

## FICHA TÉCNICA

### 1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Nervinex 125 mg comprimidos

### 2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

#### 2.2 Composición cualitativa y cuantitativa

Un comprimido contiene 125 mg de brivudina.

##### 2.2.1 Excipiente(s) con efecto conocido

Lactosa monohidrato. Cada comprimido contiene 37 mg de lactosa monohidrato.  
Para consultar la lista completa de excipientes ver sección 6.1.

### 3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimido.

Comprimidos de color blanco o prácticamente blanco, de caras planas y bordes biselados.

### 4. DATOS CLÍNICOS

#### 4.1 Indicaciones terapéuticas

Tratamiento precoz del herpes zoster agudo en adultos inmunocompetentes.

#### 4.2 Posología y forma de administración

##### 4.2.1 Posología

En adultos, un comprimido de Nervinex una vez al día durante 7 días.

El tratamiento debe iniciarse lo antes posible, preferentemente dentro de las 72 horas siguientes a la aparición de las primeras manifestaciones cutáneas (generalmente inicio del rash) ó 48 horas desde la aparición de la primera vesícula. Los comprimidos deben tomarse todos los días a la misma hora aproximadamente. Si los síntomas persisten o empeoran durante los 7 días de tratamiento, se debe aconsejar al paciente que consulte a su médico. El medicamento está indicado para tratamientos a corto plazo.

Este tratamiento reduce además el riesgo de desarrollo de neuralgia postherpética en pacientes de más de 50 años de edad, con la posología aconsejada arriba indicada (un comprimido de Nervinex una vez al día durante 7 días).

Después de un primer ciclo de tratamiento (7 días) no debe seguirse un segundo ciclo.

### Poblaciones especiales

#### *Pacientes de edad avanzada*

No es necesario un ajuste de la dosis en pacientes de más de 65 años de edad.

#### *Pacientes con insuficiencia renal o hepática*

No se observan cambios significativos en la exposición sistémica a brivudina como consecuencia de una insuficiencia hepática o renal; por lo tanto, no se requiere un ajuste de la dosis en pacientes con insuficiencia renal moderada a grave así como en pacientes con insuficiencia hepática moderada a grave (ver sección 5.2).

#### *Población pediátrica*

Nervinex está contraindicado en niños de 0 a 18 años, ya que no se ha establecido la seguridad y la eficacia en este grupo de edad (ver sección 4.3).

### 4.2.2 Forma de administración

#### Vía oral

La toma de alimentos no afecta significativamente la absorción de brivudina. (ver sección 5.2).

### **4.3 Contraindicaciones**

Nervinex no debe administrarse en caso de hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.

#### *Pacientes en quimioterapia antineoplásica*

El uso de Nervinex está contraindicado en pacientes sometidos a quimioterapia antineoplásica, especialmente si están tratados con 5-fluorouracilo (5-FU) 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 (ver secciones 4.4. y 4.5).

#### *Pacientes en tratamiento antifúngico con flucitosina*

El uso de Nervinex está contraindicado en pacientes en tratamiento antifúngico con flucitosina porque es un profármaco del 5-fluorouracilo (5-FU).

#### *Pacientes inmunodeficientes*

**Está contraindicado el uso de Nervinex en pacientes inmunodeficientes, como por ejemplo los que reciben quimioterapia antineoplásica o tratamiento inmunosupresor.**

#### *Niños*

No está indicado el uso de Nervinex en este grupo de edad dado que la seguridad y la eficacia de Nervinex en niños no ha sido probada.

#### *Embarazo y lactancia*

Nervinex está contraindicado durante el embarazo y en madres lactantes (ver sección 4.6).

### **4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo**

**Nervinex y 5-fluorouracilo, incluyendo también sus preparaciones tópicas o sus profármacos (por ejemplo capecitabina, floxuridina, tegafur) o combinación de fármacos que contengan estos principios activos y otras 5-fluoropirimidinas (por ejemplo flucitosina) no deben administrarse**

**concomitantemente, siendo necesario respetar un intervalo mínimo de 4 semanas antes de iniciar un tratamiento con fármacos 5-fluoropirimidínicos.**

**Como precaución adicional debe monitorizarse la actividad de la enzima DPD (enzima dihidropirimidina dehidrogenasa) antes de iniciar cualquier tratamiento con 5-fluoropirimidinas en pacientes que hayan sido tratados recientemente con Nervinex (ver también secciones 4.5 y 4.8).**

Nervinex no debe administrarse si las manifestaciones cutáneas están ya totalmente desarrolladas.

Nervinex debe administrarse con precaución en pacientes con enfermedades hepáticas crónicas tal como la hepatitis. Los datos de post-comercialización indican que la extensión del tratamiento más allá de los 7 días de duración recomendada, aumenta el riesgo de desarrollo de hepatitis (ver también sección 4.8).

Al contener lactosa entre sus excipientes, los pacientes con intolerancia hereditaria a galactosa, de insuficiencia de lactasa de Lapp (insuficiencia observada en ciertas poblaciones de Laponia) o problemas de absorción de glucosa o galactosa no deben tomar este medicamento.

#### **4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción**

Uso concomitante contraindicado con 5-fluorouracilo (incluyendo también sus preparaciones tópicas y profármacos, tales como capecitabina, floxuridina, tegafur) u otras 5-fluoropirimidinas tales como flucitosina ( ver también sección 4.3).

Esta interacción, que provoca un aumento de la toxicidad de las fluoropirimidinas, es potencialmente fatal.

Brivudina, a través de su principal metabolito bromovinil uracilo (BVU), ejerce una inhibición irreversible de la dihidropirimidina dehidrogenasa (DPD), una enzima que regula el metabolismo tanto de los nucleósidos naturales (p. e. timidina) como de medicamentos tipo pirimidina tal como 5-fluorouracilo (5-FU). Como consecuencia de la inhibición enzimática, se produce una sobre-exposición y un aumento de la toxicidad del 5-FU.

La evidencia clínica muestra que, en adultos sanos que están siguiendo un tratamiento con Nervinex (125 mg una vez al día durante 7 días), se consigue una recuperación funcional completa de la actividad de la enzima DPD a los 18 días de la última dosis.

Nervinex y 5-fluorouracilo u otras 5-fluoropirimidinas tales como capecitabina, floxuridina y tegafur (o combinación de fármacos que contengan estos principios activos) o flucitosina no deben ser administrados concomitantemente, y debe respetarse un periodo mínimo de 4 semanas antes de iniciar el tratamiento con medicamentos tipo 5-fluoropirimidina. Como precaución adicional, debe monitorizarse la actividad de la enzima DPD antes de empezar un tratamiento con medicamentos tipo 5-fluoropirimidina en pacientes que hayan sido tratados recientemente con Nervinex.

En caso de administración accidental de 5-FU y medicamentos relacionados a pacientes tratados con Nervinex, ambos medicamentos deberán ser interrumpidos y deberán tomarse medidas intensivas para reducir la toxicidad de 5-FU. Se recomienda una rápida hospitalización así como medidas para prevenir infecciones sistémicas y la deshidratación. Los síntomas de toxicidad por 5-FU son náuseas, vómitos, diarrea y, en muchos casos, estomatitis, mucositis, necrólisis epidérmica tóxica, neutropenia y depresión de la médula ósea.

#### Medicamentos dopaminérgicos y/o para la enfermedad de Parkinson.

La experiencia post-comercialización muestra una posible interacción de brivudina con medicamentos dopaminérgicos para el tratamiento del Parkinson, precipitando la corea.

#### Otra información:

No se ha demostrado que Nervinex tenga capacidad para inducir o inhibir el sistema enzimático hepático P450.

La toma de alimentos no afecta significativamente la absorción de brivudina.

#### **4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia**

Nervinex está contraindicado durante el embarazo y en madres lactantes.

En estudios en animales no se han observado efectos embriotóxicos ni teratogénicos. Los efectos fetotóxicos aparecieron únicamente a dosis elevadas. No obstante, no se ha demostrado la seguridad de Nervinex durante el embarazo.

En estudios en animales se ha comprobado que la brivudina y su metabolito principal, bromovinil uracilo (BVU), pasan a la leche materna.

#### **4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas**

No hay estudios sobre el efecto de Nervinex sobre la capacidad para conducir vehículos o utilizar máquinas. Si se conducen vehículos, se maneja maquinaria o se trabaja sin adecuadas medidas de seguridad, debe tenerse en cuenta que se han descrito algunos casos de mareo y de somnolencia con el uso de brivudina (ver sección 4.8).

#### **4.8 Reacciones adversas**

##### Resumen del perfil de seguridad

Brivudina ha sido administrada a más de 3900 pacientes en ensayos clínicos. La reacción más grave, aunque observada raramente, fue la hepatitis. Esta reacción ha sido notificada también durante la vigilancia post-comercialización.

La única reacción adversa descrita con frecuencia fueron las náuseas (2,1%). Las siguientes reacciones adversas más frecuentes (poco frecuentes y raras) fueron las que pertenecen a los SOC sistema nervioso y trastornos psiquiátricos. El efecto de brivudina sobre el SNC también se ha observado en los datos de vigilancia post-comercialización.

Los trastornos de la piel y del tejido celular subcutáneo han sido relevantes durante el uso clínico del medicamento como se pone de manifiesto en los datos de vigilancia post-comercialización.

La incidencia y naturaleza de las reacciones adversas de brivudina son consistentes teniendo en cuenta las descritas para otros agentes nucleósidos antivirales de la misma clase.

##### Lista tabulada de reacciones adversas

En la siguiente tabla se muestran las reacciones adversas de brivudina clasificadas por órganos y sistemas, según un orden decreciente de gravedad.

Clasificación por órganos y sistemas	Frecuentes ( $\geq 1/100$ a < $1/10$ )	Poco frecuentes ( $\geq 1/1.000$ a < $1/100$ )	Raras ( $\geq 1/10.000$ a < $1/1.000$ )	Frecuencia no conocida (no se puede determinar con la información disponible)
Trastornos hematológicos y del sistema linfático		Granulocitopenia, eosinofilia, anemia, linfocitosis, monocitosis	Trombocitopenia	
Trastornos del sistema inmunitario		Reacciones alérgicas/hipersensibilidad (edema periférico y edema en la lengua, labios, párpados, laringe y cara, prurito, erupción, aumento de la sudoración, tos disnea, bronco constricción)		
Trastornos del metabolismo y nutricionales		Anorexia		
Trastornos psiquiátricos		Insomnio, trastorno de ansiedad	Alucinaciones, estado confusional	
Trastornos del sistema nervioso		Cefalea, mareo, vértigo, somnolencia, parestesia	Disgeusia, temblor	Trastorno del equilibrio
Trastornos del oído y del laberinto			Dolor de oído	
Trastornos vasculares		Hipertensión	Hipotensión	Vasculitis
Trastornos gastrointestinales	Náuseas	Dispepsia, vómitos, dolor abdominal, diarrea, flatulencia, estreñimiento		
Trastornos hepato-biliares		Hígado graso, aumento de enzimas hepáticas	Hepatitis, aumento de la bilirrubina en sangre	Fallo hepático agudo
Trastornos de la piel y tejido subcutáneo				Erupción fija, dermatitis exfoliativa, eritema multiforme, síndrome de Stevens-Johnson
Trastornos músculo esqueléticos y del tejido conjuntivo			Dolor de huesos	
Trastornos generales y		Astenia, fatiga,		

alteraciones en el lugar de administración		enfermedad parecida a la gripe (malestar, fiebre, dolor, escalofríos)		
--	--	---	--	--

#### Descripción de algunas reacciones adversas seleccionadas

Brivudina puede interactuar con agentes quimioterápicos del grupo de la 5-fluoropirimidina. Esta interacción, que lleva a un aumento de la toxicidad de las fluoropirimidinas, es potencialmente mortal (ver también 4.4 y 4.5).

Los signos de toxicidad de las 5-FU incluyen náuseas, vómitos, diarrea, y en casos graves, estomatitis, mucositis, necrólisis epidérmica tóxica, neutropenia y depresión de la médula ósea (ver también sección 4.5).

Tanto en los ensayos clínicos como en la experiencia post-comercialización se han observado efectos hepatotóxicos. Estos efectos consisten en hepatitis tanto colestásica como citolítica, ictericia colestásica o aumento de las enzimas hepáticas. La mayoría de los casos de hepatitis empezaron entre los 3 y los 28 días tras el final del periodo de 7 días de tratamiento. Los datos post-comercialización indican que la extensión del tratamiento más allá del periodo recomendado de 7 días, aumenta el riesgo de hepatitis.

#### 4.8.1 Población pediátrica

Brivudina no se ha estudiado y no está indicada en niños. Es por eso que el perfil de seguridad en la población pediátrica no se conoce.

#### Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar las sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del sistema nacional de notificación incluido en el Anexo V.

### **4.9 Sobredosis**

No se han registrado casos de sobredosificación aguda con Nervinex. En caso de sobredosificación accidental o intencionada, debe instaurarse un tratamiento sintomático y de soporte.

## **5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS**

### **5.1 Propiedades farmacodinámicas**

Antiviral

Código ATC: J05 AB 15

Brivudina, principio activo de Nervinex, es uno de los más potentes análogos a nucleósidos inhibidores de la replicación del virus varicela-zoster (VVZ). Resultan especialmente sensibles las cepas clínicas de VVZ. En células infectadas por el virus, brivudina experimenta una serie secuencial de fosforilaciones que dan lugar a la brivudina-trifosfato, que es la responsable de la inhibición de la replicación viral. La conversión intracelular de brivudina en sus derivados fosforilados está catalizada por enzimas virales codificadas, especialmente la timidina kinasa. La fosforilación ocurre sólo en las células infectadas, lo cual explica la elevada selectividad de la brivudina hacia las células infectadas.

La brivudina-trifosfato, una vez formada en las células infectadas por los virus, persiste intracelularmente durante más de 10 horas e interactúa con la ADN polimerasa viral. Esta interacción da lugar a una potente inhibición de la replicación viral. El mecanismo de resistencia se basa en la deficiencia de timidina kinasa viral (TK). Sin embargo, en la práctica clínica, el tratamiento antiviral crónico y la inmunodeficiencia de los pacientes son requisitos para que se produzca la resistencia. Resulta poco probable que esto ocurra, dadas las condiciones exigidas en las indicaciones y la posología.

La concentración de brivudina capaz de inhibir *in vitro* la replicación viral ( $IC_{50}$ ) corresponde a 0,001  $\mu\text{g/ml}$  (rango 0,0003 – 0,003  $\mu\text{g/ml}$ ). Así pues, brivudina es aproximadamente unas 200 a 1000 veces más potente que aciclovir y penciclovir sobre la inhibición *in vitro* de la replicación VVZ. Las concentraciones plasmáticas de brivudina en humanos que han recibido el régimen posológico propuesto (125 mg o.d.) alcanzan una concentración máxima ( $C_{ssmax}$ ) de 1,7  $\mu\text{g/ml}$  (1000 veces la  $IC_{50}$  *in vitro*) y una concentración mínima ( $C_{ssmin}$ ) de 0,06  $\mu\text{g/ml}$  (por lo menos 60 veces la  $IC_{50}$ ). Brivudina tiene un inicio de acción muy rápido en condiciones de máxima replicación viral, alcanzando el 50% de inhibición de la replicación viral dentro de la primera hora de exposición al fármaco. Brivudina muestra actividad antiviral también en animales de experimentación infectados por virus de simio (mono) o por virus herpes simple tipo 1 (ratones y cobayos). Brivudina es activa frente a virus herpes simple tipo 1, mientras que no tiene actividad significativa frente a virus herpes simple tipo 2.

La inhibición de la replicación vírica es la base de la eficacia de Nervinex por lo que respecta a la aceleración de la resolución de las manifestaciones cutáneas de los pacientes en la fase precoz del herpes zoster. La elevada potencia antiviral *in vitro* de brivudina se pone de manifiesto en la mayor eficacia clínica observada en la variable tiempo que transcurre entre el inicio del tratamiento hasta la última erupción vesicular en los estudios comparativos frente al aciclovir: el tiempo medio con brivudina se redujo en un 25% (13.5 horas) en comparación con aciclovir (18 horas). Además, el riesgo relativo de desarrollo de neuralgia postherpética (NPH) fue un 25% más bajo con brivudina (comunicada en el 33% de los pacientes con NPH) en comparación con aciclovir (comunicada en el 43% de los pacientes con NPH) en pacientes inmunocompetentes de más de 50 años de edad, que fueron tratados para el herpes zoster.

## 5.2 Propiedades farmacocinéticas

### 5.2.1 Absorción

Brivudina se absorbe rápidamente después de la administración oral de Nervinex. La biodisponibilidad de brivudina es alrededor del 30% de la dosis oral de Nervinex, debido al importante metabolismo de primer paso. La concentración plasmática máxima media de brivudina en estado de equilibrio estacionario es de 1,7  $\mu\text{g/ml}$  y se alcanza al cabo de una hora de la administración de una dosis oral de 125 mg de Nervinex. Los alimentos retrasan ligeramente la absorción de brivudina aunque ello no influye en la cantidad total de fármaco absorbido.

### 5.2.2 Distribución

Brivudina se distribuye ampliamente en los tejidos tal y como indica su elevado volumen de distribución (75 l). Brivudina se une de forma importante a proteínas plasmáticas (>95%).

### 5.2.3 Metabolismo o Biotransformación

Brivudina se metaboliza de forma rápida y extensa a través de la enzima pirimidina fosforilasa. Ésta separa la fracción que tiene estructura de monosacárido dando lugar al bromovinil uracilo (BVU), un metabolito desprovisto de actividad virostática. BVU es el único metabolito detectado en el plasma humano, siendo su pico de concentración plasmática doble que la del principio activo. BVU es posteriormente metabolizado a ácido uracilacético, el principal metabolito polar encontrado en la orina humana, aunque indetectable en plasma.

### 5.2.4 Eliminación

Brivudina se elimina de forma eficiente, con un aclaramiento total de 240 ml/min. La semivida plasmática terminal de brivudina es de aproximadamente 16 horas. Brivudina se elimina a través de la orina (65% de la dosis administrada) principalmente como ácido uracilacético y compuestos más polares tipo urea. La brivudina no metabolizada representa menos del 1% de la dosis de Nervinex excretada en la orina.

Los parámetros farmacocinéticos de BVU, en lo que respecta a la semivida de eliminación terminal y al aclaramiento, son del mismo orden de magnitud que los de brivudina.

### 5.2.5 Linealidad/ No linealidad

Se observa una cinética lineal dentro de un ámbito de dosis entre 31,25 a 125 mg.

El estado de equilibrio estacionario de brivudina se alcanza después de 5 días de administración diaria de Nervinex, y no hay indicios de acumulación posterior.

Pacientes de edad avanzada y pacientes con insuficiencia renal o hepática

Los principales parámetros farmacocinéticos de brivudina en los pacientes de edad avanzada (AUC,  $C_{max}$  y semivida de eliminación) así como en pacientes con insuficiencia renal moderada a grave (aclaramiento de creatinina entre 26 a 50 ml/min/1,73 m<sup>3</sup> de superficie corporal y <25 ml/min/1,73 m<sup>3</sup> de superficie corporal respectivamente), y pacientes con insuficiencia hepática moderada a grave (Grado B-C de la clasificación de Child-Pugh) son comparables a los de los sujetos control y, por lo tanto, en estos casos no es necesario un ajuste de dosis.

## **5.3 Datos preclínicos sobre seguridad**

Los datos preclínicos no indican un riesgo especial para el tratamiento a corto plazo en humanos, en base a estudios convencionales de seguridad farmacológica, de genotoxicidad, de potencial carcinogénico y de toxicidad de la reproducción.

Los efectos preclínicos de toxicidad aguda y crónica se han observado en estudios de corta duración con niveles de exposición muy superiores a la exposición máxima en humanos. Los datos procedentes de estudios de larga duración en animales con exposición diaria al fármaco cercana al rango clínico, no se consideran significativos para los tratamientos de corta duración en humanos. En todas las especies, el hígado es el órgano diana para la toxicidad en los estudios preclínicos.



## **6. DATOS FARMACÉUTICOS**

### **6.1 Lista de excipientes**

Celulosa microcristalina, lactosa monohidrato, povidona K 24-27, estearato de magnesio.

### **6.2 Incompatibilidades**

No procede.

### **6.3 Periodo de validez**

3 años.

### **6.4 Precauciones especiales de conservación**

Mantener el blister dentro del envase original para protegerlo de la luz.

### **6.5 Naturaleza y contenido del envase**

#### a) Naturaleza del envase

Blister compuesto de una lámina rígida y opaca de PVC y de una lámina de aluminio.

#### b) Contenido del envase

Envase original con 7 comprimidos.

Envase clínico con 35 (5 x 7) comprimidos.

Envase de muestra con 1 comprimido.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

### **6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones**

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él se realizará de acuerdo con la normativa local.

## **7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

LABORATORI GUIDOTTI, S.p.A.

Via Livornese 897, Loc. "La Vettola" (San Piero a Grado, PISA)

Italia

## **8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

64.917

## **9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/ RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN**

Fecha de la primera autorización: Julio 2002

Fecha de la última renovación: Julio 2015

## 10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Julio de 2015