

BULETINA

Berrogeita hirugarren zenbakia. 2017ko apirila. EAEko Farmakozaintetako Unitatea

AURKIBIDEA

1. RAM ALERTEN ERREGISTROA OSABIDE GLOBALEN

2. SENDAGAIEI BURUZKO OHARRAK

- B TALDEKO MENINGOKOKOAREN KONTRAKO TXERTOIA (BEXSERO®) ETA KAWASAKIREN GAIXOTASUNA
- TENOFOVIRRA ETA HAUSTURAK

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

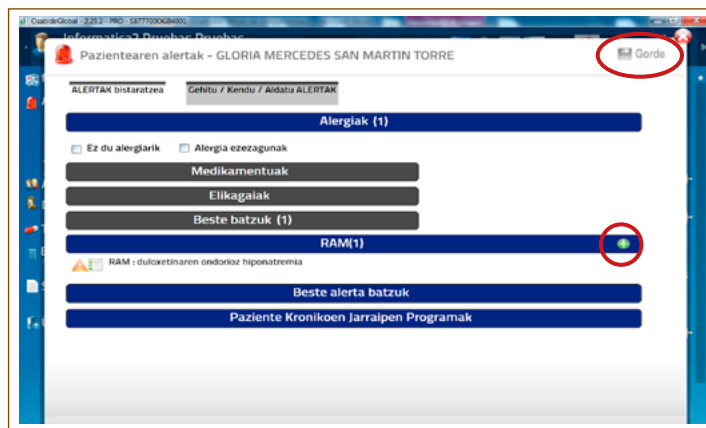
RAM ALERTEN ERREGISTROA OSABIDE GLOBALEN

Barrualde-Galdakao ESlaren etengabeko prestakuntzaren laguntzarekin, bideo labur bat egin dugu medikamentuekiko kontrako erreakzioak Osabide Globalen erregistratu eta jakinarazteko modua azaltzeko.

Hona hemen bideoen estekak (euskaraz eta gaztelaniaz):

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

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



SENDAGAIEI BURUZKO OHARRAK

B TALDEKO MENINGOKOKOAREN KONTRAKO TXERTOIA (BEXSERO®) ETA KAWASAKIREN GAIXOTASUNA

Euskal Autonomia Erkidegoko Farmakozaintetako Unitateak jakin duenez, Kawasakiren gaixotasunaren bi kasu gertatu dira, seguruenik B meningokokoa kontrako txertoarekin lotuta.

Lehen kasua 3 urte eta 6 hilabeteko neska bat da. 2016/08/04an Bexsero®-ren lehen dosia eman zioten. 2016/08/05ean sukarra (>39°C), exantema eskarlatiniformea eta odinofagia zituen. Estreptokokoari antzemateko test azkar bat egin zitzaion, eta emaitza zalantzarikoa izan zen; eskarlatina izan zezakeelakoan, amoxicilina bidezko tratamendua eman zitzaion. Sukar altuak (41°C artekoa) bere horretan iraun zuen, exantema handitu zen, prurito arina eta konjuntibiko hiperemia bilateral agertu ziren. Hori dela eta,

ospitaleratzea erabaki zen. Kawasakiren gaixotasunaren diagnostikoa egin zen eta tratamendua abiarazi zen azido azetilsalizilikoarekin eta immunoglobulinekin. Ikerketa kardiologiko bat egin zen, eta ez zen patologiarik aurkitu. Ospitaleratzean neurtutako datuak: ALT/GPT 149 U/L, fosfatasa alkalinoa 694 U/L. Eboluzio ona izan zuen eta alta eman zitzaion ospitaleratu eta 6 egunera. Diagnostikoa: Kawasakiren gaixotasuna eta hipertransaminasemia.

Bigarren kasua 18 hilabeteko neska bat da. 2016/11/07an Bexsero®-ren bigarren dosia jaso zuen (Lehen dosia 2016/05/31n). 2017/01/09an ospitaleratu zen, 40°C arteko sukarrarekin eta 5 eguneko eboluzioa zuen exantema orokortuarekin. Hasierako diagnos-

Mesedez, **medikamentu berri** hauekiko kontrako erreakzioen susmorik baduzue, jakinaraziezazkiguzue kasu **guztiak**:

Aklidinioa (▼ Eklira Genuair®, ▼ Bretaris Genuair®,
▼ Duaklir Genuair®, ▼ Brimica Genuair®)
Alogliptina (▼ Vipidia®, ▼ Vipdomet®, ▼ Incresync®)
Dapagliflozina (▼ Ebymect®, ▼ Edistride®, ▼ Forxiga®,
▼ Xigduo®)

Edoxaban (▼ Lixiana®)
Empagliflozina/Metformina (▼ Synjardy®)
Idarucizumab (▼ Praxbind®)
Nivolumab (▼ Opdivo®)
Vilanterol (▼ Rellvar Ellipta®, ▼ Anoro®)

tikoa eskarlatina izan zen, eta amoxicilina bidezko tratamendua eman zitzaion. Hala ere, sintomatologiak ez zuen hobera egin (estreptotestaren eta faringeko frotsaren testaren emaitza negatiboa). VRS eta gripearen test azkarrak egin zitzaizkion, emaitza negatiboekin, aurkikuntzarik gabeko toraxeko erradiografia, eta analitika, emaitza hauekin: PCE 32 mg/dl, PCT 10,06 ng/dl, GOT 32 U/L, GPT 445 U/L, Hb 11,4 g/dl, Hto %33,3, leukozitoak 5380/mm³, plaketak 246.000/mm³. Ospitaleratzean, Kawasakiren gaixotasunaren irizpideak betetzen dituenez, immunoglobulinak eta azido azetilsalizilikoak eman zitzaizkion. Haur-kardiologiako unitateak baloratu zuen: ez zen aneurisma koronariorik aurkitu, eta gutxiegitasun arina antzeman zen bi balbula aurikulobentrikularretan, normalizazio altuarekin. Alta jaso zuen 2017/01/16an. Diagnostikoa: Kawasakiren gaixotasuna.

Azalpena

Bexsero® txerto bat da, 2 hilabetetik gorako haurrei ematekoa, B serotaldeko *Neisseria meningitidis* bakterioak eragindako gaixotasun meningokozikoaren kontrako. Bexsero® da Europar Batasunean B serotaldeko *Neisseria meningitidis* bakterioaren kontra erabiltzeko baimendutako lehen txertoa eta bakarra.

Txertoa ez da herrialde bakar batean ere erabili modu sistematikoa, Erresuma Batuan izan ezik. Han, haurren immunizazio-programan sartu zuten 2015eko irailean. Erresuma Batuko osasun-agintariak 2015eko maiatzaren 1etik aurrera jaiotako haur guztiei txertoa ematea gomendatu zuten, hiru dosi emanez: 2. eta 4. hilabeteetan lehen biak, eta oroitzapen-dosi bat 12-13 hilabeteetan (1). Duela gutxi, programaren lehen 10 hilabeteetako emaitzak argitaratu dira. Estaldura %95ekoa izan da lehen dosirako, eta %88koa lehen bi dosietarako. Txertoak %82,9ko eraginkortasuna izan du B meningokokoaren edozein anduiaren aurrean, eta %94koa txertoaren xede diren B meningokokoaren anduiaren aurrean, lehen bi dosiak jaso zituzten bularreko haurren kasuan (2). B meningokokoak eragindako gaixotasun meningokozikoaren kasuak %50 jaitsi ziren txertoaren xede zen populazioan, txertaketaren aurreko 4 urteekin alderatuz gero. Azterlan horrek ebaluatu du lehen aldiz txerto horren eraginkortasuna eta inpaktua. Alabaina, beharrezkoa da epe luze-ragoko jarraipena egitea emaitza horiek berresteko, eta zehaztea zenbat luzatzen den immunitatea 12 hilabeteetako oroitzapen-dosiaren ondoren.

Lehenago, immunogenizitate-azterketen bidez bakarrik ebaluatu zen eraginkortasun klinikoa. Horretarako, gizakiak sortutako antigorputz bakteriziden erantzuna aztertzen zen txertoaren antigeno bakoitzaren aurrean, eta erakutsi zen txertoa immunogenikoa dela bularreko haurren, haurren, nerabeen eta helduen txertoan adierazitako B meningokokoaren anduiaren aurrean (3). Alabaina, 2013an Estatu Batuetako bi unibertsitatetan B serotaldeko gaixotasun meningokozikoaren agerraldi batean txertoan erabili zenean, ikusi zen bi dosi jaso zituzten ikasleen herenak ez zuela agerraldiko anduiaren kontrako immunitaterik lortzen (4). Horrenbestez, txertoaren erantzunaren irismenari buruzko zalantza planteatu ziren. Hori dela eta, oso garrantzitsuak dira populazioa ardatz duten ikerlan epidemiologikoak (Erresuma Batukoa, adibidez), txerto berri honek txertaketa-programetan duen eraginkortasunaren eta inpaktuaren inguruko ebidentzia eskuratzeko.

Bexseroren® segurtasuna kontrolatutako 14 saiakuntza klinikotan ebaluatu zen; guztira bi hilabetetik gora zituzten 8.776 pertsona erabili ziren, gutxienez Bexsero® dosi bat eman zitzaion, eta guztiatik 5.849 bularreko haurrak eta bi urtetik beherako haurrak izan ziren. Adin-talde horretan kontrako efektu lokal eta sistemiko ohikoenak izan ziren: presioaren aurreko min akutua, eritema injektzio-gunean, sukarra eta suminkortasuna (5). Parazetamolaren erabilera profilaktikoa sukarraren intzidentzia eta larritasuna murriztu zuen, txerto honen edo txertaketa-egutegiko gainerako immunogenizitatean eragin negatiborik izan gabe.

Nerabeen eta helduen artean, hauek izan ziren saiakuntza klinikoetan maizen hautemandako kontrako erreakzio lokalak eta sistemikoak: mina injektzio-gunean (%86), ondoez orokorra (%51) eta zefalea (%42) (3).

Bexsero® txertoaren kontrako efektu ezohiko eta larri hauek erregistratu ziren saiakuntza klinikoetan: konbultsioak, sukarraren ondoriozkoak zein bestelakoak eta Kawasakiren gaixotasuna.

Kawasakiren gaixotasuna baskulitis sistemiko bat da. Normalean automugatua izaten da, sukarra eta inflamazio akutuen zeinuak dira sintomak eta terapia gabe sendatzen da, gutxi gorabehera 12 egunetan. Alabaina, konplikazio larriak ager daitezke: aneurisma koronarioak, miokardioaren uzkurkortasunaren murrizketa, bihotz-gutxiegitasuna, miokardio-infartua, arritmia eta hodieta buxadura periferikoa (6).

Txertoarekin egindako saiakuntza klinikoetan Kawasakiren gaixotasunaren 7 kasu aurkitu ziren: 6 txertoa jaso zuten pertsonengan eta 1 C antimeningokokoaren kontrako txertoa jaso zuen kontrolaldean. Gaixotasuna txertoa jaso eta 1 egun-5,5 hilabetera agertu zen: 3 kasu hilabete bat igaro baino lehen agertu ziren, eta beste 3 txertoa jaso eta hilabete bat baino gehiago igarota (7). Gerora, txertoa Estatu Batuetako bi unibertsitatetako B serotaldeko gaixotasun meningokozikoaren bi agerralditan (8) eta Saguenay-Lac-Saint-Jean distrituko (Quebec, Kanada) agerraldi batean (9) erabili zenean, ez zen Kawasakiren gaixotasunaren kasu bakar bat ere gertatu.

EMAREN Farmakozainketako datu-basean (EudraVigilance), 2017ko martxoaren 21ean, Bexseroren® 3.427 kontrako efektuaren susmoen jakinarazpenak daude. Horietatik, 16 Kawasakiren gaixotasunaren kasuak dira (1. taula). Gainera, proportzionaltasun-falta dago [PRR (%95eko KT) =39,76 (24,23-65,25)], hau da, kontrako efektu hori beste medikamentuei lotuta baino maizago jakinarazi da Bexseroren®. Nabarmendu behar da proportzionaltasun-falta hori seinaleak hautemateko testuinguruan bakarrik hartu behar dela kontuan, eta ez duela benetako arriskua kuantifikatzeko balio.

Kontuan izanik Bexseroren® saiakuntza klinikoetako paziente-kopurua txikiagia zela ezohiko kontrako efektuen (adibidez, Kawasakiren gaixotasuna) kausalitate-harremana ezartzeko, beharrezkoa da kontrako efektuak monitorizatzea farmakozainketako jardueren bidez eta merkaturatu osteko segurtasunaren behaketa-azterlanen bidez.

1. taula. Kawasakiren gaixotasunaren eta Bexseroren® kasuen laburpena EudraVigilancen

| Kasua | Adina (urteak) | Sexua | Latentzia (egunak) | Amaiera |
|-------|----------------|-------|--------------------|----------------------|
| 1 | 3 | G | 13 | sendatua |
| 2 | ezezag | G | 4 | sendatua, sekuelekin |
| 3 | ezezag | E | ezezag | ezezaguna |
| 4 | 4 | G | 3 | sendatua, sekuelekin |
| 5 | 4 | E | 35 | sendatua |
| 6 | ezezag | G | 13 | sendatu gabe |
| 7 | ezezag | E | ezezag | sendatu gabe |
| 8 | 5 | G | ezezag | ezezaguna |
| 9 | ezezag | E | 13 | sendatua |
| 10 | 3 | E | 1 | sendatua |
| 11 | 1 | E | 37 | sendatua |
| 12 | ezezag | G | 5 | sendatua, sekuelekin |
| 13 | 2 | E | 32 | sendatua |
| 14 | 3 | E | 2 | sendatzen |
| 15 | 2 | G | ezezag | ezezaguna |
| 16 | 1 | E | 58 | sendatua |

1. https://www.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/437906/150622_MenB_bipartite_letter.pdf

2. Parikh S.R., Andrews N.J., Beebejaun K., Campbell H., Ribeiro S., Ward C., White J.M., Borrow R., Ramsay M.E., Ladhani S.N. *Effectiveness and impact of a reduced infant schedule of 4CMenB vaccine against group B meningococcal disease in England: a national observational cohort study*. Lancet 2016; 388(10061):2775-82.

3. Nolan T., O'Ryan M., Wassil J., Abitbol V., Dull P. *Vaccination with a multicomponent meningococcal B vaccine in prevention of disease in adolescents and young adults*. Vaccine 2015; 33(36):4437-45.

4. Basta N.E., Mahmoud A.A., Wolfson J., Ploss A. *et al. Immunogenicity of a Meningococcal B Vaccine during a University Outbreak*. N Engl J Med 2016; 375(3):220-8.

5. Ficha técnica de Bexsero http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002333/WC500137881.pdf

6. Sundel R. *Kawasaki disease: Clinical features and diagnosis*. This topic last updated: Feb 22, 2016 http://www.uptodate.com/contents/kawasaki-disease-clinical-features-and-diagnosis?source=search_result&search=kawasaki&selectedTitle=1%7E150

7. O'Ryan M., Stoddard J., Toneatto D., Wassil J., Dull P.M. *A multi-component meningococcal serogroup B vaccine (4CMenB): the clinical development program*. Drugs 2014; 74(1):15-30.

8. McNamara L.A., Shumate A.M., Johnsen P., MacNeil J.R., Patel M., Bhavsar T. *et al. First Use of a Serogroup B Meningococcal Vaccine in the US in Response to a University Outbreak*. Pediatrics 2015; 135(5):798-804.

9. *Rapport intérimaire de surveillance de la sécurité de la première dose du vaccin contre le méningocoque de sérotype B au Saguenay-Lac-Saint-Jean*. Gouvernement du Québec (2014). https://www.inspq.qc.ca/pdf/publications/1885_Vaccin_Meningocoque_SerogroupeB.pdf

Euskal Autonomiarik Erkidegoko Farmakozainketako Unitateak lau jakinarazpen jaso ditu, hezur-hausturak eta Tenofovir Disoproxil Fumaratoaren (TDF) erabilera lotuz. GIB infekzioa duten pazienteak dira, erretrovirusen kontrako tratamendua (EKT) jasotzen ari direnak, eta haustura patologikoak izan dituzte (1. taula).

1. kasua. Gizonezkoa, 53 urte. AP esanguratsuak: Erretzailea, bide parenteraleko droga-mendekotasuna zuen, GIB eta C hepatitisaren birusarekin koinfektatua, disfuntzio hipofisarioa du, eta horrek gutxiegitasun suprarenala eta hipogonadismo hipogonadotropikoa eragiten dio. 20 mg ahotiko hidrokortisona eta EKT da haren eguneroko tratamendua. Izaera mekanikoko dortsolunbaliarekin 6 hilabete pasa ostean (eragin erradikular edo medularrik gabe), klasika bat dauka eremu lunbarrean, eta horren ondorioz ezin da ibili. Erradiografian eta erresonantzia nuklear magnetikoan ornoetako aplastamendu kronikoak behatzen dira bizkarrezur dortsalean, osteoporosia iradokitzen duten irudiek.

2. kasua. 55 urteko emakumea. AP esanguratsuak: Erretzailea, bide parenteraleko droga-mendekotasuna zuen, GIB infekzioarako EKT hartzen ari da, C hepatitisaren birusaren infekzioa (2015ean tratatua daklatasvir eta sofosbuvirrekin), osteoporosia (hezur-dentsitometriarekin berretsia) eta D bitaminaren defizita, tratamendu farmakologikoarekin. Bi oinetako min kronikoak areagotu zaizkio. Erresonantzia

nuklear magnetikoan gutxiegitasuna/estresagatiko haustura epifisiario ugari antzeman zaizkio. Modu bilateralean eragin diete tibiako epifisi distalari, astragaloearen gorputzari, kalkaneoari eta kuboideari.

3. kasua. 53 urteko emakumea. AP esanguratsuak: erretzailea, GIB infekzioarako EKT hartzen ari da; osteoporosia duela uste da, baina hezur-dentsitometria egiteke dago oraindik. Ohiko tratamendua: kaltzioa eta D bitamina. Esfortzu fisikoa egin ostean gonalgia du ezkerrean eta ezin da ibili. Larrialdietako zerbitzuan erradiografia bat egin zioten, eta tibia-mesetan haustura ez-desplazatua aurkitu zioten.

4. kasua. Gizonezkoa, 67 urte. AP esanguratsuak: erretzailea, GIB infekzioa tratamendu farmakologikoarekin, B hepatitisaren birusak eragindako hepatitis kronikoa birus-karga detektagaitzarekin, D bitaminaren defizita tratamendu farmakologikoarekin. Pazienteak bihurtura bat du ezker-oinean. Larrialdietako zerbitzuan 5. metatartsianoaren oinarriaren hausturaren diagnostikoa egin diote, eta igeltsuarekin immobilizatu dute. Hiru hilabete geroago edema eta ezintasun funtzionala ditu orkatilan. Erresonantzia nuklear magnetikoan hezur-edema zabal bat aurkitu diote tartsoaren egituretan eta tibia eta peronearen eremu distalean, eta haustura ez-konsolidatua 5. metatartsianoaren oinarrian. Bateragarria da osteoporosi iragankorra/hezur-edema iragankorra.

1. taula. Tenofovir eta hausturen lau kasuen laburpena

| Kasua | Sexua | Adina (urteak) | GIB infekzioaren iraupena (urteak) | Erretrovirusen kontrako tratamenduaren urteak | Tenofovirren latentzia (urteak) | CHBren koinfektzioa | MKE |
|-------|----------|----------------|------------------------------------|---|---------------------------------|---------------------|-------------------------------|
| 1 | Gizona | 53 | >24 | 21 | 13 | Bai | Orno hausturak |
| 2 | Emakumea | 55 | 24 | 24 | 9 | Bai | Bi orkatilak haustea |
| 3 | Emakumea | 53 | 10 | 7 | 7 | Ez | Tibiako mesetaren haustura |
| 4 | Gizona | 67 | 13 | 13 | 11 | Ez | 5. metatartsianoaren haustura |

Azalpena

GIB infekzioa duten pazienteen bizi-itxaropena handitu egin da EKTri esker, eta zaharrago izatera iristen direnez, osteopenia eta osteoporosiaren prebalentzia handitu egin da. 20 azterlan transbertsal barne hartu zituen metaanalis batek erakutsi zuen osteopeniaren prebalentzia %67koa dela GIB pazienteen kasuan, eta osteoporosiarena, berriz, %15koa (1). GIB pazienteen kasuan, hainbat faktorek eragiten du hezuraren dentsitatearen galera. Arrisku-faktore tradizionalekin batera (emakumezkoa, adina, gorputz-masaren indize baxua, sedentarisimoa, esteroideen erabilera), GIBekin lotutakoak ager daitezke (hipogonadismoa edo malnutrizioa, adibidez). Paziente hauen artean, ohikoak dira sedentarisimoa, behar baino kaltzio eta D bitamina gutxiago hartzea, tabakoa, alkohol eta opiaceoen erabilera, depresioa eta testosterona-maila baxuak (2). Gainera, badirudi GIBek berak ere hezur-galera eragiten duela, T linfozitoen aktibazio kronikoa eragiten baitu. Horiek zitokinak sortzen dituzte, eta osteoklastoak aktibatzen egiten dira ondorioz.

EKTaren hasieran hezuraren dentsitatea galtzen dela deskribatu izan da, baina galera hori %1-3 handiagoa da TDF (3) duten erregimenetan. Efectu hori tratamenduaren lehen urtean gertatzen da, eta egonkortu egiten da ondoren.

TDF nukleotidoen analogo bat da, eta GIBen alderantzizko transkriptasa eta BHBren polimerasa inhibituz funtzionatzen du. Haren erabilera GIB eta B hepatitis kronikoaren infekzioa tratatzeko gomendatzen da. TDF eta haustura-arriskuari dagokionez, hainbat azterlan argitaratu dira, emaitza kontrajarriekin. Atzera begirako kohorte-azterlan baten arabera, haustura osteoporotikoaren arriskua %12 igotzen da TDFren esposiziopean emandako urte bakoitzeko (4); kasu eta kontrolen azterlan batek, ordea, arriskuaren murrizketa bat aurkitu zuen (5). Azkenik, bi kohorte-azterlanek (6,7) eta kontrol eta kasuen azterlan batek (8) ez zuten loturarik aurkitu.

Ez dago argi tenofovirrak nola eragiten dion hezurari; zuzeneko efektua izan liteke (osteoklasto eta/edo osteoblastoen gainekoa) edo, aitzitik, zeharkakoa (giltzurruneko tubulu proximalaren eta/edo D bitaminaren metabolismoaren gainekoa). In vitro ikerlanek gene-adierazpen aldatua erakutsi dute osteoklasto eta osteoblastoetan, zelula-seinalizazioaren eta aminoazidoen metabolismoan parte hartzen duten geneei dagokienez, tenofovirren dosi fisiologikoen esposiziopean ipini eta gero. Bestalde, tenofovirrek zeharkako eragina izan dezake hezuraren gainean, giltzurrun-sistemaren bidez. Horren kausa tubulopatia proximala izan liteke, Fanconi-ren sindromea barne hartzen baitu, eta hori osteomalaziarekin lotuta dago (3). Hormona paratiroideoaren serum-kontzentrazioaren igoerekin ere lotu da (9). Tenofovirra zuen (n=118) edo tenofovirrik ez zuen (n=85) tratamendu egonkorra jasotzen ari ziren GIB paziente gazteekin egindako zentro anitzeko azterlan batean, lotura bat aurkitu zen tenofovirren plasma-kontzentrazio handiagoen eta D bitamina proteina finkatzailearen kontzentrazio handiagoen artean. Horrek kaltzitriol askearen kontzentrazio apalagoa dakar eta, beraz, D bitaminaren eskasia funtzionala iradokitzen du, eta horrek azalduko luke zergatik handitzen den tenofovirrekin lotutako hormona paratiroidea (10).

Tenofovirren formulazio berriago batek, tenofovir alafenamidak (TAF), TDFren baxuagoa ez den eraginkortasuna du, eta hark baino eragin txikiagoa hezuraren dentsitatean, eta orain arte ez da hausturekin lotzen duen daturik jakinarazi. Bi formulazioak profarmakoak izan arren, TAF eman ondoren tenofovirren plasma-kontzentrazioak TDFrekin lortzen direnak baino apalagoak dira. Hori dela eta lotzen da giltzurrun eta hezurretako toxikotasun txikiagoarekin, seguruenik (11).

Laburbilduz, GIB duten pazienteengan handiagoa izaten da osteoporosiaren arrisku-faktoreen prebalentzia, eta TDFren esposiziopean egoteak haustura osteoporotikoaren arriskua areagotu dezake.

- Brown T.T., Qaqish R.B. *Antiretroviral therapy and the prevalence of osteopenia and osteoporosis: a meta-analytic review.* AIDS 2006; 20:2165.
- Weinberg M., Schambelan M. *Bone and calcium disorders in HIV-infected patients.* This topic last updated: Sep 14, 2016. http://www.uptodate.com/contents/bone-and-calcium-disorders-in-hiv-infected-patients?source=search_result&search=Bone+and+calcium+disorders+in+HIV+infected+patients&selectedTitle=1%7E150
- Grant P.M., Cotter A.G. *Tenofovir and bone health.* Current Opinion in HIV and AIDS 2016, 11(3), 326-332.
- Bedimo R., Maalouf N.M., Zhang S., Drechsler H., Tebas P. *Osteoporotic fracture risk associated with cumulative exposure to tenofovir and other antiretroviral agents.* AIDS 2012; 26: 825-831.
- Mundy L.M., Youk A.O., McComsey G.A., Bowlin S.J. *Overall benefit of antiretroviral treatment on the risk of fracture in HIV: nested case-control analysis in a health-insured population.* AIDS 2012; 26:1073-1082.
- Sharma A., Shi Q., Hoover D.R. *et al. Increased fracture incidence in middle-aged HIV-infected and HIV-uninfected women: updated results from the women's interagency HIV study.* J Acquir Immune Defic Syndr 2015; 70:54-61.

- Gedmintas L., Wright E.A., Dong Y., Lehmann E., Katz J.N., Solomon D.H., Losina E. *Factors associated with fractures in HIV-infected persons: which factors matter?* Osteoporosis International 2017; 28:239-244.
- Yong M.K., Elliot J.H., Woolley I.J., Hoy J.F. *Low CD4 count is associated with an increased risk of fragility fracture in HIV-infected patients.* J Acquir Immune Defic Syndr 2011; 57: 205-210.
- Masiá M., Padilla S., Robledano C., López N., Ramos J.M., Gutiérrez F. *Early changes in Parathyroid Hormone Concentrations in HIV-infected patients initiating antiretroviral therapy with Tenofovir.* AIDS Research and Human Retroviruses 2012; 28(3): 242-246.
- Havens P.L., Kiser J.J., Stephensen C.B., Hazra R. *et al. Association of higher plasma vitamin D binding protein and lower free calcitriol levels with tenofovir disoproxil fumarate use and plasma and intracellular tenofovir pharmacokinetics: cause of a functional vitamin D deficiency?* Antimicrob Agents Chemother 2013; 57(11):5619-5628.
- Sax P.E., Wohl D., Yin M.T. *et al. Tenofovir alafenamide versus tenofovir disoproxil fumarate, coformulated with elvitegravir, cobicistat, and emtricitabine, for initial treatment of HIV-1 infection: two randomised, double-blind, phase 3, non-inferiority trials.* Lancet 2015; 385:2606.

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

| | |
|---|---|
| Propofola, valproatoa – Propofolaren esposizio handiagoa eragiten duen interakzio farmakozinetikoa | Egiatzatu da valproatoa hartzen duten pazienteek propofol-dosi txikiagoak behar dituztela. Dosi horiek modu konkomitantean ematen direnean, propofol-dosia murriztea komeni den aztertu behar da. |
| Azenokumarola – Kaltzifilaxia | Kaltzifilaxia ezohiko sindrome bat da, hodian kaltzifikazioa eragiten du larruzaleko nekrosiarekin, eta hilkortasun handiarekin lotuta dago. Nahasmendu honek, nagusiki, honako hauei eragiten die: fase terminaleko giltzurruneko gaixotasuna duten eta dialisia jasotzen duten pazienteei edo arrisku-faktore ezagunak dituzten pazienteei (adibidez, C edo S proteinaren eskasia, hiperfosfatemia, hiperkaltzemia edo hipoalbuminemia). Kaltzifilaxi-kasu arraroak jakinarazi dira, giltzurruneko gaixotasunik izan ez arren K bitaminaren antagonistak hartzen zituzten pazienteengan. |
| Vildagliptina – Penfigoidea | Larruzaleko lesio exfoliatibo eta builosoak jakinarazi dira, penfigoide builoso barne, vildagliptinarekin lotuta, maiztasun ezezagunarekin. |
| Flukonazola – Berezko abortua eta fetuaren heriotza | Behaketa-ikerketa batean jaso da lehen hiru hilabeteetan flukonazolekin tratatutako emakumeek berezko abortua izateko arrisku handiagoa dutela. Sortzetiko malformazio anitzen kasuak (brakizafalia, belarriko displasia, aurreko fontanela handia, femurraren okerdura eta erradio-humeroko sinostosis) jakinarazi dira haur batzuen kasuan, baldin eta kokzidioidomikosisia tratatzeko amek hiru hilabetez edo gehiagoz flukonazol-dosi altuak (400-800 mg/egun) hartzen bazituzten. Ez dago argi zer lotura dagoen aipatutako efektuen eta flukonazolaren erabileraren artean. Ez da flukonazolik erabili behar haurdunaldian, ohiko dosietan eta epe laburreko tratamenduetan, guztiz ezinbestekoa ez bada. |
| Metilfenidatoa – Priapismoa | Erekzio luze eta mingarriak jakinarazi dira metilfenidatoa duten sendagaien erabilerarekin lotuta, oro har tratamendu-pautaren aldaketa batekin erlazionatuta. |
| Olantzapina – Zango urdurien sindromea | Zango urdurien sindromea gehitu da kontrako efektuen deskribapenean, ohikoak ez diren efektuen artean (>1/1000). |

HARPIDE ZAITEZ BULETIN ELEKTRONIKORA

Buletina bide elektronikoa erabiliz soilik banatuko da. Osakidetza osasun-langileek helbide elektronikoa jasoko dute, eta **ez dute harpidetu behar**.

Buletina jaso nahi duten gainerako profesionalak email-a bidali behar dute farmacovigilancia@osakidetza.eus helbidera, buletina jaso nahi duten helbide elektronikoa adieraziz.

Argitaratutako buletinak (18. zenbakitik aurrerakoak) kontsulta ditzakezu esteka honi jarraituz:

http://www.osakidetza.euskadi.eus/r85-pkfarm06/es/contenidos/informacion/boletines_farmaco/es_1237/farma03.html

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



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
Osasun Sailburuordetza
Farmaziako Zuzendaritza

DEPARTAMENTO DE SALUD
Viceconsejería de Salud
Dirección de Farmacia

Erredakzioa: Carmelo Aguirre, Montserrat García. "Tenofovir eta hausturak" artikuluan Unai Larinagaren laguntza izan dugu. Ezkerralde Enkarteri Gurutzeta ESiko Medikuntza Prebentibo eta Osasun Publikoko egoiliarra da.

Batzorde editoriala: Jon Iñaki Betolaza, Iñigo Aizpurua, Carmelo Aguirre, Montserrat García, Ramón Saracho, Jesús Fernández de Mendiola, Pilar Manrique.

Lege-gordailua BI-2154-07