

**NOTA INFORMATIVA IMPORTANTE**  
**CONCORDATA CON LE AUTORITA' REGOLATORIE EUROPEE E L'AGENZIA ITALIANA DEL**  
**FARMACO (AIFA)**

Agosto 2012

**Comunicazione sul rischio già noto di interazione potenzialmente fatale tra l'anti-virale brivudina (come ZECOVIR , BRIVIRAC, VIRUSELECT) e gli anti-neoplastici 5-fluoropirimidinici (5-fluorouracile, capecitabina, fluoxuridina, tegafur) o anti-micotici 5 - fluoropirimidinici (flucitosina)**

Gentile Dottoressa, Egregio Dottore,

Questa lettera viene inviata in accordo con l' Agenzia Italiana del Farmaco per ricordare l'interazione potenzialmente fatale tra brivudina e 5-fluoropirimidine.

Brivudina è indicata nel trattamento precoce delle infezioni acute da herpes zoster in adulti immunocompetenti.. **Brivudina non deve essere co-somministrata con agenti anti-neoplastici 5-fluoropirimidinici** come il 5-fluorouracile, comprese le preparazioni **per uso topico**, i suoi **pro-farmaci** (ad esempio capecitabina, fluoxuridina, tegafur) o con medicinali in associazione contenenti tali principi attivi e altre 5-fluoropirimidine (ad esempio, flucitosina). **Devono trascorrere almeno 4 settimane dall'ultima somministrazione** di brivudina prima di iniziare il trattamento con le 5-fluoropirimidine.

Pertanto il trattamento con brivudina non deve essere iniziato se la somministrazione di 5-fluoropirimidine è prevista nelle 4 settimane successive. Come ulteriore precauzione, prima di iniziare qualsiasi trattamento con farmaci a base di 5-fluoropirimidine, nei pazienti che sono stati recentemente trattati con brivudina, deve essere monitorata l'attività dell'enzima DPD.

### **SINTESI**

La Brivudina è controindicata, tra l'altro, in pazienti trattati con :

- chemioterapia antineoplastica, specialmente se sono trattati con 5-fluorouracile, comprese le preparazioni per uso topico.
  - pro-farmaci 5-fluoropirimidinici (capecitabina, floxuridina, tegafur).
  - associazioni di medicinali contenenti questi principi attivi o altre 5-fluoropirimidine (flucitosina)
- 
- Dopo aver terminato il trattamento con brivudina, devono trascorrere almeno 4 settimane prima di iniziare il trattamento con farmaci 5-fluoropirimidinici quali il 5-fluorouracile, capecitabina, floxuridina, tegafur, flucitosina o qualsiasi associazione di questi farmaci (compresi anche i farmaci per uso topico). Come precauzione aggiuntiva, l'attività dell'enzima diidropirimidina-deidrogenasi deve essere monitorata prima di iniziare il trattamento con farmaci 5-fluoropirimidinici nei pazienti trattati recentemente con brivudina.

- In caso di somministrazione accidentale di farmaci correlati alle 5-fluoropirimidine in pazienti trattati con brivudina, , entrambi i farmaci devono essere sospesi e si devono prendere misure immediate al fine di ridurre la tossicità da fluoropirimidina. I pazienti devono essere ricoverati in ospedale e devono essere messe in atto le misure volte a prevenire le infezioni sistemiche e la disidratazione. I sintomi più comuni di tossicità da fluoropirimidine sono nausea, vomito, diarrea e nei casi più gravi stomatiti, mucositi, necrolisi epidermica tossica, neutropenia e depressione midollare.

### Ulteriori informazioni in materia di sicurezza

**Brivudina, che** esercita la sua attività antivirale (virus Herpes Zoster) attraverso l'inibizione della DNA polimerasi virale, **inibisce anche irreversibilmente l'enzima diidropirimidina deidrogenasi (DPD)**, che regola il metabolismo sia dei nucleosidi naturali che dei farmaci a base di pirimidina, come ad esempio le 5-fluoropirimidine e il 5-fluorouracile (5-FU), che sono metabolizzati dal DPD nel metabolita meno tossico diidro-5-fluorouracile. Pertanto, la co-somministrazione di brivudina con questi farmaci aumenta notevolmente i livelli plasmatici di 5-FU; come conseguenza, vi è una esposizione eccessiva e un aumento della tossicità del 5-fluorouracile.

Poichè sono necessarie circa 4 settimane dopo la somministrazione di brivudina perché venga ricostituita la riserva dell'enzima DPD, deve intercorrere un intervallo di tempo minimo di 4 settimane tra l'ultima somministrazione di brivudina e l'inizio del trattamento con farmaci 5-fluoropirimidinici.

Al fine di evitare che si verifichi questa interazione tra farmaci, nel Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto (RCP, vedi allegato) è riportato il seguente Black Box

**Zecovir/Brivirac/Viruselect e 5-fluorouracile, comprese anche le sue preparazioni per uso topico o i suoi pro-farmaci (per es. capecitabina, floxuridina, tegafur) o le associazioni che contengono questi principi attivi, ed altre 5-fluoropirimidine (per es. flucitosina) non devono essere somministrati contemporaneamente e si deve osservare un intervallo minimo di 4 settimane prima di iniziare il trattamento con farmaci a base di 5-fluoropirimidina. Come ulteriore precauzione, l'attività dell'enzima DPD deve essere monitorata prima di iniziare qualsiasi trattamento con farmaci a base di 5-fluoropirimidina nei pazienti ai quali è stato recentemente somministrato Zecovir/Brivirac/Viruselect (vedere anche sezioni 4.5 e 4.8).**

Come ulteriore precauzione, la seguente avvertenza (anche per i pazienti) è collocata sul confezionamento esterno:

Fronte:

**⚠ NOTA BENE: Zecovir/Brivirac/Viruselect non deve essere usato in pazienti sottoposti a chemioterapia antineoplastica. Vedere sul retro.**

Retro:

**⚠ NOTA BENE:**

**Non deve usare Zecovir/Brivirac/Viruselect se sta assumendo chemioterapia antineoplastica.**  
**Legga attentamente le avvertenze speciali nel paragrafo “Prima di prendere Zecovir/Brivirac/Viruselect” e informi il medico.**

**Può alterare la capacità di guidare veicoli e di usare macchinari**

In caso di somministrazione accidentale di 5-fluoropirimidine a pazienti trattati con brivudina, o in caso di somministrazione accidentale di brivudina a pazienti recentemente trattati con 5-fluoropirimidine entrambi i farmaci devono essere sospesi.

**I sintomi più comuni di tossicità da 5-FU** sono nausea, vomito, diarrea, stomatiti, neutropenia e depressione midollare, per evitare infezioni e disidratazione devono essere messe in atto misure di supporto. Inoltre, poichè la tossicità da 5-FU è esercitata attraverso un enzima il cui substrato è l'uridina, la somministrazione di uridina può contrastare la tossicità del 5-FU .

Si invitano gli Operatori Sanitari a leggere attentamente il Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto dei farmaci contenenti brivudina (vedere allegati)

**L’AIFA coglie l’occasione per ricordare a tutti i medici e ai farmacisti l’importanza della segnalazione delle sospette reazioni avverse da farmaci, quale strumento indispensabile per confermare un rapporto beneficio rischio favorevole nelle reali condizioni di impiego. La presente Nota Informativa viene anche pubblicata sul sito dell’AIFA ([www.agenziafarmaco.it](http://www.agenziafarmaco.it)) la cui consultazione regolare è raccomandata per la migliore informazione professionale e di servizio al cittadino.**