

005-23/CNFV/DFV/DNFD
23 de febrero de 2023

Para: **PROFESIONALES DE LA SALUD**

De: **MAGISTRA ELVIA C. LAU**

Directora Nacional de Farmacia y Drogas



NOTA DE SEGURIDAD DE MEDICAMENTOS

RECORDATORIO DE INTERACCIÓN POTENCIALMENTE MORTAL DE BRIVUDINA CON ANTINEOPLÁSICOS QUE CONTIENEN 5- FLUOROPIRIMIDINAS Y CON FLUCITOSINA.

EL CENTRO NACIONAL DE FARMACOVIGILANCIA DEL MINISTERIO DE SALUD DÁNDOLE SEGUIMIENTO A LAS ALERTAS Y NOTAS INFORMATIVAS EMITIDAS POR AUTORIDADES REGULATORIAS INTERNACIONALES EN MATERIA DE MEDICAMENTOS CONSIDERA PERTINENTE COMUNICARLES LA SIGUIENTE INFORMACIÓN:

La **Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS)**, España ha emitido nota de seguridad donde recuerda la interacción potencialmente mortal de brivudina con antineoplásicos que contienen 5-fluoropirimidinas (tales como capecitabina, 5-fluorouracilo, tegafur, floxuridina) y con flucitosina.

- La interacción entre brivudina y fluoropirimidinas (tales como capecitabina, 5-fluorouracilo, tegafur, floxuridina, flucitosina) es potencialmente mortal y nunca deben administrarse simultáneamente.
- Debe respetarse un periodo de espera como mínimo de 4 semanas entre la finalización del tratamiento con brivudina y el inicio de la administración de fluoropirimidinas.
- A pesar de las medidas informativas y de minimización de riesgos llevadas a cabo, en España se siguen notificando casos graves, incluyendo casos con desenlace mortal, derivados del uso concomitante de brivudina y fluoropirimidinas.
- Es indispensable que antes de prescribir brivudina, el profesional médico se asegure que el paciente no está recibiendo quimioterapia antineoplásica que contenga 5-fluoropirimidinas o flucitosina.

La brivudina es un análogo de nucleósidos inhibidor de la replicación del virus varicela-zoster indicado en el tratamiento precoz del herpes zoster agudo en adultos inmunocompetentes.

Brivudina, a través de su principal metabolito bromovinil uracilo, ejerce una inhibición irreversible de la dihidropirimidina deshidrogenasa, una enzima que regula el metabolismo tanto de los nucleósidos naturales (por ejemplo, timidina) como de medicamentos tipo pirimidina (fluoropirimidinas) tales como capecitabina o 5-fluorouracilo (5-FU). Como consecuencia de la inhibición enzimática, se produce una sobreexposición y un aumento de la toxicidad de las fluoropirimidinas potencialmente mortal.

Por tanto, la administración concomitante de brivudina y fluoropirimidinas está contraindicada y estas no pueden administrarse durante el tratamiento con brivudina, ni en las 4 semanas posteriores a la finalización del mismo.

En España, a pesar de la estrategia informativa realizada por la AEMPS (nota informativa MUH FV, 7/2012 y MUH (FV) 09/2017), acerca de esta contraindicación de consecuencias potencialmente mortales para el paciente, el Sistema Español de Farmacovigilancia de Medicamentos de Uso Humano (SEFV-H) sigue recibiendo notificaciones de casos debidos a la administración conjunta de brivudina y antineoplásicos que contienen 5-fluoropirimidinas, desde la emisión de la última nota informativa, se han notificado 6 nuevos casos de esta interacción, todos graves y 4 de ellos con desenlace fatal.

Página 2
Nota 005-23/CNFV/DFV/DNFD
23 de febrero de 2023

Situación en Panamá

Actualmente en la Dirección Nacional de Farmacia y Drogas, se encuentran registrados productos comerciales que contienen como principio activo brivudina.

A la fecha en el Centro Nacional de Farmacovigilancia (CNFV) no se han recibido notificaciones de sospechas de reacciones adversas asociadas al principio activo Brivudina.

Información para pacientes

- Para prevenir reacciones adversas que pueden ser graves, antes de comenzar a tomar Brivudina, medicamento para el tratamiento del herpes zoster, consulte cualquier duda con un profesional de la salud.
- No tome Brivudina si está recibiendo algún medicamento para el tratamiento del cáncer, se debe evitar durante todo el tiempo de tratamiento.
- No tome Brivudina si padece infección por hongos y está recibiendo o ha recibido recientemente un tratamiento antifúngico con flucitosina.
- Si ha tomado brivudina debe esperar un mínimo de 4 semanas antes de recibir un tratamiento con 5-fluorouracilo, tegafur, capecitabina, flucitosina o floxuridina.
- Si por error ha tomado brivudina y uno de los medicamentos mencionados en el punto anterior, interrumpa la toma de ambos medicamentos y acuda de inmediato a un hospital para recibir tratamiento.

Información para los profesionales de la salud

- Antes de prescribir brivudina es indispensable asegurarse que el paciente no está recibiendo quimioterapia antineoplásica ni ninguna preparación tópica que contenga 5-fluoropirimidinas.
- No debe administrarse brivudina en pacientes que recientemente han recibido o estén recibiendo quimioterapia antineoplásica con medicamentos que contienen 5-fluorouracilo (5-FU), incluyendo también sus preparaciones tópicas, sus profármacos (por ejemplo, capecitabina, tegafur) y combinación de fármacos que contengan estos principios activos u otras fluoropirimidinas.
- Brivudina no debe administrarse en pacientes que recientemente han recibido o están recibiendo tratamiento antifúngico con flucitosina (un profármaco de 5-fluorouracilo).
- No iniciar tratamiento con capecitabina u otras fluoropirimidinas incluyendo flucitosina en pacientes que hayan finalizado el tratamiento con brivudina en el último mes (debe respetarse un período mínimo de 4 semanas desde la finalización con brivudina).
- En caso de administración accidental de brivudina a pacientes que recientemente han recibido o están recibiendo fluoropirimidinas, es preciso suspender la administración de ambos fármacos y tomar las medidas adecuadas para reducir la toxicidad de las fluoropirimidinas. Se recomienda hospitalización inmediata y medidas para prevenir infecciones sistémicas y la deshidratación. Los síntomas de toxicidad por fármacos fluoropirimidínicos son náuseas, vómitos, diarrea y, en casos graves, estomatitis, mucositis, necrólisis epidérmica tóxica, neutropenia y depresión de la médula ósea.

Página 3
Nota 005-23/CNFV/DFV/DNFD
23 de febrero de 2023

Acciones del Centro Nacional de Farmacovigilancia

El Centro Nacional de Farmacovigilancia ha publicado varias notas informativas relacionadas a la seguridad sobre el uso de Brivudina, las mismas se encuentran publicadas en la página web del Ministerio de Salud en el link de "Notas de seguridad de Medicamentos" <https://www.minsa.gob.pa/informacion-salud/alertas-y-comunicados>

- ✓ Nota 1132/CNFV/DFV/DNFD del 15 de septiembre del 2014. Titulada: "Brivudina: Interacción potencialmente mortal con 5-fluoropirimidinas".
- ✓ Nota 0231/CNFV/DFV/DNFD del 15 de diciembre del 2017. Titulada: "Brivudina: se recuerda que está contraindicada su administración junto con antineoplásicos especialmente 5-fluoropirimidinas, debido a la interacción potencialmente mortal".
- ✓ Nota 045-20/CNFV/DFV/DNFD del 20 de octubre de 2020. Titulada: "Información de Seguridad de Brivudina".

Ante las sospechas de reacciones adversas y fallas terapéuticas, les recomendamos a los profesionales sanitarios notificarlas al CNFV del Ministerio de Salud (MINSA), a través de los formularios correspondientes. Se les recuerda que está disponible el portal de notificaciones en línea (www.notificacentroamerica.net)

Fuentes bibliográficas:

- Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS), España [en línea] <<https://www.aemps.gob.es/informa/brivudina-nervinex-y-brivudina-aristo-recordatorio-de-interaccion-potencialmente-mortal-con-antineoplasicos-que-contienen-5-fluoropirimidinas-capecitabina-5-fluorouracilo-tegafur-floxuridina-y/>> [Consultada: 23/02/23]
- Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS), España [en línea] <https://cima.aemps.es/cima/pdfs/ft/84725/FT_84725.pdf> [Consultada: 23/02/23]
- Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS), España [en línea] <https://cima.aemps.es/cima/dohtml/p/84725/P_84725.html> [Consultada: 23/02/23]
- Base de Datos de Registro Sanitario de la Dirección Nacional de Farmacia y Drogas; Ministerio de Salud, Panamá. [Consultada: 23/02/23]
- Base de Datos sobre Notificaciones de Sospecha de Reacciones Adversas de Medicamentos (RAM) del Centro Nacional de Farmacovigilancia, Dirección Nacional de Farmacia y Drogas; Ministerio de Salud, Panamá. [Consultada: 23/02/23]

P.D.: El objetivo de esta alerta es difundir información sobre la seguridad de los medicamentos basados en las comunicaciones de las Agencias Reguladoras Internacionales. Esta es una traducción del texto original de carácter informativo. Cualquier incoherencia en el texto, prevalecerá el del texto en su idioma de origen.

IA-----última línea-----