

Mevir® und Brivudin Aristo® (Brivudin): Potenziell letale Toxizität von Fluoropyrimidinen bei Anwendung gleichzeitig mit oder innerhalb von 4 Wochen nach Ende einer Brivudin Anwendung

Sehr geehrte Frau Doktor, sehr geehrter Herr Doktor!

Sehr geehrte Frau Apotheker, sehr geehrter Herr Apotheker!

Die A. Menarini Pharma GmbH und Aristo Pharma Österreich GmbH möchten Sie in Abstimmung mit der Europäischen Arzneimittel-Agentur (EMA) und dem Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen (BASG/AGES) über Folgendes informieren:

Zusammenfassung

- **Todesfälle können auftreten infolge der Arzneimittelwechselwirkung zwischen Brivudin und Fluoropyrimidinen (z. B. Fluorouracil, Capecitabin, Tegafur, Flucytosin).**
- **Mindestens 4 Wochen müssen nach dem Ende einer Brivudin Behandlung abgewartet werden, bevor eine Therapie mit Fluoropyrimidinen begonnen werden darf. Viele Todesfälle diesbezüglich wurden beobachtet, wenn diese vierwöchige Verbotsfrist nicht eingehalten wurde (z. B. wurde Brivudin zwischen 2 Zyklen einer Fluorouracil Behandlung verabreicht).**
- **Deshalb werden folgende Maßnahmen ergriffen:**
 - **Die Fachinformation, Gebrauchsinformation sowie der Außenkarton werden überarbeitet, um stärker hervorzuheben, dass ein 4-Wochen Abstand zwischen der Anwendung mit Brivudin und der Behandlung mit Fluoropyrimidinen unbedingt eingehalten werden muss.**
 - **Eine Warnhinweiskarte für Patienten (sog. „Patient Alert Card“) mit diesen wichtigen Hinweisen für Patienten und medizinisches Fachpersonal wird in jeder Packung enthalten sein.**
 - **Außerdem wird eine Checkliste für verordnende Ärzte bereitgestellt, um Ärzte bei der Prüfung zu unterstützen, ob ein Patient Brivudin erhalten darf.**

Hintergrund zu diesen Sicherheitsbedenken

Brivudin hemmt durch seinen Hauptmetaboliten Bromvinyluracil (BVU) die Dihydropyrimidin-Dehydrogenase (DPD) irreversibel. DPD ist ein Enzym, das Pyrimidin-Derivate wie Fluorouracil, Capecitabin, Tegafur und Flucytosin metabolisiert. Die Hemmung des Enzyms führt zu einem Anstieg Fluoropyrimidin Spiegeln. Diese Wechselwirkung führt zu einem Anstieg der Fluoropyrimidin-Toxizität und ist potenziell tödlich.

Aus diesem Grund ist Brivudin kontraindiziert bei:

- Patienten, die kürzlich eine Fluorouracil Krebs-Chemotherapie erhalten haben, derzeit erhalten oder in den nächsten 4 Wochen erhalten sollen, einschließlich topisch anzuwendender Zubereitungen, Fluorouracil Prodrugs (z. B. Capecitabin, Tegafur) sowie Kombinationsarzneimittel mit diesen Wirkstoffen oder anderen Fluoropyrimidinen.
- Patienten, die kürzlich eine antimykotische Therapie mit Flucytosin (wird in geringer Menge zu Fluorouracil metabolisiert) erhalten haben oder derzeit erhalten.

- immunsupprimierten Patienten, z. B. solche, die kürzlich eine Krebs-Chemotherapie erhalten haben oder derzeit erhalten, oder Patienten unter immunsuppressiver Therapie.

Außerdem wird in jeder Packung eine Warnhinweiskarte enthalten sein, auf der die wichtigsten Hinweise zu dieser potenziell tödlichen Wechselwirkung für Patienten und medizinisches Fachpersonal aufgeführt sind. Die Patienten sind anzuweisen, diese Warnhinweiskarte mindestens vier Wochen lang nach dem Ende der Brivudin-Therapie zu jedem Arzttermin (einschließlich Dermatologen) mitzunehmen und in der Apotheke vorzuzeigen, bevor ihnen ein Arzneimittel ausgehändigt wird.

Darüber hinaus wird eine Checkliste für verordnende Ärzte bereitgestellt, um Ärzten bei der Prüfung zu helfen, ob ein Patient für eine Brivudin-Behandlung geeignet ist (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:

Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen
 Traisengasse 5
 1200 WIEN
 ÖSTERREICH
 Fax: + 43 (0) 50 555 36207
 Website: <http://www.basg.gv.at/>

Kontaktinformationen der Unternehmen

Name des Unternehmens	Betroffenes Produkt	Kontaktdaten
A. Menarini Pharma GmbH	Mevir®	Pottendorfer Straße 25-27/3/3/Top1 1120 Wien www.menarini.at Tel.: +43 1 879 9585-0 Fax: +43 1 879 9585-60 E-mail: pv@menarini.at
Aristo Pharma Österreich GmbH	Brivudin Aristo®	Millennium Tower, Handelskai 94-96 1200 Wien www.aristo-pharma.at Tel.: +43 1 205 776-0065 Fax: +43 1 205 776-0001 E-mail: medinfo@aristo-pharma.at

Anhang: Checkliste für medizinisches Fachpersonal