

# Brivudina

Principio activo .....	Brivudina
Nome comercial .....	Nervinex <sup>®1</sup> - Nervol <sup>®2</sup> - Zostydol <sup>®3</sup>
Presentación .....	125 mg 7 comprimidos
PVP .....	126,43 €
Grupo terapéutico ATC .....	J05AB Antivirais
Laboratorios fabricantes .....	Menarini <sup>1</sup> - Retraín <sup>2</sup> - Guidotti Farma <sup>3</sup>
Data comercialización .....	Xaneiro 2003
Condicions dispensación .....	Receta

Avaliación .....	Pouca ou nula mellora terapéutica
Data avaliación .....	Agosto 2004

## 1 DESCRICIÓN

Brivudina é un análogo nucleósido da timidina con acción inhibidora da replicación do virus herpes humano tipo 3 (virus varicela-zóster -VZ-).

Nas células infectadas polo virus, brivudina experimenta unha serie secuencial de fosforilacións que dan lugar á brivudina-trifosfato, que é a molécula responsable da inhibición da replicación viral. A conversión intracelular de brivudina nos seus derivados fosforilados está catalizada especial-

mente pola enzima timidina kinasa, e ocorre exclusivamente nas células infectadas polo VZ.

Brivudina absórvese rapidamente por vía oral cunha biodisponibilidade do 30%, presentando un importante metabolismo de primeiro paso. A toma de alimentos interfere lixeiramente na absorción de brivudina, aínda que isto non modifica a cantidade total de principio activo absorbido.

Brivudina únese en máis do 95% a proteínas plasmáticas e presenta unha vida media de 16 horas. A eliminación é mediada principalmente pola pirimidina fosforilasa, e a brivudina non metabolizada excretada pola urina representa menos do 1% da dose administrada. A reacción adversa máis frecuente é a presenza de náuseas, cunha incidencia do 2,1%.

## 2 INDICACIÓNS AUTORIZADAS

- Brivudina está indicada no tratamento precoz do herpes zóster agudo en adultos inmunocompetentes.

### 3 POSOLOXÍA E FORMA DE ADMINISTRACIÓN

- A dose de brivudina recomendada en adultos é un comprimido de 125 mg unha vez ao día durante 7 días. O tratamento debe iniciarse o antes posible, preferentemente dentro das 72 horas seguintes á aparición das primeiras manifestacións cutáneas (xeralmente inicio do rash) ou 48 horas dende a aparición da primeira vesícula.

### 4 DATOS DE EFICACIA NOS ENSAIOS CLÍNICOS REALIZADOS

#### Brivudina (125 mg/1 vez ao día/7 días) vs. aciclovir (800 mg/5 veces ao día/7 días)

- Ensaio clínico aleatorizado, dobre cego, multicéntrico, realizado en 1.227 pacientes con diagnóstico de herpes zóster, maiores de 18 anos, inmunocompetentes, para comparar a eficacia e seguridade de brivudina vs. aciclovir.

Brivudina amosou unha mínima superioridade fronte a aciclovir, con diferenzas estatisticamente significativas na variable principal (tempo transcorrido ata a formación da última vesícula) [RR: 1,03;  $p < 0,001$ ], reducindo catro horas e media a duración (13,5 vs. 18). No resto dos parámetros (tempo ata a formación da primeira costra, tempo ata a eliminación das mesmas, cese da dor aguda e requirimento de analxésicos, incidencia e gravidade de reaccións adversas) non se atoparon diferenzas estatisticamente significativas entre brivudina e aciclovir.

- Estudo clínico de seguimento de 608 pacientes, maiores de 50 anos, con herpes zóster, procedentes de dous ensaios clínicos prospectivos aleatorizados, 309 tratados con brivudina e 299 tratados con aciclovir, para avaliar a eficacia na prevención da neuralxia postherpética. Para isto procedeuse a realizar seguimento telefónico aos pacientes (meses 8 e 17) e definiuse a neuralxia postherpética coma a notificación de dor de calquera intensidade despois da desaparición do rash.

Brivudina amosou unha menor incidencia de neuralxia postherpética fronte a aciclovir (brivudina 32,7% vs. aciclovir 43,5%;  $p = 0,006$ ). Non houbo diferenzas na duración da dor (brivudina, 173 días vs. aciclovir, 164 días;  $p = 0,270$ ), nin na porcentaxe de pacientes que referiron episodios de dor irregular (brivudina 80,6% vs. aciclovir 80,4%).

Este estudo presenta serias deficiencias, tanto na definición do obxectivo principal (neuralxia postherpética), coma no método de seguimento (cha-

madar telefónicas), que non permiten concluír que se obteñan maiores beneficios con brivudina que con aciclovir.

#### Brivudina (125 mg/1 vez ao día/7 días) vs. famciclovir (250 mg/3 veces ao día/7 días)

- Ensaio clínico aleatorizado, dobre cego, multicéntrico, realizado en 2.027 pacientes con diagnóstico de herpes zóster, maiores de 50 anos, inmunocompetentes, para comparar a eficacia e seguridade de brivudina (1.019 pacientes) vs. famciclovir (1.008 pacientes).

Non se atoparon diferenzas significativas entre os dous tratamentos nos tempos ata a última erupción vesicular, ata a formación da última costra ou ata a eliminación das mesmas.

A incidencia de neuralxia postherpética (presenza de dor moderada ou intensa aos 3 meses do tratamento) foi do 11,1% nos tratados con brivudina e do 9,2% nos tratados con famciclovir ( $p = 0,01$ ).

### 5 DATOS DE SEGURIDADE

#### REACCIÓNS ADVERSAS EN ENSAIOS CLÍNICOS:

Brivudina foi administrada a máis de 3.900 pacientes en ensaios clínicos. A reacción adversa máis frecuente foi a presenza de náuseas, cunha incidencia do 2,1%. As reaccións adversas foron reversibles e presentáronse cunha intensidade leve ou moderada.

Táboa 1: Reacción adversas

	MOI FRECUENTES ( $\geq 10\%$ )	FRECUENTES (1–10%)	INFRECUENTES (0,1–1%)	RARAS (0,01– 0,1%)
Sistema gastrointestinal		Náuseas	Dispepsia, vómitos, dor abdominal, diarrea, flatulencia, estrinximento	
Sistema nervioso			Cefalea, mareo, vertixe, insomnio, somnolencia	
Sistema hematolóxico e linfático			Granulocitopenia, eosinofilia, anemia, linfocitose, monocitose	
Sistema hepato-biliar			Fígado graxo	
Pel e tecido subcutáneo			Prurito, rash eritematoso, diaforese	
Trastornos xerais			Anorexia, astenia, fatiga.	
Parámetros analíticos			Aumentos de GGT, GPT, GOT, LDH, BUN, fosfatasa alcalina	

## CONTRAINDICACIÓNS:

- Pacientes con hipersensibilidade a brivudina ou a calquera dos demais compoñentes do medicamento.
- Pacientes con quimioterapia antineoplásica: o uso de brivudina está contraindicado en pacientes sometidos a quimioterapia antineoplásica, especialmente os tratados con 5-fluorouracilo (5-FU), incluíndo as preparacións tóxicas, e os seus profármacos (capecitabina, floxuridina, tegafur) e a combinación de medicamentos que conteñan estes principios activos ou outras 5-fluoropirimidinas (flucitosina).
- Pacientes inmunodeficientes: está contraindicado o uso de brivudina en pacientes inmunodeficientes, coma poden ser os que reciben quimioterapia antineoplásica, tratamento inmunosu-

presor ou terapia con flucitosina en micoses sistémicas graves.

- Nenos: non está indicado o uso de brivudina neste grupo de idade, xa que a seguridade e a eficacia en nenos non foi probada suficientemente.
- Embarazo e lactación: non debe administrarse brivudina durante o embarazo nin na lactación.

## ADVERTENCIAS E PRECAUCIÓNS ESPECIAIS DE EMPREGO. INTERACCIÓNS FARMACOLÓXICAS:

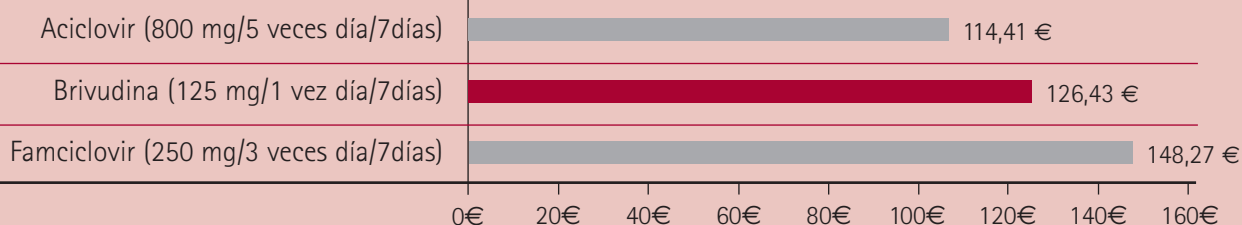
- A interacción de brivudina con 5-fluorouracilo (incluíndo preparacións tóxicas e profármacos, coma capecitabina, floxuridina, tegafur) ou outras 5-fluoropirimidinas coma flucitosina, provoca un aumento da toxicidade das fluoropirimidinas potencialmente fatal, sendo

necesario respectar un intervalo mínimo de 4 semanas antes de iniciar un tratamento con medicamentos 5-fluoropirimidínicos.

- Coma precaución adicional debe monitorizarse a actividade da enzima DPD (enzima dihidropirimidina dehidroxenasa) antes de iniciar calquera tratamento con 5-fluoropirimidinas en pacientes que foran tratados recentemente con brivudina.
- No caso de administración accidental de 5-FU e medicamentos relacionados a pacientes tratados con brivudina, os dous medicamentos deberán ser interrompidos e deberán tomarse medidas intensivas para reducir a toxicidade de 5-FU.
- Brivudina debe administrarse con precaución en pacientes con enfermidades hepáticas proliferativas, coma pode ser a hepatite.

## 6 CUSTO TRATAMENTO COMPARATIVO

### Análise comparativa custo do tratamento



## 7 AVALIACIÓN TERAPÉUTICA

### POUCA OU NULA MELLORA TERAPÉUTICA

A avaliación da información científica dispoñible de brivudina indica que:

- Non se pode concluir que exista vantaxe na eficacia terapéutica fronte aos antivirais cos que se comparou nos ensaios clínicos (aciclovir e famciclovir).
- Ten un perfil de seguridade similar ao dos antivirais comparadores (aciclovir e famciclovir).
- Presenta mellor pauta posolóxica que famciclovir e aciclovir (1 vez ao día fronte a 3 e 5 veces ao día, respectivamente).

Polas evidencias científicas dispoñibles referentes á eficacia e seguridade no tratamento do herpes zóster e pola escasa experiencia clínica non se pode considerar a brivudina como tratamento antiviral de primeira elección.

## CLASIFICACIÓN

### NOVIDADE TERAPÉUTICA EXCEPCIONAL

O novo medicamento supón un tratamento eficaz para unha enfermidade que non podía ser tratada ou controlada con algún medicamento existente.

### IMPORTANTE MELLORA TERAPÉUTICA

A novidade supón unha mellora evidente na eficacia ou seguridade do tratamento ou control dunha enfermidade que xa dispoñía de tratamento.

### MODESTA MELLORA TERAPÉUTICA

O medicamento constitúe un avance modesto, pero real, sobre outros medicamentos dispoñibles.

### POUCA OU NULA MELLORA TERAPÉUTICA

O novo medicamento non achega ningunha vantaxe significativa respecto a outras alternativas para a enfermidade na que esta indicado.

### EXPERIENCIA CLÍNICA INSUFICIENTE

A bibliografía dispoñible sobre a novidade terapéutica é insuficiente, ou pouco concluínte, ou mostra unha experiencia insuficiente, que non permite establecer conclusións significativas.

## BIBLIOGRAFÍA

- Drugdex® editorial staff. Brivudin. Micromedex® Healthcare Series Vol. 121.
- Laboratorios Guidotti Farma. Zostydol®. Ficha técnica. Agosto 2004.
- Laboratorios Menarini. Nervinex®. Ficha técnica. Agosto 2004.
- Laboratorios Retrain. Nervol®. Ficha técnica. Agosto 2004.
- Lilie HM, Wassilew SW. The role of antivirals in the management of neuropathic pain in the older patient with herpes zoster. *Drugs Aging* 2003; 20(8):561-70.
- Vicente D, Cilla G, Pérez-Trallero E. Tratamiento del Herpes Zoster. *Inf Ter Sist Nac Salud* 2003; 27:81-9.
- Wassilew SW, Wutzler P. Brivudin Herpes Zoster Study Group. Oral brivudin in comparison with acyclovir for improved therapy of herpes zoster in immunocompetent patients: results of a randomized, double blind, multicentered study. *Antiviral Res* 2003; 59(Suppl 1):49-56.
- Wassilew SW, Wutzler P. Brivudin Herpes Zoster Study Group. Oral brivudin in comparison with acyclovir for herpes zoster survey study on postherpetic neuralgia. *Antiviral Res* 2003; 59(Suppl 1):57-60.
- Wassilew SW, Schumacher K, Stätdler G, Koch I, Capriati A, Stubbinski BM, on behalf of the Collaborative Brivudin PHN Study Group. Brivudin compared to famciclovir in the prevention of postherpetic neuralgia: a randomized, double-blind multicenter trial. Abstract. <http://www.vzvfoundation.org/46.html>

A información contida neste boletín é froito da revisión da evidencia científica dispoñible ata o momento, polo tanto é susceptible de modificacións en función dos avances científicos futuros que se produzan.

ISSN: 1696-8131  
DL: C-1963-03

Portela Romero M., Lorenzo Iglesias S., Cuña Estévez B.

CENTRO DE INFORMACIÓN DE MEDICAMENTOS - DIVISIÓN DE FARMACIA E PRODUCTOS SANITARIOS - SERGAS  
CONSELLERÍA DE SANIDADE

Ed. Administrativo San Lázaro s/n. Santiago de Compostela 15703 (A Coruña) • Tfs: 981 543 693 / 981 540 115 Fax: 981 541 804 e-mail: infomega@sergas.es

