

Herr
Firma
Optional Abteilung oder z.H
Adresse
PLZ Ort

Datum: 20. April 2007
Kontakt: Mag. Katharina Weber
Abteilung: Institut Pharmakovigilanz
Tel. / Fax: +43 (0) 505 55 - 36252, Dw. Fax - 36207
E-Mail: katharina.weber@ages.at
Unser Zeichen:
Ihr Zeichen:

Betreff: 5-Fluorouracil- bzw. 5-Fluoropyrimidinderivat-hältige Arzneimittel – Änderungen der Fach- und Gebrauchsinformationen

Sehr geehrte Damen und Herren,

für 5-Fluorouracil- bzw. 5-Fluoropyrimidinderivat-hältige Arzneimittel zur systemischen Anwendung werden aufgrund von Interaktionen mit Brivudin und Phenytoin Ergänzungen mit folgendem Wortlaut in die **Fach- und Gebrauchsinformation** gefordert.

Fachinformation

Gegenanzeigen

>Produkt< darf nicht zusammen mit Brivudin, Sorivudin und Analoga eingenommen werden. Brivudin, Sorivudin und Analoga sind potente Hemmstoffe des 5-FU-abbauenden Enzyms Dihydropyrimidindehydrogenase (DPD) (siehe 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.

Weiterhin muss zwischen der Einnahme von >Produkt< 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 >Produkt< indiziert. Im Falle einer versehentlichen Verabreichung von Brivudin an Patienten, die mit >Produkt< 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 Dehydratation sollten eingeleitet werden.

Patienten, die Phenytoin gleichzeitig mit >Produkt< einnehmen, sollten regelmäßig wegen eines möglicherweise erhöhten Phenytoin-Plasma-Spiegels untersucht werden.

Wechselwirkungen

Das Enzym Dihydropyrimidinehydrogenase (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.

Weiterhin muss zwischen der Einnahme von >Produkt< 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 >Produkt< indiziert.

Bei gleichzeitiger Gabe von Phenytoin und >Produkt< wurde über eine Erhöhung der Plasmakonzentrationen von Phenytoin berichtet, die zu Symptomen einer Phenytoin-Intoxikation führten. (siehe auch Abschnitt 4.4)

Gebrauchsinformation

2. WAS MÜSSEN SIE VOR DER <EINNAHME> <ANWENDUNG> VON X BEACHTEN?

X (5-FU) darf nicht <eingenommen> <angewendet> werden,

- wenn Sie unter einer Windpocken- bzw. Gürtelrosentherapie (Herpes zoster) stehen. Sie dürfen >Produkt< (5-FU) nicht im Rahmen einer Krebs-Chemotherapie einnehmen, 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 (Wirkstoff) zusammen mit Brivudin, Sorivudin und deren Abkömmlingen verstärkt die Nebenwirkungen von >Produkt< möglicherweise erheblich. Diese Wechselwirkung kann tödlich verlaufen.

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 kurzem behandelt wurden, informieren Sie bitte Ihren Arzt über die eingenommenen Medikamente.

Besondere Vorsicht bei der <Einnahme> <Anwendung> von X ist erforderlich,

- wenn Sie Phenytoin gegen epileptische Anfälle einnehmen. Die gleichzeitige Einnahme von Phenytoin mit >Produkt< (5-FU) kann zu erhöhten Konzentrationen von Phenytoin im Blut führen. Daher sollten Sie regelmäßig wegen einer erhöhten Phenytoinkonzentration im Blut untersucht werden.

Bei der <Einnahme> <Anwendung> von X mit anderen Arzneimitteln

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

Begründung:

Brivudin ist ein Nukleosidanalogen, das therapeutisch zur Inhibierung der Replikation des Varizella zoster-Virus eingesetzt wird. Durch dessen Hauptmetaboliten Bromvinyluracil (BVU) wird das Enzym Dihydropyrimidinehydrogenase (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. dessen Derivate zu einer Akkumulation und zu starken toxischen Effekten von 5-FU. Brivudin und 5-FU bzw. dessen Derivate dürfen daher nicht zusammen verabreicht werden.

Weiters 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.

Ebenso kommt es zu einer Interaktion bei gleichzeitiger Gabe von Phenytoin zu erhöhten Plasma-Phenytoinspiegeln und damit zu einhergehenden neurotoxischen Effekten ^{1 2 3 4 5 6}

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