliinilistes uuringutes kasutatud loomaliikidel oli maks.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Mikrokristalliline tselluloos,
Laktoosmonohüdraat,
Povidoon K 24-27,
Magneesiumstearaat.

6.2 Sobimatus

Ei kohaldata.

6.2 Kõlblikkusaeg

3 aastat.

6.3 Säilitamise eritingimused

Hoida blister välispakendis, et kaitsta valguse eest

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

a) Pakendi iseloomustus

Blisterpakend koosneb läbipaistmatust jäigast PVC-kilest ja alumiiniumfooliumist.

b) Pakendi sisu

Pakendis 1, 7 või 35 (haiglapakend 5x7) tabletti

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks ja käsitlemiseks

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

BERLIN-CHEMIE AG
Glienicke Weg 125
12489 Berliin
Saksamaa

8. MÜÜGILOA NUMBER

390002

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE / MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 16.08.2002

Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 25.06.2012

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Juuli 2016