

BULETINA

Berrogeita bosgarren zenbakia. 2018ko apirila. Euskal Autonomia Erkidegoko Farmakozaintetako Unitatea

AURKIBIDEA

1. FARMAKOZAINZTA, QUO VADIS?

2. SENDAGAIEI BURUZKO OHARRAK

- LINAGLIPTINA ETA BIHOTZ-GUTXIEGITASUN KONGESTIBOA
- ZIKLOSPORINA ETA KOREA

3. SEGURTASUN-ARRAZOIENGATIKO FITXA TEKNIKOEN EGUNERAKETA. PRAC-EN GOMENDIOAK

FARMAKOZAINZTA, QUO VADIS?

«Pharmacovigilance. Critique and Ways Forward» (Adis) liburua berriki editatu dute Uppsala Monitoring Centre-ko zuzendariak (lehen-goak eta gaur egungoak). Liburuak farmakozaintzaren iragana eta etorkizuna berrikusten du. Editoreen arabera, farmakozaintzan bi hurbilketa daude: batetik, hasierako ikuspegia eta historikoa, arreta handiagoa jartzen duena kasu indibidualen eta kasu-serieen analisi klinikoan, eta, bestetik, osasun publikoaren ikuspegi epidemiologikoa, behaketa bidezko ikerlanetan oinarritua. Ikuspegi hau geroago garrantu da, hein handi batean datu-baseen hedapenak sustatuta; izan ere, informazio-bolumen handiak azter daitezke. Logikak eta esperientziak adierazten digute bi hurbilketek beren lekua izan dutela eta dutela zaintza farmakologikoa. Gainera, nahiz eta Ebidentzia Oinarritutako Medikuntzak ondorio kaltegarriko (OK) kasu indibidualak ebidentziaren mailarik baxuenean kontuan hartzen dituen, sendagaiak arautzeko erabakiak zati handi batean ebidentzia horietan oinarritu dira; kontuan izanda, halaber, OKren infrajakinazpena % 95ekoa izan daitekeela (1).

Aurrekoa adibide historiko batzuekin argitu daiteke: 2001eko maiatzean, Farmakozaintetako Espainiako Sistemaren (FES) zerivastatina-errabdomiolisi seinalea aztertu zenean, OK horren kasuen kopurua 33koa zen zerivastatinaren kasuan eta 14koa gainerako estatinen kasuan. Datu-baseetako behaketa bidezko ikerlanetatik zetozen datuek indartu egin zuten seinalea eta 2001eko uztailean merkatutik kendu zen sendagaia. Veraprida-ondorio psikiatriko eta neurologikoekin lotzeko seinalean, kasuen kopurua soilik 6koa zen aztertu zenean; halere, hori ez zen eragozpen bat izan 2005ean merkatutik kentzeko.

Bestalde, urteetan zehar, zaintza farmakologikoa eboluzionatu egin du hasierako fokurantz, sendagaiak era arrazionalagoan erabiltzeko seinale berriak detektatzeari dagokionez. Kontua da, arrisku bat ezagutzen denean, profesional sanitarioen komunikazioa eta hezkuntza hobetu behar direla, beste neurri batzuen artean, arriskua saihesten saiatzeko eta hori lortzea ez da erraza. Berriki izandako **porroten** adibide batzuek gaiari buruz hau erakusten digute:

- Metrotexatoa. Nahiz eta duela urte batzuetatik ezagutzen den gaixotasun erreumatikoak diagnostikatu zaizkien pazienteek ahoko metrotexatoa hartzean akatsak egin ditzaketela, asteko hartualdia (agintzen dena kasu honetan) eguneko hartualdiarekin nahastuz (egunerokoa neoplasia izanez gero agintzen da), nahasteek jarraitzen dute, eta batzuetan heriotza-ondorioekin. Efikazagoa den neurri bat iristen den bitartean, esaterako izen desberdineko bi aurkezpen izatea (metrotexatoa eta asteko metrotexatoa), mediku agindu-emateko pazienteei informazioa ze-

hazki eman beharko liekete, bai ahoz bai idatziz, eta nahasketak ekar dezakeen larritasunaren berri ere eman beharko liekete. Bestalde, farmazia-bulegoko farmazialariek ohartu beharko lukete metrotexato marka bakoitzaren ontzietako informazioa ez dela berdina, eta pazienteei berriaz adierazi beharko liekete, ontzia entregatzerako unean, produktua arriskutsua dela eta medikuak emandako jarraibideak zehatz-mehatz jarraituta hartu behar dela.

- Brivudina (Nervinex®) - 5 fluoropirimidiniko (tegafurra, kapezitabina, floxuridina, fluzitosina). Interakzio horrek heriotza ekar dezake. Brivudina (antiherpetikoa) agintzen duten medikuek aurrez ziurtatuko beharko lukete pazienteak ez duela hartzen antineoplasiko gisa dihidropirimidina dehidrogenasaren inhibitzaileak, edo fluzitosina antifungiko gisa (tegafurrezko profarmakoa) eta ez badaki halakorik hartzen duen, ez dezala agindu brivudina hartzea zehurtzia-neurri gisa. Presbiden, brivudina agintzean, mezu bat agertzen da zera esanez: pazienteak ez dela terapia antineoplasika hartzen ari ez eta 5-fluorouraziloa daukan presetaketa topikorik ere. Era berean, farmazia-bulegoko farmazialariek zorrotzago zaindu beharko lukete brivudina emateko prozedura. Tamalez, nahiz eta 2006ko martxoan Diario Médico aldizkariak eman zuen heriotza-kasu batengatik eman zen kalte-ordainaren epai baten berri eta 2012ko ekainean eta 2017ko irailean Sendagaien eta Osasun Produktuen Espainiako Agentziak (AEMPS) hainbat informazio-ohar eman zituen, Espainian kasuak gertatzen dira oraindik (2).
- Azido valproikoa - arrisku fetalak. 2014tik jakinarazi zen (AEMPS-en informazio-oharra) fetuarentzat arriskutsua dela haurdunak hori kontsumitzea. Berriki, 2018ko otsaileko informazio-oharra, AEMPSek egiaztatu du 2014an hartutako neurriak ez direla nahikoak izan eta pauso bat gehiago eman du, valproikoa kontraindikatu baitu nahasmendu bipolarra duten haurdunetan (kasu horretan, salbu eta ezin bada beste sendagairik erabili). Gainera, epilepsia duten haurdunetan soilik erabili daiteke ez badago beste aukera terapeutikorik. Espainian ez dago eragin dien hurrei buruzko daturik, baina Frantzia eta Erresuma Batuko zifrak estrapolatzen badira, milaka izan daitezke.

Aurreko guztiak zaintza farmakologikoaren xedearen abiapuntura garamatza. Bai kasu indibidualak aztertuta bai Eudravigilance bezalako datu-base handiak edo behaketa bidezko ikerlan argitaratuak aztertuta, eta sendagaien segurtasun-arazoak identifikatzen badira, funtsezkoa da informazio hori profesional sanitarioei helaraztea, sendagai bat agindu edo ematean eguneroko ohituretan txerta ditzaten.

1. Arnaiz JA, Carné X, Riba N, Codina C, Ribas J, Trilla A. The use of evidence in pharmacovigilance. Case reports as the reference source for drug withdrawals. Eur J Clin Pharmacol 2001;57(1):89-91

2. Albizuri-Prado A, Sánchez-Orta A, Gómez-Fernández C, Arranz Sánchez D, Herranz Pinto P. Interacción farmacológica letal. Med Clin (Barc) 2017;149(9).

LINAGLIPTINA ETA BIHOTZ-GUTXIEGITASUN KONGESTIBOA

Euskal Autonomia Erkidegoko Farmakozainketako Unitateak linagliptinagatiko bihotz-gutxiegitasun kongestiboaren susmo-ohar bat jaso du. 91 urteko gizon bat da, aurrekari hauekin: hipertentsio arteriala, diabetes mellitusa, kondukzio-blokeoa, PR segmentu luzea eta dibertikulitis akutuaren gertaera bat. Ohiko tratamendu gisa, pazienteak hau hartzen du: metformina/linagliptina 850/2,5 mg/12 ordu, azido azetilsaliziliko 100 mg/egun, erramiprila 2,5 mg/egun, simvastatina 10 mg/egun eta ebastina 20 mg/egun. 2017ko azaroaren 30ean ospitaleko larrialdietara joan zen disnearen aurrerapen progresioarengatik eta beheko gorputz-adarretan edemak izateagatik. Ortopnea arin bat zuen koadro infekzioso konkomitanterik gabe. Aurreko egunean, gauean zehar, auresinkope bat izan zuen zutik jartzean, kordea galdu gabe. Pazientea barne-medikuntzan ospitaleratu zuten. Ekokardiograman eta Holterrean ikusi zuten kardiopatia hipertrofiko septala ezker-bentrikuluko eiekzio-frakzioarekin normaltasunaren muga baxuan, eta 2. graduko Mobitz I. aurikula eta bentrikulu arteko blokeo arina zituela. Halaber, ikusi dira hiperpotasemia arina AE-BIrekin tratatutako pazientean, eta Hormona Antidiuretikoen Jariatze Desegokiaren Sindrome motako hiponatremia arin kronikoa, bihotz-gutxiegitasunaren testuinguruan akutua. Amaierako diagnostikoa hau izan zen: bihotz-gutxiegitasun kongestiboa. Ospitaleratzean ondo eboluzionatu zuen diuretikoei eta murrizketa hidrikoari erantzunez (ospitaleratu aurretik, pazienteak egunean 2 litro-ur edaten zituen). Bihotz-gutxiegitasuna konpondu zen, eta pazienteari alta eman zitzaion 2017ko abenduaren 5ean. Linagliptina, erramiprila eta ebastina kendu zitzaizkion, eta furosemida gehitu zen. Medikak uste du linagliptina (2016ko martxoan gehitu zen) bihotz-gutxiegitasunarekin lotua dagoela.

Iruzkina

Diabetes mellitusek arrisku kardiobaskularra, bihotz-gutxiegitasuna eta hilkortasuna areagotzen ditu. Orain arte, bihotz-gutxiegitasunak nahiz eta morbiditasunak izan, ez zen sartu terapia hipogluzemiatzaileen segurtasun kardiobaskularren ikerketetako aldagai nagusien artean. Halere, erlacionatutako bihotz-gutxiegitasun eta hilkortasunagatiko ospitaleratzeen intzidentzia igo dela eta, bigarren mailako aldagai gisa agertzen hasi da horrelako ikerlanetan (1).

Linagliptina ahoko antidiabetiko bat da, dipeptidilpeptidasa-4ren (DPP-4) inhibitzaileen taldekoa, eta II. motako diabetes mellitusen tratamenduan agintzen da. Talde honetako beste kide batzuk hauek dira: alogliptina, saxagliptina, sitagliptina eta vildagliptina. DPP-4ren inhibitzaileek blokeatu egiten dute inkretinen, 1. motako glukagoiaren (GLP-1) antzeko peptidoa bezala, eta inhibitzaile gastrikoaren polipeptikoaren (GIP) degradazioa; hori dela eta, horien ondorio insulintropikoak areagotzen dira janondokoan. Linagliptina DPP4ri lotzen zaio era itzulgarrian, insulinarren jariatzea areagotuz eta glukagoiaren sekrezioa murriztuz. Horrek glukosaren (2) homeostasian hobekuntza orokor bat sortzen du. Ikerlan batzuek erakutsi dute DPP-4 proteina ugariaren degradazioan inplikaturik dagoela. Proteina horietako zenbaitek funtzio kardiobaskularren erregulazioan garrantzitsuak dira, esaterako, garuneko peptido natriuretiko (BNP) (3).

Azken urteetan saiakuntza klinikoak egin dira saxagliptina (SAVOR-TIMI) (4), alogliptina (EXAMINE) (5) eta sitagliptinarekin (TECOS) (6). Horietan guztietan farmakoa plazeboarekiko alde-eratu zen, eta ondore kardiobaskularrak aztertu ziren. Aldagai nagusi gisa ebaluatu ziren gertaera kardiobaskular, bihotz-gutxiegitasun edo angina agertzeagatiko heriotza; aldiz, bigarren mailako aldagai gisa ebaluatu zen bihotz-gutxiegitasunagatiko ospitaleratzea. Azken helburu honetako emaitzek adierazi zuten

bihotz-gutxiegitasunagatiko ospitaleratze-kopurua handiagoa zela saxagliptinarekin tratatutako artean, plazeboarekin tratatutako artean baino [% 3,5 % 2,8aren aldean; Hazard Ratio 1,27, Konfiantza Bitartea % 95 1,07–1,51; P=0,007]. Haatik, alogliptinarentzat, soilik ikusi zen bihotz-gutxiegitasunagatiko ospitaleratze berrien tasa handiagoa zela aurretiazko historiari gabeke pazienteetan [% 2,2 plazeboaren taldeko % 1,3ren aldean; HR 1,76, KB % 95 1,07–2,9; P=0,026]. Bestalde, sitagliptinaren badirudi ez diela eragiten bihotz-gutxiegitasunagatiko ospitaleratze-tasei; izan ere, antzeko emaitzak lortu dira tratatuen adarretan eta plazeboaren adarretan [HR 1,00; KB % 95 0,83–1,20; P=0,98]. Ondorioz, tratamendua saxagliptina eta alogliptinarekin hasi aurretik, arriskuak eta onurak kontuan hartu behar dira bihotz-gutxiegitasuna izan dezaketen pazienteetan (7). FDAk 2014an adierazi zuen bai saxagliptinak bai alogliptinak bihotz-gutxiegitasunaren arriskua areagotu dezaketela; beraz, gomentatzen du farmako hauek ez agintzea gutxiegitasuna garatu duten pazienteetan (8).

2 saiakuntza kliniko egin dira linagliptinarekin (CAROLINA: III. fasea glimepiridaren aldean, eta CARMELINA: IV. fasea plazeboaren aldean); eta horietan helburua izan da segurtasun kardiobaskularra eta giltzurrun-segurtasuna aztertzea. Oraindik ez dira argitaratu emaitzak; beraz, ez da ezagutzen loturarik dagoen linagliptina eta bihotz-gutxiegitasunaren artean (1).

2016ko metaanálisi batek erakutsi zuen bihotz-gutxiegitasunaren arrisku-areagotzea ez dirudiela talde-ondore bat, baizik eta farmako bakoitzaren ondore espezifiko bat izan daitekeela. Nahiz eta horiek guztiak sintetizatu egin diren DPP-4 inhibitzeko, horien ondoreak entzima horren beste substratuetako ondorio kaltegarri horien sortzaileak izan daitezke. Egile hauek komunikatzen dituzten emaitzen artean, ikusi da saxagliptinak era nabarmenean areagotzen duela bihotz-gutxiegitasunaren arriskua, bereziki, arrisku kardiobaskular handiko pazienteetan. Horregatik, proposatzen dute saxagliptina saihestu egin beharko litzatekeela horrelako pazienteetan: 65 urtetik gorakoa, ≥ 30 kg/m²-ko gorputz-masaren indizea duena, eta diabetes mellitusaren 10 urtetik gorako historia duena (9).

2017ko abenduan argitaratutako sareko metaanálisi batek ebaluatu zuen bihotz-gutxiegitasunaren arriskua DPP-4ren inhibitzaile guztien artean (alogliptina, linagliptina, saxagliptina, sitagliptina eta vildagliptina). Gliptinak beren artean alderatzeaz gain; halaber, plazeboarekin eta konparadore aktibo batekin ere konparatu ziren, horien artean hainbat hipogluzemiatzaile sartu ziren. Egile hauek adierazi zuten bihotz-gutxiegitasunaren arriskua nabarmen areagotzen duen bakarra plazeboarekin konparatuta, alogliptina zela. Linagliptinari dagokionez, azaldu zuten badirudiela arriskua areagotu dezakeela, baina plazeboarekiko diferentzia ez zen nabarmena izan. Saxagliptina eta sitagliptinaren kasuan, arrisku-areagotzea plazebo-taldearenarekin konpara zitekeela ikusi zuten. Bihotz-gutxiegitasunaren arriskuarekiko proposatzen duten segurtasun-ordena handienetik txikienera hau da: vildagliptina, saxagliptina, sitagliptina, linagliptina eta alogliptina. Ondorioztatu dute arrisku hau kontuan izan behar dela gliptinak agindu baino lehen, bereziki, aurrekariak dituzten pazienteentzat (10).

OMEn (Uppsala Monitoring Centre, VigiBase) farmakozainketako datu-basean, 2014ko irailean balizko kausa-erlazioaren seinale bat sortu zen linagliptina – bihotz-gutxiegitasunaren arteko loturarako. 2018ko urtarrilera arte VigiBase datu-basean linagliptinarekin eta farmako susmagarri gisa dituen loturekin bihotz-gutxiegitasunaren 86 kasu zeuden erregistratuta, linagliptinari dagokionez, guztira, egindako 6.923 jakinarazpenetatik (11).

Era berean, EMaren (EudraVigilance) farmakozainketako datu-basea kontsultatu da, European seinaleak sortu diren ikusteko helburuarekin. Horretarako, DPP-4 inhibitzaile bakoitzerako printzipio aktiboaren araberrako bilaketa bat egin da, loturak eta ondorio kaltegarriak barne (bihotz-gutxiegitasuna). 1. taulan lortutako emaitzak ikus daitezke (2018ko urtarrilaren 24a). Gliptina guztiek sitagliptina izan ezik, bihotz-gutxiegitasunerako desproporzio-seinalea sortzen dute, eta horrek bat egiten du aurrez aipatutako bibliografiarekin (12).

1. taula. Jakinarazitako bihotz-gutxiegitasunaren kasu-kopurua gliptina eta dagozkion RORentzat.

Printzipio Aktiboa	Bihotz-Gutxiegitasunaren Kasu-Kopurua	ROR (Kb % 95)
Alogliptina	28	3,49 (2,40 – 5,09)
Linagliptina	64	1,99 (1,56 – 2,55)
Saxagliptina	62	3,14 (2,44 – 4,04)
Sitagliptina	204	0,60 (0,52 – 0,69)
Vildagliptina	83	1,26 (1,01 – 1,56)

*ROR Reporting Odds Ratio.

- Asleh R, Sheikh-Ahmad M, Briassoulis A et al. The influence of anti-hyperglycemic drug therapy on cardiovascular and heart failure outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus. *Heart Fail Rev* (2017).
- Fitxa teknikoa: Jentadueto® 850/2.5 mg metformina/linagliptina. Eskuragarri hemen: https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/12780006/FT_12780006.html.pdf
- Mulvihill EE, Drucker DJ. Pharmacology, physiology, and mechanisms of action of dipeptidyl peptidase-4 inhibitors. *Endocr Rev* 2014, 35(6):992-1019.
- Scirica BM, Braunwald E, Raz I, et al. Heart failure, saxagliptin, and diabetes mellitus: observations from the SAVOR-TIMI 53 randomized trial. *Circulation*. 2014 Oct 28; 130(18):1579-88.
- Zannad F, Cannon CP, Cushman WC, et al. Heart failure and mortality outcomes in patients with type 2 diabetes taking alogliptin versus placebo in EXAMINE: a multicentre, randomised, double-blind trial. *Lancet*. 2015 May 23; 385(9982):2067-76.
- Green JB, Bethel MA, Armstrong PW, et al. Effect of Sitagliptin on Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2015 Jul 16; 373(3):232-42.

- Gourgari E, Wilhelm E, Hassanzadeh H, et al. A comprehensive review of the FDA-approved labels of diabetes drugs: indications, safety, and emerging cardiovascular safety data. *J Diabetes Complications*. 2017 Dec; 31(12):1719-1727.
- U.S. Food and Drug Administration. FDA Drug Safety Communication: FDA adds warnings about heart failure risk to labels of type 2 diabetes medicines containing saxagliptin and alogliptin. 2014 Feb. Eskuragarri hemen: <https://www.fda.gov/downloads/Drugs/DrugSafety/UCM493965.pdf> [accessed Jan 22, 2018].
- Kongwatharapong J, Dilokthornsakul P, Nathisuwan S, et al. Effect of dipeptidyl peptidase-4 inhibitors on heart failure: A meta-analysis of randomized clinical trials. *Int J Cardiol*. 2016 May 15; 211:88-95.
- Guo WQ, Li L, Su Q, et al. Effect of Dipeptidyl Peptidase-4 Inhibitors on Heart Failure: A Network Meta-Analysis. *Value Health*. 2017 Dec; 20(10): 1427-1430.
- Herrera R. Linagliptin and Cardiac Failure. Uppsala Monitoring Centre, World Health Organization. WHO SIGNAL Sep 2014: 27-33.
- EudraVigilance database. European Medicines Agency (EMA) [accessed Jan 24, 2018]

ZIKLOSPORINA ETA KOREA

Ziklosporina asko erabiltzen da farmako immunoezabatzaile gisa organo solidoen edo hezur-muinaren eta zelula amen transplanteetan errefusa prebenitzeko, eta gaixotasun autoimmuneetan eta sindrome nefrotikoan ere asko erabiltzen da. Ziklosporina zelula barne-hartzaile bati (ziklofilina) lotzen zaio eta kaltzineurinaren konplexu aktibo inhibitzaile bat eratzen du. Kaltzineurina inhibitzean, zelula-seinalizazioa blokeatzen du bide honetatik, horrek linfzito-askatzearen inhibizioa sortzen du aktibatutako T zelulengatik. Transplantatutako pazienteetan, ziklosporinari lotutako neurotoxikotasuna % 10 - % 60 artekoa da (1,2). Ondore kaltegarri ohikoena hauek dira: dardara, neuralgia eta neuropatia periferikoa. Pazienteen % 5ari eragiten dizkien sintoma larriak hauek dira: haluzinazioak, psikosiak, konbultsioak, ataxia zerebelarra, itsutasun kortikala, ahuleria motorra, eta leukoentzefalopatia (1). Ziklosporinari lotutako mugimendu koreiformeak ez dira deskribatu. Korea-kasu bat deskribatutako dugu ziklosporina-tratamenduan dagoen eta transplante kardiakoa duen paziente batean.

Kasua

Gaixotasun koronario hedatsugatik 1997an transplante kardiakoa egin zitzaion 68 urteko gizona. Aurrekariak: hipertentsio arteriala, 2. motako diabetes mellitusa, dislipidemia. Aurikular fibrilazio/flutter paroxistikoa, giltzurrun-gutxiegitasun kronikoa IIIA gradu egonkorra. 2016ko otsailean narriadura kognitiboarekin eta korea erako nahi gabeko mugimendu anormalekin hasi zen. 2016ko abuztuan berriz ospitaleratu zuten ardatz eta begiko mugimendu koreikoak areagotu zirelako, urduri zegoelako eta agitazio motorra zuelako. 2017ko maiatzean, arnas infekzio baten testuinguruan, mugimendu koreiformeen exazerbazioa zuen eta noraezean ibiltzeko zailtasun progresiboa; pazientearen gaixotasun neurodegeneratiboarekin erlazionatutako korea interpretatu zen. Hiru aldiz ospitaleratu zuten (2 aldiz 2017ko uztailaren eta behin 2017ko abuztuan) korearen deskonpentsazioarengatik, mugimendu nabarmenagoak zituen eta etxean moldatzeko ezintasuna, maiz zituen eztarriko trabamenduak, ez zituen esfinterrak kontrolatzen eta oinarrizko gaitasunaren bat (mahai-tresnekin jatea, ura edatea) galduta zuen. Ohiko tratamendua: Omeprazola 20mg 1-0-0, intsulina gliusulina 100 U/ml 21-18-9, intsulina glargina 300 U/ml 0-0-44, enalapril 20mg 0.5-0-0, atorvastatina 40mg 0-0-1, dutasterida/tamsulosina 0,5/0,4mg 0-0-1, ziklosporina 75mg 1-0-0, hilean behin kaltzifediola 0,266mg, azatioprina 50mg 0.5/48h, azenokumarola 4mg spl. 2017ko irailean, ziklosporina maila 110,4 ng/ml-koa zen (100-500). Huntington-en korearako azterketa genetiko negatiboa. Antigorputz antineuronal negatiboak, zeruloplasmina, kobrea, E bit eta Bence-Jones proteina negatiboak. Tumore-markatzaile negatiboak. LCRren mikrobiologia normala. PESS (potenzial ebokatu somatosensorioak) atzeratuak lau gorputz-adarretan. Elektroentzefalogra-

ma eta polisomnografia moteltasunarekin. Garuneko EMN: Hondar gliotiko-iskemiko itxurako punta-formako lesioak. Hondar siderotiko-mikrohemorragikoen fokuak. Jatorri iskemiko probalea duen gutxieneko leukopatia peribentrikularra. Garuneko OTA: atrofia kortikosubkortikala. 2017ko abuztuan ziklosporina kendu zitzaion eta horren ordez takrolimusa 2mg/24h jarri zitzaion eta erantzuna ona izan zen. Ondorengo segimenduetan (2017-11-02 eta 2018-01-10) berretsi zen mugimendu koreiformeak erabat desagertu zirela. Ez zuen dardararik, ezta nahi gabeko mugimendurik ere. Pazienteak errekuerazio funtzionala izan zuen (taka-takarik gabe ibil zitekeen, esfinterrak kontrolatzen zituen eta oinarrizko jarduera batzuk egin zitzaizkeen, esaterako, bakarrik jatea, telebista piztea). Halere, narriadura kognitiboa ez zen hobetu.

Iruzkina

Mugimendu koreiformeen eta ziklosporinaren literatura berrikusi ondoren, soilik korea-kasu bat aurkitu zen Wilson-en gaixotasunagatiko gibel-transplantearen ondoren eta ziklosporina-maila handiekin lotu zen. Transplantearen osteko +31. egunean, pazientearen hasi zen: aho eta mihiaren etengabeko mugimenduekin, mastekatzeko, begi-kliskarekin, imintzioekin eta hizkuntza inkoherentearekin. Halaber, lepoko errotazio-mugimenduak egiten zituen eta koreiforme erakoak eskuetan. Ziklosporina-maila 506 ng/ml-koa zen. Ziklosporina-dosia murriztu zen eta mugimenduak desagertu egin ziren 10 egunean (3). Gure kasuan, toxikotasuna honela gertatzen da: ziklosporinarekin 19 urteko terapia izan ondoren, nahiz eta kontzentrazio baxuak izan. Farmakoaren mailen eta neurotoxikotasunaren arteko korrelazio auresangarria ez zegoen ezarrita. Paziente batzuetan, ziklosporinaren dosi metatu batek neurotoxikotasuna ekar dezake; horrek esan nahi du farmakoa metatu dela nerbio-sistema zentrallean. Pazienteak, agian, ziklosporina hartzen aritu dira hilaibeteetan zehar, baita urteetan zehar ere, konplikazio neurotoxikoak garatu baino lehen (4). Ziklosporinaren neurotoxikotasunaren patogenia ez da erabat identifikatu. Litekeena da kaltzineurinaren inhibizioa tarteko izatea. Ziklosporinarekin tratatutako hiperkolesterolemia, hipoalbuminemia, hipertentsio, hipomagnesemia bezalako hainbat faktore dituzten eta ziklosporinaren metabolismoa inhibitzen duten bestelako farmakoak (esaterako, metilprednisolonaren dosi altuak) hartzen dituzten pazienteek ondore neurotoxikoak garatzeko aurretiko joera dute (1). Sintomak ez dira beti itzulgarriak dosia kenduta edo murriztuta. Gure kasuan, korea ziklosporina takrolimusekin ordeztuta konpondu zen, hori ondo toleratu baitzen. Halere, takrolimusa ere neurotoxikotasunarekin lotu zen ziklosporinaren antzeko eran, nahiz eta ikerlan batean, bihotzeko eta birrikako transplantea zuten pazienteek, gibeledako transplantea zutenekin konparatuta, bazirudien takrolimusaren ondore neurotoxikoekiko sentiberatasun gutxiago zutela (5).

Ordenagailu bidezko tomografiak eta erresonantzia magnetikoak erakutsi dute korrelazio bat dagoela ziklosporinagatiko neurotoxikotasunaren sintoma klinikoan eta garuneko aldaketa morfologikoen artean, esaterako substantzia zuriaren hipodentsitatea, garuneko edema, entzefalopati metabolikoa eta kalte hipoxikoak (2). Gure pazientean, ez zen berretsi neurotoxikotasunagatiko egiturazko lesiorik.

Korearekin lotutako farmakoen artean, zenbaitek aurrez dagoen glangio basalen disfunzio bat eskatzen dute, esaterako ahoko anti-kontzeptiboak; aldiz, beste batzuk unibertalki badirudi koreogenikoak direla eta ez dela aurretiazko alterazio bat behar ganglio horietan (6).

1. Bechstein WO. Neurotoxicity of calcineurin inhibitors: impact and clinical management. *Transpl Int.* 2000;13(5):313-26.
2. Serkova NJ, Christians U, Benet LZ. Biochemical mechanisms of cyclosporine neurotoxicity. *Mol Interv.* 2004 Apr;4(2):97-107.
3. Combarros O, Fábrega E, Polo M, et al. Cyclosporine-induced chorea after Liver Transplantation for Wilson's disease. *Ann Neurol.* 1993 Jan; 33 (1): 108-9

Halere, kasu askotan farmakoek sortutako korearen mekanismo fisiopatologikoa ezezaguna da, ziklosporinarekin gertatzen den bezala.

OMEN (*VigiBase*) eta Europar Batasunaren (*EudraVigilance*) farmakoloziaketako datu-baseetan, ez da aurkitu koreari lotutako ziklosporinaren ondore kaltegarri argirik.

Ondorioz, gure pazientean, sintomen iraupen luzea (18 hilabete, 6 ospitaleratzerekin) eta ziklosporina kentzearen eta sintomak desgertzearen arteko korrelazioak indartu egiten du gure iritzia, hau da, korea farmakoaren toxikotasunak sortu zuela. Gainera, nabarmendu egiten dugu takrolimusaren onura ziklosporinaren ordezeko gisa.

4. Welge-Lüssen UC, Gerhartz HH. Late onset of neurotoxicity with cyclosporin. *Lancet.* 1994 Jan 29;343(8892):293.

5. Eidelman BH, Abu-Elmagd K, Wilson J, Fung JJ, Alessiani M, Jain A, Takaya S, Todo SN, Tzakis A, Van Thiel D, et al. Neurologic complications of FK 506. *Transplant Proc.* 1991 Dec;23(6):3175-8

6. Cardoso F, Seppi K, Mair KJ, Wenning GK, Poewe W. Seminar on choreas. *Lancet Neurol.* 2006;5(7):589-602.

FITXA TEKNIKOAK EGUNERATZEA SEGURTASUN-ARRAZOIAK DIRELA-ETA. PRAC-EN GOMENDIOAK

Hainbat sendagaien fitxa teknikoak eguneratzea eragin duten segurtasun seinaleak, Sendagaien Europako Agentziaren PRAC (*Pharmacovigilance Risk Assessment Committee*) batzordearen gomendioz.

Zerrenda osoa ikusteko, sartu hemen:

http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/document_listing/document_listing_000375.jsp

Erritonavirra – levotiroxina – Levotiroxinaren efikazia-murrizketalevotiroxina	Erritonavirra eta levotiroxina duten produktuen arteko balizko interakzio baten merkaturatze-osteko kasuak jakinarazi dira. Tiroidearen (TSH) hormona estimulatzailea zaindu behar da levotiroxinarekin tratatutako pazienteetan, gutxienez, lehenengo hilabetean erritonavirrekin tratamendua hasi eta/edo amaitu ondoren.
Dulaglutina – Estenosia eta hesteetako buxadura	Maiztasun ezezaguneko hesteetako buxadura ez-mekanikoaren kasu larriak jakinarazi dira.
Metotrexatoa agindu ez-onkologikoetan – Biriketako hemorragia albeolarra	Agindu erreumatologikoetan erabilitako metotrexatoarekin biriketako hemorragia albeolarra jakinarazi da. Gertaera hori, halaber, baskulitisari eta bestelako komorbiditateekin erlazionatu daiteke. Biriketako hemorragia albeolarra dagoela susmatzen denean, proba osagarriak kontuan hartu behar dira diagnostikoa berresteko.
Tofacitinib – Angioedema	Tofacitinibarekin erlazionatutako hipersentikortasun-kasuak jakinarazi dira. Erreakzio alergikoen artean, angioedema eta urtikaria ere izan ziren eta batzuk larriak izan ziren. Erreakzio alergiko edo anafilaktiko larriren bat badu, berehala kendu behar da.
Azitromizina, klaritromizina, eritromizina, erroxitromizina – Pustulosi exantematiko orokortua	Erreakzio alergiko larri arraroak jakinarazi dira, adibidez, pustulosi exantematiko orokortu akutua. Gertatzen bada, sendagaia kendu behar da eta tratamendu sintomatiko bat jarri behar da. Gainera, sintoma alergikoak berriz ager daitezke tratamendu sintomatikoa kentzen denean.
Deslorratadina, loratadina – Pisua areagotzea haurretan	Maiztasun ezezaguna: pisua areagotzea haurretan

RAM ALERTEN ERREGISTROA OSABIDE GLOBALEN

Los enlaces a Bideo hauetan azaltzen da Osabide Globalen sendagaien erreakzio kaltegarriak erregistratzeko eta jakinarazteko prozedura (euskaraz eta gaztelaniaz):

<https://barrualdegaldakao.osakidetza.eus/es/referencia-documental/Documentos%20compartidos/Profesionales/Formacion/TIK-TAK%20Formaci%c3%b3n/FarmacozainketaEUSK.wmv>

<https://barrualdegaldakao.osakidetza.eus/es/referencia-documental/Documentos%20compartidos/Profesionales/Formacion/TIK-TAK%20Formaci%c3%b3n/Farmacovigilanciast.wmv>

Kontsultak egiteko, txartelak eskatzeko edo horiek betetzeko denborarik ez baduzu, telefonoz edo emailaz jar zaitezke harremanetan **FARMAKOZAINKETAKO UNITATEAREKIN**
Telefona: 94 400 7070 • Faxa: 94 400 7103 • Emaila: farmacovigilancia@osakidetza.eus



Osakidetza

BARRUALDE-GALDAKAO ESI
OSI BARRUALDE-GALDAKAO

FARMAKOZAINKETAKO UNITATEA
UNIDAD DE FARMACOVIGILANCIA
Barrio Labeaga, 46-A
☎ 94 400 70 70
48960 GALDAKAO (Bizkaia)

EUSKO JAURLARITZA

OSASUN SAILA
Administrazio eta Finantzaketa
Sanitarioko Sailburuordetza
Farmaziako Zuzendaritza



GOBIERNO VASCO

DEPARTAMENTO DE SALUD
Viceconsejería de Administración y
Financiación Sanitarias
Dirección de Farmacia