



Berlin, den 27.08.2012

Wichtige Informationen zum bereits bekannten Risiko von potenziell tödlichen Wechselwirkungen zwischen dem Virustatikum Brivudin (Zostex®) und antineoplastisch wirksamen 5-Fluoropyrimidinen (5-Fluorouracil, Capecitabin, Floxuridin, Tegafur) oder antimykotisch wirksamen 5-Fluoropyrimidinen (Flucytosin)

Sehr geehrte Damen und Herren,

dieser Brief wird in Übereinstimmung mit dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) gesendet, um Sie an die potenziell tödliche Interaktion zwischen Brivudin und 5-Fluoropyrimidinen zu erinnern. Brivudin wird zur frühzeitigen Behandlung des akuten Herpes zoster bei immunkompetenten Erwachsenen angewendet.

Brivudin darf nicht zusammen mit antineoplastisch wirksamen 5-Fluoropyrimidinen wie 5-Fluorouracil, einschließlich topisch anzuwendenden Zubereitungen, seinen Prodrugs (z. B. Capecitabin, Floxuridin, Tegafur) oder Kombinationsprodukten mit diesen Wirkstoffen oder anderen 5-Fluoropyrimidinen (z. B. Flucytosin) angewendet werden. Mindestens vier Wochen müssen seit der letzten Anwendung von Brivudin vergangen sein, bevor eine Therapie mit 5-Fluoropyrimidinen begonnen wird.

Deshalb darf die Behandlung mit Brivudin nicht begonnen werden, wenn die Gabe von 5-Fluoropyrimidinen innerhalb der nächsten vier Wochen geplant ist. Als eine weitere Vorsichtsmaßnahme sollte bei Patienten, die vor kurzem Brivudin erhalten haben, die DPD-Enzymaktivität überprüft werden, bevor jegliche Behandlung mit einem 5-Fluoropyrimidin-basierten Arzneimittel begonnen wird.

Zusammenfassung

- Brivudin ist u. a. kontraindiziert bei Patienten in Behandlung mit
 - antineoplastischer Chemotherapie, insbesondere mit 5-Fluorouracil (5-FU) und einschließlich topischen Zubereitungen
 - 5-Fluoropyrimidin-haltigen Prodrugs (Capecitabin, Floxuridin, Tegafur)
 - Kombinationsarzneimitteln mit diesen Wirkstoffen oder anderen 5-Fluoropyrimidin-haltigen Arzneimitteln (Flucytosin).
- Nach Abschluss der Behandlung mit Brivudin muss ein zeitlicher Abstand von mindestens vier Wochen eingehalten werden, bevor eine Therapie mit 5-Fluoropyrimidin-haltigen Arzneimitteln, wie 5-Fluorouracil, Capecitabin, Floxuridin, Tegafur, Flucytosin oder anderen Kombinationsarzneimitteln mit diesen Wirkstoffen (einschließlich topischen Zubereitungen) begonnen wird. Als zusätzliche Vorsichtsmaßnahme sollte bei Patienten, die vor kurzem

Brivudin erhalten haben, die DPD-Enzymaktivität ermittelt werden, bevor die Behandlung mit einem 5-Fluoropyrimidin-haltigen Arzneimittel begonnen wird.

- Im Fall einer versehentlichen Gabe von 5-Fluoropyrimidin-haltigen Arzneimitteln an mit Brivudin behandelte Patienten müssen beide Arzneimittel sofort abgesetzt und unverzüglich wirkungsvolle Maßnahmen zur Reduzierung der 5-FU-Toxizität ergriffen werden. Die Patienten sollten stationär aufgenommen und Maßnahmen zur Verhütung von systemischen Infektionen und Dehydratation eingeleitet werden. Die häufigsten Symptome einer 5-FU-Intoxikation sind Übelkeit, Erbrechen, Diarrhö und in schweren Fällen Stomatitis, Mukositis, toxische epidermale Nekrolyse, Neutropenie und Knochenmarksdepression.

Weitere Informationen zur Sicherheit

Brivudin entwickelt seine antivirale Aktivität (Varicella-Zoster-Virus) durch die Inhibition der viralen DNA-Polymerase. **Zusätzlich hemmt Brivudin irreversibel auch die Dihydropyrimidin-Dehydrogenase (DPD).** DPD ist ein Enzym, das den Metabolismus sowohl von natürlichen Nucleosiden (z. B. Thymidin) als auch von Pyrimidin-basierten Arzneimitteln wie 5-Fluoropyrimidin-haltige Arzneimittel und 5-Fluorouracil (5-FU) reguliert. 5-Fluoropyrimidin-haltige Arzneimittel und 5-Fluorouracil (5-FU) werden durch die DPD in den weniger toxischen Metaboliten Dihydro-5-Fluorouracil umgewandelt. Die gleichzeitige Gabe von Brivudin und den genannten Wirkstoffen erhöht daher die 5-FU-Plasmaspiegel stark. Die Hemmung des Enzyms führt im Ergebnis zu Akkumulation und erhöhter Toxizität von 5-Fluorouracil.

Da mindestens vier Wochen notwendig sind, um die DPD-Plasmaspiegel nach Brivudin-Gabe wiederherzustellen, müssen zwischen der letzten Einnahme von Brivudin und einem Therapiebeginn mit 5-Fluoropyrimidin-haltigen Arzneimitteln mindestens vier Wochen vergehen.

Zur Vermeidung der Arzneimittelinteraktion ist in der Fachinformation (siehe Anlage) der folgende Warnhinweis enthalten:

Zostex[®] und 5-Fluorouracil, einschließlich topisch anzuwendender 5-FU-Zubereitungen, oder 5-FU-Prodrugs (z. B. Capecitabin, Floxuridin, Tegafur) oder Kombinationsarzneimittel mit diesen Wirkstoffen oder andere 5-Fluoropyrimidine (z. B. Flucytosin) dürfen nicht zusammen verabreicht werden. Weiterhin muss zwischen einer Behandlung mit Zostex[®] und dem Beginn einer Therapie mit 5-Fluoropyrimidin-haltigen Arzneimitteln ein zeitlicher Abstand von mindestens 4 Wochen eingehalten werden. Als eine zusätzliche Vorsichtsmaßnahme sollte bei Patienten, die vor kurzem Zostex[®] erhalten haben, die DPD-Enzymaktivität ermittelt werden, bevor die Behandlung mit einem 5-Fluoropyrimidin-haltigen Arzneimittel begonnen wird (siehe auch Abschnitt 4.5 und 4.8).

Als weitere Vorsichtsmaßnahme ist der folgende Warnhinweis (auch für Patienten) auf der Faltschachtel platziert:

Vorderseite:

⚠ ACHTUNG: Darf nicht angewendet werden bei Patienten unter Krebs-Chemotherapie. Bitte Rückseite beachten.

Rückseite:

⚠ ACHTUNG:

Sie dürfen Zostex[®] nicht einnehmen, wenn Sie als Patient eine Krebs-Chemotherapie erhalten. Bitte lesen Sie sorgfältig die speziellen Warnhinweise im Abschnitt „Was müssen Sie vor der Einnahme von Zostex[®] beachten?“ und informieren Sie Ihren Arzt.

.....



Im Falle versehentlicher Verabreichung von 5-Fluoropyrimidin-haltigen Arzneimitteln an Patienten, die mit Brivudin behandelt werden, oder im Falle einer versehentlichen Verabreichung von Brivudin bei Patienten, die vor kurzem mit 5-Fluoropyrimidin-haltigen Arzneimitteln behandelt wurden, müssen beide Arzneimittel sofort abgesetzt werden. **Übliche Symptome einer 5-FU-Intoxikation** sind Übelkeit, Erbrechen, Diarrhö, Stomatitis, Neutropenie und Knochenmarksdepression. Unterstützende Maßnahmen zur Verhütung von Infektionen und einer Dehydratation sollten eingeleitet werden.

Zusätzlich kann die Gabe von Uridin der 5-FU-Toxizität entgegenwirken. Die 5-FU-Toxizität wird durch Enzyme vermittelt, für die Uridin ein endogenes Substrat dargestellt.

Wir bestärken Sie, die Fachinformation von Brivudin-haltigen Arzneimitteln aufmerksam zu lesen (siehe Anhang).

Aufruf zur Berichterstattung

Bitte denken Sie daran, jede unerwünschte Arzneimittelwirkung bezüglich Brivudin (Zostex®) in Übereinstimmung mit dem nationalen Meldesystem von Verdachtsfällen von Nebenwirkungen zu berichten:

- Berlin-Chemie AG, Glienicker Weg 125, 12489 Berlin, Tel.: (030) 6707-2236, Fax (030) 6707-2626, drugsafety@berlin-chemie.de (Betreff: Meldung zu Zostex®), www.berlin-chemie.de oder
- Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, 53175 Bonn, Fax (0228) 207-5207.

Informationen zur Kommunikation

Sollten Sie Fragen zu Brivudin (Zostex®) haben oder weitere Informationen benötigen, wenden Sie sich bitte an die Abteilung Medizin und Forschung der Berlin-Chemie AG, Dr. Susanne Hengstermann, Tel.: (030) 6707-2327, Fax (030) 6707-2107, shengstermann@berlin-chemie.de.

Dr. Rainer Kern
Vorstandsmitglied

i. V. Dr. Bernadette Zegenhagen-Phiong
Stufenplanbeauftragte