



04. Juni 2020

Flucytosin (Ancotil): Aktualisierte Empfehlungen zur Anwendung bei Patienten mit Dihydropyrimidin-Dehydrogenase (DPD)-Mangel

Sehr geehrte Angehörige der Gesundheitsberufe,

Meda Pharma GmbH & Co KG möchte Sie in Abstimmung mit der Europäischen Arzneimittelagentur (EMA) und dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) über Folgendes informieren:

Zusammenfassung:

- **Die Behandlung mit Flucytosin ist bei Patienten mit bekanntem vollständigen Dihydropyrimidin-Dehydrogenase-Mangel (DPD-Mangel) kontraindiziert, da das Risiko einer lebensbedrohlichen Toxizität besteht.**
- **Bei Patienten mit einem partiellen DPD-Mangel besteht ebenfalls ein erhöhtes Risiko für eine schwere Toxizität.**
- **Die Bestimmung der DPD-Aktivität kann in Betracht gezogen werden, wenn eine Arzneimitteltoxizität bestätigt oder vermutet wird.**
- **Im Falle einer Arzneimitteltoxizität sollte der Abbruch der Behandlung mit Flucytosin in Betracht gezogen werden.**
- **Um Verzögerungen in der antimykotischen Therapie zu vermeiden, sind jedoch vor Behandlungsbeginn keine Tests auf DPD-Mangel vorgeschrieben.**

Hintergrund zu den Sicherheitsbedenken:

Flucytosin ist ein Antimykotikum für die Behandlung von systemischen Hefe- und Pilzinfektionen, die durch empfindliche Organismen verursacht werden: Solche Infektionen sind Kryptokokkose, Candidiasis, Chromomykose und Infektionen durch *Ansenula (Pichia)* spp. Flucytosin ist ein 5-Fluorouracil (5-FU) Prodrug. Eine relevante systemische Exposition von 5-FU wurde bei Patienten beobachtet, die mit Flucytosin behandelt wurden.

Das geschwindigkeitsbestimmende Enzym im Katabolismus von 5-FU ist Dihydropyrimidin-Dehydrogenase (DPD). DPD-Aktivitäten unterliegen einer großen Variabilität. Ein vollständiger DPD-Mangel ist selten (0.01-0.5% der Kaukasier). Ein partieller DPD-Mangel betrifft schätzungsweise 3-8% der kaukasischen Bevölkerung.

Bei Patienten, die mit systemischen 5-FU oder deren Prodrug behandelt werden, führt eine beeinträchtigte DPD-Enzymfunktion zu einem erhöhten Risiko für schwere oder lebensbedrohliche Toxizität (Stomatitis, Schleimhautentzündung, Durchfall, Neutropenie oder Neurotoxizität). Bei Patienten mit einem Mangel am DPD-Enzym ist das Risiko einer schweren Arzneimitteltoxizität erhöht, wobei die Intensität der Toxizität mit dem Ausmaß des DPD-Mangels korreliert. Bei Patienten mit vollständigem DPD-Mangel besteht ein erhöhtes Risiko, eine lebensbedrohliche oder tödliche Toxizität zu entwickeln, weshalb unter diesen Voraussetzungen die Behandlung mit Flucytosin kontraindiziert ist.

Die Bestimmung der DPD-Aktivität kann in Betracht gezogen werden, wenn eine bestätigte oder vermutete Arzneimitteltoxizität vorliegt. Bei Verdacht auf eine Arzneimitteltoxizität sollte der Abbruch der Behandlung mit Flucytosin in Betracht gezogen werden.

Um Verzögerungen in der antimykotischen Therapie zu vermeiden, sind jedoch vor Behandlungsbeginn keine Tests auf DPD-Mangel vorgeschrieben.

Meldung von unerwünschten Arzneimittelwirkungen

Angehörige der Heilberufe sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung dem entsprechenden Zulassungsinhaber bzw. dessen Vertreter anzuzeigen:

Meda Pharma GmbH & Co KG, Benzstraße 1, 61352 Bad Homburg v. d. Höhe, www.mylan.de

Alternativ können Verdachtsfälle von unerwünschten Wirkungen auch dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) gemeldet werden: elektronisch über das Internet (www.bfarm.de – Arzneimittel – Pharmakovigilanz – Risiken), schriftlich an die Postadresse Kurt-Georg-Kiesinger Allee 3, 53175 Bonn oder per Fax an 0228/207 5207.

Auf die Beratungspflicht des/r Leiter/in der Krankenhausapotheke bzw. der krankenhausversorgenden Apotheke gegenüber dem Krankenhauspersonal in Bezug auf Arzneimittelrisiken und eine sichere Arzneimitteltherapie wird hingewiesen, §§ 27 Abs. 2 Satz 2 Nr. 3 Buchstabe a), 21 Abs. 3 Satz 4 ApBetrO. Dies gilt insbesondere für die unverzügliche Mitteilung bekanntwerdender Arzneimittelrisiken an die den leitenden Ärzte und an das Krankenhauspersonal.

Firmenkontakt

Meda Pharma GmbH & Co KG
Benzstraße 1
61352 Bad Homburg v.d. Höhe
www.mylan.de
Tel.: 06172-88801

Bei Fragen zum Versand dieses Rote-Hand-Briefes oder Adressänderungen wenden Sie sich bitte direkt an den Schwarzeck-Verlag unter: Schwarzeck-Verlag GmbH, Einsteinring 24, 85609 Aschheim – www.schwarzeck.de



i.V. Dr. Jennifer Kleine-Albers
Manager Drug Safety
Stellv. Stufenplanbeauftragte (med. Risiken)

in Vertretung

Janine Büchel-
M115930

Digitally signed by Janine Büchel-
M115930
DN: dc=com, dc=myl, ou=EMEA, ou=DEU,
ou=MEDA, ou=_Users, cn=Janine Büchel-
M115930
Date: 2020.05.25 08:30:22 +02'00'

ppa Dr. Alisia Sachse
Head Medical