

BULETINA

Berrogeita zortzigarren zenbakia. Abendua, 2019. EAEko Farmakozaintetako Unitatea

AURKIBIDEA

1. BIG DATA ETA FARMAKOZAINKETA

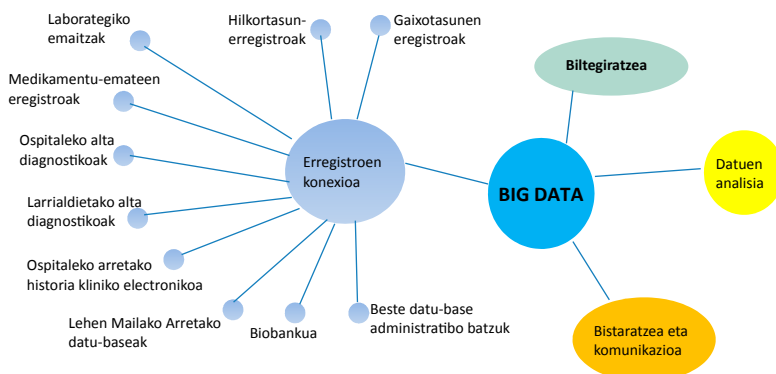
2. SENDAGAIEI BURUZKO OHARRAK

- TRAMODOLA ETA ZOTINA
- BEHEKO GERNU-TRAKTUAREN TOXIKOTASUNA, KETAMINA AISIALDIRAKO HARTZEAGATIK

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

BIG DATA ETA FARMAKOZAINKETA

Interneten *big data* terminoa bilatuz gero, 7.800 milioi emaitza eragiten dira. Zalantzarik gabe, terminoak lortutako arrakasta erakusten du horrek. Osasun-arloarekin lotuta, *big data* terminoak informatizatutako informazio medikoaren bolumen handiari egiten dio erreferentzia, gero eta handiagoa dena gainera. Informazio hori osasun-arloko erregistro elektronikoetan, administrazio datuetan, laguntza eskaeren datuetan, gaixotasunen erregistroetan edota medikamentuen erregistroetan jasota dago (ikus 1. irudia). Datuok, oro har, prozesu administratiboetan eta praktika klinikoan zehar biltzen dituzte osasun-arloko profesionalak, adibidez, pazienteen historia klinikoaren erregistratzen duten medikuak, medikamentuen errezetak edo banaketa aginduak egiten dituzten medikuak edota preskripzioak erregistratzen dituzten farmazialariak.



1. irudia. *Big data* osagaiak, martxan jar daitezkeen ekintzekin batera (Hemendik aldatuta Trifiró G. Drug Saf 2018: 41:143)

Medikamentuen segurtasunaren zaintza ez dago *big data* fenomenotik kanpo, eta, horren erakusle, medikamentuen aurkako erreakzioak izatearen susmopean dauden milioika kasu jasotzen dituzten datu-baseak daude egun, besteak beste, FEDRA, EudraVigilance, Osasunaren Mundu Erakundeko- Vigibase edo FAERS-FDA. Era berean, lehen aipatu ditugun pazienteen arretarako erregistro elektronikoen ere sortu dituzte beste mota bateko datu-baseak, adibidez, Erresuma Batuko CPRD (*Clinical Practice Research Datalink*) edo, maila lokalean, Osakidetzak metatutako informazio andana erabiltzeko baliagarria den OBI (Osakidetzak *Business Intelligence*) erreminta. Azkenik, beste mota bateko datu-baseak ere badira, hala nola herrialde askotan eskuragarri dauden gaixotasunen erregistroak, medikamentuen preskripzioak, hilkortasun erregistroak, eta abar.

Farmakozaintetaren ikuspegitik, medikamentuen aurkako erreakzioen kasuak erregistratzen dituzten EudraVigilance bezalako datu-baseak helburu hirukoitza dute: medikamentuen segurtasunaren gaineko balizko zantzuak ahalik eta azkarren antzematea, medikamentuen segurtasunaren gaineko balizko arazo potentzialen etengabeko monitorizazio eta ebaluazioa, eta agentzia erregulatzaileei laguntza ematea erabakiak hartzeko prozesuan. Ildo horretan, Sendagaien Europako Agentziako Farmakozaintetako Arriskuak Ebaluatzeko Batzordeak (PRAC), behin EudraVigilancen eta bibliografian erregistratuta dauden kasuak aztertuta, vildagliptina medikamentuaren fitxa teknikoan penfigoide builosoaren (1) aurkako erreakzioa sartzeari onartu zuen. Bestalde, jarduera klinikoaren gaineko erregistroak dituzten CPRD moduko datu-baseak farmakozaintetarako ere erabili izan dira besteak beste. CPRDk egindako

azterketa batek, toserinaren aurkako txertoa jaso zuten 20.074 emakume haurdun identifikatu, eta txertoa jaso ez zuten kontrol historikoko emakume haurdunen talde batekoenekin alderatu zituen haien datuak. Azterketak ez zuten ebidentziarik aurkitu txertoak ume-toki barneko heriotza arriskua edo haurdunaldian zehar era naturalean gerta daitezkeen beste gertaera larri batzuk areagotzen dituela esateko (eklanpsia, hemorragia, fetuaren sufrimendua, aurretiko plazenta, haurra pisu gutxiarekin jaiotzea, eta abar) (2). Azkenik, erregistroak jasotzen dituzten datu-baseak ere baliagarriak izan dira farmakozainketan. Adibide bat ematearren, Sendagaien eta Osasun Produktuen Espainiako Agentziak (AEMPS) 2018ko urriaren 9an ezagutarazi zuenez, Sendagaien Europako Agentziako Farmakozainketako Arriskuak Ebaluatzeko Batzordeak (PRAC) –Danimarkako bi datu-basetan jasotako informazioa konbinatzen zuten bi azterketa ebaluatu ostean (minbizi-erregistroa eta preskripzioen erregistroa)– adierazi zuen larruzaleko minbizi ez melanozitikoa izateko arriskua areagotu zezakeela hidroklorotiazida medikamentua luzaroan erabiltzeak (3).

1. https://www.ema.europa.eu/en/documents/prac-recommendation/prac-recommendations-signals-adopted-prac-meeting-28-november-1-december-2016_en.pdf

Hori horrela izanagatik, zuhurtziaz jokatu beharra dago *big data* oinarri duen edozein azterketak emandako farmakozainketako informazioa interpretatzeko orduan. Alde batetik, EudraVigilance motako datu-baseek susmoak jasotzen dituzte; ez zalantzarik gabeko loturen diagnostikoak. Bestetik, informazioaren kalitatea askotarikoa da, eta, horregatik, kontuan izan behar da informazio hori oinarri hartuta egindako desproporzio kuantitatiboko analisiek itsumena eragin dezaketela, datu estatistikoek eragiten duten lasaitasun faltsua dela-eta. Azkenik, aipatu AEMPSek hidroklorotiazidari buruz kaleratutako oharrak nahasmena sortzen diola medikuari, ez baitu argitzen zer egin behar duen preskripzioarekin lotuta.

Ondoriotzat, horrenbestez, esan daiteke *big data* farmakozainketan erabiltzerakoan zentzuzkoena izan daitekeela azterketa edo datu-bakoitza banatuta ez hartzea, baizik eta informazio hori beste iturri batzuekin uztaitea. Iturri horien artean ezin dira falta entsegu klinikoan datu primarioak, ezta ongi dokumentatutako aurkako erreakzio kasuen analisi kualitatiboa ere, iraganean hartutako segurtasun-arloko erabaki erregulatuak askoren oinarria izan dena.

2. Donegan K, King B, Bryan P. Safety of pertussis vaccination in pregnant women in UK: observational study. *BMJ* 2014;349:g4219

3. https://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/seguridad/2018/NI_MUH_FV-13-2018-HCTZ.htm

SENDAGAI EI BURUZKO OHARRAK

TRAMODOLA ETA ZOTINA

Euskal Autonomia Erkidegoko Farmakozainketako Unitatean tramadolarekin lotutako zotin kasu baten berri jaso da.

Kasua

Kasua 39 urteko gizonezko batekin lotuta dago. LM: Aldizkako asma bronkial arina, Symbicort® medikamentuarekin tratatua. Eskuin sorbaldan mina zuela-eta, Zaldiar® medikamentuarekin (tramadola+parazetamola) jaso zuen tratamendua, 2019ko martxoaren 27tik apirilaren 3ra bitartean (konprimatu bat zortzi orduetik behin). Ostean, mina desagertzen ez zenez, tratamendua aldatu zitzaion eta Enanplus® medikamentua (tramadola+dexketoprofenoa) hartzen hasi zen apirilaren 3an (konprimatu bat zortzi orduetik behin). Apirilaren 6ra bitartean hartu zuen. Apirilaren 4an bertan, baina, zotina izaten hasi zen gizonezkoa. Zotina etengabea zen, lehen egunetan lo egiten behintzat uzten zion arren; aurrerago, baina, gauez ere ez zitzaion joaten zotina, eta, azkenean, apirilaren 9an, ospitaleratu egin behar izan zuten gizonezkoa. Horrez gain, elikadurarekin lotutako gorako txikiak ere jasan zituen. Bestelako sintomarik ez zuten izan. Toraxeko ordenagailu bidezko tomografia axiala: normala. Abdomen-pelbiseko ordenagailu bidezko tomografia axiala: gibel koipetsuko aldaketak. Eskuineko mielolipoma suprarenala. Ospitaleratu zegoen bitartean, baklofenoarekin tratamendua jaso zuen gizonezkoak, eta zotina desagertu zen. Medikuek ondorioztatu zuten litekeena zela tramadolak eragin izana zotina.

Iruzkina

Zotina diafragman —eta, kasu askotan, saiheits arteko muskularan— nahigabe gertatzen diren ustekabeko kontrakzioak dira, zeinen eraginez bat-batean ixten baita glotisa. Aireak itxitako glotisa kolpatzen du, eta, horrek, zotinarekin zarata bereizgarria eragiten du. Zotina onbera eta automugatua izaten da. Oro har arrazoi zehatzik gabe hasi eta minutu gutxiko tartean desagertzen da. Epe labur batean zotina izatea ohikoa da osasun oneko norbanakoen artean asko jan, edari alkoholduak edan edo espero gabeko susto bat jaso ostean (1).

Zotinarekin saillapena izaten duen iraupenaren arabera egiten da: eraso akutua (< 48 ordu), zotin iraunkorra (> 2 egun) edo zotin tratamendua (> 1 hilabete) (2). Zotin iraunkorra azpian den prozesu pa-

Medikamentuen kontrako erreakzioa Osabide Global bitartez jakinaraztea gomendatzen da:

- Historia klinikoan jasota geratzen da
- Lan karga gehigarri txikiagoa eragiten du

tologiko edo organiko baten ondorio izan daiteke. Zotin tratamendua, oro har, gaixotasun organiko larri baten adierazle da, eta, tratamendurik jaso ezean, eragozpen larriak, depresioa, ezgaitasuna eta heriotza ere eragin dezake (1). Zotinarekin arku erreflexua hiru osagai osatzen dute: a) nerbio freniko, pneumogastriko eta sinpatikoa biltzen dituen adar eferentea; b) zotinarekin unitate zentrala, arnas zentroa, nerbio frenikoko nukleoak, formazio erretikulatua eta hipotalamoa biltzen dituen adar; c) diafragmaren eta saiheits arteko muskuluetara zuntz motorrak garraiatzen dituen adar eferentea.

Zotina idiopatikoa, organikoa, psikogenoa edo farmakoek sortutakoa izan daiteke. Zotinarekin modu ohikoenean inplikaturako farmakoak honakoak dira: bentzodiazepinak, kortikoideak, opioideak, sulfonamidak, zisplatinak eta agonista dopaminergikoak.

Tramadola ekintza zentralako analgesiko opioidea da, min moderatu eta biziak tratatzeko erabiltzen dena, adibidez, kirurgiekin, traumatismoekin edo tumoreekin eragindakoak.

Tramadolarekin eta zotinarekin arteko lotura arraroa da. Horren erakusle, tramadolaren fitxa teknikoan ez da zotina sartzen kontrako erreakzioen artean. PubMed sisteman *tramadol and hiccups* terminoak erabilita bilaketa eginda, bi argitalpen soilik aurkitu dira (3). Lehengoan, bi kasu aztertzen dira, zeinetan tramadola hartu eta 1-2 ordura zotina agertu baitzen; bi kasuetan, zotina desagertu egin zen tramadola baklofenoarekin ordeztu ostean. Bigarren argitalpena azterketa multizentrikoa da, itsu bikoitzekoa, eta tramadol IV.ak morfina IV.ekin alderatuta ebakuntza ondorengo minari aurre egiteko duen eraginkortasun analgesikoa alderatzen du. Bi tratamenduetan kontrako erreakzio gastrointestinalen eragin altua egiaztatzen zen, nagusiki goragaleak, ahoko lehortasuna, dispepsia eta zotina (4).

Bestalde, zotinarekin eta opioideekin arteko lotura deskribatzen duten zenbait artikulua daude (5, 6). Morfina intratekale erabiltzearekin

lotutako zotina iraunkorreko bi kasu deskribatzen dira. Bi kasuetan, morfina tratamendua hasi eta 12 ordura desagertu zen zotina, zehazki morfina hidromorfonarekin ordezkatu ostean (7, 8).

Tramadolak zotina zergatik sor lezakeen azaltzen duen mekanismoa ez da ezagutzen. Deskribatu da neurotransmisore zentralak (serotonina, dopamina, GABA) eta periferikoak (epinefrina, norepinefrina, azetilkolina eta histamina) erregulatzen dutela zotinarekin arku erreflexua (1). Tramadola bi enantiomeroen nahasketa errazemikoa da. Cis-enantiomeroak μ hartzaila opioidearekin bat egin eta serotonina berriro hartzea inhibitzen du. Baliteke inhibizio horrek zotinarekin arku erreflexua estimulatzea, eta μ hartzaila opioidearen estimulazioak, berriz, GABA askapena murriztea; hori dela eta, dopamina gehiago askatuko litzateke. Tramadolaren trans-enantiomeroak norepinefrina berriz hartzea inhibitzen eta α_2 hartzailak estimulatzen

ditu. Hori dela eta, norepinefrina igoerak zotinarekin arku erreflexuko osagai zentrala estimulatu eta muskulu eskeletikoaren kontrakzioak eragin litzake, tartean, diafragmarenak (3).

EudraVigilancen 46 kasu daude jasota; 38 kasutan tramadola hartu zuen pazienteak, sei kasutan tramadola+parazetamola eta hiru kasutan tramadola+dexketoprofenoan (kasu batean pazienteak tramadola+parazetamola eta tramadola+dexketoprofenoa hartu zituen).

Kasuen ezaugarriak 1. taulak deskribatu dira. 34 kasutan (% 74) pazienteak gizonak ziren. 16 kasutan (% 34,8) zotina larritzat jo zen. Zotina agertu bitarteko batez besteko latentzia 1,7 eta 17 artekoa izan zen. Tramadola bakarrik hartu zutenen taldean, hau da, beste-lako inolako asoziaziorik gabe, pazienteen % 52,6 osatu egin ziren.

1. taula. EudraVigilance sisteman jasotako tramadolarekin lotutako kasuen ezaugarri orokorrak.

| Farmakoa | Kasuak (Kop.) | Sexua (G/E) | Batez besteko adina (urteak) \pm DE | Batez besteko latentzia (egunak) \pm DE | Amaiera | Larria (Kop.) |
|----------------------------|---------------|-------------|---------------------------------------|---|---|---------------|
| Tramadola | 40 | 28G, 12E | 50,4 \pm 18,1 | 2,4 \pm 4,5 | % 50,0 osatu egin ziren (20/40) % 22,5 ez ziren osatu (9/40) Kasuen % 27,5an ez da izandako bilakaera ezagutzen (11/40) | 13 |
| Tramadola + parazetamola | 7* | 5G, 2E | 46,2 \pm 19,9 | 3,0 \pm 3,4 | % 71,4 osatu egin ziren (5/7) % 14,3 ez ziren osatu (1/7) Kasuen % 14,3an ez da izandako bilakaera ezagutzen (1/7) | 3 |
| Tramadola +dexketoprofenoa | 3* | 3E | 34,3 \pm 6,4 | 1,7 \pm 0,7 | % 66,7 osatu egin ziren (2/3) Kasuen % 33,3an ez da izandako bilakaera ezagutzen (1/3) | 1 |

* kasu batean tramadola+parazetamola eta tramadola+dexketoprofenoa hartu zuen pazienteak

Bestalde, FEDRA, WHO, EudraVigilance farmakozainketako datu-baseen desproporzionaltasun analisiak [reporting odds ratio (ROR)], tramadola hartzearen eta zotinarekin arteko loturaren zantzu bat azaleratzen du, izan ere, zotina agertu izana gehiagotan jakinarazten da tramadola hartu dutenen artean gainontzeko farmakoak hartu dituztenen artean baino (2. taula).

2. taula. FEDRA, WHO-Vigibase, EudraVigilance datu-baseen desproporzionaltasun analisiak [reporting odds ratio (ROR)], tramadola hartzearen eta zotinarekin inguruan.

| Datu basea | Farmakoa | Kasu kopurua | ROR (% 95 CI) |
|----------------|-------------------------------|--------------|--------------------|
| FEDRA | Tramadola (asoziazioak barne) | 9 | 2,36 (1,21-4,60) |
| | Tramadola + parazetamola | 6 | - |
| | Tramadola + dexketoprofenoa | 1 | - |
| WHO-Vigibase | Tramadola | 93 | 1,1 (0,9-1,4) |
| | Tramadola + parazetamola | 91 | 3,1 (2,6-3,9) |
| | Tramadola + dexketoprofenoa | 3 | 5,8 (1,9-18,1) |
| EudraVigilance | Tramadola | 40 | 3,82 (2,70-5,22) |
| | Tramadola + parazetamola | 7 | 2,67 (1,27-5,62) |
| | Tramadola + dexketoprofenoa | 3 | 13,95 (4,48-43,42) |

Horrenbestez, tramadola hartzeagatik zotina izatea medikamentuen aurkako erreakzio arraroa bada ere, osasun-arloko profesionalak jakin beharra dute balizko lotura hori gerta daitekeela. Tramadola duten espezialitate farmazeutikoen fitxa teknikoetan sartu beharko litzateke zotina. 2015ean, Lareb Herbeheretako Farmakozainketako Zentroak tramadola hartzearen ondorioz zotina izateko arriskua aztertu zuen eta ondorio berera heldu zen.

1. Nausheen F, Mohsin H, Lakhani SE. Neurotransmitters in hiccups. Springerplus. 2016 Aug 17;5(1):1357.
 2. Steger M, Schneemann M, Fox M. Systemic review: the pathogenesis and pharmacological treatment of hiccups. Aliment Pharmacol Ther. 2015;42(9):1037-50.
 3. Panchal R, Bhutt V, Anovadiya A, Purohit B, Dekhaiya F, Goswami N. Tramadol-Induced Hiccups: A Report of Two Cases. Drug Saf Case Rep. 2018;5(1):3
 4. Vickers MD, Paravicini D. Comparison of tramadol with morphine for post-operative pain following abdominal surgery. Eur J Anaesthesiol. 1995;12(3):265-71.

5. Wilcox SK. Persistent hiccups after slow-release morphine Palliat Med. 2005;19(7):568-9.
 6. Lauterbach EC. Hiccup and apparent myoclonus after hydrocodone: review of the opiate-related hiccup and myoclonus literature. Clin Neuropharmacol. 1999 Mar-Apr;22(2):87-92. Review.
 7. Loomba V, Gupta M, Kim D. Persistent hiccups with continuous intrathecal morphine infusion. Clin J Pain. 2012;28(2):172-4
 8. Ruan X, Couch JP, Shah R, Wang F, Liu HN. Persistent hiccup associated with intrathecal morphine infusion pump therapy. Am J Phys Med Rehabil. 2007;86(12):1019-22.

BEHEKO GERNU-TRAKTUAREN TOXIKOTASUNA KETAMINA AISIALDIRAKO HARTZEAGATIK

Euskal Autonomia Erkidegoko Farmakozainketako Unitatean ketamina aisialdirako hartzeagatik beheko gernu-traktuan toxikotasun sintomak izan dituzten bost pertsonaren berri izan du. Pazienteen ezaugarriak 1. taulan deskribatu dira.

1. taula. Kasuen ezaugarriak

| Kasu kopurua | Adina (urteak) | Sexua | Beste droga batzuen kontsumoa | Ketamina kontsumoa (urteak) | Ketamina dosiak | Aurkako erreakzioa |
|--------------|----------------|-------|-------------------------------|-----------------------------|-----------------|--|
| 16/24304 | 32 | G* | BAI | 17 | 1-2 g/egun | polakiuria, disuria, betetze sentrazioa, mina, hematuria |
| 16/24305 | 42 | G | BAI | 7 | 6 g/egun | polakiuria, nokturia, hematuria, disuria |
| 16/24326 | 34 | G | BAI | 1 | Ez da ezagutzen | Gernu-larritasuna, uretrako mina, disuria |
| 16/24327 | 34 | G | BAI | 6 | 2,5 g/egun | Gernu-larritasuna, gernu-egitea osoa ez izatearen sentrazioa, gernu-fluxua txikitzea |
| 16/24333 | 25 | G | BAI | 13 | 3-4 g/egun | Gernu-larritasuna, polakiuria |

*G: Gizona

Iruzkina

Ketamina 60ko hamarkadaren hasieran sintetizatutako fentziklinaren deribatua da, anestesia eragitea eta mantentzea helburu duena. Sedazioa, amnesia eta analgesia nabarmena eragiten ditu, eta eragin minimoak ditu kardiobaskularri eta biriketari. Klinikoki ematen denean, oro har bena barnean edo muskulu barnean ematen da (1).

Ketamina 90eko hamarkadan hasi zen aisialdirako hartzen, batik bat dituen disoziaziozko ondorioengatik: haluzinazioak, sinestesia, despertsonalizazioa-deserrealizazioa eta gorputz pertzepzioen alterazioak eragiten ditu (1). Azken urteotan, gainera, aisialdirekin lotutako erabilera areagotzen joan da. Izan ere, ketaminaren efektua laburra dela eta pentsatzen da ez dela beste droga batzuk — adibidez, kokaina — bezain kaltegarria eta ez duela halako mendekotasunik eragiten. Gainera nahiko merkea da eta eskuratzeko erraza. Erresuma Batuan, 16 eta 24 urte arteko gazteen artean, erabilera 2008-2009ko % 1,9tik 2018-2019ko % 2,9ra igo zen. Bereziki nabarmentzekoa izan zen 2016-2017tik 2017-18ra bitartean emandako igoera, % 1,3 izatetik % 3,1 izatera igaro baitzen (2). Euskal Autonomia Erkidegoan eskuragarri dauden azken datuak 2017ko adikzioen gaineko inkestakoak dira.

Bertan, kontsumoaren prebalentzia % 0,1 eta % 0,3 artean kokatzen da (3).

Ketaminaren ondorio toxiko genitourinarioak 2007an deskribatu ziren lehen aldiz, Ontario (4) eta Hong Kongen (5) emandako bi kasu sailen argitalpenarekin lotuta. Ketamina luzaroan eta ugari hartutako gazte helduak ziren, eta beheko gernu-traktuan zenbait sintoma agertzen zituzten; besteak beste, disuria, gernu-larritasuna, polakiuria eta hematuria, guztiak ere ketaminaren ondoriozko zistitisaren ezaugarri tipikoak (4). Toxikotasuna kontsumoaren maiztasunarekin eta denborarekin lotuta dago. Azterketa baten arabera, bi urte baino gehiagoz edo astean hiru aldiz baino gehiagotan ketamina kontsumitutakoek zituzten sintomak beheko gernu-traktuan (6). Sintomak ketamina hartu eta egun gutxira azal daitezkeen arren, sintomen larritasuna 12 hilabetera azalderatu ohi da, eta ketamina hartzen utzi eta urtebetera bitarte mantendu daitezke gainera. Ketamina dosiari dagokionez, azterketa batek azalderatu zuen eguneko 2,6 graduko batez besteko dosia hartuz gero, beheko gernu-traktuko sintomen agerpena esanguratsua zela (7); aldiz, beste azterketa baten arabera, eguneko 2,2 graduko batez besteko dosia hartuz gero, ez zen gauza bera gertatzen (8). Oro har, baina, kontuan izan behar da zaila dela ketamina dosia zehaztasunez definitzea, kontsumitzaileek

Medikamentuen kontrako erreakzioa Osabide Global bitartez jakinaraztea gomendatzen da:

- Historia klinikoan jasota geratzen da
- Lan karga gehigarri txikiagoa eragiten du

ez baitute kopuru finko bat hartu ohi. Gainera, kontsumo maiztasuna bera ere aldatu egin ohi da.

Gernu-traktuaren lesioaren mekanismoa ez dago argi. Mekanismo ezberdinak aipatu izan dira (9): (i) Litekeena da gernuan ketaminaren eta norketamina eta hidroxinorketamina ketaminaren metabolitoen kontzentrazio altua izateak ondorio toxiko zuzenak eragitea beheko gernu-traktuaren mukosan, eta, ondorioz, gernu-maskuriaren narradura esanguratsua eta zistitisa sortzea kontaktu luze baten ostean. Ketamina dosi altuetan hartzen duten kontsumitzaile kroniko batzuetan azaltzen den giltzurruneko nekrosi papilarra, papilako zelula interstizialetan jasandako ondorio toxiko itzulezinek eragindakoa izan liteke; horrek fibrosi interstiziala, egiturazko kalteak eta giltzurrun-gutxiegitasun kronikoa eragin litzake. (ii) Baliteke ketaminaren metabolitoek kalte egitea gernu-maskuriaren mikrobaskulaturan, eta horrek iskemia eta fibrosia eragitea. (iii) Urotelioaren eta maskuriaren submukosaren erreakzio autoimmunea. (iv) Bakteriuria. Ketaminak eragindako zistitis kasu gehienetan pazienteek urokultibo negatiboak badituzte ere, orain dela gutxi argitaratutako azterketa batek jasotzen duenez, pazienteen % 30ek gernu-traktuko infekzioa zuten; hain zuzen ere, *Escherichia coli* eta *Enterococcus faecalis* ziren maizen identifikatutako bakterioak (10).

Tratamenduari dagokionez, hasierako faseetan ketamina hartzeari uztea da tratamendu eraginkor bakarra. Erabilitako tratamenduek antikolinergikoak (solifenazina eta tolterodina, adibidez), antiinflamatorio ez-esteroideak eta esteroideak preskribatzen dituzte. Azido hialuronikoko instilazioak ere erabiltzen dira, sintomak hobetzen dituztelako, batez ere gernu-maskuriko mina arindu eta pixa egiteko maiztasuna eta hematuria orekatzen baitituzte. Azido hialuronikoak konplexu immuneen atxikidura inhibituz dezake, ehun konektiboaren orbaintzea hobetu dezake, eta kalteetako urotelioko glikosaminoglikanoen geruza berreraiki eta pazienteengan duen oztopo funtzioa hobetu dezake. Beste tratamendu batek A serotipoko toxina botulinikoa maskuriaren barnean ematea aurreikusten du; horrek pixa egiteko maiztasuna, nokturia eta maskuriaren gaitasuna hobetu

ditzake, baita mina apaldu ere. Alabaina, prozedura nahikoa inbaditzailea denez, azido hialuroniko bidezko tratamenduak huts egin ostean soilik erabiltzen da. Ebakuntza kirurgikoa (zistektomia, berreirakuntzako kirurgia handia) soilik fase aurreratueta dauden pazienteen kasuan egitea gomendatzen da, hau da, maskuriaren hormako fibrosia, kontraktura, hidronefrosia eta balizko giltzurrun-gutxiegitasuna ematen denean (11).

1. Sassano-Higgins S, Baron D, Juarez G, Esmaili N, Gold M. A review of ketamine abuse and diversion. *Depress Anxiety*. 2016;33:718-27
2. UK Home Office, Gov.UK. Drugs Misuse: Findings from the 2018/19 Crime Survey for England and Wales https://assets.publishing.service.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/832533/drug-misuse-2019-hosb2119.pdf
3. Adikzioei buruzko EAEko 2017ko Inkesta https://www.euskadi.eus/contenidos/informacion/adicciones_euskadi_drogas/eu_def/adjuntos/Encuesta-Adicciones-2017-Avance-Resultados_EUSK.pdf
4. Shahani R, Streutker C, Dickson B, Stewart RJ. Ketamine-associated ulcerative cystitis: a new clinical entity. *Urology*. 2007;69(5):810-2.
5. Chu PS, Kwok SC, Lam KM, Chu TY, Chan SW, Man CW, Ma WK, Chui KL, Yiu MK, Chan YC, Tse ML, Lau FL. 'Street ketamine'-associated bladder dysfunction: a report of ten cases. *Hong Kong Med J*. 2007;13(4):311-3.
6. Mak SK, Chan MT, Bower WF, Yip SK, Hou SS, Wu BB, Man CY. Lower urinary tract changes in young adults using ketamine. *J Urol*. 2011;186(2):610-4.

Ketamina kontsumoari buruzko EAEko datuak baxuak direla pentasa daitekeen arren, ondorio gisa nabarmendu beharra dago, kalte itzulezinak saihesteko, fase goiztiarretan identifikatu behar dituztela osasun-arloko profesionalak ketamina aisialdirako erabiltzearekin lotutako beheko gerneru-traktuaren sintomak.

7. Tam YH, Ng CF, Pang KK, Yee CH, Chu WC, Leung VY, Wong GL, Wong VW, Chan HL, Lai PB. One-stop clinic for ketamine-associated uropathy: report on service delivery model, patients' characteristics and non-invasive investigations at baseline by a cross-sectional study in a prospective cohort of 318 teenagers and young adults. *BJU Int*. 2014;114(5):754-60
8. Chen IC, Lee MH, Chen WC, Hu TC, Lin HY. Risk Factors of Lower Urinary Tract Syndrome among Ketamine Users. *Low Urin Tract Symptoms*. 2018;10(3):281-286.
9. Wei YB, Yang JR, Yin Z, Guo Q, Liang BL, Zhou KQ. Genitourinary toxicity of ketamine. *Hong Kong Med J*. 2013;19(4):341-8.
10. Liu W, Wu W, Wei Y, Wu J, Li T, Zhu Q, Ye L, Hong F, Gao Y, Yang J. Epidemiologic characteristics and risk factors in patients with ketamine-associated lower urinary tract symptoms accompanied by urinary tract infection: A cross-sectional study. *Medicine (Baltimore)*. 2019;98(23):e15943
11. Ou YL, Liu CY, Cha TL, Wu ST, Tsao CW. Complete reversal of the clinical symptoms and image morphology of ketamine cystitis after intravesical hyaluronic acid instillation: A case report. *Medicine (Baltimore)*. 2018;97(28):e11500.

FITXA TEKNIKOAK EGUNERATZEA SEGURITASUN-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

| | |
|---|---|
| Ibrutinib – Iktus iskemiko | Jakinarazi da istripu zerebrobaskular, istripu iskemiko iragankor eta iktus iskemiko kasuak izan direla, ibrutinib medikamentua erabili izanagatik, bai fibrilazio aurikularra edo hipertentsio arterial konkomitantea zuten pazienteen artean baita ez zutenen artean ere, eta horietako batzuek heriotza ere eragin dute. Ibrutinib medikamentuarekin tratamendua hasi eta nerbio-sistema zentralerako baskulopatia iskemikoak agertu bitarteko epea zenbait hilabetekoa izan zen kasurik gehienetan (hilabete bat baino gehiago kasuen % 78an eta sei hilabete baino gehiago kasuen % 44an). Horrek, noski, pazienteak periodikoki zaintzeko beharra eragiten du. |
| Ibuprofenoa – Pustulosi exantemiko orokor akutua | Ez dago maiztasunari buruzko informaziorik. |
| Mesalazina – Giltzurruneko litiasia | Mesalazina erabiltzearekin lotutako giltzurruneko litiasia kasuak jakinarazi dira; tartean, % 100ean mesalazina duten kalkulak ere agertu dira. Tratamendua jasotzen den bitartean likido aski hartzea gomendatzen da. |
| Sistematikoki emateko hazkunde-faktore endotelial baskularren inhibitzaileak¹ – Disekzioak eta aneurisma arterialak ¹ Aflibercepta; axitiniba; bevacizumaba; cabozantiniba; lenvatiniba; nintedaniba; pazopaniba; ponatiniba; ramucirumaba; regorafeniba; sorafeniba; sunitiniba; tivozaniba; vandetaniba | Hazkunde-faktore endotelial baskularren inhibitzaileak hipertentsio arteriala duten zein ez duten pazienteekin erabiltzeak aneurismak edo/eta disekzioa arterialak eragin ditzake. Medikamentuak eman aurretik, arrisku hori oso kontuan izan behar da, arrisku-faktoreak —esaterako, hipertentsio arteriala edo aneurisma aurrekariak— dituzten pazienteen kasuan. |
| Rivaroxabana - GALILEO azterketa garaia baino lehenago eman da amaitutzat balbula-protesi bat kateter bidezko balbuloplastia aortiko baten bidez jaso duten pazienteen kasuan | Tronboprofilaxi kasuetan ez da rivaroxabana erabili behar, baldin eta pazienteari denbora gutxi dela aldatu bazaio balbula aortikoa transkateter bidez. |
| Topiramatoa – Ubeitisa | Ez dago maiztasunari buruzko informaziorik. |

MAE ALERTEN ERREGISTROA OSABIDE GLOBALEN

Bideo hauetan azaltzen da zer prozedura bete behar den Osabide Globalen medikamentuen aurkako erreakzioak erregistratzeko eta jakinarazteko (euskaraz eta gaztelaniaz):

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

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

Kontsultak egiteko, eskatu txartelak, eta, horiek betetzeko denborarik ez baduzu, telefonoz edo posta elektronikoz jar zaitezke harremanetan **FARMAKOZAINKETAKO UNITATEAREKIN**
Telefonoa: 94 400 7070 (Osakidetza 85 7070) • Faxa: 94 400 7103
Helbide elektronikoa: 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



GOBIERNO VASCO

OSASUN SAILA
Administrazio eta Finantzaketa
Sanitarioko Sailburuordetza
Farmaziako Zuzendaritza

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

Batzorde editoriala: Jon Iñaki Betolaza, Iñigo Aizpurua, Carmelo Aguirre, Montserrat Garcia, Ramón Saracho, Jesús Fernández de Mendiola, Pilar Manrique.
Lege-gordailua: BI-2154-07

Farmakozainketako Espainiar Sistema