De Belgische gezondheidsautoriteiten hebben bepaalde voorwaarden verbonden aan het in de handel brengen van de geneesmiddelen Zerpex en Zonavir. Het verplicht plan voor risicobeperking in België, waarvan deze informatie deel uitmaakt, is een maatregel genomen om een veilig en doeltreffend gebruik van Zerpex en Zonavir te waarborgen (RMA versie 05/2020).

Machelen, 18 mei 2020

Betreft: Rechtstreekse mededeling aan de gezondheidszorgbeoefenaars betreffende maatregelen om de risico's verbonden aan Zerpex 125 mg en Zonavir 125 mg (brivudine) te beperken.

Potentieel dodelijke toxiciteit van fluoropyrimidines indien samen met brivudine toegediend of binnen een periode van 4 weken na het beëindigen van een behandeling met brivudine.

Geachte dokter,

Geachte apotheker,

Zoals overeengekomen met het Europees Geneesmiddelenbureau (EMA - European Medicines Agency) en het Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten (FAGG), wenst Menarini Benelux N.V./S.A., gevolmachtigde van de houder van de vergunning voor het in de handel brengen, Laboratori Guidotti S.p.A., van brivudine (Zerpex 125 mg en Zonavir 125 mg – geïndiceerd in de vroege behandeling van acute herpes zoster bij immunocompetente volwassenen), u over het volgende te informeren:

Samenvatting

- Sterfgevallen kunnen optreden door de geneesmiddeleninteractie tussen brivudine en fluoropyrimidines (bv. 5-fluorouracil, capecitabine, tegafur, flucytosine).
- Er moet ten minste 4 weken gewacht worden na het einde van een behandeling met brivudine voordat een behandeling met fluoropyrimidines opgestart wordt. In vele gevallen, vielen doden als deze periode van 4 weken niet gerespecteerd werd (bv. brivudine werd ingenomen tussen twee cycli van fluorouracil).
- Daarom werden volgende maatregelen genomen:
    - De samenvatting van de productkenmerken, de patiëntenbijsluiter en de tekst op de buitenverpakking zullen worden aangepast om meer nadruk te leggen op de noodzaak om het interval van vier weken te respecteren tussen een behandeling met brivudine en fluoropyrimidine.
    - Een patiëntenwaarschuwingskaart die de nadruk legt op essentiële informatie voor patiënten en gezondheidszorgbeoefenaren zal in de verpakking worden ingesloten.

- Daarnaast zal een checklist voor voorschrijver verstrekt worden om voorschrijvers te helpen om na te gaan of de patiënt een behandeling met brivudine mag krijgen.

Belangrijke informatie over de veiligheid

Brivudine remt op irreversibele wijze via zijn belangrijkste metaboliet, broomvinyluracil (BVU) dihydropyrimidine dehydrogenase (DPD), een enzym dat van pyrimidine afgeleide geneesmiddelen metaboliseert zoals fluorouracil, capecitabine, tegafur en flucytosine. Door de enzymremming stijgt het gehalte aan fluoropyrimidines. Deze interactie, die resulteert in een verhoogde toxiciteit van fluoropyrimidine, is potentieel dodelijk.

Daarom is brivudine gecontra-indiceerd:

- bij patiënten die recent behandeld werden, momenteel behandeld worden of bij wie een behandeling gepland is (binnen de 4 weken) met een chemotherapie op basis van geneesmiddelen die fluorouracil bevatten met inbegrip van zijn topische vormen, zijn prodrugs (bv. capecitabine, tegafur) en combinatiepreparaten die deze actieve stoffen of andere fluoropyrimidines bevatten.
- bij patiënten die recent behandeld werden of momenteel behandeld worden met een antischimmeltherapie met flucytosine omdat een kleine hoeveelheid ervan gemetaboliseerd wordt in fluorouracil.
- bij immuungecompromitteerde patiënten, zoals patiënten die onlangs chemotherapie hebben gekregen of momenteel krijgen, of patiënten die immunosuppressieve therapie krijgen.

Daarnaast wordt een patiëntenwaarschuwingskaart (Patient Alert Card = PAC) die belangrijke informatie bevat voor de patiënt en de gezondheidszorgbeoefenaar over deze potentieel dodelijke interactie, in de verpakking ingesloten. Patiënten moeten aangeraden worden om bij elk bezoek aan een arts (inclusief dermatologen) de waarschuwingskaart bij te hebben en deze ook aan de apotheker te tonen voor de aflevering van ieder ander geneesmiddel, en dit gedurende ten minste 4 weken na het beëindigen van een behandeling met brivudine.

Bovendien zal er een checklist voor de voorschrijver worden verstrekt om voorschrijvers te helpen om zich ervan te verzekeren dat de patiënt een behandeling met brivudine mag krijgen (zie bijlage).

Melding van bijwerkingen

Het is belangrijk om na de vergunning van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de risico-batenverhouding van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd.

De gezondheidszorgbeoefenaars worden verzocht de bijwerkingen geassocieerd met het gebruik van Zerpex 125 mg of Zonavir 125 mg te melden aan de afdeling Vigilantie van het FAGG. Het melden kan bij voorkeur online gebeuren via www.eenbijwerkingmelden.be of anders via de “papieren gele fiche” die op verzoek verkrijgbaar is bij het FAGG of die kan worden afgedrukt op de website van het FAGG, www.fagg.be. De ingevulde gele fiche kan per post verzonden worden naar het adres FAGG – afdeling Vigilantie – Eurostation II – Victor

Hortaplein 40/40 – 1060 Brussel, per fax op het nummer 02/528.40.01, of per mail naar: adr@fagg.be.

Bijwerkingen kunnen ook worden gemeld aan de dienst voor Geneesmiddelenbewaking van Menarini Benelux N.V./S.A. - De Kleetlaan 3 - 1831 Machelen, op het telefoonnummer 02/720.95.40 of per e-mail naar drugsafety@menarini.be.

Vraag voor bijkomende informatie

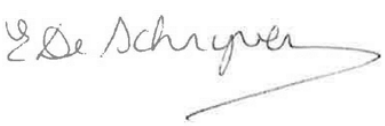
De inhoud van deze brief is goedgekeurd door de Europese Autoriteiten en het Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten (FAGG).

U kan dit RMA materiaal nalezen op de website van het FAGG:

www.fagg.be → Tab « Informatie voor professionelen » → Goedgekeurde RMA-materialen

Indien u graag een geprinte versie van het RMA-materiaal (checklist) bijbestelt of als u vragen heeft over brivudine, kan u contact opnemen met het Medisch Departement van Menarini Benelux N.V./S.A. op het telefoonnummer 02/721.45.45 of per e-mail medical@menarini.be.

Met vriendelijke groeten,



Cathy Vervaet, MD
Medical Director
Verantwoordelijke voor de informatie

Elisabeth De Schryver, Apr.
Regulatory Affairs Director

Bijlage: checklist voor de voorschrijver