



12.05.2020

Brivudinhaltige Arzneimittel: Potenziell tödliche Toxizität von Fluoropyrimidinen bei der Anwendung kurz vor, gleichzeitig mit oder innerhalb von 4 Wochen nach Ende der Behandlung mit Brivudin

Sehr geehrte Damen und Herren,

in Abstimmung mit der Europäischen Arzneimittel-Agentur (EMA) sowie dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) möchten die Zulassungsinhaber brivudinhaltiger Arzneimittel Sie über Folgendes informieren:

Zusammenfassung

- Es können Todesfälle infolge einer Arzneimittelwechselwirkung zwischen Brivudin und Fluoropyrimidinen (z. B. Fluorouracil (5-FU), Capecitabin, Tegafur, Flucytosin) auftreten.
- Nach Abschluss der Brivudin-Behandlung muss eine mindestens vierwöchige Wartezeit, eingehalten werden, bevor die Behandlung mit einem Fluoropyrimidin begonnen werden kann. In vielen Fällen kam es zu Todesfällen, wenn diese vierwöchige Wartezeit nicht eingehalten wurde (z. B. wurde Brivudin zwischen zwei 5-FU-Zyklen eingenommen).
- Deshalb werden folgende Maßnahmen ergriffen:
 - Die Fachinformation, Gebrauchsinformation und Beschriftung des Umkartons werden überarbeitet, um noch stärker auf die Einhaltung, des 4-Wochen-Intervalls zwischen der Behandlung mit Brivudin und Fluoropyrimidinen hinzuweisen.
 - Eine Patientenkarte, die die wichtigsten Informationen für Patienten und Angehörige der Gesundheitsberufe enthält, wird jeder Packung beigelegt.
 - Außerdem wird eine Checkliste für verordnende Ärzte bereitgestellt, die die verordnenden Ärzte unterstützen soll, die Eignung des Patienten für eine Brivudin-Behandlung zu überprüfen.

Hintergrund zu diesen Sicherheitsbedenken

Brivudin hemmt über seinen Hauptmetaboliten Bromovinyluracil (BVU) die Dihydropyrimidin-dehydrogenase (DPD), ein Enzym, das Pyrimidin-basierte Arzneimittel wie Fluorouracil, Capecitabin, Tegafur und Flucytosin verstoffwechselt. Seine Hemmung führt zu einem erhöhten Level von Fluoropyrimidinen. Diese Wechselwirkung, die die Fluoropyrimidin-Toxizität erhöht, ist potenziell tödlich.

Deswegen ist Brivudin in folgenden Fällen kontraindiziert bei:

- Patienten, die kürzlich eine Krebs-Chemotherapie erhalten haben, derzeit erhalten oder innerhalb von 4 Wochen erhalten sollen mit Arzneimitteln, die Fluorouracil enthalten, einschließlich seiner topischen Präparate, seiner Prodrugs (z. B. Capecitabin, Tegafur) und Kombinationspräparate, die einen dieser Wirkstoffe oder andere Fluoropyrimidine enthalten.
- Patienten, die vor kurzem eine antifungale Therapie mit Flucytosin erhalten haben oder derzeit erhalten; da eine kleine Menge von Flucytosin in Fluorouracil umgewandelt wird.
- immungeschwächten Patienten, wie z. B. solchen, die kürzlich eine Krebs-Chemotherapie erhalten haben oder derzeit erhalten, oder Patienten, die unter immunsuppressiver Therapie stehen.

Jeder Packung wird zukünftig eine Patientenkarte beiliegen, auf der die wichtigsten Informationen zu dieser potenziell tödlichen Wechselwirkung für Patienten und Angehörige der Gesundheitsberufe aufgeführt sind. Bitte weisen Sie Ihre Patienten an, diese Patientenkarte bis mindestens vier Wochen nach dem Ende der Brivudin-Therapie zu jedem Arzttermin mitzunehmen (einschließlich Dermatologen) und in der Apotheke vorzuzeigen, bevor ihnen ein Arzneimittel ausgehändigt wird.

Des Weiteren wird eine Checkliste zur Verfügung gestellt, die die verordnenden Ärzte unterstützen soll, die Eignung des Patienten für eine Brivudin-Behandlung zu überprüfen (siehe Anhang).

Aufruf zur Meldung

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung an die Zulassungsinhaber zu melden.

Alternativ können Sie unerwünschte Arzneimittelwirkungen über das nationale Meldesystem anzeigen: beim Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) elektronisch über das Internet (www.bfarm.de – Arzneimittel – Pharmakovigilanz – Risiken) oder schriftlich an die Postadresse Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, 53175 Bonn oder per Fax an 0228/207 5207.

Dieser Rote-Hand-Brief betrifft alle brivudinhaltigen Arzneimittel und ist von den unten aufgeführten Firmen erstellt worden.

Liste der betroffenen Arzneimittel:

Zostex® 125 mg Tabletten

Brivudin Aristo 125 mg Tabletten

ZosterGalen 125 mg Tabletten

Kontaktinformationen der Unternehmen

Aristo Pharma GmbH, Wallenroder Straße 8 – 10, 13435 Berlin, www.aristo-pharma.de

BERLIN-CHEMIE AG, Glienicker Weg 125, 12489 Berlin, www.berlin-chemie.de

GALENpharma GmbH, Wittland 13, 24109 Kiel, www.galenpharma.de

Anhang: Checkliste für medizinisches Fachpersonal und ein Dokument mit dem Inhalt der Patientenkarte

Bei Fragen zum Versand dieses Rote-Hand-Briefes oder Adressänderungen wenden Sie sich bitte direkt an den Schwarzeck-Verlag unter: Schwarzeck-Verlag GmbH, Einsteinring 24, 85609 Aschheim – www.schwarzeck.de