

RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

1. NOME DO MEDICAMENTO

Bridic 125 mg, comprimidos

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Um comprimido contém 125 mg de brivudina.

Excipientes com efeito conhecido: lactose mono-hidratada. Cada comprimido contém 37 mg de lactose mono-hidratada.

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1

3. FORMA FARMACÊUTICA

Comprimido

Comprimidos biselados de faces planas, cor branca ou quase branca

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

Tratamento precoce do herpes zoster agudo em doentes adultos imunocompetentes.

4.2 Posologia e modo de administração

Posologia

Adultos

um comprimido de Bridic, uma vez por dia, durante sete dias.

O tratamento deve ser iniciado o mais cedo possível, de preferência nas 72 horas seguintes ao aparecimento das primeiras manifestações cutâneas (geralmente o início da erupção) ou 48 horas após o aparecimento das vesículas. Os comprimidos devem ser administrados todos os dias, aproximadamente à mesma hora do dia.

Se os sintomas persistirem ou se agravarem após os 7 dias de tratamento, o doente deve ser avisado para consultar o médico. O medicamento está indicado em tratamentos de curta duração.

Este tratamento reduz adicionalmente o risco de desenvolvimento de nevralgia pós-herpética em doentes acima dos 50 anos de idade, isto é, com a administração da

posologia habitual, referida no parágrafo anterior (1 comprimido de Bridic, uma vez por dia, durante 7 dias).

Após o primeiro ciclo de tratamento (7 dias), não deve ser iniciado um segundo ciclo.

Populações especiais

Idosos (idade igual ou superior a 65 anos)

Não é necessário ajustamento posológico em doentes com mais de 65 anos de idade

Doentes com compromisso renal ou hepático:

Não se observou alteração significativa na exposição sistémica da brivudina como consequência da insuficiência renal ou hepática, pelo que não é necessário o ajustamento posológico em doentes com insuficiência renal moderada a grave bem como em doentes com insuficiência hepática moderada a grave (ver igualmente ponto 5.2)

População pediátrica

Bridic está contraindicado em crianças com idades compreendidas entre os 0 e os 18 anos, uma vez que a segurança e a eficácia neste grupo etário não foram ainda estabelecidas (ver secção 4.3).

Modo de administração:

Para uso oral

Bridic pode ser tomado com alimentos pois não afeta significativamente a absorção da brivudina (ver secção 4.3).

4.3 Contraindicações

Quimioterapia para cancro com fluoropirimidinas

Brivudina é contraindicada

em doentes que receberam recentemente ou estão a receber ou estão a planear receber (dentro de 4 semanas) quimioterapia antitumoral com medicamentos contendo 5-fluorouracilo (5-FU), incluindo também as preparações tópicas, os pró-fármacos (como capecitabina, tegafur) e associações de medicamentos contendo estas substâncias ativas ou outras fluoropirimidinas (ver também secções 4.3 Doentes imunocomprometidos 4.4, 4.5 e 4.8).

Terapia antifúngica com flucitosina

Brivudina está contraindicada em doentes que receberam recentemente ou estão a receber terapia antifúngica com flucitosina, porque é um pró-fármaco do 5-fluorouracilo (5-FU) (ver também secções 4.4, 4.5 e 4.8).

A interação entre a brivudina e fluoropirimidinas (por exemplo, capecitabina, 5-FU, etc.) é potencialmente fatal (ver secções 4.4, 4.5 e 4.8).

Doentes imunocomprometidos

Brivudina está contraindicada nos doentes imunocomprometidos tais como doentes que receberam recentemente ou estão a receber quimioterapia antitumoral, ou doentes sujeitos a terapia imunossupressora.

Crianças

A eficácia e a segurança da brivudina nas crianças não estão estabelecidas, pelo que o seu uso está contraindicado.

Hipersensibilidade

A brivudina não deve ser administrada em caso de hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1.

Gravidez e lactação

Brivudina está contraindicada durante a gravidez ou nas mulheres que estão a amamentar (ver secção 4.6).

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

A brivudina não deve ser administrada em doentes que receberam recentemente ou estão a receber ou estão a planear receber (dentro de 4 semanas) quimioterapia antitumoral com medicamentos contendo 5-fluorouracilo (5-FU), incluindo também as suas preparações tópicas, os pró-fármacos (como capecitabina, tegafur) e associações de medicamentos contendo estas substâncias ativas ou outras fluoropirimidinas (ver também secções 4.3, 4.5 e 4.8).

A brivudina não deve ser administrada em doentes que receberam recentemente ou estão a receber a terapia antifúngica (com flucitosina) (um pró-fármaco do 5-fluorouracilo).

A interação entre a brivudina e fluoropirimidinas (por exemplo, capecitabina, 5-FU, tegafur, flucitosina, etc.) é potencialmente fatal. Casos fatais foram reportados após essa interação medicamentosa. Deve haver um período de espera de pelo menos 4 semanas entre o final do tratamento com brivudina e o início das fluoropirimidinas (por exemplo, capecitabina, 5-FU, tegafur, flucitosina, etc.) (ver secções 4.3, 4.5 e 4.8).

No caso de administração acidental de brivudina em doentes que receberam recentemente ou estão a receber fluoropirimidinas, todos os medicamentos devem ser descontinuados e devem ser tomadas medidas eficazes para reduzir a toxicidade dos medicamentos com fluoropirimidina: admissão imediata no hospital e todas as medidas para prevenir a sistémica infeções e desidratação. Centros especiais de intoxicação (se

disponíveis) devem ser contactados o mais rápido possível para encontrar uma ação apropriada contra a toxicidade da fluoropirimidina (ver secções 4.3, 4.5 e 4.8).

A brivudina não deve ser usada se as lesões cutâneas já estiverem completamente desenvolvidas.

A brivudina deve ser usada com precaução em doentes com doenças hepáticas crónicas como hepatite. Dados pós-comercialização indicam que estender o tratamento pela duração recomendada de 7 dias aumenta o risco de desenvolvimento de hepatite (ver também secção 4.8).

Uma vez que a lactose está presente nos excipientes, os doentes com distúrbios hereditários raros de intolerância à galactose, com deficiência de lactase de Lapp ou com síndrome de malabsorção da glucose-galactose não devem tomar este medicamento (ver também secção 4.3).

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

Foi descrita uma interação clinicamente significativa (potencialmente fatal) entre a brivudina e fluoropirimidinas (como capecitabina, 5-FU, tegafur, flucitosina, etc) (ver também secções 4.3, 4.4 e 4.8). Esta interação, que conduz a uma toxicidade aumentada das fluoropirimidinas, é potencialmente fatal.

Brivudina, através do seu principal metabolito, bromoviniluracilo (BVU), exerce uma ação inibitória irreversível sobre a dihidropirimidina desidrogenase (DPD), uma enzima que regula o metabolismo de ambos os nucleosídeos naturais (ex: timidina) e dos fármacos derivados da pirimidina (fluoropirimidinas) como a capecitabina ou o 5-fluorouracilo (5-FU). Em consequência da inibição da enzima resulta uma sobreexposição e o aumento de toxicidade de fluoropirimidinas.

Em sujeitos saudáveis medicados com a posologia recomendada de brivudina (125 mg uma vez por dia durante 7 dias) existiu uma evidência clínica da ocorrência de uma total recuperação funcional da atividade enzimática da DPD, 18 dias após a última toma.

De qualquer forma, a brivudina não deve ser administrada em doentes que receberam recentemente ou estão a receber ou estão a planear receber (dentro de 4 semanas) quimioterapia antitumoral e com medicamentos contendo 5-fluorouracilo (5-FU), incluindo também as suas preparações tópicas (como capecitabina, tegafur) e associações de medicamentos contendo estas substâncias ativas ou outras fluoropirimidinas (ver também secções 4.3, 4.4 e 4.8).

A brivudina não deve ser administrada, em doentes que receberam recentemente ou estão a receber terapia antifúngica com flucitosina (um pró-fármaco do 5-fluorouracilo).

Deve ser observado, no mínimo, um intervalo de 4 semanas entre o final do tratamento com brivudina e o início do tratamento com capecitabina, ou outros fluoropirimidinas incluindo flucitosina.

Na eventualidade de administração acidental de brivudina em doentes que receberam recentemente ou estão a receber fluoropirimidinas todos os fármacos devem ser descontinuados e devem ser tomadas medidas efetivas para reduzir a toxicidade das fluoropirimidinas: admissão imediata no hospital e todas as medidas de prevenção de infeções sistémicas e desidratação. Centros especiais de intoxicação (se disponíveis) devem ser contactados o mais rápido possível para encontrar uma ação apropriada contra a toxicidade da fluoropirimidina (ver secções 4.3, 4.4 e 4.8). Os sinais de toxicidade de fluoropirimidinas incluem náuseas, vômitos, diarreia, e, em casos graves, estomatite, neutropenia e depressão da medula óssea.

Medicamentos dopaminérgicos e/ou doença de Parkinson

A experiência pós-comercialização indica uma possível interação da brivudina com medicamentos dopaminérgicos anti parkinsonianos no aparecimento de coreia.

Outra informação

Não foi demonstrado qualquer potencial de indução ou de inibição do sistema enzimático hepático P450.

A ingestão de alimentos não afetou significativamente a absorção da brivudina.

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

A brivudina está contraindicada durante a gravidez ou nas mulheres que estão a amamentar.

Os estudos em animais não evidenciaram efeitos embriotóxicos ou teratogénicos. Só foram observados efeitos tóxicos no feto com doses elevadas. Contudo, a segurança da brivudina na gravidez humana não foi estabelecida.

Estudos efetuados em animais mostraram que a brivudina e o seu principal metabolito bromoviniluracilo (BVU) passam para o leite materno.

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Não existem estudos sobre o efeito da brivudina na capacidade de conduzir ou utilizar máquinas. Os doentes que conduzam veículos, utilizem máquinas ou trabalhem sem um ponto de apoio seguro, devem ter em consideração que, em alguns casos, ocorreram vertigens e sonolência (ver secção 4.8).

4.8 Efeitos indesejáveis

Nos estudos clínicos, a brivudina foi administrada a mais de 3900 doentes. O único potencial efeito adverso mais comum foi a náusea (2,1%). A incidência e o tipo dos potenciais efeitos adversos foram consistentes com os conhecidos com outros agentes

nucleósidos antivíricos pertencentes à mesma classe. Os potenciais efeitos adversos da brivudina foram reversíveis e geralmente de intensidade ligeira a moderada.

Foi utilizada a seguinte terminologia para classificar a ocorrência das reações adversas de brivudina: frequente (>1/100 a <1/10); pouco frequente (>1/1.000 a <1/100); raras (>1/10.000 a <1/1.000); desconhecidas.

Orgãos e Sistemas	Frequente (>1/100 a <1/10);	Pouco frequente (>1/1.000 a <1/100)	Raras (>1/10.000 a <1/1.000)	Desconhecidas Não podem ser calculados a partir dos dados disponíveis
Doenças do sangue e do sistema linfático		granulocitopenia, eosinofilia, anemia, linfocitose, monocitose	trombocitopenia	
Doenças do sistema imunitário		reações alérgicas / hipersensibilidade (edema periférico e edema de língua, lábio, laringe pálpebra e na face, prurido, erupção cutânea, aumento da sudorese, tosse, dispnéia, broncoespasmo)		
Doenças do metabolismo e da nutrição		anorexia		
Perturbações do foro psiquiátrico		Insônia, ansiedade	Alucinação, estado confusional	Delírio, inquietação, alterações de humor, humor deprimido
Doenças do sistema nervoso		cefaleias, tonturas, vertigens, sonolência, parestesia	Disgeusia, tremor	Síncope, distúrbio do equilíbrio, hiperatividade e psicomotora
Afeções do ouvido e do labirinto			Dor de ouvidos	

Vasculopatias		Hipertensão	Hipotensão	Vasculitis
Afeções gastrointestinais	náuseas	dispepsia, vômitos, dor abdominal, diarreia, flatulência, obstipação		
Afeções hepatobiliares		fígado gordo, aumento das enzimas hepáticas	Hepatite, aumento da bilirrubina no sangue	Insuficiência hepática grave
Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos				Erupção fixa, dermatite esfoliativa, eritema multiforme, síndrome de Stevens-Johnson
Afeções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos			Dores nos ossos	
Perturbações gerais e alterações no local de administração		astenia, fadiga		

Descrição de reações adversas selecionadas

Brivudina pode interagir com agentes quimioterápicos da classe fluoropirimidina. Esta interação que leva a um aumento de toxicidade das fluoropirimidinas, é potencialmente fatal (ver também 4.4 e 4.5).

Os sinais de toxicidade de fluoropirimidinas incluem náusea, vômito, diarreia e, em casos graves estomatite, mucosite, necrose epidérmica tóxica, neutropenia e depressão da medula óssea (ver também secções 4.3, 4.4 e 4.5).

Os efeitos hepatotóxicos ocorreram em ambos os ensaios clínicos e experiência pós-comercialização. Estes efeitos consistem em hepatite colestática ou citolítica, icterícia colestática, ou elevação das enzimas hepáticas. A maioria dos casos de hepatite teve início entre os 3 e os 28 dias após o final do tratamento de 7 dias. Dados pós-comercialização indicam que a prorrogação do tratamento para além do período de 7 dias recomendado aumenta o risco de hepatite.

População pediátrica

A Brivudina não foi estudada e não está indicado em crianças. Portanto, o perfil de segurança na população pediátrica é desconhecida.

Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas através de:

Sítio da internet: <http://www.infarmed.pt/web/infarmed/submissaoram>
(preferencialmente)

Ou através dos seguintes contactos:

Direção de Gestão do Risco de Medicamentos

Parque da Saúde de Lisboa, Av. Brasil 53

1749-004 Lisboa

Tel: +351 21 798 73 73

Linha do Medicamento: 800222444 (gratuita)

E-mail: farmacovigilancia@infarmed.pt

4.9 Sobredosagem

Até à data não se registaram casos de sobredosagem com brivudina. Em caso de sobredosagem voluntária ou acidental, deve instituir-se um tratamento sintomático ou de suporte.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Antivírico

Código ATC - J05AB 15

A brivudina, substância ativa de Bridic, é um dos mais potentes análogos dos nucleósidos que inibe a replicação do vírus da varicela-zoster (VZV)

As estirpes clínicas de VZV são particularmente sensíveis. Em células infetadas com vírus, a brivudina desencadeia uma série sequencial de fosforilações conduzindo à produção de trifosfato de brivudina que é a responsável pela inibição da replicação vírica. A conversão intracelular da brivudina nos seus derivados fosforilados é catalisada por enzimas víricas codificadas, sobretudo a timidina-quinase. A fosforilação ocorre apenas em células infetadas, o que explica a elevada seletividade da brivudina sobre os alvos víricos. O trifosfato de brivudina, uma vez formado em células infetadas, persiste intracelularmente por mais de 10 horas e interage com a DNA polimerase vírica. Esta interação origina uma elevada inibição da replicação vírica.

O mecanismo de resistência é baseado na deficiência de timidina-quinase vírica (TK). No entanto, na prática clínica os requisitos para o aparecimento da resistência são o tratamento antivírico crónico e a imunodeficiência do doente, cuja ocorrência é muito pouco provável nas indicações e posologia recomendadas.

A concentração de brivudina capaz de inibir a replicação vírica in vitro (CI50) corresponde a 0,001 µg/ml (valores entre 0,0003 – 0,003 µg/ml). Assim, a brivudina é aproximadamente 200 a 1000 vezes mais potente que o aciclovir e o penciclovir na inibição da replicação in vitro de VZV. As concentrações plasmáticas de brivudina, nos doentes medicados com o regime posológico proposto (125 mg, uma vez por dia), atingem o pico (C_{ssmax}) de 1,7 µg/ml (isto é 1000 vezes a CI50 in vitro) e atingem a concentração mínima (C_{ssmin}) de 0,06 µg/ml (isto é, pelo menos, 60 vezes a CI50). A brivudina tem um início de ação muito rápido no crescimento vírico exacerbado, atingindo 50 % de inibição da replicação vírica até 1 hora após a exposição ao fármaco. A brivudina apresenta igualmente atividade antivírica em animais de ensaio infetados com Simian vírus (macaco) ou vírus herpes simplex tipo 1 (ratinhos e cobaias). A brivudina é ativa no vírus herpes simplex tipo 1, mas não tem atividade significativa no vírus herpes simplex tipo 2.

A inibição da replicação vírica explica a eficácia do Bridic na aceleração da resolução das manifestações cutâneas nos estádios precoces de herpes zoster nos doentes.

Nos estudos comparativos com o aciclovir, a elevada potência da brivudina in vitro manifesta-se pela superior eficácia clínica observada pelo tempo desde o início do tratamento até à última erupção vesicular: o tempo médio foi reduzido em 25% com a brivudina (13,5 horas) comparativamente ao aciclovir (18 horas).

Além disso, o risco relativo para o desenvolvimento de nevralgia pós-herpética (PHN) foi 25% mais baixo com brivudina (33% dos doentes referiram PHN) do que com aciclovir (43% dos doentes referiram PHN), nos doentes imunocomprometidos com idade superior a 50 anos tratados para o herpes zoster.

5.2 Propriedades farmacocinéticas

Absorção

A brivudina é rapidamente absorvida após administração oral de Bridic. A biodisponibilidade da brivudina é aproximadamente 30% da dose oral de Bridic, devido a um considerável metabolismo de primeira passagem. No estado de equilíbrio, o pico das concentrações médias plasmáticas da brivudina, após a administração oral de 125 mg de Bridic, é de 1,7 µg/ml e ocorre 1 hora após a administração. Os alimentos retardam ligeiramente a absorção da brivudina, mas não influenciam a quantidade total de fármaco absorvido.

Distribuição

A brivudina é extensamente distribuída aos tecidos o que se prova pelo elevado volume de distribuição (75 l).

A brivudina possui uma elevada ligação (> 95%) às proteínas plasmáticas

Biotransformação

A brivudina é rápida e extensamente metabolizada pela enzima pirimidina fosforilase, que cliva a metade do açúcar dando origem ao bromovinil uracilo (BVU), um metabolito desprovido de atividade virustática. BVU é o único metabolito detetado no plasma do homem e o pico da concentração plasmática excede no fator dois o da

concentração plasmática da substância mãe. O BVU é posteriormente metabolizado em ácido uracilacético, o principal metabolito polar detetável na urina do homem mas não detetável no plasma.

Eliminação

A brivudina é eficazmente eliminada, atingindo uma depuração corporal total de 240 ml/min. A semivida plasmática terminal da brivudina é aproximadamente de 16 horas. A brivudina é eliminada pela urina (65% da dose administrada) sobretudo na forma de ácido uracilacético e de compostos mais polares semelhantes à ureia. A brivudina inalterada representa menos de 1% da dose de Bridic excretada na urina.

Os parâmetros cinéticos do BVU, em termos da semivida terminal e da depuração são da mesma ordem de grandeza da substância mãe.

Linearidade /não linearidade

A cinética linear observada estava compreendida entre 31,25 e 125 mg.

O estado de equilíbrio da brivudina é alcançado após 5 dias de tratamento diário com Bridic, sem indicação de acumulação posterior.

Idosos e doentes com insuficiência renal ou hepática

Os principais parâmetros cinéticos da brivudina (AUC, C_{max} e semivida plasmática terminal), medidos nos idosos bem como nos doentes com insuficiência renal moderada a grave (depuração de creatinina entre 26 e 50 ml/min/1,73 m² da área corporal e < 25 ml/min/1,73 m² da área corporal, respetivamente), e em doentes com insuficiência hepática moderada a grave (Child-Pugh Classe A-B), são comparáveis aos dos doentes utilizados para controlo, pelo que, nestes casos, não é necessário ajustamento posológico.

5.3 Dados de segurança pré-clínica

Com base em estudos convencionais de farmacologia de segurança, genotoxicidade, potencial carcinogénico, toxicidade de reprodução, os dados pré-clínicos não revelaram riscos específicos no tratamento de curta duração no ser humano.

Os efeitos pré-clínicos de toxicidade aguda e crónica foram observados em estudos de curta duração com exposições consideradas suficientemente elevadas relativamente à exposição máxima no ser humano. Os dados recolhidos dos estudos de longa duração realizados em animais com uma exposição diária ao fármaco de uma dose próxima à dose terapêutica clínica não foram considerados significativos nos tratamentos de curta duração. O órgão-alvo usado nos estudos pré-clínicos para a toxicidade em todas as espécies foi o fígado.

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista de excipientes

Celulose microcristalina, lactose mono-hidratada, povidona K 24-27 e estearato de magnésio.

6.2 Incompatibilidades

Não aplicável.

6.3 Prazo de validade

3 anos.

6.4 Precauções especiais de conservação

Conservar o blister dentro da caixa de cartolina de modo a protegê-lo da luz

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

a) Natureza do acondicionamento.

Blister de PVC rígido opaco e folha de alumínio

b) Apresentação:

Embalagem de venda de 7 comprimidos

Embalagem hospitalar de 35 (5 x 7) comprimidos

Embalagem teste de 1 comprimido

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

6.6 Precauções especiais de eliminação

Não existem requisitos especiais.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Laboratori Guidotti, S.p.A.

Via Livornese, 897

La Vettola 56010 Pisa

Itália

Representante:

A. Menarini Portugal-Farmacêutica, S.A.

Quinta da Fonte

Edifício D. Manuel I – Piso 2 A

Rua dos Malhões nº1

2770 – 071 Paço de Arcos - Portugal

APROVADO EM 12-02-2021 INFARMED

8. NÚMEROS DE AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Embalagem teste de 1 comprimido - 3958584

Embalagem de venda de 7 comprimidos - 3958386

Embalagem hospitalar de 35 (5 x 7) comprimidos - 3958485

9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Data da primeira autorização: 18.04.2002

Data da última renovação: 06.07.2015

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO