

## RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

### 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Brivirac 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

Compresse piatte bianche o quasi bianche con bordi smussati.

### 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 Brivirac 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 posterpetica in pazienti di età superiore ai 50 anni al normale dosaggio sopra indicato (1 compressa di Brivirac 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

Brivirac 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**

Brivirac non deve essere somministrato in caso di ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

#### Pazienti sottoposti a chemioterapia antineoplastica

L'uso di Brivirac è controindicato in pazienti sottoposti a chemioterapia antineoplastica, specialmente se trattati con 5-fluorouracile (5 FU), includendo anche le sue preparazioni per uso topico, i suoi pro-farmaci (per es. capecitabina, floxuridina, tegafur), e le associazioni che contengono questi principi attivi, o altre 5-fluoropirimidine (vedere anche paragrafi 4.4 e 4.5).

#### Pazienti sottoposti a terapia antifungina con flucitosina

L'uso di Brivirac è controindicato nei pazienti sottoposti a terapia antifungina con flucitosina, in quanto è un pro-farmaco del 5-fluorouracile (5 FU).

#### Pazienti immunocompromessi

L'uso di Brivirac è controindicato nei pazienti immunocompromessi, quali i pazienti sottoposti a chemioterapia antineoplastica, terapia immunosoppressiva.

#### Bambini

La sicurezza e l'efficacia di Brivirac nei bambini non sono state stabilite, pertanto il

suo uso non è indicato.

#### Gravidanza e allattamento

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

#### **4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego**

**Brivirac e 5-fluorouracile, comprese anche le sue preparazioni per uso topico o i suoi pro-farmaci (per es. capecitabina, floxuridina, tegafur) o le associazioni che contengono questi principi attivi, ed altre 5-fluoropirimidine (per es. flucitosina) non devono essere somministrate contemporaneamente e si deve osservare un intervallo minimo di 4 settimane prima di iniziare il trattamento con farmaci a base di 5-fluoropirimidina. Come ulteriore precauzione, l'attività dell'enzima DPD deve essere monitorata prima di iniziare qualsiasi trattamento con farmaci a base di 5-fluoropirimidina nei pazienti ai quali è stato recentemente somministrato Brivirac (vedere anche sezioni 4.5 e 4.8).**

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

Brivirac 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 e altre forme di interazione**

Controindicazioni per l'uso concomitante di 5-fluorouracile (compresi le sue preparazioni per uso topico ed i pro-farmaci, per es. capecitabina, floxuridina, tegafur) o altre 5-fluoropirimidine come flucitosina (vedere anche paragrafo 4.3).

Questa interazione, che determina un aumento della tossicità delle fluoropirimidine, è potenzialmente fatale.

La 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 come 5-fluorouracile (5-FU). Come conseguenza dell'inibizione dell'enzima, si verifica una sovraesposizione ed una aumentata tossicità del 5-FU.

Studi clinici hanno dimostrato che negli adulti sani sottoposti a un ciclo di terapia a base di Brivirac (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.

Brivirac e 5-fluorouracile o altre 5-fluoropirimidine quali capecitabina, floxuridina, e tegafur (o associazioni che contengono questi principi attivi) o flucitosina non devono essere somministrate contemporaneamente e si deve osservare un intervallo minimo di 4 settimane prima di iniziare il trattamento con farmaci a base di

5-fluoropirimidina. Come ulteriore precauzione, l'attività dell'enzima DPD deve essere monitorata prima di iniziare qualsiasi trattamento con farmaci a base di 5-fluoropirimidina nei pazienti ai quali è stato recentemente somministrato Brivirac.

In caso di somministrazione accidentale di 5-FU o farmaci correlati a pazienti trattati con Brivirac, devono essere interrotte le somministrazioni di entrambi i farmaci e devono essere attuate drastiche misure per ridurre la tossicità del 5-FU. Si raccomanda il ricovero immediato in ospedale e devono essere prese tutte le misure per la prevenzione di infezioni sistemiche e disidratazione. Segnali di tossicità del 5-FU 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**

Brivirac 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 Brivirac nella donna in gravidanza non è stata stabilita.

Studi condotti su animali hanno mostrato che la brivudina ed 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 Brivirac 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 stati assimilabili a quelli 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

<b>Classificazione per sistemi/organi</b>	<b>Comune ( <math>\geq 1/100</math>, &lt; <math>1/10</math>)</b>	<b>Non comune (<math>\geq 1/1.000</math>, &lt; <math>1/100</math>)</b>	<b>Raro (<math>\geq 1/10.000</math>, &lt; <math>1/1.000</math>)</b>	<b>Non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili)</b>
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

La brivudina può interagire con agenti chemioterapici della classe delle 5-fluoropirimidine. Questa interazione, che induce un aumento della tossicità delle fluoropirimidine, è potenzialmente fatale (vedere anche 4.4 e 4.5).

Segni di tossicità del 5-FU includono nausea, vomito, diarrea e, nei casi gravi, stomatiti, mucositi, necrosi epidermica tossica, neutropenia e depressione midollare (vedere anche sezione 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 [www.agenziafarmaco.gov.it/it/responsabili](http://www.agenziafarmaco.gov.it/it/responsabili).

## 4.9 Sovradosaggio

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

## 5. PROPRIETA' FARMACOLOGICHE

### 5.1 Proprietà farmacodinamiche

Antivirale

Codice ATC J05AB15

La brivudina, il principio attivo di Brivirac, 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.

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.

L'inibizione della replicazione del virus sottolinea l'efficacia di Brivirac, 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 di Brivirac. La biodisponibilità della brivudina è circa il 30% della dose orale di Brivirac, 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 Brivirac, è 1,7 µg/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 Brivirac 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

E' 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 Brivirac, 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 50ml/min/1.73m<sup>2</sup> dell'area di superficie corporea e clearance della creatinina <25 ml/min/1.73m<sup>2</sup> 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 riproduttiva.

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 24-27, 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**

a) Natura del contenitore

Blister in film di PVC opaco rigido e foglio di alluminio.

b) Contenuto del contenitore

Confezione originale con 7 compresse.  
Confezione ospedaliera con 35 (5 x 7) compresse.  
Confezione campione con 1 compressa.

E' possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

## **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**

Laboratori Guidotti S.p.A. - Via Livornese 897, Pisa - La Vettola

Concessionario per la vendita: A. Menarini Industrie Farmaceutiche Riunite s.r.l. - Via Sette Santi 3, Firenze

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

AIC n. 035720010 – “125 mg compresse” 7 compresse in blister PVC/AL

AIC n. 035720022 – “125 mg compresse” 35 (5x7) compresse in blister PVC/AL

## **9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DI AUTORIZZAZIONE**

Data della prima autorizzazione: 06/07/2000

Data del rinnovo più recente:

## **10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO:**