

**Comunicare directă către profesioniștii din domeniul sănătății privind riscul deja cunoscut de apariție a interacțiunilor medicamentoase cu potențial fatal între medicamentul antiviral brivudina (BRIVAL) și 5-fluoropirimidinele anti-neoplazice (5-fluorouracil, capecitabină, fluoxuridină, tegafur) sau 5-fluoropirimidinele anti-fungice (flucitozina)**

Stimate Profesionist din domeniul sănătății,

Prezentul comunicat vă este transmis în acord cu Autoritatea Competentă din Germania (BfArM) pentru a vă reaminti interacțiunea potențial fatală dintre brivudină și cu 5-fluoropirimidine. Brivudina este indicată în tratamentul precoce al herpesului zoster acut la pacienții adulți imunocompetenți.

**Brivudina nu trebuie administrată în asociere cu 5-fluoropirimidinele antineoplazice** precum 5-fluorouracil, inclusiv preparatele topice, promedicamentele acestora (de ex., capecitabină, floxuridină, tegafur) sau medicamentele combinate care conțin aceste componente active și alte 5-fluoropirimidine (de ex., flucitozina). Înainte de inițierea tratamentului cu 5-fluoropirimidine, este necesar un interval de cel puțin patru săptămâni de la ultima administrare a brivudinei.

Prin urmare, tratamentul cu brivudină nu trebuie inițiat în cazul în care în următoarele 4 săptămâni este planificată administrarea de 5-fluoropirimidine. Ca precauție suplimentară, înainte de începerea oricărui tratament bazat pe 5-fluoropirimidine la pacienții cărora li s-a administrat recent brivudină, trebuie monitorizată activitatea enzimei dihidropirimidin dehidrogenaza (DPD).

**Rezumat:**

- Printre altele, brivudina este contraindicată la pacienții aflați în tratament cu:
  - chimioterapice antineoplazice, în mod special în cazul tratării acestora cu 5-fluorouracil, inclusiv preparate topice;

- promedicamente corespunzătoare ale 5-fluoropirimidinelor (capecitabină, floxuridină, tegafur)
- combinații care conțin aceste substanțe active sau alte 5-fluoropirimidine (flucitozina)

- După finalizarea tratamentului cu brivudină, trebuie respectat un interval de minimum 4 săptămâni înainte de începerea unui tratament cu medicamente de tip 5-fluoropirimidine, precum 5-fluorouracil, capecitabină, floxuridină, tegafur, flucitozină sau orice combinație a acestora (inclusiv preparate topice). Ca precauție suplimentară, înainte de inițierea tratamentului cu un medicament de tip 5-fluoropirimidină la pacienții tratați recent cu brivudină, trebuie monitorizată activitatea enzimatică a dihidropirimidin dehidrogenazei.

- În cazul administrării accidentale a unor medicamente derivate din 5-fluoropirimidine la pacienți tratați cu brivudină, administrarea ambelor medicamente trebuie întreruptă și trebuie adoptate măsuri imediate de reducere a toxicității fluoropirimidinelor. Pacienții trebuie spitalizați și trebuie adoptate măsuri de prevenire a infecțiilor sistemice și a deshidratării. Cele mai frecvente simptome de intoxicare cu fluoropirimidine includ greață, vărsături, diaree și, în cazurile severe, stomatite, mucozite, necroliză epidermică toxică, neutropenie și aplazie medulară.

#### **Informații suplimentare privind aspectele de siguranță:**

Brivudina are activitate antivirală (virus Herpes Zoster), prin inhibarea ADN polimerazei virale, și produce totodată o **inhibiție ireversibilă a dihidropirimidin dehidrogenazei (DPD)**, o enzimă care reglează atât metabolismul nucleozidelor naturale, cât și pe cel al medicamentelor din grupa pirimidinei, precum 5-fluoropirimidinele și 5-fluorouracil (5-FU), pe care DPD le transformă în metabolitul mai puțin toxic dihidro-5-fluorouracil. Prin urmare, administrarea brivudinei în asocieră cu aceste medicamente crește nivelurile plasmatică ale 5-FU, având drept consecință apariția unei expunerii excesive la 5-fluorouracil și creșterea toxicității acestuia.

Întrucât recuperarea funcțională completă a activității DPD se realizează în aproximativ 4 săptămâni de la administrarea brivudinei, între ultima administrare a brivudinei și începerea tratamentului cu 5-fluoropirimidine se impune o pauză de minimum 4 săptămâni.

Pentru a evita apariția interacțiunii dintre aceste medicamente, în rezumatul caracteristicilor produsului (RCP, consultați Anexa) există următoarea atenționare specială:

Brival și 5-fluorouracil incluzând medicamente cu administrarea topică, pro-medicamente corespunzătoare (cum sunt: capecitabină, floxuridină, tegafur) sau combinații de medicamente conținând aceste substanțe active sau alte 5-fluoropirimidine (de exemplu, flucitozină) nu se administrează concomitent și între inițierea tratamentului cu medicamente de tip 5-fluoropirimidină trebuie să existe un interval de minim 4 săptămâni. Ca o precauție suplimentară, la pacienții cărora li s-a administrat recent brivudină, trebuie monitorizată activitatea enzimatică a dihidropirimidin dehidrogenazei (DPD) înaintea inițierii tratamentului cu medicamente de tip 5-fluoropirimidină (vezi, de asemenea, pct. 4.5 și 4.8).

Ca precauție suplimentară, pe cutie există următoarele atenționări (care se adresează și pacienților):

Fața cutiei:

**⚠ ATENȚIE: Nu trebuie administrat la pacienții aflați în tratament chimioterapic antineoplazic.**

**Citiți textul de pe spatele cutiei.**

Spatele cutiei:

**⚠ ATENȚIE:**

**Nu trebuie să luați BRIVAL în cazul în care sunteți un pacient căruia i se administrează chimioterapie antineoplazică.**

**Citiți cu atenție secțiunea „Atenționări speciale pentru pacienții aflați sub chimioterapie împotriva cancerului” și informați-vă medicul.**

În cazul administrării accidentale a 5-fluoropirimidinelor la pacienți tratați cu brivudină sau în cazul administrării accidentale a brivudinei la pacienții tratați recent cu 5-fluoropirimidine, administrarea ambelor medicamente trebuie întreruptă. Întrucât cele **mai frecvente simptome de intoxicare cu 5-FU** includ greață, vărsături, diaree, stomatită, neutropenie și aplazie medulară, trebuie aplicate măsuri de susținere pentru evitarea infecțiilor și a deshidratării. În plus, întrucât toxicitatea 5-FU se exercită prin intermediul enzimelor care au uridina ca substrat endogen, administrarea uridinei poate contracara toxicitatea 5-FU.

Profesioniștilor din domeniul sănătății li se recomandă să citească cu atenție rezumatele caracteristicilor produsului pentru medicamentele care conțin brivudină (consultați anexa).

#### **Apel la raportarea reacțiilor adverse:**

Profesioniștii din domeniul sănătății trebuie să raporteze orice reacție adversă suspectată asociată cu utilizarea medicamentului **Brival 125 mg comprimate**, în conformitate cu sistemul național de raportare spontană, prin intermediul Fișei pentru raportarea spontană a reacțiilor adverse la medicamente, disponibilă pe pagina web a Agenției Naționale a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale/Medicamente de uz uman/Raportează o reacție adversă prin fax către:

Centrul Național de Farmacovigilență  
Str. Aviator Sănătescu, Nr. 48,  
Sector 1, București, România,  
Fax: [+40 213 163 497](tel:+40213163497)

Totodată, reacțiile adverse suspectate se pot raporta și către compania Berlin-Chemie A.Menarini S.R.L., România la următoarele date de contact:

S.Pharm. Luminita Popescu  
Berlin-Chemie A.Menarini S.R.L.  
Floreasca Business Park, Calea Floreasca 169A, Sector 1, Bucuresti  
Tel. +4021 232 34 32  
Fax +4021 233 08 26  
LPopescu@berlin-chemie.com

**Informații cu privire la prezenta comunicare:**

Pentru întrebări sau informații suplimentare despre brivudină (BRIVAL), vă rugăm să contactați compania Berlin-Chemie AG (Menarini Group), Glieniker Weg 125, D-12489 Berlin, Germania.