



federfarma
federazione nazionale unitaria
dei titolari di farmacia italiani

Roma, 22 novembre 2021
Uff.-Prot.n° UE. AA/16720/638/F7/PE
Oggetto: Farmaci contenenti brivudina:
interazioni potenzialmente fatali
con fluoropirimidine.

ALLE ASSOCIAZIONI PROVINCIALI
ALLE UNIONI REGIONALI

SOMMARIO:

Sono state diffuse negli ultimi mesi alla classe medica delle note informative importanti concernenti le interazioni potenzialmente fatali tra farmaci contenenti brivudina con farmaci contenenti fluoropirimidine o con terapie fungine con flucitosina.

Nei farmaci contenenti brivudina è contenuta una scheda (PAC) che il paziente dovrà mostrare sempre al farmacista prima di ricevere qualsiasi medicinale.

Questa Federazione, a seguito di richieste di chiarimento pervenute, ritiene opportuno ricordare che sono state diffuse negli ultimi mesi alla classe medica alcune Note Informative importanti concordate tra le Autorità Regolatorie Europee, l'AIFA e le Aziende farmaceutiche interessate, riguardanti la tossicità potenzialmente fatale delle fluoropirimidine se somministrate poco prima, contemporaneamente o prima di 4 settimane dopo la fine del trattamento con brivudina.

A tale riguardo si trasmettono le Note in esame riguardanti la società Laboratori Guidotti relativa ai farmaci Zecovir, Brivirac (allegato n. 1), la Società Aristo relativa al farmaco Brivudina Aristo (allegato n. 2) e la Società Doc Generici relativa al farmaco Brivudina Doc Generici (allegato n.3).

Tali note evidenziano che **possono verificarsi casi fatali in seguito all'interazione tra brivudina e fluoropirimidine (ad es. fluorouracile, capecitabina, tegafur, flucitosina).**

Pertanto la brivudina è controindicata in:

• pazienti che hanno recentemente ricevuto o stanno attualmente ricevendo o si prevede che **debbano ricevere (entro 4 settimane) chemioterapia per il cancro con medicinali contenenti fluorouracile, compresi i suoi preparati topici, i suoi profarmaci** (ad esempio capecitabina, tegafur) e farmaci di associazione contenenti questi principi attivi o **altre fluoropirimidine**

Notizie, informazioni, aggiornamenti sul mondo della farmacia ogni giorno su
la [web TV di Federfarma](#)





- pazienti che **hanno recentemente ricevuto** o **stanno attualmente ricevendo** una **terapia antifungina con flucitosina**

- pazienti **immunocompromessi** come quelli che hanno **recentemente ricevuto** o stanno **attualmente ricevendo chemioterapia antitumorale** o pazienti in **terapia immunosoppressiva**.

Si segnala con particolare evidenza per le farmacie che **nelle confezioni dei farmaci in esame è inserita una scheda di allerta per il paziente (PAC)**, contenente informazioni importanti per il paziente e per l'operatore sanitario su questa interazione potenzialmente fatale.

Il paziente dovrà portare la PAC a qualsiasi visita con qualsiasi medico (compresi i dermatologi) e che **dovrà mostrare la PAC al farmacista prima di ricevere qualsiasi altro medicinale, per almeno 4 settimane dopo la fine di trattamento con brivudina.**

Cordiali saluti.

IL SEGRETARIO
Dott. Roberto TOBIA

IL PRESIDENTE
Dott. Marco COSSOLO

Allegati n.3

Questa circolare viene resa disponibile anche per le farmacie sul sito internet www.federfarma.it contemporaneamente all'inoltro tramite e-mail alle organizzazioni territoriali.

Notizie, informazioni, aggiornamenti sul mondo della farmacia ogni giorno su
la [web TV di Federfarma](#)

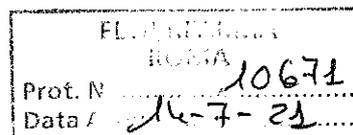


**INFORMATIVA IMPORTANTE
CONCORDATA CON LE AUTORITÀ REGOLATORIE EUROPEE E
L'AGENZIA ITALIANA DEL FARMACO (AIFA)**

21 maggio 2021

Brivudina Aristo: tossicità potenzialmente fatale delle fluoropirimidine se somministrare contemporaneamente con brivudina o prima di 4 settimane dopo la fine del trattamento con brivudina.

Gentile Dottoressa, Egregio Dottore,



Aristo Pharma GmbH in accordo con l'Agencia Europea dei Medicinali (EMA) e l'Agencia Italiana del Farmaco (AIFA) desidera informarla di quanto segue:

Riepilogo

- **Continuano a verificarsi decessi secondari all'interazione farmacologica tra brivudina e fluoropirimidine (ad esempio, 5-fluorouracile [5-FU], capecitabina, tegafur, flucitosina)**
- La segnalazione di eventi fatali negli ultimi anni ha rivelato che, in molti casi, il periodo di attesa di quattro settimane dopo il trattamento con brivudina, prima di iniziare il trattamento con fluoropirimidine, non è stato rispettato (ad esempio, la brivudina è stata assunta tra due cicli di 5-FU).
- Pertanto, sono state adottate le seguenti misure:
 - Le informazioni contenute nel Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto, nel Foglio illustrativo e nella confezione esterna saranno modificate, enfatizzando maggiormente l'importanza del rispetto dell'intervallo di 4 settimane tra il trattamento con brivudina e fluoropirimidine.
 - Sarà inserita nella confezione una scheda di allerta per il paziente, che evidenzia le informazioni essenziali per i pazienti e gli operatori sanitari.
 - Inoltre, verrà fornita una checklist per il medico prescrittore, per supportarlo nel verificare l'idoneità del paziente a ricevere il trattamento con brivudina.

Cenni sul problema della sicurezza

La brivudina, attraverso il suo metabolita principale bromovinil uracile (BVU), esercita un'inibizione irreversibile della diidropirimidina deidrogenasi (DPD), un enzima che regola sia il metabolismo di nucleosidi naturali (ad esempio, la timidina) che dei farmaci a struttura pirimidinica come 5-FU, capecitabina, tegafur e flucitosina. Come conseguenza dell'inibizione dell'enzima, si verificano una sovraesposizione ed una aumentata tossicità alle fluoropirimidine. **Questa interazione, che comporta un aumento della tossicità delle fluoropirimidine, è potenzialmente fatale.**

Per questo motivo la brivudina è **controindicata**:

- In pazienti con cancro, che hanno recentemente ricevuto o stanno attualmente ricevendo o riceveranno (entro 4 settimane) la chemioterapia antitumorale con medicinali contenenti 5-FU, comprese anche le sue preparazioni per uso topico, i suoi profarmaci (ad esempio, capecitabina, tegafur) e le associazioni contenenti questi principi attivi o altre fluoropirimidine.
- In pazienti che hanno recentemente ricevuto o stanno attualmente ricevendo o riceveranno terapia antifungina con flucitosina in quanto è un profarmaco del 5-FU.
- In pazienti immunocompromessi, come quelli affetti da cancro che hanno recentemente ricevuto o stanno attualmente ricevendo o riceveranno terapia chemioterapica antitumorale o i pazienti sottoposti a terapia immunosoppressiva.

Inoltre, nella confezione del medicinale è inserita una scheda di allerta per il paziente (PAC), contenente informazioni importanti per il paziente e il personale sanitario su questa interazione potenzialmente fatale. Si prega di avvisare il paziente di portare sempre con sé la PAC ad ogni visita medica (anche con il dermatologo) e mostrarla al farmacista prima che gli sia dispensato qualsiasi altro medicinale, per almeno 4 settimane dopo la fine del trattamento con brivudina.

Inoltre, verrà fornita una checklist per il medico prescrittore, per aiutarlo a verificare l'idoneità del paziente a ricevere il trattamento con brivudina (vedere Allegato).

Ulteriori informazioni su Brivudina Aristo sono inoltre disponibili nella versione ultima autorizzata del Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto.

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-reazioni-avverse>.

Punti di contatto per le aziende

Per ulteriori informazioni riguardanti Brivudina Aristo, contatti Aristo Pharma GmbH presso Aristo Pharma Italy S.r.l. al seguente numero:
+39 02 97164081

Allegati:

- Checklist per il medico prescrittore
- Scheda di allerta per il paziente
- Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto.

L'AIFA coglie l'occasione per ricordare a tutti gli Operatori Sanitari 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.

Le segnalazioni di Sospetta Reazione Avversa da farmaci devono essere inviate al Responsabile di Farmacovigilanza della Struttura di appartenenza dell'Operatore stesso.

La presente Nota Informativa viene anche pubblicata sul sito dell'AIFA (<http://www.agenziafarmaco.gov.it>) la cui consultazione regolare è raccomandata per la migliore informazione professionale.

Scheda di allerta per il paziente

Tirare

Brivudina Aristo (brivudina)
Scheda di allerta per il paziente

Porti sempre con sé questa scheda fino a 4 settimane dopo il termine del trattamento

Questa scheda contiene informazioni di sicurezza importanti che dovrebbe conoscere prima di assumere Brivudina Aristo e/o durante il trattamento con Brivudina Aristo.

Presenti questa scheda ogni volta che si reca dal medico e dal farmacista prima di ritirare un qualsiasi medicinale.



NOTA BENE: L'INTERAZIONE tra Brivudina Aristo (brivudina) e alcuni medicinali chemioterapici (per es. capecitabina, 5-fluorouracile, tegafur, ecc.) o medicinali per il trattamento di infezioni fungine contenenti flucitosina è POTENZIALMENTE FATALE.

Brivudina Aristo NON DEVE ESSERE USATO da pazienti recentemente sottoposti, attualmente sottoposti o in attesa di essere sottoposti (entro 4 settimane) a chemioterapia antitumorale (per es. capecitabina, 5-fluorouracile (5-FU), tegafur, ecc.) o da pazienti che hanno recentemente assunto o stanno attualmente assumendo una terapia antifungina con flucitosina.

Prima del trattamento con Brivudina Aristo
Prima di assumere Brivudina Aristo si rivolga al medico se:

- è stato recentemente sottoposto, è attualmente sottoposto o è in attesa di essere sottoposto (entro 4 settimane) a chemioterapia antitumorale (in particolar modo a capecitabina, 5-fluorouracile (5-FU) o altre fluoropirimidine).
- ha recentemente assunto o sta attualmente assumendo medicinali contenenti flucitosina per il trattamento di una infezione fungina.
- ha recentemente assunto, sta attualmente assumendo o sta per assumere un medicinale contro le verruche contenente fluoropirimidine (5-fluorouracile ed altri).
- il suo sistema immunitario (cioè le sue difese corporee contro le infezioni) è gravemente compromesso; ad es. se ha recentemente assunto o sta attualmente assumendo:
 - Medicinali antitumorali (chemioterapia), o
 - Medicinali immunosoppressori (medicinali che sopprimono o diminuiscono la funzione del sistema immunitario).

Durante e dopo il trattamento con Brivudina Aristo

- Avvisi il medico che usa o ha usato brivudina nelle ultime 4 settimane nel caso debba essere sottoposto a chemioterapia (orale, per iniezione o per via locale, quali creme, unguenti, gocce oculari o ogni altra forma di medicinale per uso esterno) o a terapia antifungina con flucitosina.
- Avvisi il medico se presenta vertigini o malessere, se si ammala o se sviluppa sintomi inattesi dopo aver iniziato la terapia con Brivudina Aristo.
- Si rechi subito in ospedale se presenta malessere; diarrea; infiammazione della bocca e/o della mucosa interna della bocca; senso di affaticamento, maggiore suscettibilità alle infezioni, stanchezza; eruzione cutanea e rossore su tutto il corpo, con cute dolente al tatto, seguiti da grandi vescicole che portano ad ampie zone di esfoliazione cutanea. Si protegga dalle infezioni sistemiche e da disidratazione.

Trattamento con brivudina:

Inizio: _____

Fine: _____

Periodo di attesa dopo l'assunzione di Brivudina Aristo:

Brivudina Aristo	Sett. 1	Sett. 2	Sett. 3	Sett. 4
Tossicità da fluoroprimidine potenzialmente fatale.				

Legga sempre il Foglio Illustrativo di Brivudina Aristo per ulteriori informazioni.

Porti sempre con sé ad ogni visita medica l'elenco di **tutti i medicinali che assume.**

Nome del paziente: _____

Nome del medico: _____

Telefono del medico: _____

Materiale Educazionale Approvato da AIFA in data 21/11/2020

Allegato. Checklist per il medico prescrittore

Rischio importante: Tossicità potenzialmente fatale delle fluoropirimidine (ad esempio 5-fluorouracile, capecitabina, tegafur, flucitosina) se somministrate di recente o contemporaneamente con brivudina o usate entro 4 settimane dalla fine del trattamento con brivudina.

Periodo di attesa dopo la somministrazione di brivudina:

Somministrazione di brivudina	Settimana 1	Settimana 2	Settimana 3	Settimana 4
<----- Intossicazione potenzialmente fatale con fluoropirimidine ----->				

Per il motivo di cui sopra, la preghiamo di compilare la checklist seguente per assicurarsi che il paziente possa assumere brivudina.

Prescriva brivudina solo se a tutte le domande seguenti è stato risposto "No"

Il paziente è attualmente sottoposto o è stato recentemente sottoposto a chemioterapia antitumorale?	<input type="checkbox"/> Sì	<input type="checkbox"/> No
Il paziente è nel periodo di pausa tra i cicli di chemioterapia?	<input type="checkbox"/> Sì	<input type="checkbox"/> No
È previsto un trattamento con fluoropirimidine (ad esempio, 5-fluorouracile [5-FU], capecitabina, tegafur)?	<input type="checkbox"/> Sì	<input type="checkbox"/> No
Il paziente è stato recentemente trattato per una infezione micotica con medicinali a base di flucitosina?	<input type="checkbox"/> Sì	<input type="checkbox"/> No
Al paziente è stata recentemente diagnosticata un'infezione fungina sistemica ed è in trattamento con flucitosina?	<input type="checkbox"/> Sì	<input type="checkbox"/> No
Il paziente è immunocompromesso?	<input type="checkbox"/> Sì	<input type="checkbox"/> No

Nella confezione del medicinale è inserita una scheda di allerta per il paziente (PAC), contenente informazioni importanti per il paziente e il personale sanitario su questa interazione potenzialmente fatale. Si prega di avvisare il paziente di portare sempre con sé la PAC ad ogni visita medica (anche con il dermatologo) e mostrarla al farmacista prima che gli sia dispensato qualsiasi altro medicinale, per almeno 4 settimane dopo la fine del trattamento con brivudina.

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

Maggio 2020

Zecovir, Brivirac (brivudina): tossicità potenzialmente fatale delle fluoropirimidine quando somministrate poco prima o contemporaneamente alla brivudina o usate entro 4 settimane dalla fine del trattamento con brivudina

Gentile Dottoressa, Egregio Dottore,

Laboratori Guidotti S.p.A in accordo con l'Agazia Europea del Farmaco (EMA) e l'Agazia Italiana del Farmaco (AIFA) desidera informarla di quanto segue:

Sintesi

- **Possono verificarsi casi fatali in seguito all'interazione tra brivudina e fluoropirimidine (ad es. fluorouracile, capecitabina, tegafur, flucitosina).**
- **È necessario aspettare almeno 4 settimane dopo la fine del trattamento con brivudina prima di iniziare il trattamento con una fluoropirimidina. In molti casi, si sono verificati decessi quando questo periodo di attesa di 4 settimane non è stato rispettato (ad esempio, la brivudina è stata assunta nell'intervallo tra i cicli di fluorouracile).**
- **Pertanto, sono state prese le seguenti misure:**
 - **Il riassunto delle caratteristiche del prodotto, il foglio illustrativo e l'etichettatura della confezione saranno modificati, per rafforzare l'importanza del rispetto dell'intervallo di 4 settimane tra il trattamento con brivudina e fluoropirimidina;**
 - **Nella confezione sarà inclusa una scheda di allerta per il paziente, che evidenzierà le informazioni essenziali per i pazienti e gli operatori sanitari;**
 - **Inoltre, verrà fornita una checklist al medico prescrittore per supportarlo nel verificare l'idoneità del paziente a ricevere il trattamento con brivudina**

Ulteriori informazioni sulla sicurezza

La brivudina, attraverso il suo principale metabolita bromoviniluracile (BVU), inibisce la diidropirimidina deidrogenasi (DPD), un enzima che regola il metabolismo dei farmaci a struttura pirimidinica come fluorouracile, capecitabina, tegafur e flucitosina. Come conseguenza dell'inibizione dell'enzima i livelli delle fluoropirimidine aumentano. Questa interazione, che aumenta la tossicità della fluoropirimidina, è potenzialmente fatale.

Pertanto la brivudina è controindicata in:

- pazienti che hanno recentemente ricevuto o stanno attualmente ricevendo o si prevede che debbano ricevere (entro 4 settimane) chemioterapia per il cancro con medicinali contenenti fluorouracile, compresi i suoi preparati topici, i suoi profarmaci (ad esempio capecitabina, tegafur) e farmaci di associazione contenenti questi principi attivi o altre fluoropirimidine.
- pazienti che hanno recentemente ricevuto o stanno attualmente ricevendo una terapia antifungina con flucitosina poichè una piccola quantità di questa viene metabolizzata in fluorouracile.
- pazienti immunocompromessi come quelli che hanno recentemente ricevuto o stanno attualmente ricevendo chemioterapia antitumorale o pazienti in terapia immunosoppressiva

Inoltre, nella confezione verrà inserita una scheda di allerta per il paziente (PAC), contenente informazioni importanti per il paziente e per l'operatore sanitario su questa interazione potenzialmente fatale. Si prega di avvisare il paziente che dovrà portare la PAC a qualsiasi visita con qualsiasi medico (compresi i dermatologi) e che dovrà mostrare la PAC al farmacista prima di ricevere qualsiasi altro medicinale, per almeno 4 settimane dopo la fine di trattamento con brivudina.

Inoltre, verrà data una check list al medico prescrittore, per aiutarlo a verificare l'idoneità del paziente a ricevere il trattamento con brivudina (vedere Allegato).

Invito alla segnalazione

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante. Questa 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:

<https://www.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse>

Allegato: checklist dei medici prescrittori

L'AIFA coglie l'occasione per ricordare a tutti gli Operatori Sanitari 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.

Le segnalazioni di Sospetta Reazione Avversa da farmaci devono essere inviate al Responsabile di Farmacovigilanza della Struttura di appartenenza dell'Operatore stesso.

La presente Nota Informativa viene anche pubblicata sul sito dell'AIFA (<http://www.agenziafarmaco.gov.it>) la cui consultazione regolare è raccomandata per la migliore informazione professionale

Allegato. Lista di controllo per il medico prescrittore

Rischio Importante: tossicità potenzialmente fatale da fluoropirimidine (per es. 5-fluorouracile, capecitabina, tegafur, flucitosina) in caso di recente o contemporanea assunzione di brivudina o se usate entro 4 settimane dal termine del trattamento con brivudina.

Periodo di attesa dopo il termine del trattamento con brivudina:

Somministrazione di brivudina	Settimana 1	Settimana 2	Settimana 3	Settimana 4
<----- Tossicità da fluoropirimidine potenzialmente fatale ----->				

Per il motivo sopra menzionato, si prega di completare la seguente lista di controllo in modo da assicurarsi che il suo paziente sia idoneo al trattamento con brivudina.

Prescriva brivudina solo se la risposta a tutte le domande riportate di seguito è "No"

Il paziente è attualmente sottoposto o è stato recentemente sottoposto a chemioterapia antitumorale?	<input type="checkbox"/> Si	<input type="checkbox"/> No
Il paziente è nel periodo di pausa tra cicli di chemioterapia?	<input type="checkbox"/> Si	<input type="checkbox"/> No
E' stato pianificato un trattamento con fluoropirimidine?	<input type="checkbox"/> Si	<input type="checkbox"/> No
Il paziente è stato recentemente trattato per una infezione micotica con medicinali a base di flucitosina?	<input type="checkbox"/> Si	<input type="checkbox"/> No
Al paziente è stata recentemente diagnosticata una infezione micotica sistemica ed è in trattamento con flucitosina?	<input type="checkbox"/> Si	<input type="checkbox"/> No
Il paziente è immunocompromesso?	<input type="checkbox"/> Si	<input type="checkbox"/> No

Una carta di allerta per il paziente è inserita nella confezione. Tale carta contiene importanti informazioni per il paziente e per il personale sanitario circa questa interazione potenzialmente fatale. Per favore, avvisi il suo paziente che dovrà portare con sé la carta di allerta ad ogni tipo di visita medica (incluse visite dermatologiche) e che la dovrà mostrare al farmacista prima di ritirare medicinali di ogni tipo, per almeno 4 settimane dopo il termine del trattamento con brivudina.