

Comunicação dirigida aos Profissionais de Saúde relativa ao risco conhecido de interações medicamentosas potencialmente fatais entre o antivírico brivudina (Bridic® ou Zostex®) e as 5-fluoropirimidinas utilizadas como medicamentos antineoplásicos (5-fluorouracilo, capecitabina, fluoxuridina, tegafur) ou outras 5-fluoropirimidinas utilizadas como medicamentos antifúngicos (flucitosina).

Paço de Arcos, 02 de Agosto de 2012

Caro Profissional de Saúde,

Esta comunicação foi acordada com a Autoridade Competente Alemã (BfArM), que atua como Estado Membro de Referência destes medicamentos, e com o INFARMED, I.P. para o relembrar do risco de interação medicamentosa potencialmente fatal entre a brivudina e as 5-fluoropirimidinas. A brivudina está indicada no tratamento precoce do herpes zoster agudo em doentes adultos imunocompetentes.

A brivudina não deve ser administrada concomitantemente com as 5-fluoropirimidinas utilizadas como medicamentos antineoplásicos, tais como o 5-fluorouracilo, incluindo as suas **preparações tópicas**, os seus **profármacos** (como capecitabina, fluoxuridina, tegafur) ou associações de medicamentos contendo estas substâncias ativas e outras 5-fluoropirimidinas (como a flucitosina). **Deve decorrer, no mínimo, um intervalo de 4 semanas desde a última administração de brivudina até ao início do tratamento com as 5-fluoropirimidinas.**

Assim, o tratamento com brivudina não deve ser iniciado se estiver prevista a administração de medicamentos contendo 5-fluoropirimidinas durante as 4 semanas seguintes. Como precaução adicional, deve ser monitorizada a atividade enzimática da DPD (dihidropirimidina desidrogenase) antes do início de qualquer tratamento com medicamentos contendo 5-fluoropirimidinas em doentes recentemente medicados com brivudina.

Resumo

- A brivudina está contraindicada, entre outros, em doentes tratados com
 - quimioterapia antitumoral, especialmente se tratados com 5-fluorouracilo, incluindo também as preparações tópicas
 - profármacos da 5-fluoropirimidina (capecitabina, fluoxuridina, tegafur)
 - associações de medicamentos contendo estas substâncias ativas ou outras 5-fluoropirimidinas (flucitosina)
- Depois de terminar o tratamento com brivudina, deve decorrer no mínimo um intervalo de 4 semanas antes de iniciar o tratamento com medicamentos contendo 5-fluoropirimidinas tais como 5-fluorouracilo, capecitabina, fluoxuridina, flucitosina tegafur ou qualquer associação destes fármacos (incluindo também preparações tópicas). Como precaução adicional, a atividade enzimática da dihidropirimidina desidrogenase deve ser monitorizada antes de iniciar o tratamento com 5-fluoropirimidinas em doentes recentemente tratados com brivudina.
- No caso de administração accidental de medicamentos contendo 5-fluoropirimidinas em doentes tratados com brivudina, a administração de ambos os medicamentos deve ser interrompida e devem ser tomadas medidas de imediato para minimizar a toxicidade da fluoropirimidina. Os doentes devem ser hospitalizados e devem ser postas em prática medidas destinadas a prevenir infeções sistémicas e desidratação. Os sintomas mais comuns de toxicidade das fluoropirimidinas são náuseas, vômitos, diarreia e em casos

graves estomatite, mucosite, necrólise epidérmica tóxica, neutropenia e depressão da medula óssea.

Informações adicionais de segurança

A brivudina, que exerce a sua atividade antivírica (virus Herpes Zoster) através da inibição da polimerase do DNA viral, também inibe irreversivelmente a dihidropirimidina desidrogenase (DPD), a enzima que regula o metabolismo quer dos nucleósidos naturais, quer dos medicamentos derivados da pirimidina, tais como as 5-fluoropirimidinas e o 5-fluorouracilo (5-FU), que são metabolizados pela DPD no metabolito menos tóxico dihidro-5-fluorouracilo. Por conseguinte, a coadministração de brivudina com estes fármacos aumenta significativamente os níveis plasmáticos do 5-FU; consequentemente, há uma sobre-exposição e um aumento da toxicidade do 5-fluorouracilo.

Uma vez que são necessárias cerca de 4 semanas para repor os níveis da DPD após a administração de brivudina, deve decorrer no mínimo um intervalo de 4 semanas entre a última administração de brivudina e o início do tratamento com as 5-fluoropirimidinas.

Para evitar a ocorrência desta interação medicamentosa, no Resumo das Características do Medicamento (RCM) dos medicamentos Bridic e Zostex, em anexo, encontra inscrita a seguinte *Black Box*, que irá ser atualizada com a informação que se encontra realçada a cinzento (referências cruzadas para outras secções do RCM):

(Bridic® ou Zostex®) e o 5-fluorouracilo, incluindo também as suas preparações tópicas ou os pro-fármacos (como capecitabina, floxuridina, tegafur) ou associações de medicamentos contendo estas substâncias activas e outras 5-fluoropirimidinas (como a flucitosina) não devem ser administrados concomitantemente, devendo ser observado, no mínimo, um intervalo de 4 semanas antes do início do tratamento com as 5-fluoropirimidinas.

Como precaução, deverá existir uma monitorização da actividade enzimática da DPD antes do início de qualquer tratamento com fármacos 5-fluoropirimidinas, em doentes recentemente medicados com (Bridic® ou Zostex®). (ver também secções 4.5 e 4.8).

Como precaução adicional, o seguinte aviso (também para os doentes) encontra-se na parte de fora da embalagem do medicamento:

Frente:

⚠ POR FAVOR TOME NOTA:

Não deve ser usado em doentes submetidos a quimioterapia.

Por favor, leia o aviso no verso da embalagem.

Verso:

⚠ POR FAVOR TOME NOTA:

Não deve tomar (Bridic® ou Zostex®) se for um doente submetido a quimioterapia para tratamento de cancro.

Por favor, leia cuidadosamente a secção do folheto informativo "Precauções especiais para doentes sujeitos a quimioterapia para o cancro" e informe o seu médico.

• Em caso de administração accidental de medicamentos contendo 5-fluoropirimidinas a doentes tratados com brivudina, ou no caso de administração accidental de brivudina a doentes recentemente tratados com 5-fluoropirimidinas, a administração de ambos os medicamentos deve ser de imediato interrompida. Como os sintomas mais comuns de toxicidade ao 5-FU são náuseas, vómitos, diarreia, estomatite, neutropenia e depressão da medula óssea, devem ser postas em prática medidas destinadas a prevenir infeções e desidratação. Além disso, como a toxicidade do 5-FU é exercida através de enzimas para as quais o substrato endógeno é a uridina, a administração de uridina pode neutralizar a toxicidade do 5-FU.

Os profissionais de saúde devem ler atentamente o RCM dos medicamentos contendo brivudina que irão ser atualizados com a informação que se encontra realçada a cinzento no RCM do medicamento Bridic® em anexo (a informação do RCM do Zostex® é semelhante).

Contactos para a notificação de reações adversas

Lembre-se que qualquer suspeita de reação adversa após o uso de brivudina (Bridic® ou Zostex®) deve ser notificada de acordo com o sistema nacional de notificação espontânea através dos seguintes contactos:

INFARMED, I.P.

Formulário *online* do Portal RAM disponível no sítio do INFARMED, I.P. em <http://extranet.infarmed.pt/page.seram.frontoffice.seramhomepage> (preferencialmente) ou para

Direção de Gestão do Risco de Medicamentos

Parque da Saúde de Lisboa, Av. Brasil, 53

1749-004 Lisboa

Telefone: 217987140/41

Fax: 217987397

E-mail: farmacovigilancia@infarmed.pt

A. Menarini Portugal - Farmacêutica, S.A.

Edifício D. Manuel I, 2A

Rua dos Malhões nº1

2770-071 Paço de Arcos

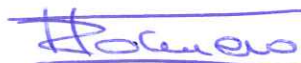
Telefone: 210935500/62

Fax: 210935501

E-mail: tromero@menarini.pt

Se tiver questões ou se necessitar de informação adicional sobre a brivudina (Bridic® ou Zostex®), por favor contacte o Departamento Médico da A. Menarini Portugal - Farmacêutica, S.A. (telefone: 210935500; fax: 210935501).

Com os melhores cumprimentos



Teresa Queiroz Romero

Responsável de Farmacovigilância