



RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

BRIVUDINA DOC 125 mg compresse.

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

1 compressa contiene 125 mg di brivudina.

Eccipiente con effetti noti: lattosio monoidrato. Ogni compressa contiene 37 mg di lattosio monoidrato

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1

3. FORMA FARMACEUTICA

Compressa

Comprese da bianco a biancastro, rotonde, piatte, con bordi smussati, lisce su entrambi i lati.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Trattamento precoce delle infezioni acute da herpes zoster in adulti immunocompetenti.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia

Adulti: una compressa di BRIVUDINA DOC una volta al giorno per sette giorni.

Il trattamento deve iniziare prima possibile, preferibilmente entro 72 ore dalla comparsa delle prime manifestazioni cutanee (generalmente un'eruzione cutanea d'esordio) o 48 ore dalla comparsa della prima vescicola. Le compresse devono essere assunte ogni giorno approssimativamente alla stessa ora. Se i sintomi persistono o peggiorano durante i 7 giorni di trattamento, il paziente deve essere informato di rivolgersi al medico. Il prodotto è indicato per l'uso a breve termine.

Questo trattamento inoltre riduce il rischio di sviluppare nevralgia post-erpetica in pazienti di età superiore ai 50 anni al normale dosaggio sopra indicato (1 compressa di BRIVUDINA DOC una volta al giorno per 7 giorni).

Dopo un primo ciclo di terapia (7 giorni) non deve essere effettuato un secondo ciclo.

Popolazioni speciali

Pazienti anziani

Non è necessario un aggiustamento del dosaggio nei pazienti di età superiore ai 65 anni.

Pazienti con compromissione renale o epatica

Come conseguenza di compromissione renale o epatica, non si osservano significative variazioni nell'esposizione sistemica a brivudina; pertanto non è necessario un aggiustamento della dose nei pazienti con compromissione renale da moderata a grave e nei pazienti con compromissione epatica da moderata a grave (vedere anche il paragrafo 5.2).

Popolazione pediatrica

BRIVUDINA DOC è controindicato nei bambini di età compresa tra 0 e 18 anni, in quanto la sicurezza e l'efficacia in questa fascia di età non sono state stabilite (vedere paragrafo 4.3).

Modo di somministrazione

Uso orale.

L'assunzione di cibo non influenza in modo significativo l'assorbimento della brivudina (vedere paragrafo 5.2).

4.3 Controindicazioni

Chemioterapia antineoplastica con fluoropirimidine

Brivudina è controindicata in pazienti recentemente sottoposti, attualmente sottoposti o in attesa di essere sottoposti (entro 4 settimane) a chemioterapia antineoplastica con medicinali contenenti 5-fluorouracile (5 FU), inclusi le preparazioni per uso topico, i profarmaci (per es. capecitabina, tegafur), e le associazioni che contengono questi principi attivi, o altre fluoropirimidine (vedere anche paragrafi 4.3 Pazienti immunocompromessi, 4.4, 4.5 e 4.8).

Terapia antifungina con flucitosina

Brivudina è controindicata nei pazienti recentemente sottoposti o attualmente sottoposti a terapia antifungina con flucitosina, in quanto è un profarmaco del 5-fluorouracile (5 FU) (vedere anche paragrafi 4.4, 4.5 e 4.8).

L'interazione tra brivudina e fluoropirimidine (es. capecitabina, 5-FU, ecc.) è potenzialmente fatale (vedere paragrafi 4.4, 4.5 e 4.8)

Pazienti immunocompromessi

Brivudina è controindicata nei pazienti immunocompromessi, quali i pazienti recentemente sottoposti o attualmente sottoposti a chemioterapia antineoplastica o pazienti in corso di terapia immunosoppressiva.

Bambini

La sicurezza e l'efficacia di brivudina nei bambini non sono state stabilite, pertanto il suo uso non è indicato.

Ipersensibilità

Brivudina non deve essere somministrata in casi di ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

Gravidanza e allattamento

Brivudina è controindicato durante la gravidanza o l'allattamento (si veda anche il paragrafo 4.6).

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Brivudina non deve essere somministrata in pazienti recentemente sottoposti, attualmente sottoposti o che sono in attesa di essere sottoposti (entro 4 settimane) a chemioterapia antineoplastica con medicinali contenenti 5-fluorouracile (5-FU), compresi anche le sue preparazioni per uso topico, i suoi profarmaci (per es. capecitabina, tegafur) e le associazioni che contengono questi principi attivi, o altre 5-fluoropirimidine (vedere paragrafi 4.3, 4.5 e 4.8).

Brivudina non deve essere somministrata in pazienti recentemente sottoposti o attualmente sottoposti a terapia antifungina con flucitosina (un profarmaco del 5-fluorouracile).

L'interazione tra brivudina e fluoropirimidine (per es. capecitabina, 5-FU, tegafur, flucitosina, ecc.) è potenzialmente fatale. Casi con esito fatale sono stati segnalati a seguito di tale interazione. Deve essere rispettato un periodo di attesa di almeno 4 settimane fra il termine del trattamento con brivudina e l'inizio della terapia con fluoropirimidine (per es. capecitabina, 5-FU, tegafur, flucitosina, ecc.) (vedere paragrafi 4.3, 4.5 e 4.8).

In caso di somministrazione accidentale di brivudina in pazienti che hanno recentemente assunto o stanno attualmente assumendo fluoropirimidine, tutti i farmaci devono essere sospesi e devono essere prese misure efficaci atte a ridurre la tossicità dei farmaci a base di fluoropirimidine: ricovero immediato in ospedale e iniziative per prevenire infezioni sistemiche e disidratazione. I centri antiveleni (se disponibili) devono essere contattati il prima possibile in modo da stabilire le azioni più appropriate per ridurre la tossicità da fluoropirimidina (vedere paragrafi 4.3, 4.5 e 4.8).

Brivudina non deve essere usato se le manifestazioni cutanee si sono già completamente sviluppate.

Brivudina deve essere usato con cautela in pazienti con malattie epatiche croniche come epatiti. I dati post-marketing indicano che il prolungamento del trattamento oltre la durata consigliata di 7 giorni aumenta il rischio di sviluppare epatite (vedere anche sezione 4.8)

Dato che il lattosio è presente tra gli eccipienti, i pazienti affetti da rari problemi ereditari di intolleranza al galattosio, deficit di Lapp lattasi o di malassorbimento di glucosio-galattosio, non devono assumere il farmaco.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

È stata segnalata un'interazione clinicamente significativa (e potenzialmente fatale) tra brivudina e fluoropirimidine (per es. capecitabina, 5-FU, tegafur, flucitosina) (vedere anche paragrafi 4.3, 4.4 e 4.8). Questa interazione, che determina un aumento della tossicità delle fluoropirimidine, è potenzialmente fatale.

Brivudina, attraverso il suo principale metabolita bromoviniluracile (BVU), esercita un'inibizione irreversibile della diidrossipirimidina deidrogenasi (DPD), un enzima che regola il metabolismo sia dei nucleosidi naturali (ad es.: timidina) che dei farmaci a base di pirimidina (fluoropirimidine) come capecitabina o 5-fluorouracile (5-FU). Come conseguenza dell'inibizione dell'enzima, si verifica una sovraesposizione ed una aumentata tossicità alle fluoropirimidine.

Studi clinici hanno dimostrato che negli adulti sani sottoposti a un ciclo di terapia a base di brivudina (125 mg una volta al giorno per 7 giorni) il completo recupero funzionale dell'attività dell'enzima DPD avviene dopo 18 giorni dall'ultima somministrazione.

Ciononostante, **brivudina non deve essere somministrata** a pazienti recentemente sottoposti, attualmente sottoposti o che sono in attesa di esser sottoposti (entro 4 settimane) a chemioterapia antineoplastica e con farmaci contenenti 5-fluorouracile (5-FU), inclusi preparazioni ad uso topico, profarmaci (es. capecitabina, tegafur) e associazioni che contengono questi principi attivi o altre fluoropirimidine (vedere anche paragrafi 4.3, 4.4 e 4.8).

Brivudina non deve essere somministrata in pazienti recentemente sottoposti o attualmente sottoposti a terapia antifungina con flucitosina (un profarmaco del 5-fluorouracile).

Deve essere rispettato un intervallo minimo di 4 settimane fra il termine del trattamento con brivudina e l'inizio del trattamento con capecitabina o altri farmaci a base di fluoropirimidine, inclusa flucitosina.

In caso di **somministrazione accidentale di brivudina** in pazienti che hanno recentemente assunto o stanno attualmente assumendo fluoropirimidine, l'assunzione di tutti i farmaci deve essere interrotta e devono essere attuate misure efficaci per ridurre la tossicità dei farmaci a base di fluoropirimidine: ricovero immediato in ospedale e tutte le

iniziative per la prevenzione di infezioni sistemiche e disidratazione. I centri antiveleni (se disponibili) devono essere contattati il prima possibile in modo da stabilire le azioni più appropriate per ridurre la tossicità da fluoropirimidina (vedere paragrafi 4.3, 4.4 e 4.8). Segnali di tossicità di farmaci a base di fluoropirimidine includono nausea, vomito, diarrea e in casi gravi stomatiti, mucositi, necrosi epidermica tossica, neutropenia e depressione midollare.

Farmaci dopaminergici e/o morbo di Parkinson

L'esperienza post-marketing indica una possibile interazione della brivudina con i farmaci dopaminergici contro il morbo di Parkinson tale da precipitare la corea.

Altre informazioni

Non è stato dimostrato potenziale di induzione o inibizione del sistema enzimatico P450 epatico.

L'assunzione di cibo non altera significativamente l'assorbimento di brivudina.

4.6 Gravidanza e allattamento

Brivudina è controindicato durante la gravidanza o nelle donne che allattano.

Studi condotti su animali non hanno mostrato effetti embriotossici o teratogeni. Effetti tossici sul feto sono stati osservati soltanto ad alte dosi. Tuttavia, la sicurezza di brivudina nella donna in gravidanza non è stata stabilita.

Studi condotti su animali hanno mostrato che la brivudina e il suo principale metabolita bromoviniluracile (BVU) vengono escreti nel latte.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Non ci sono studi sull'effetto di brivudina sulla capacità di guidare veicoli o usare macchinari. Quando si guidano veicoli, si usano macchinari o si lavora senza un punto d'appoggio sicuro, si deve tenere in considerazione che sono stati segnalati vertigini e sonnolenza in alcuni casi (vedere paragrafo 4.8).

4.8 Effetti indesiderati

Riassunto del profilo di sicurezza

La brivudina è stata somministrata a più di 3900 pazienti nel corso di studi clinici. La reazione più grave, ma rara, è stata l'epatite. Questa reazione è stata osservata anche durante la sorveglianza post-marketing.

L'unica reazione avversa comune è stata la nausea (2,1%). Le altre reazioni avverse più frequenti (non comuni e rare) sono state quelle relative al sistema nervoso e ai disturbi psichiatrici SOC. Un effetto della brivudina sul SNC è stato evidenziato anche dai dati di sorveglianza post-marketing.

Durante l'uso clinico del prodotto sono stati osservati disturbi del tessuto cutaneo e sottocutaneo, evidenziati anche dai dati di sorveglianza post marketing.

L'incidenza e il tipo di reazioni indesiderate sono state assimilabili a quelle che notoriamente si verificano con altri agenti antivirali nucleosidici appartenenti alla stessa classe.

Tabella riepilogativa delle reazioni avverse

La tabella, qui di seguito riportata, elenca le reazioni avverse alla brivudina raggruppate per apparato in ordine decrescente di gravità

Classificazione sistemi/organi	per Comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$)	Non comune ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$)	Raro ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$)	Non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili)
Patologie del sistema emolinfopoietico		granulocitopenia, eosinofilia, anemia, linfocitosi, monocitosi	trombocitopenia	
Disturbi del sistema immunitario		reazioni allergiche/di ipersensibilità (edema periferico e edema della lingua, delle labbra, delle palpebre, della laringe e del viso, prurito, eruzione cutanea, aumento della sudorazione, tosse, dispnea, broncocostrizione)		
Disturbi del metabolismo e della nutrizione		anoressia		

Disturbi psichiatrici		insonnia, ansia	allucinazioni, stato confusionale	
Patologie del sistema nervoso		cefalea, capogiro, vertigini, sonnolenza, parestesia	disgeusia, tremore	disturbi dell'equilibrio
Patologie dell'orecchio e del labirinto			dolore all'orecchio	
Patologie vascolari		ipertensione	ipotensione	vasculite
Patologie gastrointestinali	nausea	vomito, diarrea, dispepsia, dolori addominali, stipsi, flatulenza		
Patologie epato- biliari		fegato grasso, aumento degli enzimi epatici	epatite, aumento della bilirubina nel sangue	insufficienza epatica acuta
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo				eruzione fissa, dermatite esfoliativa, eritema multiforme, sindrome di Stevens-Johnson
Patologie del sistema muscolo-scheletrico			dolore osseo	
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione		astenia, fatica, malattia simil-influenzale (malessere, febbre, dolori, brividi)		

Descrizione di reazioni avverse selezionate

Brivudina può interagire con agenti chemioterapici della classe delle fluoropirimidine. Questa interazione, che induce un aumento della tossicità delle fluoropirimidine, è potenzialmente fatale (vedere anche paragrafi 4.3, 4.4 e 4.5).

Segni di **tossicità dei farmaci a base di fluoropirimidina** includono nausea, vomito, diarrea e, nei casi gravi, stomatiti, mucositi, necrosi epidermica tossica, neutropenia e depressione midollare (vedere anche paragrafi 4.3, 4.4 e 4.5).

Gli effetti epatotossici si sono verificati sia durante gli studi clinici sia durante l'esperienza post-marketing. Questi effetti consistono in epatite colestatica o citolitica, ittero colestatico o aumento degli enzimi epatici. La maggior parte dei casi di epatite ha avuto inizio dai 3 ai 28 giorni dopo il termine del trattamento di 7 giorni. I dati post-marketing indicano che il prolungamento del trattamento oltre il periodo consigliato di 7 giorni aumenta il rischio di epatite.

Popolazione pediatrica

La brivudina non è stata studiata nella popolazione pediatrica e il suo impiego nei bambini non è indicato. Pertanto, il profilo di sicurezza nella popolazione pediatrica non è noto.

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione all'indirizzo <https://www.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioniavverse>

4.9 Sovradosaggio

Finora non è stato segnalato sovradosaggio acuto con brivudina. A seguito di sovradosaggio intenzionale o accidentale occorre instaurare una appropriata terapia sintomatica e di sostegno.

5. PROPRIETA' FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: antivirali per uso sistemico, nucleosidi e nucleotidi ad esclusione degli inibitori della trascrittasi inversa.

Codice ATC J05AB15

Meccanismo d'azione

La brivudina, il principio attivo di brivudina, è uno dei più potenti analoghi nucleosidici che inibisce la replicazione del virus Varicella Zoster (VZV). Particolarmente sensibili sono i ceppi clinici del VZV. Nelle cellule infettate dal virus, la brivudina subisce una serie di fosforilazioni successive che producono la brivudina trifosfato, responsabile dell'inibizione della replicazione virale. La conversione intracellulare della brivudina nei suoi derivati fosforilati è catalizzata da enzimi codificati dal virus, principalmente timidina chinasi. La fosforilazione avviene solo nelle cellule infettate, ciò spiega l'alta selettività della brivudina per i bersagli virali. La brivudina trifosfato, una volta formata nelle cellule infettate dal virus, rimane all'interno delle cellule per più di 10 ore ed interagisce con la DNA polimerasi virale. Questa interazione dà come risultato la potente inibizione della replicazione virale. Il meccanismo di resistenza è basato sulla carenza della timidina chinasi virale (TK). Tuttavia, nella pratica clinica, i requisiti per la resistenza sono il trattamento cronico antivirale e l'immunodeficienza del paziente, condizioni entrambe che è improbabile si verifichino con le indicazioni e la posologia indicate.

Effetti farmacodinamici

La concentrazione di brivudina in grado di inibire la replicazione virale in vitro (IC_{50}) corrisponde a $0.001 \mu\text{g/ml}$ (intervallo $0,0003 - 0,003 \mu\text{g/ml}$). Pertanto, la brivudina è circa da 200 a 1000 volte più potente di aciclovir e penciclovir nell'inibire la replicazione in vitro del VZV. La concentrazione massima (C_{ssmax}) di brivudina nel plasma degli individui che hanno ricevuto la dose proposta (125 mg una volta al giorno) è di $1.7 \mu\text{g/ml}$ (cioè 1000 volte la IC_{50} "in vitro") e la concentrazione minima (C_{ssmin}) è di $0,06 \mu\text{g/ml}$ (cioè almeno 60 volte la IC_{50}). La brivudina ha avuto un inizio di azione molto rapido in condizioni di crescita virale elevata, raggiungendo il 50% di inibizione della replicazione virale entro 1 h dall'esposizione al farmaco. La brivudina mostra una attività antivirale anche negli animali da esperimento infettati da virus Simian (scimmia) o da virus dell'herpes simplex tipo I (topi e cavie). La brivudina è attiva contro il virus dell'herpes simplex tipo I, mentre non ha significativa attività antivirale contro l'herpes simplex tipo II.

Sicurezza ed efficacia clinica

L'inibizione della replicazione del virus sottolinea l'efficacia di brivudina, in pazienti allo stadio iniziale di herpes zoster, nell'accelerare la risoluzione delle manifestazioni cutanee. L'elevata potenza antivirale in vitro della brivudina si riflette nella superiore efficacia clinica, osservata in studi clinici comparativi con aciclovir, riguardo al periodo di tempo intercorrente dall'inizio del trattamento fino all'ultima eruzione vescicolare: il tempo medio è stato ridotto del 25% con la brivudina (ore 13,5) rispetto a aciclovir (18 ore).

Inoltre, il rischio relativo di sviluppare nevralgia postherpetica (PHN) in pazienti immunocompetenti di età superiore a 50 anni che sono stati trattati per l'herpes zoster, con la brivudina è stato del 25% più basso (il 33% dei pazienti ha riportato PHN) rispetto a aciclovir (il 43% dei pazienti ha riportato PHN).

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento

La brivudina viene assorbita rapidamente dopo somministrazione orale. La biodisponibilità della brivudina è circa il 30% della dose orale di brivudina, dovuta ad un elevato metabolismo di primo passaggio. Il picco medio delle concentrazioni plasmatiche di brivudina allo "steady state", dopo somministrazione di una dose orale di 125 mg di brivudina, è $1,7 \mu\text{g/ml}$ e viene raggiunto 1 h dopo la somministrazione della dose. L'assunzione di cibo ritarda leggermente l'assorbimento di brivudina ma non influisce sulla quantità totale di farmaco assorbita.

Distribuzione

La brivudina si distribuisce ampiamente nei tessuti come indicato dall'elevato volume di distribuzione (75 l). La brivudina ha un elevato legame alle proteine plasmatiche (>95%)

Biotrasformazione

La brivudina viene ampiamente e rapidamente metabolizzata mediante l'enzima pirimidina fosforilasi che scinde la parte glucidica dando luogo a bromovinil uracile (BVU), un metabolita privo di attività virustatica. BVU è l'unico metabolita rilevato nel plasma umano e la sua concentrazione di picco plasmatico è superiore di un fattore di due rispetto a quella del composto originario.

BVU viene ulteriormente metabolizzato ad acido uracilacetico, il principale metabolita polare rilevato nelle urine umane ma non rilevabile nel plasma.

Eliminazione

La brivudina viene eliminata efficacemente con una clearance corporea totale di 240 ml/min. L'emivita plasmatica terminale della brivudina è di circa 16 h. La brivudina viene eliminata attraverso le urine (65% della dose somministrata) principalmente come acido uracilacetico e più composti polari simili ad urea. La brivudina immodificata rappresenta meno dell'1% della dose di brivudina escreta nelle urine. I parametri cinetici di BVU, in termini di emivita terminale e di clearance sono dello stesso ordine di grandezza del composto originario.

Linearità/non-linearità

È stata osservata una cinetica lineare nell'intervallo di dose da 31,25 a 125 mg.

Le condizioni di stato stazionario della brivudina si raggiungono dopo 5 giorni di somministrazione giornaliera di

brivudina, senza alcuna indicazione di ulteriore accumulo successivo.

Pazienti anziani e pazienti con compromissione renale o epatica

I principali parametri cinetici (AUC, C_{max} e emivita plasmatica terminale) della brivudina misurati nei pazienti anziani e nei pazienti affetti da compromissione renale da moderata a grave (clearance della creatinina compresa fra 26 e 50 ml/min/1.73 m² dell'area di superficie corporea e clearance della creatinina <25 ml/min/1.73m² dell'area di superficie corporea rispettivamente) e in pazienti con compromissione epatica da moderata a grave (classe Child-Pugh B-C) sono comparabili a quelli dei soggetti di controllo e quindi in questi casi non è necessario alcun aggiustamento della dose.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

I dati preclinici non rivelano rischi particolari per l'uomo per l'uso a breve termine sulla base di studi convenzionali di *safety pharmacology*, genotossicità, potenziale cancerogeno, tossicità della riproduzione e dello sviluppo. Effetti preclinici di tossicità acuta e cronica si sono osservati in studi a breve termine per esposizioni considerate sufficientemente eccedenti la massima esposizione nell'uomo. I dati raccolti da studi a lungo termine sugli animali, con esposizione giornaliera al farmaco vicina al range clinico, non sono considerati significativi per il trattamento a breve termine nell'uomo. L'organo bersaglio della tossicità in tutte le specie usate per gli studi preclinici è stato il fegato.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Cellulosa microcristallina
Lattosio monoidrato
Povidone K-30
Silice colloidale anidra
Magnesio stearato

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

3 anni.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Tenere il blister nell'imballaggio esterno per proteggerlo dalla luce.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Blister in PVC / alluminio con 7 compresse.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Il medicinale non utilizzato ed i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

DOC Generici S.r.l. - Via Turati 40 – 20121 Milano – Italia.

8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

AIC n. 048969012.

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DI AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: Aprile 2021.

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO:

Aprile 2021.