



BfArM

**Bundesinstitut für Arzneimittel
und Medizinprodukte**

BfArM • Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3 • D-53175 Bonn

Pharmazeutische Unternehmer
- siehe Verteiler -

Postanschrift:
Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3
D-53175 Bonn
Telefon: (01888) - 307 - 0
(0228) 207 - 30
Telefax: (01888) - 307 - 5207
(0228) 207 - 5207
e-mail: poststelle@bfarm.de

Nachrichtlich:
Stufenplanbeteiligte

Ihre Zeichen und Nachricht vom

Gesch.Z.: Bitte bei Antwort angeben
75-3822-V-7914-65345/07

Telefon: (01888) 307 - 3232 Bonn 10.04.2007

Abwehr von Gefahren durch Arzneimittel, Stufe II

hier: 5-Fluorouracil- bzw. 5-Fluoropyrimidinderivat-haltige Arzneimittel zur systemischen Anwendung, Interaktion mit Brivudin und Interaktion mit Phenytoin
Arzneimittel siehe Anlage

Bezug: Anhörungsschreiben der Stufe II vom 01.09.2006
Stellungnahme der Verbände der pharmazeutischen Unternehmer unter Federführung des BAH vom 02.10.2006

Sehr geehrte Damen und Herren,

hiermit ergeht folgender

Bescheid

Für 5-Fluorouracil- bzw. 5-Fluoropyrimidinderivat-haltige Arzneimittel zur systemischen Anwendung wird mit Wirkung zum 30. Juni 2007 die folgende Ergänzung / Änderung der Gebrauchs- und Fachinformation angeordnet:

Fachinformation

Gegenanzeigen

„5-Fluorouracil (5-FU) darf nicht zusammen mit Brivudin, Sorivudin und Analoga eingenommen bzw. angewendet werden. Brivudin, Sorivudin und Analoga sind potente Hemmstoffe des 5-FU-abbauenden Enzyms Dihydropyrimidindehydrogenase (DPD) (s. auch Abschnitt 4.4 und 4.5).“

Warnhinweise

„Das Enzym Dihydropyrimidindehydrogenase (DPD) spielt eine wichtige Rolle für den Abbau von 5-FU. Die Nukleosidanaloga, wie z.B. Brivudin und Sorivudin, können zu einer starken Erhöhung der Plasmakonzentration von 5-FU oder anderen Fluoropyrimidinen und damit einhergehend zu toxischen Reaktionen führen.

Aus diesem Grund sollte zwischen der Einnahme bzw. Anwendung von 5-FU und Brivudin, Sorivudin und Analoga ein Zeitabstand von mindestens 4 Wochen eingehalten werden.



Gegebenenfalls ist die Bestimmung der DPD-Enzymaktivität vor Beginn einer Behandlung mit 5-Fluorpyrimidinen indiziert. Im Falle einer versehentlichen Verabreichung von Brivudin an Patienten, die mit Fluorouracil behandelt werden, sollten wirkungsvolle Maßnahmen zur Verringerung der Fluorouracil-Toxizität ergriffen werden. Es wird die sofortige Einweisung in ein Krankenhaus empfohlen. Alle Maßnahmen zur Verhütung systemischer Infektionen und einer Dehydration sollten eingeleitet werden.

Patienten, die Phenytoin gleichzeitig mit 5-Fluorouracil einnehmen, sollten regelmäßig wegen eines möglicherweise erhöhten Phenytoin-Plasma-Spiegels untersucht werden.“

Wechselwirkungen

„Das Enzym Dihydropyrimidinhydrogenase (DPD) spielt eine wichtige Rolle für den Abbau von 5-FU. Die Nukleosidanaloga, wie z.B. Brivudin und Sorivudin, können zu einer starken Erhöhung der Plasmakonzentration von 5-FU oder anderen Fluoropyrimidinen und damit einhergehend zu toxischen Reaktionen führen.

Aus diesem Grund sollte zwischen der Einnahme bzw. Anwendung von 5-FU und Brivudin, Sorivudin und Analoga ein Zeitabstand von mindestens 4 Wochen eingehalten werden.

Gegebenenfalls ist die Bestimmung der DPD-Enzymaktivität vor Beginn einer Behandlung mit 5-Fluorpyrimidinen indiziert.

Bei gleichzeitiger Gabe von Phenytoin und 5-Fluorouracil wurde über eine Erhöhung der Plasmakonzentrationen von Phenytoin berichtet, die zu Symptomen einer Phenytoin-Intoxikation führten (siehe 4.4).“

Gebrauchsinformation

Abschnitt „Was müssen Sie vor der Einnahme bzw. Anwendung von ‚Arzneimittelname‘ beachten?“

‚Arzneimittelname‘ [5-FU] darf nicht eingenommen bzw. angewendet werden,

„- wenn Sie unter einer Windpocken- bzw. Gürtelrosetherapie (Herpes zoster) stehen. Sie dürfen „Arzneimittelname“ [5-Fluorouracil (5-FU)] nicht im Rahmen einer Krebs-Chemotherapie einnehmen bzw. anwenden, wenn Sie jetzt oder in den letzten 4 Wochen eine Therapie mit Brivudin, Sorivudin oder ähnlichen Substanzgruppen im Rahmen einer Herpes zoster-Therapie erhalten haben.

5-FU zusammen mit Brivudin, Sorivudin und deren Abkömmlingen verstärkt die Nebenwirkungen von „Arzneimittelname“ möglicherweise erheblich.

Diese Wechselwirkung kann tödlich verlaufen.

Daher dürfen Sie diese Arzneimittel nicht zusammen mit einer 5-Fluorouracil-Chemotherapie anwenden. Frühestens 4 Wochen nach Abschluss der Herpes zoster-Therapie mit Brivudin, Sorivudin und Analoga können Sie eine Chemotherapie mit 5-FU beginnen.

Wenn Sie wegen einer Herpes zoster-Infektion behandelt werden oder vor kurzen behandelt worden sind, informieren Sie bitte Ihren Arzt über die eingenommenen Arzneimittel.“

Besondere Vorsicht bei der Einnahme bzw. Anwendung von 5-Fluorouracil (5-FU) ist erforderlich,

„- wenn Sie Phenytoin gegen epileptische Anfälle einnehmen. Die gleichzeitige Einnahme von Phenytoin mit „Arzneimittelname“ [5-Fluorouracil (5-FU)] kann zu erhöhten Konzentrationen von Phenytoin im Blut führen. Daher sollten Sie regelmäßig wegen einer erhöhten Phenytoin-Konzentration im Blut untersucht werden.“

Bei Einnahme bzw. Anwendung von 5-Fluorouracil (5-FU) mit anderen Arzneimitteln:

„Bitte informieren Sie Ihren Arzt oder Apotheker vor Beginn der Behandlung, wenn Sie andere Arzneimittel einnehmen bzw. anwenden bzw. vor kurzen angewendet haben, auch wenn es sich

um nicht verschreibungspflichtige Arzneimittel handelt. Dies ist besonders wichtig, denn bei gleichzeitiger Einnahme mehrerer Arzneimittel kann die Wirkung der einzelnen Arzneimittel verstärkt oder abgeschwächt werden.

Sie müssen besonders vorsichtig sein, wenn Sie ... bestimmte antivirale (gegen Viren gerichtete) Arzneimittel (Sorivudin und Brivudin oder deren Abkömmlinge) oder Mittel gegen epileptische Anfälle (Phenytoin) einnehmen.“

Begründung

Die o. g. Maßnahmen werden gemäß §28 Abs. 1 und Abs. 2 Nr. 2 und 2a des Arzneimittelgesetzes (AMG) in der Fassung der Bekanntmachung vom 12.12.2005 (BGBl. I vom 15.12.2005 Seite 3394), zuletzt geändert durch das Gesetz zur Neuordnung des Tierzuchtrechts sowie zur Änderung des Tierseuchengesetzes, des Tierschutzgesetzes und des Arzneimittelgesetzes vom 21.12.2006 (BGBl. I vom 27.12.2006 Seite 3294) angeordnet.

Brivudin ist ein Nukleosidanalogen, das therapeutisch zur Inhibierung der Replikation des Varizella zoster-Virus eingesetzt wird. Durch seinen Hauptmetaboliten Bromvinyluracil (BVU) wird das Enzym Dihydropyrimidinhydrogenase (DPD) irreversibel gehemmt. Da dieses Enzym u. a. einen wesentlichen Schritt im Abbau des 5-FU katalysiert, führt die gleichzeitige Anwendung von Brivudin und 5-FU bzw. seiner Derivate zu einer Akkumulation und zu starken toxischen Effekten von 5-FU. Brivudin und 5-FU bzw. seine Derivate dürfen daher nicht zusammen verabreicht werden.

Darüber hinaus muss zwischen einer Behandlung mit Brivudin und dem Beginn einer Therapie mit 5-Fluorouracil oder anderen 5-Fluoropyrimidinen ein zeitlicher Abstand von mindestens 4 Wochen eingehalten werden.

In den Produktinformationen von Arzneimitteln mit 5-Fluorouracil bzw. 5-Fluoropyrimidinen wird der seltene, genetisch bedingte Mangel an DPD unter den Kontraindikationen genannt, die Interaktion mit Brivudin wurde dagegen bisher in keinem Abschnitt aufgeführt.

In der Fach- und Gebrauchsinformation von Brivudin-haltigen Arzneimitteln findet sich hingegen bereits unter Abschnitt 4.5. „Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen“ ein entsprechender Hinweis auf diese Interaktion.

Außerdem ist die bekannte Wechselwirkung zwischen 5-Fluorouracil und Phenytoin bislang in der Produktinformation von Arzneimitteln mit 5-Fluorouracil bzw. 5-Fluoropyrimidinderivaten nicht enthalten. Bei dieser Interaktion kommt es bei gleichzeitiger Gabe zu erhöhten Plasma-Phenytoinspiegeln und zu damit einhergehenden häufigeren neurotoxischen Effekten^{1, 2, 3, 4, 5, 6}.

Allgemeine Hinweise

Es wird empfohlen, die Gebrauchs- und Fachinformation, soweit noch nicht geschehen, insgesamt an den aktuellen wissenschaftlichen Kenntnisstand anzupassen. Dies bedeutet, dass neben der inhaltlichen Aktualisierung auch eine strukturelle Anpassung an die aktuelle Version der SPC-Guideline sowie die auf der Webseite des BfArM veröffentlichten Muster für Gebrauchs- und Fachinformation vorzunehmen ist.

Es wird darauf hingewiesen, dass die betroffenen Arzneimittel, sofern sie die o. g. Sicherheitsanforderungen nicht erfüllen, ab dem genannten Termin nicht mehr verkehrsfähig sind und somit von keinem Verkehrskreis mehr, auch nicht von den Apothekern, in den Verkehr gebracht werden dürfen.

Wir weisen weiter darauf hin, dass die Inhaber von Arzneimittelzulassungen aufgrund der Bestimmungen des Arzneimittelgesetzes verpflichtet sind, unabhängig von einschränkenden Entscheidungen der Bundesoberbehörde im Rahmen ihrer Eigenverantwortung ihre Produkte nach dem jeweiligen wissenschaftlichen Erkenntnisstand herzustellen und mit diesem Standard in den

Verkehr zu bringen sowie eventuell notwendige Vorsichtsmaßnahmen zum frühest möglichen Zeitpunkt durchzuführen. Die vorgegebene Frist markiert daher den Zeitpunkt, zu dem die angeordneten Maßnahmen spätestens umzusetzen sind.

Die angeordneten Änderungen / Ergänzungen in der Fach- und Gebrauchsinformation sind dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte gemäß § 29 Abs. 1 AMG – unter Angabe des Aktenzeichens 75-3822-V-7914-65345/07 – schriftlich anzuzeigen.

Sofern Sie die aufgeführten Änderungen für Ihre Produkte bereits umgesetzt haben, ist diese Anordnung für Sie gegenstandslos.

Rechtsbehelfsbelehrung

Gegen diesen Bescheid kann innerhalb eines Monats nach Bekanntgabe Widerspruch erhoben werden. Der Widerspruch ist beim Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, 53113 Bonn, schriftlich oder zur Niederschrift – unter Angabe des Aktenzeichens 75-3822-V-7914-65345/07 – einzulegen.

Mit freundlichen Grüßen
Im Auftrag

Dr. Axel Thiele

Literatur zur Interaktion 5-FU/Phenytoin:

- 1) Gumes A et al. (2006): Inhibitory effect of 5-fluorouracil on cytochrome P450 2C9 activity in cancer patients. *Basic & Clinical Pharmacology & Toxicology*; 98: 197-200
- 2) Vecht CJ, Wagner GL, Wilms EB (2003): Interactions between antiepileptic and chemotherapeutic drugs. *Lancet Neurology*; 2(7): 404-409
- 3) Konishi H et al. (2003): Depression of phenytoin metabolic capacity by 5-fluorouracil and doxifluridine in rats. *J Pharm Pharmacol*; 55(1): 143-149
- 4) Ji-Young P, Kyoung-Ah K (2003): Inhibitory effect of 5-fluorouracil on human Cytochrome P450 isoforms in human liver microsomes. *Eur J Clin Pharmacol*; 59: 407-409
- 5) Brickell K, Porter d, Thompson P (2003): Phenytoin toxicity due to fluoropyrimidines (5-FU/capecitabine): three case reports. *Br J Cancer*; 89(4): 615-616
- 6) Rosemergy I, Findlay M (2002): Phenytoin toxicity as a result of 5-fluorouracil administration. *N Z Med J*; 115(1159): U124

Anlage