

BULETINA

Berrogeita hamabosgarren zenbakia. 2022ko uztaila Euskal Autonomia Erkidegoko Farmakozaintetako Unitatea

AURKIBIDEA

1. MEDIKAMENTUEN KONTRAKO ERREAKZIOAK (MKE) JAKINARAZTEA OSABIDE GLOBALETIK. MKE ALERTEN MODULUA EGUNERATZEA

2. MEDIKAMENTUEI BURUZKO OHARRAK

- PRESIO ARTERIALERAKO MEDIKAMENTUAK AIEE-EKIN BATERA HARTZEAK GILTZURRUN-PORROT AKUTUA ERAGIN DEZAKE
- PPI-AK LUZAROAN ERABILTZEA ETA II MOTAKO DIABETESA GARATZEKO ARRISKUA
- BISFOSFONATOEN BIDEZKO TERAPIARI ONURA ATERATZEKO DENBORA BALIOESTEA
- ERRENINA/ANGIOTENTSINA/ALDOSTERONA SISTEMAREN INHIBITZAILEAK ETA PANKREATITIS AKUTUA
- ABSTINENTZIA-SINDROMEAK ETA ANTIDEPRESIBOAK

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

MEDIKAMENTUEN KONTRAKO ERREAKZIOAK (MKE) JAKINARAZTEA OSABIDE GLOBALETIK. MKE ALERTEN MODULUA EGUNERATZEA

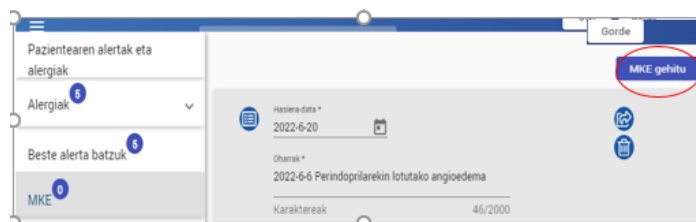
Duela gutxi, MKEak jakinarazteko alerten modulua eguneratu da.

Urratsak gogoratuko ditugu:


1. Lehenik, botoi hau sakatu behar da:

MKE gehitu

2. **Oharrak** atalean, kontrako erreakzioa zein egunetan hasi den erregistratu beharko da (2022/06/06; besterik adierazi ezean, erregistroaren data agertuko litzateke:




2022/06/14), ondorioaren deskribapenarekin batera. Ondoren, sakatu Gorde (goian, eskuinean).

3. MKEa Farmakozainketako Unitateari jakinarazteko,  botoia sakatu behar da.

4. Orduan, 3 taula zabalduko dira: Historia farmakoterapeutikoa (HFT), Beste produktu batzuk eta Erreakzioa.

HFTan, susmagarritzat jotzen den medikamentuaren laukitxoa markatu behar da.

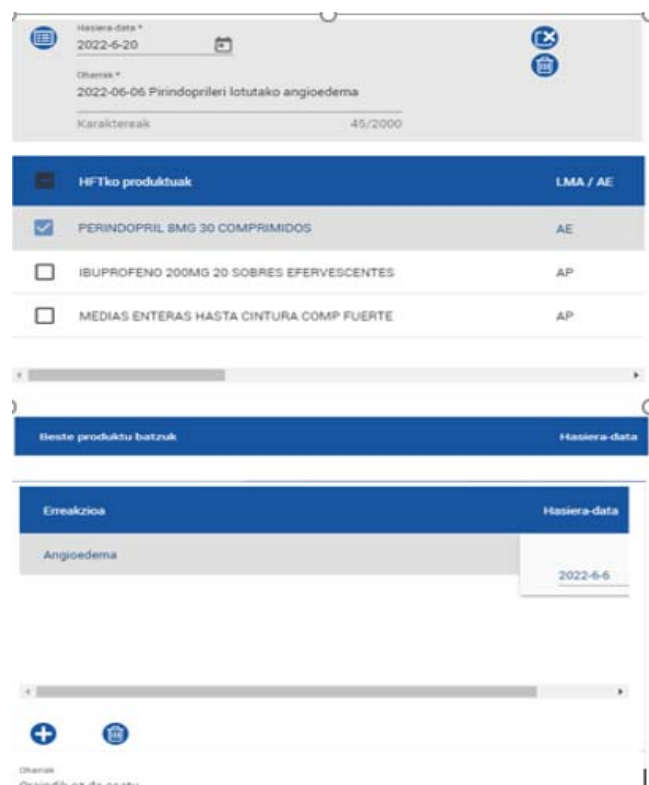
Beste produktu batzuen taulan,  sakatuta, HFTan ez dauden beste medikamentu batzuk adieraz daitezke.

5. Erreakzioaren taulan, ondorioak deskribatu eta hasiera-data idatzi behar da. MKE bat baino gehiago badago, berriro sakatu behar da  botoia.

GARRANTZITSUA: Jakinarazpen-fitxa osorik egoteko, hau adierazi behar da:

- Kontrako erreakzioa eragin duen medikamentu bat HFTan, edo medikamenturen bat idatzi Beste produktu batzuen taulan.
- Kontrako erreakzio bat edo batzuk.

MKE-AREN JAKINARAZPEN AAMAITZEKO, **GORDE BO-TOIA SAKATU BEHAR DA** (goian, eskuinean)



MEDIKAMENTUEI BURUZKO OHARRAK

PRESIO ARTERIALERAKO MEDIKAMENTUAK AIEE-EKIN BATERA HARTZEAK GILTZURRUN-PORROT AKUTUA ERAGIN DEZAKE

Argitalpen berri batek baieztatu duenez (*Leete J, et al. Math Biosci. 2022;347:108809*), diuretiko bat + errenina/angiotentsina sistemaren inhibitzaile (EASI) bat + antiinflamatorio ez esteroideo (AIEE) bat batera hartzeak giltzurrun-hutsegite akutua (GHA) garatzeko arriskua handitu dezake paziente hipertentsiboetan. Fenomeno horri **“triple whammy”** esaten zaio. Diuretikoak eta EASren inhibitzaileak, hala nola angiotentsinaren entzima bihurtzailearen inhibitzaileak (AEBI) edo angiotentsinaren hartzailearen antagonistak (ARA II), askotan batera errezetaten dira hipertentsioa tratatzeko; eta AIEE batzuk, ibuprofenoa kasu, errezetarik gabe eskura daitezke. Horregatik, ohikoa da tratamenduetan hiru farmakoak batera hartzea. Aurretik egindako ikerketa batean (*Lapi F, et al. BMJ. 2013;346:e8525*), ikusi zen konbinazio hirukoitz horrek % 31 handitzen zuela GHA garatzeko arriskua, diuretikoak eta AEBIak bakarrik hartzearekin alderatuta.

Gaur egungo ikerketak, zeinak eredu konputazionalak erabiltzen baititu, konbinazio hirukoitz horren efektuarekin lotutako arrisku-faktoreak ere aztertzen ditu, eta hau iradokitzen du: **ur gutxi edateak, erantzun miogenikoak** (alegia, odol-fluxuari eusteko presio arteriala aldatzen denean arteriek eta arteriolek ematen duten erantzun erreflexua) eta **farmakoekiko sentikortasunak** *triple whammy*arekin lotutako GHA garatzera

eraman ditzakete hipertentsio arteriala duten pazienteak. Tratamendu hirukoitzean, erantzun miogenikoak ohi baino zeregin garrantzitsuagoa betetzen du glomerulu-iragazketaren erritmoa (GIE) erregulatzeko prozesuan. Uste denez, erantzun miogeniko aldatua duten pertsonak bereziki sentikorrak izan daitezke *triple whammy*arekin lotutako GHArekiko. Gainera, medikamentuekiko sentikortasuna handitzea edo ur gutxi edatea faktore hartaratzailak izan daitezke.

Egileen arabera, arrisku-faktore gehigarriak izan ezean, ez da hauteman GHA garatzeko arrisku handia izateko zantzurik, angiotentsinaren entzima bihurtzailearen (AEB) inhibitzaile bat eta AIEE bat konbinatzean. Aldiz, AEBren inhibitzaile bat, diuretiko bat eta AIEE bat konbinatzen direnean, aldi berean eteten dira presio arteriala erregulatzeko mekanismo kritikoak eta glomerulu-iragazketaren erritmoa (GIE). Ereduaren arabera, paziente guztietan, tratamendu hirukoitzak gehiago murrizten du GIEa, tratamendu sinpleek edo bikoitzek baino. Hala ere, paziente guztietan gerru-bolumena eta GIEa ez dira GHA eragiteko bezain beste gutxitzen. Horregatik garatzen du GHA pazienteen frakzio batek bakarrik tratamendu hirukoitzaren ondoren. Beraz, ikertzaileen iritziz, paziente hipertentsiboek tratamendu hirukoitza jasan dezakete, gaizkitze-faktore horiek ez badaude.

Protoi-ponparen inhibitzaileek (PPI) mukosa gastrikoko zelula parietaletan dagoen H⁺/K-ATPasa inhibituz jarduten dute; horrela, zelula gastrikoek sekrezio azidoa jariatzea eragozten da. Gaur egun, aukerako tratamendua dira zenbait afekzioetan, hala nola errefluxu gastroesofagikoan, Barretten hestegorrian edo ultzera peptikoan. Gainera, AIEEen bidezko terapiarekin ere konbinatzen dira, urdail-hesteetako odoljarioak prebenitzeko. PPIak eraginkorrak direnez eta haien generikoak merkaturatu dituztenez, kontsumoa areagotu da, munduan gehien erabiltzen diren hamar farmakoetako bat bihurtzeraino.

PPIek azidotasan gastrikoan eragiten duten murrizketatik abiatuta, eta gizakiekin egindako zenbait azterlanetan ikusienez intsulina-jarioak gora egiten duela hipergastrinemia moderatuarekin, atzera begirako kohorteen behaketako azterketa bat egin zen ebaluatzeko ea PPIek II motako diabetesa garatzeko arriskua murrizten ote zuten. Azterketa horrek erakutsi zuenez, gaixotasun gastrointestinal altua izanda PPIen bidez tratatutako pazienteetan, % 20 txikiagoa zen II motako diabetesa garatzeko arriskua [Lin HC, et al. *Medicine (Baltimore)*. 2016, 95:e4195].

Geroago, defendatu da PPIen erabilerak II motako diabetesa garatzeko arriskua areagotu lezakeela zenbait mekanismoren bidez; hala nola, hesteetako mikrobiotaren nahasmendua, hipomagnesemia, I intsulinarekin antzeko hazkunde-faktorearen murrizketa edo pregnanoaren X hartzailearen aktibazioa.

2021eko urrian, hiru kohorte-azterketa biltzen zituen meta-analisi bat argitaratu zen (244.439 parte-hartzaile guztira). Meta-analisi horrek ez zuen lotura estatistikoki esanguratsurik aurkitu PPIen erabileraren eta II motako diabetesa garatzeko arriskuaren artean; hala ere, egileek aitortu zuten ez zegoela ebidentzia nahikorik, gabezia metodologikoak eta heterogeneotasun-maila altua zirela-eta (Peng CC, et al. *J Clin Endocrinol Metab*. 2021, 106:3354-3366).

Duela gutxi, bi behaketa-azterketa argitaratu dira, eta biek erlazioan dituzte bai PPIen erabilera luzea eta erregularra eta bai administratutako dosia II motako diabetesa garatzeko arrisku handiagoarekin. Lehenengoa Herbehereetan egindako kohorte-azterketa bat da, eta 45 urtetik gorako 10.696 pertsonaren datuak bildu zituen. Subjektuak hiru kohortetan banatu ziren, eta kanpoan utzi ziren azterketa hasi zenean diabetesa zutenak edo PPIen bidezko tratamendua jasotzen ari zirenak. Datuak elkarrizketa per-

sonalen bidez zein datu-baseen bidez lortu ziren, eta tratamenduarekiko atxikidura kontuan hartu zen farmakoarekiko esposizioan. Halaber, magnesio-mailekin eta glukosaren homeostasiarekin lotutako biomarkatzaileak aztertu zituzten, lotura hori justifika zezaketen mekanismoak ikeritzeko. Egileek ondorioztatu zuten diabetesa garatzeko arriskua handitu egiten dela PPIen dosia handitu ahala (HR 1.88, % 95eko KT 1,29-2,75) eta tratamenduaren iraupena luzatu ahala (HZ 1,49, % 95eko KT 1,14-1,95). Doikuntzak egin ostean ere (hauen arabera: gorputz-masaren indizea, hipertentsioa, erretzeko ohitura, alkohol-kontsumoa, jarduera fisikoa eta hezkuntza-maila), arriskua areagotu egin zen (HR 1,69, % 95eko KT 1,36-2,10). Gainera, egileek aurkitu zuten ezen hipomagnesemia eta I motako glukagoiaren antzeko peptidoa lagungarri izan zitezkeela deseregulazio gluzemikorako (Czarniak P, et al. *Br J Clin Pharmacol*. 2022, 88:2718-2726).

Bigarren ikerketa, berriz, Italian egin zen, eta kohorte batean habiaratutako kasuen eta kontrolen azterketa bat da. Ikerketa horretan, PPIekiko esposizioa aztertu zen, iraupena eta tratamenduarekiko atxikidura ardatz hartuta eta osasun-zerbitzu nazionalaren datu-baseetatik biztanleria orokorrari buruz ateratako datuak erabili. 2010 eta 2015 artean PPIen bidezko tratamendua hasi zuten 40 urtetik gorako 777.420 paziente hautatu ziren, eta jarraipena egin zitzairen harik eta diabetesa garatu arte, hil arte, emigratu arte edo 2020/08/31ra arte. Arriskuaren zenbatespena hauen arabera doitu zen: tratamenduaren iraupena, tratamendu konkomitanteak, aurretiko ospitaleratzeak eta PPI mota. Emaizten azterketa geruzatua ere egin zen, adina, sexua eta egoera klinikoa kontuan izanda. Ikerketak ondorioztatu zuenez, PPIak erabiltzeagatik diabetesa garatzeko arriskua bereziki areagotzen da bi urtetik gorako esposizioetan, pertsona gazteen artean (40-65 urte) (OR 1,74, % 95eko KT 1,62-1,86) eta egoera kliniko konplexua duten pazienteen artean (OR 2,47, % 95eko KT, 2,08-2,93). Gainera, aztertutako PPI bakoitzari lotutako arriskua antzekoa izan zen, eta, beraz, iradoki zen klase-efektua izan zitekeela (Ciardullo S, et al. *J Clin Endocrinol Metab*. 2022, dgac231).

Aurkikuntza horiek baieztatuz gero, ondorio garrantzitsuak izan litzake osasun publikoan zein praktika klinikoan, kontuan izanda paziente askok jasotzen dutela PPIen bidezko tratamendua, eta diabetesak eragina duela konplikazio mikro eta makro baskularrekin lotutako gaixotze-tasan eta heriotza-tasan.

BISFOSFONATOEN BIDEZKO TERAPIARI ONURA ATERATZEKO DENBORA BALIOESTEA

Osteoporosia tratatzeko bisfosfonatoak erabiltzen hasteko erabaki klinikoa hartu aurretik, ongi neurtu behar dira tratamenduak epe laburrera dituen kontrako efektuak (esaterako, narritadura gastroesofagikoa edo min muskulu-eskeletiko bizia) eta epe luzeko onurak (alegia, hausturak izateko aukerak murriztea). Berriki, 10 saiakuntza klinikoko meta-analisi bat argitaratu da. Osteoporosi-diagnostikoa duten 23.384 emakume postme-

nopausikoren datuak biltzen zituen (osteoporosi deritzo ornoetako haustura bat edo hezurretan T-Score $\leq 2,50$ balioko dentsitate minerala izateari), eta hau zuen xede: bisfosfonatoen bidezko tratamenduari onura ateratzeko behar den denbora zenbatestea, ornoetakoak ez diren hausturak eta bestelako hausturak prebenitze aldera. Alendronatoa, errisedronatoa eta zoledronatoa izan ziren ikerketan sartutako bisfosfonatoak.

Hau izan zen aldagai nagusia: zenbat denbora behar zen arriskuaren murrizketa absolutuko (AMA) 3 atalasetara (0,002, 0,005 eta 0,010) iristeko, ornoetakoa ez den lehen haustura prebenitze aldera. Bigarren mailako aldagaiak, berriz, hauek: zenbat denbora behar zen arriskua murrizteko 4 atalasetara (0,001, 0,002, 0,005 eta 0,010) iristeko, aldakaren lehen haustura, ornoetako lehen haustura klinikoa eta edozein haustura kliniko prebenitze aldera. Pazienteen adina 63 urtetik 74 urtera bitartekoa zen batez beste, eta 12 hilabetetik 4 urtera arteko jarraipena egin zitzaien.

Egileek ikusi dute bisfosfonatoen bidezko tratamendua 12,4 hilabetez jaso behar dela ornoetakoa ez den haustura bat prebenitzeko, osteoporosia duten 100 emakume (0,010eko AMA). Gainera, osteoporosia duten 200 emakume postmenopausikok (0,005eko AMA) 20,3 hilabetez jaso beharko lukete bisfosfonatoen bidezko terapia aldakaren haustura bat prebenitzeko; 12,1 hilabetez, berriz, ornoetako haustura kliniko bat prebenitzeko, eta 7,7 hilabetez edozein haustura kliniko prebenitzeko. (Deardorff WJ, et al. *JAMA Intern Med.* 2022, 182:33-41).

ERRENINA/ANGIOTENSINA/ALDOSTERONA SISTEMAREN INHIBITZAILEAK ETA PANKREATITIS AKUTUA

Errenina/angiotensina/aldosterona sistemaren inhibitzaileak —bereziki, angiotensinaren entzima bihurtzailearen inhibitzaileak (AEBI) eta II angiotensinaren hartzaileen antagonistak (ARA II)— lehen lerro gisa erabiltzen dira hipertentsio arterialaren tratamenduan.

AEBlak eta ARA-IIak pankreatitis-arriskua handitzearekin lotu izan dira; hala ere, lotura horren ebidentzia mugatuta dago behaketako azterketa gutxi batzuetara —gabezia metodologiko nabarmenak dituzte, gainera— eta kasuen argitalpena. Duela gutxi, populazioaren kohorte-azterketa bat argitaratu da; haren helburua zen ikertzea ea loturarik dagoen AEBlen eta ARA-IIen eta pankreatitis akutua artean, kalzioaren antagonista dihidropiridinikoekin (KAd) alderatuta. Erresuma Batuko CPRD (*Clinical Practice Research Datalink*) datu-basean egin zen azterketa.

AEBlak pankreatitis akutua izateko arrisku handiagoarekin lotu ziren, KAd-ekin alderatuta (64,3 vs 45,2 100.000 pertso-

nako eta urteko, hurrenez hurren; HR 1,45, % 95eko KT 1,15 – 1,83). Arriskua handiagoa izan zen 12-24 hilabete arteko tratamenduetan. Tratamenduan 2 eta 5 urte eman ondoren kaltea eragiteko beharrezko kopurua 2.438 eta 1.019 izan zen, hurrenez hurren. Bestalde, ARA-IIak ez ziren lotu arrisku horrekin, KAd-ekin alderatuta (40,1 vs 47,6 100.000 pertsonako eta urteko, hurrenez hurren; HR 0,88, % 95eko KT 0,60 – 1,31).

Oro har, pankreatitisaren eta AEBlen arteko lotura orekatu egin behar da pankreatitis akutua duten pazienteen hilkortasun txikiarekin eta AEBlak hipertentsioaren tratamenduan dituzten onura kliniko ezagunekin. Azterketa honen arabera, kaltea eragiteko behar den kopurua handia da, eta pankreatitis akutua izateko arriskua, berriz, gutxi areagotzen da. Nolanahi ere, klinikoekin jakin behar dute lotura hori egon daitekeela, prebalentzia handia baita eta farmako horiek denbora luzez hartzen baitira hipertentsioa tratatzeko. (Rouette J, et al. *Drug Saf.* 2022, 45:65-74)

ABSTINENTZIA-SINDROMEAK ETA ANTIDEPRESIBOAK

Azterlan askok defendatu dute abstinentzia-sindromea agertzen dela, sintoma fisiko eta psikiatrikoekin, antidepressiboak hartzeari uzten zaionean edo haien dosia murrizten denean. Berrikuspen sistematiko batek azaldu duenez, sindrome horrek tratatutako pazienteen % 56ri eragingo lioke batez beste, eta % 46k sintoma larriak izango lituzke (Davies J, et al. *Addict Behav.* 2019, 97:111-121).

OMEren farmakozainketako datu-basean (VigiBase®) egindako azterlan batean, erdibizitza laburreko antidepressiboekin tratatutako pazienteetan abstinentzia-sindromea jakinarazteko arriskua alderatu zen erdibizitza luzeko antidepressiboekin tratatutako pazienteenarekin; eta ondorioztatu zen erdibizitza laburreko antidepressiboak hartuta abstinentzia-sindromea jakinarazteko arrisku handiagoa zegoela

(ROR 5,38; % 95eko KT 5,16–5,61). Gainera, arriskua handiagoa zen 18-44 urte bitarteko pazienteetan (ROR 6,88; % 95eko KT 6,17 – 7,62), emakumeetan (ROR 1,38; % 95eko KT 1,33 – 1,43) eta paroxetina, desbenlafaxina, benlafaxina eta duloxetinarekin tratatutako pazienteetan. Bortioxetina eta agomelatina, berriz, abstinentzia-sindromea jakinarazteko arrisku txikiagoarekin lotu ziren.

Erdibizitza laburreko antidepressiboen barruan (≤ 24 ordu), hauek sartu ziren: paroxetina, fluboxamina, duloxetina, benlafaxina, milnaziprana, desbenlafaxina, erreboxetina, miantserina eta agomelatina. Erdibizitza luzeko antidepressiboak (> 24 ordu) hauek izan ziren: zitaloprama, eszitaloprama, sertralina, fluoxetina, mirtazapina eta bortioxetina. (Quilichini JB, et al. *J Affect Disord.* 2022, 297:189-193).

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

Segurtasun-seinaleak aintzat hartuta, medikamentu jakin batzuen fitxa teknikoak eguneratu dira, hala gomendatuta medikamentuen Europako Agentziaren PRACek (Pharmacovigilance Risk Assessment Committee).

Hemen kontsulta daiteke zerrenda osoa:

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

<p>COVID-19aren aurkako RNAm txertoa – Spikevax®) – Estrabasazio kapilarraren sindromea</p>	<p>Estrabasazio kapilarraren sindromearen gaizkiagotze-kasu batzuk jakinarazi dira Spikevax txertoa jarri ondorengo lehen egunetan.</p>
<p>PRACek ez du loturarik aurkitu COVID-19aren aurkako RNAm txertoen (Comirnaty® eta Spikevax®) eta amenorrearen artean</p>	<p>Eskura dauden datu guztiak ebaluatu ditu PRACek, barne hartuta literaturaren berrikuspina eta Comirnaty® eta Spikevax® administratu ondoren EudraVigilanceri jakinarazitako amenorreakasuak, eta ondorioztatu du ez dagoela ebidentzia nahikorik txerto horien eta amenorrearen arteko asoziazio kausala ezartzeko.</p>
<p>COVID-19aren aurkako RNAm txertoek (Comirnaty® eta Spikevax®) eragindako odoljariorik menstrual ugariko kasuak ebaluatzen jarraitzen du PRACek</p>	<p>PRACek segurtasun-seinale hori ebaluatzen jarraitzen du, eta txertoak merkaturatzeko baimena duten titularrei eskatu die odoljariorik menstrual ugariko kasuen berrikuspen metatu eguneratua egiteko. Aipatutako txertoekin lotuta menstruazioen bolumena eta/edo iraupena handitzea dute bereizgarri kasu horiek.</p>
<p>Alemtuzumaba – Bitiligoa</p>	<p>Alemtuzumabarekin lotuta, bitiligoa deskribatu da, ohikoak ez diren kontrako efektuen artean (100 pertsonatik bati eragin diezaioke).</p>

RAM ALERTEN ERREGISTROA OSABIDE GLOBALEN

Osabide Globaren sendagaien ondorio kaltegarriak erregistratu eta jakinarazteko prozeduraren azalpen-bideetarako estekak hauek dira:

[Notificación de sospechas de las reacciones adversas a medicamentos a través de Osabide Global](#)

[Medikamentuek ustez eragindako kontrako erreakzioak Osabide Globalen bidez jakinaraztea](#)

Kontsultak egin edo txartelak eskatu nahi badituzu edo denborarik ez baduzu horiek betetzeko, telefonoz edo posta elektronikoz jakinaraz diezaiokezu **FARMAKOZAINKETAKO UNITATEA**ri.

Telefonoa: 94 400 7070 • Faxa: 94 400 7103

Helbide elektronikoa: farmacovigilancia@osakidetza.eus



Osakidetza

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

BARRUALDE-GALDAKAO ESI
OSI BARRUALDE-GALDAKAO

EUSKO JAURLARITZA



GOBIERNO VASCO

OSASUN SAILA
Administrazio eta Finantzaketa
Sanitarioko Sailburuordetza
Farmaziako Zuzendaritza

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

Argitalpen Batzordea: Jon Iñaki Betolaza, Iñigo Aizpurua, Carmelo Aguirre, Montserrat García, Ramón Saracho, Jesús Fernández de Mendiola, Pilar Manrique.
Buletin honen idazketan partaide izan da Itziar Albizua, Farmakozainketako Unitatea indartzen diharduen farmazialaria.
Lege-gordailua: BI-2154-07