

Toxicidad potencialmente mortal de fluoropirimidinas si se administran poco antes, simultáneamente o en las 4 semanas posteriores a la finalización del tratamiento con Brivudina

La Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) ha informado del riesgo mortal de combinar el tratamiento de brivudina con uno de fluoropirimidinas. La interacción entre brivudina y fluoropirimidinas (por ejemplo,

5-fluorouracilo, capecitabina, tegafur, flucitosina) puede producir la muerte del paciente. Se debe esperar un mínimo de 4 semanas después de finalizar el tratamiento con brivudina antes de comenzar la administración de una fluoropirimidina.

La Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) ha preparado un documento de minimización de riesgos, en relación con el riesgo mortal de combinar tratamiento de brivudina con fluoropirimidinas.

Brivudina (Nervirex® y EFG) está indicada en el tratamiento precoz del herpes zóster agudo en adultos inmunocompetentes. A través de su principal metabolito bromovinil uracilo (BVU), inhibe la dihidropirimidina deshidrogenasa (DPD), una enzima que metaboliza fármacos con estructura de pirimidina, tales como fluorouracilo, capecitabina, tegafur y flucitosina. Como consecuencia de la inhibición enzimática, los niveles de fluoropirimidinas aumentan, incrementando la toxicidad de las fluoropirimidinas, que es potencialmente mortal.

Así, cabe destacar que la administración de brivudina está contraindicada en:

- Pacientes que recientemente han recibido, están recibiendo o está previsto que reciban (en las 4 semanas siguientes) quimioterapia anti-neoplásica con medicamentos que contienen fluorouracilo, incluidas sus preparaciones tópicas, sus pro-

fármacos (por ejemplo, capecitabina, tegafur) y combinaciones de fármacos que contengan estos principios activos u otras fluoropirimidinas.

- Pacientes que recientemente han recibido o están recibiendo un tratamiento antifúngico con flucitosina, ya que una pequeña cantidad se metaboliza a fluorouracilo.
- Pacientes inmunodeprimidos, como aquellos que recientemente han recibido o están recibiendo una quimioterapia antineoplásica o pacientes a los que se administra una terapia inmunsupresora.

A modo de resumen, brivudina no debe ser administrada concomitantemente con ninguno de los medicamentos reflejados en la **Tabla 1**.

RECOMENDACIONES

- Antes de prescribir brivudina se debe asegurar que el paciente no recibe ninguna medicación anti-neoplásica ni está en situación de inmunosupresión.
- Sintomatología y recomendaciones:

Tabla 1. Medicamentos que contienen 5-fluorouracilo, sus derivados u otras 5-fluoropirimidinas, que están actualmente comercializados o disponibles en España.

Principio activo	Vía de administración	Nombre comercial
5-Fluorouracilo	Tópica	Actikerall®
	intravenosa	Fluorouracilo Accord®
Tegafur	Oral	Utefos®
Capecitabina	Oral	Xeloda® y EFG
Flucitosina		Ancotil® (no comercializado en España, disponible como medicamento en situaciones especiales)
Floxuridina		Floxuridine® (no comercializado en España, disponible como medicamento en situaciones especiales)

Los síntomas de toxicidad por 5-fluorouracilo incluyen náuseas, vómitos, diarreas y, en casos graves, estomatitis, mucositis, necrólisis epidérmica tóxica, neutropenia y depresión de médula ósea, pudiendo resultar mortal.

Como precaución adicional debe monitorizarse la actividad de la enzima DPD antes de empezar un tratamiento con medicamentos con fármacos de tipo 5-fluoropirimidinas en pacientes que hayan sido tratados recientemente con brivudina.

En el caso de administración accidental de 5-fluorouracilo u otros medicamentos relacionados a pacientes en tratamiento con brivudina, **ambos medicamentos**

deberán ser interrumpidos y deberán tomarse medidas intensivas para reducir la toxicidad del 5-fluorouracilo. Se recomienda una rápida hospitalización, así como medidas para prevenir infecciones sistémicas y deshidratación.

- Se ha preparado una lista de comprobación o checklist para ayudar al prescriptor a asegurarse de que su paciente es apto para recibir brivudina.
- En el envase de los medicamentos que contienen brivudina (Nervirex® y EFG) se incluirá una Tarjeta de Información para el Paciente (TIP) con

información importante sobre esta interacción potencialmente mortal. Es muy importante informar a los pacientes que deberán llevar la TIP a cualquier consulta con cualquier médico (incluidos los dermatólogos) y que deberán mostrarla al farmacéutico antes de la dispensación de cualquier otro medicamento, durante al menos 4 semanas después de finalizar el tratamiento con brivudina (Nervirex® y EFG).

Referencias

Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS).

Toxicidad potencialmente mortal de fluoropirimidinas si se administran poco antes, simultáneamente o en las 4 semanas posteriores a la finalización del tratamiento con brivudina. Mayo 2021. Disponible en: <https://cima.aemps.es/cima/DocsPub/15/2313> (consultado a 8 de junio de 2021).

Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS).

Tarjeta de información para el paciente de brivudina (versión mayo 2021). Disponible en: <https://cima.aemps.es/cima/DocsPub/15/2313> (consultado a 8 de junio de 2021).

Información importante

El Sistema Español de Farmacovigilancia de Medicamentos de Uso Humano (SEFV-H) se basa en el programa de notificación espontánea de un profesional sanitario (médico, odontólogo, farmacéutico, enfermero, otros) o de un ciudadano, de una sospecha de relación entre un medicamento (incluidos vacunas, sueros, gases medicinales, fórmulas magistrales, plantas medicinales) y un síntoma o signo adverso (reacción adversa, RAM) que manifieste el paciente o familiar (programa de **tarjeta amarilla**). El Real Decreto 577/2013

de Farmacovigilancia de medicamentos de uso humano (BOE núm. 179, de 27 de julio de 2013) entró en vigor el 28 de julio de 2013. La Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) coordina el SEFV-H. A su vez se integra en el Sistema Europeo de Farmacovigilancia que desde 1995 coordina la Agencia Europea de Medicamentos (EMA), y participa desde 1984 en el Programa Internacional de Farmacovigilancia de la OMS, junto con más de 130 países.

¿Qué notificar? Se deben notificar las sospechas de RAM:

Con medicamentos autorizados, incluidas las de aquellos que se hayan utilizado en condiciones diferentes a las autorizadas o con medicamentos extranjeros importados con autorización de la AEMPS.

Principalmente las RAM 'graves' (mortales, o que amenazan la vida, prolonguen o provoquen una hospitalización, causen incapacidad o sean médicalemente importantes y las trasmisiones de un agente infeccioso a través de un medicamento) o RAM 'inesperadas' de cualquier medicamento

Con medicamentos de 'seguimiento adicional' (durante sus primeros 5 años desde la autorización, identificados con un triángulo negro invertido (▼) a la izquierda del nombre del medicamento en el material informativo, en el prospecto y en la ficha técnica); ver la lista mensual de los medicamentos con "triángulo negro" en la web de la AEMPS: https://www.aemps.gob.es/vigilancia/medicamentosUsoHumano/seguimiento_adicional.htm#lista_europea

Las que sean consecuencia de 'errores de medición', que ocasionen daño en el paciente,

Las originadas por 'interacciones' con medicamentos, plantas medicinales, incluso alimentos (zumo de pomelo, ahumados, crucíferas, etc).

¿Cómo notificar?

No olvide notificar cualquier **sospecha de RAM** a su Centro Autonómico o Regional de Farmacovigilancia mediante las 'tarjetas amarillas'. Consulte en este directorio su Centro Autonómico de Farmacovigilancia correspondiente.

MÉTODO electrónico: desde el 15 de enero de 2013 se puede notificar a través del sitio web <https://www.notificaRAM.es/>, y el sistema electrónico hace llegar a su centro correspondiente la notificación de sospecha de RAM. Sirve para profesionales sanitarios y para ciudadanos, en formularios diferentes. La nueva legislación europea de farmacovigilancia establece esta posibilidad para facilitar la notificación de las sospechas de RAM por la población en general.

¿Dónde conseguir tarjetas amarillas?

Consultando a su Centro correspondiente del SEFV-H. Podrá encontrar el directorio de Centros en las primeras páginas del "Catálogo de Medicamentos" y en las páginas de Internet <http://www.portalfarma.com> y http://www.aemps.gob.es/vigilancia/medicamentosUsoHumano/docs/dir_serfv.pdf.

¿Dónde consultar las fichas técnicas y prospectos de los medicamentos?

En la página web de la AEMPS <http://www.aemps.gob.es>, seleccionando "CIMA: Centro de Información on-line de Medicamentos de la AEMPS, Humanos", se pueden consultar por nombre comercial o por sus principios activos. También están disponibles en la base de datos BOT PLUS.

NOTA: la mención de marcas comerciales en el texto solo tiene fines de identificación, y en absoluto se les debe asignar directamente lo descrito en el texto.