



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 Nukleosiden (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](mailto:drugsafety@berlin-chemie.de) (Betreff: Meldung zu Zostex®), [www.berlin-chemie.de](http://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](mailto:shengstermann@berlin-chemie.de).

Dr. Rainer Kern  
Vorstandsmitglied

i. V. Dr. Bernadette Zegenhagen-Phiong  
Stufenplanbeauftragte