

Een Direct Healthcare Professional Communication (DHPC) is een schrijven dat naar de gezondheidszorgbeoefenaars wordt gezonden door de farmaceutische firma's, om hen te informeren over mogelijke risico's, opgetreden tijdens het gebruik van bepaalde geneesmiddelen, alsook over de maatregelen of de aanbevelingen om deze risico's te beperken. De bedoeling van dit soort communicatie is de gezondheidszorgbeoefenaars zo goed mogelijk te informeren om de gebruiksveiligheid te verbeteren in het kader van het correct gebruik van geneesmiddelen. Voor de verspreiding dienen de firma's hun voorstel voor de DHPC voor te leggen aan de bevoegde autoriteiten ter goedkeuring.

Deze DHPC's zijn specifiek bestemd voor artsen en apothekers. Aangezien de DHPC's wel toegankelijk zijn voor het publiek, verzoeken wij patiënten die naar aanleiding van het vernemen van deze informatie vragen hebben, hun arts of apotheker te raadplegen.



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 (Patient Alert Card = PAC) 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 patiëntenwaarschuingskaart (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 waarschuingskaart 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](http://www.eenbijwerkingmelden.be) of anders via de "papierene gele fiche" die op verzoek verkrijgbaar is bij het FAGG of die kan worden afgedrukt op de website van het FAGG, [www.fagg.be](http://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](mailto: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](mailto: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:

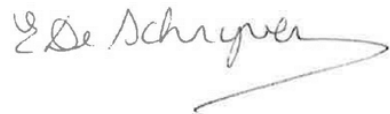
[www.fagg.be](http://www.fagg.be) → Tab « Informatie voor professionelen » → Goedgekeurde RMA-materialen

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](mailto: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



RMA versie 05/2020

Zerpex 125 mg – Zonavir 125 mg (brivudine)

### Checklist voor de voorschrijver

**Belangrijk risico: Potentieel dodelijke toxiciteit van fluoropyrimidines (bv. 5-fluorouracil, capecitabine, tegafur, flucytosine) indien**

- recent gebruikt of
- samen met brivudine of
- binnen een periode van 4 weken na het beëindigen van een behandeling met brivudine.

Wachtperiode na een behandeling met brivudine:

| Toediening van brivudine  | Week 1 | Week 2 | Week 3 | Week 4 |
|---|--------|--------|--------|--------|
| <----- Potentieel dodelijke toxiciteit van fluoropyrimidines -----> |        |        |        |        |

Om de reden die hierboven is vermeld, gelieve de checklist hieronder in te vullen om u ervan te verzekeren dat uw patiënt brivudine mag innemen.

**Brivudine enkel voorschrijven indien het antwoord op alle vragen "NEE" is.**

|  |                             |                              |
|--|-----------------------------|------------------------------|
| Is de patiënt onder chemotherapie tegen kanker of heeft hij/zij recent chemotherapie tegen kanker gekregen?                            | <input type="checkbox"/> Ja | <input type="checkbox"/> Nee |
| Zit de patiënt in een rustperiode tussen twee cycli van chemotherapie?   | <input type="checkbox"/> Ja | <input type="checkbox"/> Nee |
| Is een behandeling met fluoropyrimidines gepland?  | <input type="checkbox"/> Ja | <input type="checkbox"/> Nee |
| Heeft de patiënt recent een behandeling gekregen met antischimmeltherapie op basis van flucytosine?                                    | <input type="checkbox"/> Ja | <input type="checkbox"/> Nee |
| Werd recent de diagnose van een systemische schimmelinfectie gesteld bij de patiënt en werd een behandeling met flucytosine opgestart? | <input type="checkbox"/> Ja | <input type="checkbox"/> Nee |
| Is de patiënt immuungecompromitteerd?  | <input type="checkbox"/> Ja | <input type="checkbox"/> Nee |

Dit materiaal bevat niet alle informatie. Voor de volledige informatie: Lees aandachtig de SKP vooraleer Zerpex 125 mg of Zonavir 125 mg voor te schrijven. De volledige en geactualiseerde tekst van deze SKP is beschikbaar op de website [www.fagg.be](http://www.fagg.be), rubriek "BIJSLUITER en SKP van een geneesmiddel".

Een patiëntenwaarschuwingskaart (Patient Alert Card = PAC), die belangrijke informatie bevat voor de patiënt en de gezondheidszorgbeoefenaars over deze potentieel dodelijke interactie, is ingesloten in de verpakking.

Gelieve uw patiënt te adviseren om:

- deze waarschuwingskaart altijd bij te hebben bij elk bezoek aan een arts (inclusief dermatologen);
- deze ook aan de apotheker te tonen voordat een ander geneesmiddel wordt verstrekt, en dit gedurende ten minste 4 weken na het beëindigen van een behandeling met brivudine te blijven doen.

### **Melden van bijwerkingen**

**De gezondheidszorgbeoefenaars worden verzocht de bijwerkingen geassocieerd met het gebruik van Zerpex 125mg of van Zonavir 125 mg te melden aan de afdeling Vigilantie van het FAGG. Het melden kan bij voorkeur online gebeuren via <http://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](http://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](mailto:adr@fagg.be).**