



**BRIVUDINA (NERVINEX Y BRIVUDINA ARISTO): RECORDATORIO DE INTERACCIÓN POTENCIALMENTE MORTAL CON ANTINEOPLÁSICOS QUE CONTIENEN 5-FLUOROPIRIMIDINAS (CAPECITABINA, 5-FLUOROURACILO, TEGAFUR, FLOXURIDINA) Y CON FLUOCITOSINA**

La Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios [AEMPS] reitera la importancia de extremar las precauciones para descartar una posible interacción ante el uso concomitante de brivudina y fluoropirimidas. A pesar de las medidas informativas y de minimización de riesgos llevadas a cabo, se siguen notificando casos graves, incluyendo casos con desenlace mortal.

No debe administrarse brivudina (Nervinex®;brivudina Aristo®) a pacientes que estén recibiendo quimioterapia antineoplásica especialmente si están tratados con 5-fluorouracilo incluyendo también sus preparaciones tópicas, sus profármacos (por ejemplo capecitabina, floxuridina, tegafur) y combinación de fármacos que contengan estos principios activos u otras 5-fluoropirimidinas, ya que brivudina provoca un aumento de la toxicidad de las 5-fluoropirimidinas que puede conducir a la muerte del paciente.

No comenzar tratamiento con los medicamentos mencionados en el punto anterior en pacientes que hayan finalizado el tratamiento con brivudina en el último mes (es necesario esperar al menos 4 semanas desde la finalización del tratamiento 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 se manifiestan con náuseas, vómitos, diarrea y, en casos graves, estomatitis, mucositis, necrólisis epidérmica tóxica, neutropenia y depresión de la médula ósea.

**En el momento de la dispensación de brivudina, es necesario informar y recordar al paciente que lea las advertencias del envase, la tarjeta de información incluida en el mismo y el prospecto del medicamento.**

A continuación, Nota de Seguridad emitida por la AEMPS.

Oviedo, 20 de febrero de 2023

## Brivudina (Nervinex y Brivudina Aristo): recordatorio de interacción potencialmente mortal con antineoplásicos que contienen 5-fluoropirimidinas (capecitabina, 5-fluorouracilo, tegafur, floxuridina) y con flucitosina

Fecha de publicación: 20 de febrero de 2023  
Categoría: medicamentos de uso humano, seguridad  
Referencia: MUH (FV), 03/2023

- **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, 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 de que el paciente no está recibiendo quimioterapia antineoplásica que contenga 5-fluoropirimidinas o flucitosina**
- **Al dispensar brivudina se debe informar al paciente y recordarle que lea detenidamente la advertencia y la tarjeta de información incluida en el envase, además del prospecto**

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. Actualmente en España están autorizados dos medicamentos que contienen este principio activo: Nervinex y Brivudina Aristo.

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. La tabla inferior muestra los medicamentos que contienen 5-FU y derivados actualmente disponibles en España.

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.

A pesar de la estrategia informativa realizada por la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) acerca de esta contraindicación de consecuencias potencialmente mortales para el paciente (ver notas informativas [MUH \(FV\), 7/2012](#) y [MUH \(FV\), 09/2017](#)), 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. En concreto, 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 mortal.

Existen a disposición de los profesionales sanitarios un [documento informativo que incluye una lista de comprobación para el médico prescriptor](#) con el fin de ayudarle a asegurar la idoneidad del paciente para recibir el tratamiento con brivudina y una [tarjeta de información para el paciente](#) incluida en el envase del medicamento.

La interacción entre brivudina y 5-fluoropirimidinas aparece ampliamente descrita en la ficha técnica y el prospecto de los medicamentos que contienen dicho principio activo, además de incluirse una advertencia en el envase del medicamento. Para una mayor información puede acceder a la ficha técnica, el prospecto y los materiales informativos disponibles en el [Centro de Información Online de Medicamentos de la AEMPS \(CIMA\)](#).

Teniendo en cuenta los datos expuestos anteriormente, la AEMPS considera necesario recordar:



### Información para profesionales sanitarios

- Antes de prescribir brivudina es indispensable asegurarse de que el paciente no está recibiendo quimioterapia antineoplásica ni ninguna preparación tópica que contenga 5-fluoropirimidinas (ver la tabla inferior con los medicamentos implicados).
- No debe administrarse brivudina (Nervinex y Brivudina Aristo) a 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), combinación de fármacos que contengan estos principios activos u otras fluoropirimidinas o tratamiento antifúngico con flucitosina.
- No comenzar tratamiento con los medicamentos mencionados en el punto anterior en pacientes que hayan finalizado el tratamiento con brivudina en el último mes (es necesario esperar al menos 4 semanas desde la finalización del tratamiento 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 se manifiestan con náuseas, vómitos, diarrea y, en casos graves, estomatitis, mucositis, necrólisis epidérmica tóxica, neutropenia y depresión de la médula ósea.
- En el momento de la dispensación de brivudina, es necesario informar y recordar al paciente que lea las advertencias del envase, la tarjeta de información incluida en el mismo y el prospecto del medicamento.



### Información para pacientes

- Para prevenir reacciones adversas que pueden ser graves, antes de comenzar a tomar Nervinex o Brivudina Aristo, medicamentos para el tratamiento del herpes zoster, lea la tarjeta de información para el paciente incluida en el envase y el prospecto del medicamento. Consulte cualquier duda con el profesional médico o farmacéutico.
- No tome los medicamentos Nervinex ni Brivudina Aristo si está recibiendo algún medicamento para el tratamiento del cáncer o el medicamento Ancotil para una infección por hongos, debiendo evitarlo durante todo el tiempo de tratamiento.
- Si ha tomado Nervinex o Brivudina Aristo debe esperar un mínimo de 4 semanas antes de recibir un tratamiento para el cáncer con cualquier medicamento mencionado en la tabla de más abajo.
- Si por error ha tomado brivudina y uno de los medicamentos de la tabla inferior, interrumpa la toma de ambos medicamentos y acuda a un hospital para recibir tratamiento inmediato.

### notifica RAM

Se recuerda la importancia de notificar todas las sospechas de reacciones adversas de medicamentos de uso humano al **Centro Autonómico de Farmacovigilancia** correspondiente o a través del formulario electrónico disponible en [www.notificaRAM.es](http://www.notificaRAM.es).

**Tabla de medicamentos que contienen 5-fluorouracilo y derivados actualmente disponibles en España**

Principio activo	Vía de administración	Nombre comercial
5-fluorouracilo	Tópica	Actikerall
		Tolak
		Verrucutan
	IV	Fluorouracilo Accord
Tegafur	Oral	Utefos
Capecitabina	Oral	Xeloda, medicamentos genéricos con capecitabina
Flucitosina		Ancotil
		No comercializado en España, disponible como medicamento en situaciones especiales
Floxuridina		Floxuridine
		No comercializado en España, disponible como medicamento en situaciones especiales