

## Novas destacadas dende o Centro de Farmacovixilancia de Galicia

### Índice

1. Brivudina contraindicada con antineoplásicos que conteñen 5-fluoropirimidinas
2. Administración sublingual
  - 2.1. Nitroglicerina. Precaución no modo de administración
  - 2.2. Buprenorfina. A FDA alerta de problemas dentais
3. Notificacións de sospeitas de reaccións adversas a medicamentos no ano 2022

### 1. Brivudina contraindicada con antineoplásicos que conteñen 5-fluoropirimidinas

Brivudina é un antiviral oral, análogo nucleósido da timidina, indicado no tratamento precoz do herpes zóster agudo en adultos inmunocompetentes<sup>1</sup>.

Brivudina está contraindicada en pacientes inmunodeprimidos e naqueles sometidos a quimioterapia antineoplásica, especialmente se están tratados con medicamentos do grupo das 5-fluoropirimidinas, incluídas as preparacións tópicas, e profármacos, así como a combinación de medicamentos que conteñan estes principios activos.

A través do seu principal metabolito bromovinil uracilo, brivudina exerce unha inhibición irreversible do enzima dihidropirimidina deshidroxenase (DPD), que regula o metabolismo de medicamentos tipo pirimidina. Resultado desta interacción, prodúcese unha sobreexposición e un aumento da toxicidade das fluoropirimidinas potencialmente mortal.

Hai que respectar un intervalo mínimo de 4 semanas entre a finalización do tratamento con brivudina e o comezo con fluoropirimidinas. O tratamento con brivudina pódese iniciar despois de 24 horas da última

dose do antineoplásico. Como precaución adicional, débese monitorizar a actividade do enzima DPD en pacientes tratados recentemente con este antiviral.



#### No caso de administración accidental de brivudina en pacientes tratados con fluoropirimidinas débense:

- Suspende ambos os dous fármacos e tomar medidas inmediatas para reducir a toxicidade das fluoropirimidinas.
- Recoméndase a rápida hospitalización.
- Previr as infeccións sistémicas e a deshidratación.

Os síntomas da toxicidade por fluoropirimidinas son náuseas, vómitos, diarrea e, en casos graves, estomate, mucosite, necrólise epidérmica tóxica, neutropenia e depresión da medula ósea.

Na maioría dos casos está implicada a capecitabina (Capecitabina EFG, Xelcip<sup>®</sup>, Xeloda<sup>®</sup>), entre as causas po-

Táboa 1: Medicamentos involucrados nesta interacción

Principio activo	Indicación	Nome comercial	Vía administración
Brivudina	Herpes zóster	Nervinex®	Oral
		Brivudina Aristo®	
Capecitabina	Neoplasias malignas	Capecitabina EFG	Oral
		Xelcip®	
		Xeloda®	
5-fluorouracilo	Neoplasias malignas	Fluorouracilo Accord®	IV
		Tolak®	Tópica
Fluorouracilo/Ácido salicílico	Queratose actínica	Actikerall®	Tópica
		Verrucutan®	
Tegafur	Neoplasias malignas	Utefos®	Oral
Floxuridina		non comercializado en España	
Flucitosina		non comercializado en España	

den estar o feito de que pode ocasionar herpes zóster, o descoñecemento de que se trata dun antineoplásico do grupo das fluoropiriminas ou que as prescricións adoitan darse en ámbitos asistenciais diferentes.

Esta interacción foi comunicada en reiteradas ocasións e de moi diversas maneiras<sup>2</sup>:

- Notas informativas emitidas pola Axencia Española de Medicamentos e Produtos Sanitarios: **MUH(FV), 07/2012; MUH(FV), 9/2017; MUH(FV), 03/2023.**
- Cartas do laboratorio titular: **carta de seguridade, agosto 2012; carta de seguridade, outubro 2018; carta de seguridade, maio 2020.**
- Material de prevención de riscos dirixido a profesionais sanitarios (**Información de seguridade e lista de verificación**) e dirixido aos pacientes (**Tarxeta de información**).

Recentemente a AEMPS acaba de publicar unha nova nota de seguridade alertando da gravidade desta interacción. Pois, a pesar das medidas adoptadas, seguen chegando notificacións ao Sistema Español de Farmacovixilancia de Medicamentos de Uso Humano (SEFV-H). Dende a anterior nota informativa emitida en 2017 notificáronse 6 novos casos, todos graves e 4 con desenlace mortal.

**IMPORTANTE LEMBRAR QUE NON HAI QUE TRATAR O HERPES ZÓSTER CON BRIVUDINA EN PACIENTES TRATADOS CON FLUOROPIRIMIDINAS**

BRIVUDINA



Capecitabina  
5-Fluorouracilo  
Tegafur  
Floxuridina  
Flucitosina

**INTERACCIÓN POTENCIALMENTE MORTAL**

## 2. Administración sublingual

A administración sublingual permite que o fármaco, unha vez disolto debaixo da lingua, pase directamente á vea cava superior, evitando a circulación portal. Deste xeito queda protexido do metabolismo intestinal e hepático do primeiro paso e permite acadar unha maior biodisponibilidade. Esta vía está restrinxida a substancias dosificables en pequenas cantidades, pois a superficie de absorción é moi limitada. Pero, aínda así, resulta de grande utilidade cando se precisa unha rápida incorporación ao torrente sanguíneo.

**IMPORTANTE LEMBRAR QUE HAI QUE REVISAR A FICHA TÉCNICA do fármaco para acadar unha adecuada EFECTIVIDADE**

## 2.1. Nitroglicerina. Precaución no modo de administración

A nitroglicerina é un nitrato orgánico que, ao ser captado polas células da musculatura lisa muscular, se transforma a nitritos inorgánicos e estes a óxido nítrico (NO). O NO aumenta a produción de guanosín monofosfato cíclico (GMPc) que vai dar lugar á relaxación da fibra lisa vascular e, polo tanto, á vasodilatación.

A nitroglicerina sublingual está indicada como vasodilatador coronario de urxencia no tratamento e prevención da crise dolorosa da anxina de peito. Produce un efecto vasodilatador nas veas e arterias periféricas con efectos máis destacados nas veas. Reduce principalmente a demanda cardíaca de osíxeno, dilata as arterias coronarias e mellora o fluxo colateral nas rexións isquémicas.

Nome comercial	Modo de administración (permanecer un tempo sen tragar para facilitar a absorción do medicamento)
Cafinitrina®	MASTIGAR e deseguido, sen tragar, colocar debaixo da lingua
Solinitrina®	
Trinispray®	Dirixir o chorro do <i>spray</i> á rexión sublingual co frasco en vertical

Dende o Sistema Español de Farmacovixilancia detectáronse casos de pouca efectividade por non mastigar previamente os comprimidos, o que causa unha escasa absorción da nitroglicerina. Isto puido ser debido a unha discrepancia entre a ficha técnica e o prospecto, actualmente corrixida.

## 2.2. Buprenorfina. A FDA alerta de problemas dentais

Buprenorfina é un opioide que actúa como agonista parcial dos receptores  $\mu$ , agonista débil dos receptores delta e antagonista dos receptores kappa.

Táboa 2: Indicación dos medicamentos comercializados

Principio activo	Nome comercial	Indicación
Buprenorfina	Buprex®	Tratamento na dor moderada/intensa de calquera etioloxía
Buprenorfina/naloxona	Buprenorfina/naloxona EFG Suboxone® Zubsolv®	Tratamento de substitución da dependencia a opioides en maiores de 15 anos

A comezos de 2022, a FDA<sup>3</sup> alertou do risco potencial de eventos adversos dentais (caries, infeccións orais e perda de dentes) co uso de buprenorfina administrada vía sublingual. Esta alerta baseouse en 305 notificacións rexistradas dende a súa comercialización. Na maioría dos casos a buprenorfina empregábase no tratamento da dependencia a opioides, e en 28 para o tratamento da dor. En 26 dos casos os pacientes non tiñan problemas dentais previos. (Táboa 3).

Táboa 3: Problemas dentais con Buprenorfina sublingual (FDA 12/2022)

N.º casos notificados	305 (131 graves)
Idade media paciente (anos)	42 anos (18-75)
Tempo diagnóstico (mediana)	2 anos
Tratamentos dos problemas dentais	Extracción dental (71 casos) Endodoncias Cirurxía dental Coroas Implantes

A raíz destes datos realizouse un estudo con 21.404 pacientes de buprenorfina/naloxona sublingual, 5.385 de buprenorfina transdérmica e 6.616 tratados con naltrexona oral. Resultou un aumento do risco de efectos adversos dentais asociados coa buprenorfina/naloxona sublingual en comparación coa buprenorfina transdérmica e a naltrexona oral<sup>4</sup>.

É sabido que as persoas con dependencia a opioides son susceptibles dunha gran variedade de problemas dentais. Independentemente disto, poden existir outros factores que contribúen a este feito, como pode ser a natureza ácida dos comprimidos ou o elevado tempo en contacto cos dentes durante a administración<sup>5,6</sup>.

A FDA pide informar os pacientes en tratamento con buprenorfina tras mucosa\* do risco de problemas dentais. Recoméndase facer revisións dentais frecuentes mentres están a recibir o tratamento, e tras a súa administración:

- ➔ realizar un bo enxaugue con auga e tragar.
- ➔ non cepillar os dentes ata transcorrida 1 hora para recuperar a homeostase oral e evitar o dano mecánico do cepillado.

\*en España só se comercializa vía sublingual.

Medicamento	Modo de administración do comprimido
Buprenorfina sublingual	Extraer do blíster no momento da toma Poñer debaixo da lingua Non mastigar nin tragar Manter entre 5 e 10 minutos Non consumir alimentos nin bebidas

Esta reacción adversa non figura na ficha técnica da buprenorfina, pero hai referencias en UptoDate e Micromedex. No Sistema Español de Farmacovixilancia figura un único caso<sup>7</sup>.

### 3. Notificacións de sospeitas de reaccións adversas a medicamentos no ano 2022

En 2022, Galicia achegou á base de datos de Farmacovixilancia Española de Sospeitas das Reaccións Adversas (FEDRA)<sup>8</sup>, un total de 1.593 notificacións de sospeitas de RAM. Estas, segundo a súa procedencia, quedan rexistradas como:

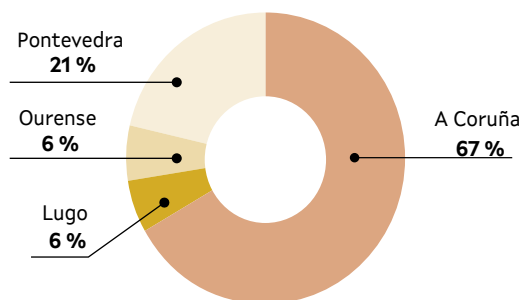
- SEFV-H (Sistema Español de Farmacovixilancia de Medicamentos de Uso Humano), son as comunicacións remitidas polos profesionais sanitarios e a cidadanía directamente ao Centro de Farmacovixilancia de Galicia (CFV-Galicia) 58 % do total, (figura 1).
- Industria, notificadas polos Titulares de Autorización de Comercialización (TAC).
- MLM (Medical Literature Monitoring), as identificadas en revisións bibliográficas.

Figura 1: Notificacións da CCAA Galicia



Atendendo ás notificacións SEFV-H, a figura 2 mostra a achega por provincias.

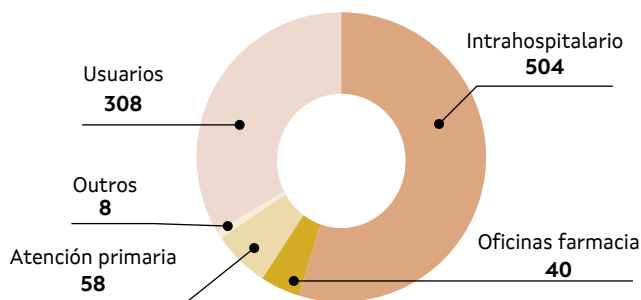
Figura 2: Notificacións por provincia



Facendo referencia a quen envía as notificacións, do total das 918 recibidas, 610 proceden de diferentes profesionais do ámbito sanitario e as 308 restantes son remitidas pola cidadanía.

A participación do nivel extrahospitalario abarca maioritariamente os centros de saúde e as oficinas de farmacia (figura 3).

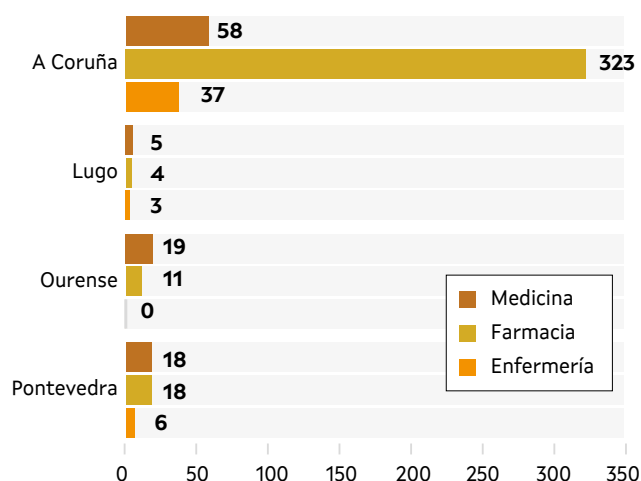
Figura 3: Orixe das notificacións



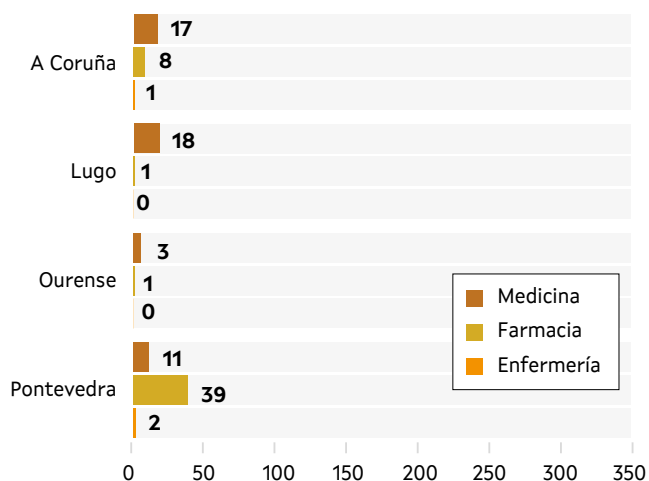
As notificacións a nivel intrahospitalario son as máis numerosas e representan un 83,3% do total. Esta porcentaxe tamén inclúe as achegadas polos estudos observacionais realizados neste ámbito.

Se analizamos as cifras por profesións sanitarias, destaca o número de notificacións remitidas polos farmacéuticos de hospitais, principalmente da provincia da Coruña (figura 4 e 5).

Figura 4: Notificacións intrahospitalarias por categoría sanitarias e provincia



**Figura 5: Notificacións extrahospitalarias por categoría sanitarias e provincia**



**Figura 6: Número de notificacións por SOC**



Todas as RAM son de interese, pero maiormente as graves, as inesperadas e as de medicamentos con seguimento adicional. Segundo os datos de 2022, das notificacións recibidas no CFV-Galicia máis do 52% eran graves, preto dun 28% non figuraban en ficha técnica e máis dun 36% facía referencia a algún fármaco en seguimento.

Na figura 6, observamos que a maioría das RAM notificadas teñen relación con:

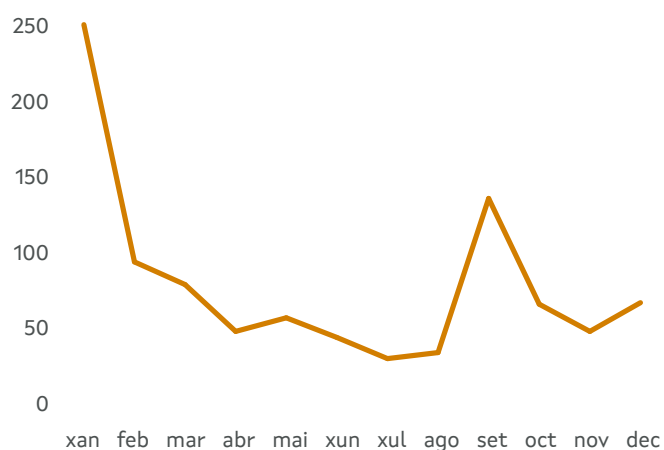
- trastornos do sistema nervioso (cefalea, mareo),
- trastornos xerais e no lugar de administración (malestar, astenia, edema),
- na pel (prurito, urticaria) e
- trastornos gastrointestinais (diarrea, vómitos).

Os principios activos dos que máis sospeitas de reaccións adversas se notifican son as vacinas contra a Covid-19 e medicamentos de uso hospitalario. Estes tamén son os que producen o maior número de sospeitas de RAM graves. A porcentaxe das graves non coñecidas é dun 13,52%.

As notificacións de sospeitas de reaccións adversas déronse maiormente en adultos entre 70-79 anos e nas mulleres.

Se analizamos as notificacións recibidas ao longo dos meses obsérvase un maior número a comezos do ano. As vacinas da Covid-19 (Tozinameram e Elasomeram) contribúen cun 33,53% do total. No mes de setembro obsérvase un aumento das notificacións non graves procedentes na inmensa maioría da cidadanía (Fig. 7).

**Figura 7: Número de notificacións por meses**



## Glosario de termos

**EMA:** Axencia Europea de Medicamentos. Este organismo garante a avaliación científica, a supervisión e o seguimento dos medicamentos de uso humano e veterinario na Unión Europea (UE).

**FDA:** Administración de Alimentos e Medicamentos, segundo as súas siglas en inglés. É unha axencia do Departamento de Saúde e Servizos Humanos dos EUA.

**FEDRA:** Farmacovixilancia Española Datos das Sospeitas das Reaccións Adversas. Trátase dunha base de datos que contén as notificacións de sospeitas de reaccións adversas a medicamentos (RAM) de uso humano.

**Medicamentos en seguimento adicional:** son aqueles de recente comercialización ou que están incluídos nun estudo para valorar algún aspecto da súa seguridade, están identificados cun triángulo negro invertido no prospecto e na ficha técnica.

**MLM:** Medical Literature Monitoring (revisión de casos da literatura médica que realiza a EMA). A EMA é responsable de facer un seguimento dunha serie de substancias e da literatura médica seleccionada, para axudar a identificar sospeitas de reaccións adversas a medicamentos autorizados na Unión Europea (UE).

**RAM:** Reaccións Adversas a Medicamentos.

**Reacción adversa grave:** calquera reacción adversa que ocasione a morte, poida poñer en perigo a vida, esixa a hospitalización ou a súa prolongación, ocasione unha discapacidade ou invalidez significativa ou persistente, unha anomalía conxénita ou defecto de nacemento, ou produza unha enfermidade importante (que poña en risco o paciente ou requira unha intervención para previr algún dos desenlaces anteriores).

**Reacción adversa inesperada:** calquera reacción adversa cuxa natureza, gravidade ou consecuencias non sexan coherentes coa información descrita na ficha técnica do medicamento.

**SEFV-H:** Sistema Español de Farmacovixilancia de Medicamentos de Uso Humano. Trátase dun sistema de farmacovixilancia para facilitar a recollida da información sobre os efectos adversos que poden ocasionar os medicamentos. Ten como obxectivo principal reunir os casos de sospeita de reacción adversa a medicamentos (RAM) que identifican os profesionais sanitarios ou a cidadanía.

**SOC:** segundo as siglas en inglés, Clasificación por Grupos e Sistemas. Os 27 grupos SOC da terminoloxía MedDRA integran termos agrupados do nivel alto segundo a etioloxía de efectos adversos (por exemplo, SOC "Infeccións e infestacións"), o lugar de manifes-

tación (por exemplo, SOC "Trastornos gastrointestinais") ou o propósito (por exemplo, SOC "Procedementos médicos e cirúrxicos").

**TAC:** Titular da Autorización de Comercialización dun medicamento. Utilízase para referirnos ao laboratorio ou compañía farmacéutica responsable do medicamento.

## Bibliografía

1. Fichas técnicas <https://cima.aemps.es/cima/publico/home.html>
2. Axencia Española de Medicamentos e Produtos Sanitarios. Boletín de seguridade da AEMPS sobre medicamentos de uso humano do mes de maio 2022. <https://www.aemps.gob.es/informa/boletin-mensual-de-seguridad-de-la-aemps-sobre-medicamentos-de-uso-humano-del-mes-de-mayo-de-2022/>
3. Administración de Drogas e Alimentos dos Estados Unidos. Comunicado de seguridade de medicamentos da FDA: a FDA advirte sobre problemas dentais con medicamentos e de buprenorfina disoltos na boca para tratar o trastorno por uso de opioides e a dor. <https://www.fda.gov/drugs/drug-safety-and-availability/fda-warns-about-dental-problems-buprenorphine-medicines-dissolved-mouth-treat-opioid-use-disorder>. Publicado en xaneiro 2022.
4. Etminan M, Rezaeianzadeh R, Kezouh A, Aminzadeh K. Association Between Sublingual Buprenorphine-Naloxone Exposure and Dental Disease. JAMA. 2022 Dec 13;328(22):2269-2271. doi: 10.1001/jama.2022.17485. PMID: 36511932.
5. Suzuki J, Mittal L, Woo SB. Sublingual buprenorphine and dental problems: a case series. Prim Care Companion CNS Disord. 2013;15(5):PCC.13l01533. doi: 10.4088/PCC.13l01533. PMID: 24511440; PMCID: PMC3907320.
6. Sublingual buprenorphine dental caries. Anonymous Prescrire International. 31(242) (pp 275), 2022. Date of Publication November 2022. [Short Survey] AN2021116633 Status Embase Country of Publication France Publisher Association Mieux Prescrire Journal Translated.
7. Axencia Española de Medicamentos e Produtos Sanitarios. Informe sobre sospeitas de reaccións adversas notificadas a medicamentos de uso humano ou acontecementos adversos ocorridos despois da vacinación. <https://www.aemps.gob.es/medicamentos-de-uso-humano/farmacovigilancia-de-medicamentos-de-uso-humano/informacion-de-sospechas-de-reacciones-adversas-a-medicamentos-de-uso-humano/informacion/>
8. Notificacións dadas de alta en FEDRA con data de alta do 01/01/2022 ao 31/12/2022 para as sospeitas de reaccións adversas notificadas en Galicia.



Lémbraleslles aos profesionais sanitarios a obriga de notificar as sospeitas de reaccións adversas dos medicamentos autorizados, incluídas as detectadas en medicamentos usados en condicións diferentes ás autorizadas. Estas notificacións enviaranse o máis rapidamente posible ao centro autonómico de farmacovixilancia correspondente, consonte o artigo 6.1 do Real decreto 577/2013.

## Como se notifica?

A través do formulario electrónico de notificación, dispoñible en:

<https://www.notificaram.es>

## RAM que deben ser notificadas

TODAS as sospeitas de reaccións adversas ou acontecementos adversos, aínda que se lles dará prioridade a:

- TODAS as sospeitas de reaccións con medicamentos novos e con seguimento adicional (identificadas co pictograma do triángulo negro invertido ▼).
- TODAS as sospeitas de reaccións inesperadas.
- TODAS as sospeitas de reaccións graves.
- Cando as sospeitas de reaccións adversas sexan consecuencia dun erro de medicación, especificarase esta circunstancia na tarxeta amarela (formato papel ou formulario electrónico).

Autores: A. Gil Valiño  
M. V. Santiago Nieto  
J. A. Valcárcel Nogueira

Revisoras: Raquel Montáns García, Marlén Fernández Silva,  
Carmen Casal Llorente, Lorena Cea Pereira

ISSN: 1887-0538

Centro de Farmacovixilancia de Galicia  
Servizo de Calidade e Seguridade de Medicamentos e  
Produtos Sanitarios  
Subdirección Xeral de Farmacia  
Servizo Galego de Saúde  
Edificio administrativo de San Lázaro  
15781 Santiago de Compostela  
Tfno.: 881 543 677; 881 547 453  
Correo electrónico: [farmacovixilancia@sergas.es](mailto:farmacovixilancia@sergas.es)



SERVIZO  
GALEGO  
DE SAÚDE