

B U L E T I N A

Berrogeita laugarren zenbakia. 2017ko urria. Euskal Autonomia Erkidegoko Farmakozaintetako Unitatea

AURKIBIDEA

1. MONOFERRO®-REKIKO HIPERSENTIKORTASUN-ERREAKZIOAK: NEURRI ERREGULATZAILEAK HARTZEKO PROZESU LUZEA

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

MONOFERRO®-REKIKO HIPERSENTIKORTASUN-ERREAKZIOAK: NEURRI ERREGULATZAILEAK HARTZEKO PROZESU LUZEA

Sendagai bat merkaturatu ostean hura zaintzeak helburu nagusi bi ditu funtsean: merkaturatu aurretik egindako saiakuntza klinikoetan ikusi gabeko efektu kaltegarriak (ezezagunak) antzematzea edo sendagai batean ikusitako (ezaguna) efektu kaltegarri baten arrisku konparatibo handiagoa antzematzea, haren taldeko beste sendagai batzuen aldean. Gainera, bigarren helburua dela eta, ohikoa da *me too* delakoaren uste faltsua, hau da, sendagai baten efektu kaltegarriak talde bereko beste sendagai batzuetan ezagunak direnen antzekoak izango direla eta haien intzidentzia antzekoa dela pentsatzea.

Merkaturatu ostean sendagai batek ezezaguna den efektu kaltegarri bat izan dezakeelako susmoa berez jakinarazteak efektu kaltegarri berri baten arrastoa jar dezake, lehen helburua-rekiko, eta horrek, berez, jadanik, balio handia du. Hala ere, bigarren helburua dela eta, zailagoa da lortu nahi den helburura iristea, ez baitira oso ohikoak taldeko beste sendagai batzuen merkaturatu aurreko eta osteko azterketa konparatiboak, edo lagin nahikoa handia dutenak; horrek, praktikan, berez jakinarazitako kasuak metatze hutsarekin, efektu kaltegarri baten gehiegizko arriskua frogatzea zailtzen du, salbu eta hori oso deigarria bada.

Jarraian, kronologikoki, deskribatuta dago Monoferro®-ren kasua; prozesuaren konplexutasuna erakusten du, hasi sendagai bati lotutako arrisku posibleari antzematek eta neurri erregulatzailerako hartzetarako:

- 2013ko uztaila. Sendagaien eta Osasun Produktuen Espainiako Agentziak (AEMPS), informazio-ohar baten bidez, eta Europar Batasuneko gainerako agentziekin adostuta, osasuneko profesionalei jakinarazi ziren hipersentikortasun-erreakzio larrien berri eman zela zainetik burdina jaso zuten pazienteengan. Prestakinen artean segurtasun-profila konparatzerik ez zegoenez, jakinarazpen espontaneoak baitira,

gomendioak zain barneko prestakin guztietara zabaltzen [2].

- 2014ko urtarrila. Osakidetza Farmaziako Batzorde Korporatiboak Ferinject®-en (karboximaltosa burdina) eta Monoferro®-ren (burdina isomaltosidoa) ordezkari aukera terapeutikoen berri eman zuen, burdinaren defizita duten eta ospitaleratuta ez dauden pazienteen tratamendurako, burdin dosi handiak behar dituztenerako (≥ 1000 mg) epealdi labur batean (2-3 aste). Lehen kontratazio-prozedura irekian (2014ko abendutik), Ferinject® esleitu zen eta bigarrenean (2017ko urtarrilaren 23tik) Monoferro®.
- 2017ko apirilak 30. EAEko Farmakozaintetako Unitatean, Monoferro®-rekiko 17 hipersentikortasun-erreakzioen jakinarazpen (bat bihotz-biriketako geldialdiarekin) jaso ziren Osakidetza 6 ospitaleetatik. Ordura arte, Osakidetza, 487 paziente tratatu zituzten Monoferro®-ekin. 2016ko urtarrilaren 1etik 2017ko urtarrilaren 31ra, Osakidetza, 1.350 paziente tratatu zituzten Ferinject®-ekin, eta Farmakozaintetako Unitateari ez zitzaion erreakzio kaltegarririk izan zuen kasurik jakinarazi.

Literatura berrikustean, baimen osteko 13 azterketa aurkitu ziren burdina isomaltosidoarekin; hainbat diseinu zituzten (5 kontrol-talderik gabe), hainbat indikaziotan, epe laburrekoak, horietako batzuk fabrikatzaileak bultzatuak. Azterketa horietan 3.339 paziente aztertu zituzten (2.431 burdina isomaltosidoarekin) eta 23 hipersentikortasun-erreakzio deskribatu ziren (%0,95eko intzidentzia). Haietako azterketa batek bakarrik konparatu zuen hipersentikortasun-erreakzioak eta hipofosfatemia agertzea karboximaltosa burdinaren eta burdina isomaltosidoaren artean. Gainera, zain barneko bi burdinen arteko erreakzio kaltegarrien tasan desberdintasunak ikusteko 6.600 paziente beharko zirela jotzen zen [2].

Mesedez, **medikamentu berri** hauekiko erreakzioen susmorik baduzue, jakinaraziezazkiguzue **guztia**:

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®)

FEDRAn (Farmakozainketako Espainiako Sistemaren datu-basea) Monoferro®-ren 47 jakinarazpen zeuden. Urteen eta autonomia-erkidegoen arabera banaketa ez zen uniformea izan eta lau toki eta aldi hauetan jaso ziren jakinarazpen gehien: Gaztela eta Leonen (2013), Murtzian (2016), Asturiasen eta Euskal Autonomia Erkidegoan (2017). Gainerako autonomia-erkidegoetan jakinarazpen bakarra zegoen, edo bat ere ez.

Eudravigilance-n (Europako Farmakozainketako datu-basea), burdina isomaltosidoari zegokionez, hipersentikortasunen 631 jakinarazpen zeuden 782 jakinarazpenetik; karboximaltosa burdinari zegokionez, hipersentikortasunen 1.668 jakinarazpen 2.582 jakinarazpenetik. Analisi konparatiboak hipersentikortasunen jakinarazpenen alde txiki baina esanguratsua adierazi zuten, burdina isomaltosidoaren eta karboximaltosa burdinaren artean.

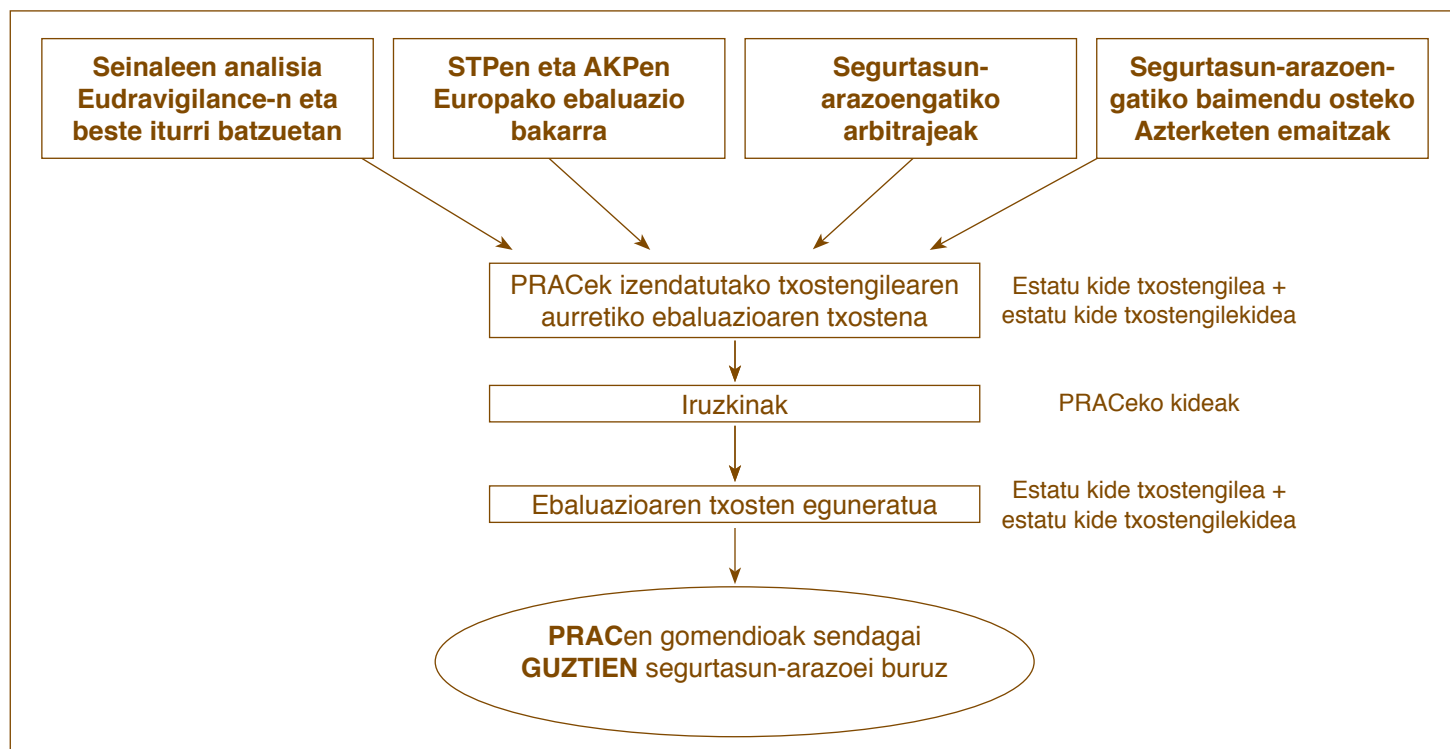
- 2017ko maiatzak 26. EAEko Farmakozainketako Unitateak, Madrilan, Sendagaien eta Osasun Produktuen Espainiako Agentzian (AEMPS), Espainiako Sistemaren Farmakozainketako Batzorde Teknikoaren bilera arruntean, txosten bat aurkeztu zuen aurretik aipatutako datuekin. AEMPSek zegoen kezka gogoan hartu eta uztailko lehen egunetako zain barneko burdinaren prestakin guztien (isomaltosidoak barne) Segurtasuneko Txosten Periodikoak (STP) berrikusiko zituela adierazi zuen.
- 2017ko ekainak 26. Osakidetzako Farmaziako Batzorde Korporatiboak eskatuta, Farmakozainketako Unitateak lehen txosten bat egin zuen datu eguneratuekin (27 kasu); txosten horretan adierazi zen, gainera, AEMPSek berrikusketa bukatu bitartean, zentzuzkoa izan zitekeela zain barneko burdina-prestakin horien infusio motela gomendatzea, hipersentikortasun-erreakzioen prebalentzia txikitzen saiatzeko.
- 2017ko ekainak 30. Espainian burdina isomaltosidoa banatzen duen laborategiak FEDRA datu-baseari EAEtik zetozen hipersentikortasun-erreakzioaren bi kasu berri jakinarazi zizkion, pazientearen heriotza eragin zutenak. Horren berri izatean, Farmakozainketako Unitateak deitu egin zien kasuak zein ospitaletan izan ziren jakiteko, eta Osakidetzako sarean izan zirela jakin zuten. Zegokien eguneko ospitaleko

erizain baten bidez, bi kasuen informazio guztia lortu zen: bata, arnas geldialdiarekin; bizkortu ondoren suspertu zen, baina 12 egun beranduago hil egin zen. Bestea, aldiz, sendagaia hartu eta berehala hil zen.

- 2017ko uztailak 3. Farmakozainketako Unitateak ekainaren 26ko txostena eguneratu zuen (29 kasu), eta Eusko Jaurlaritzaren Farmaziako Zuzendaritzaren bidez, Osakidetzako Farmaziako Batzorde Korporatiboaren idazkaritzari bidali zitzaion.
- 2017ko uztailak 5. Osakidetzako Osasun Laguntzako Zuzendaritzak Osakidetzako osasun-erakunde guztietako zuzendariei jakinarazi zien, barruko zirkular baten bidez, Farmaziako Batzorde Korporatiboak proposatuta, karboximaltosa burdina ere eskura izatea erabaki zuela. Ikuspegi praktikotik, horrek esan nahi zuen data horretatik aurrera, Osakidetzan, sakarosa burdina, burdina isomaltosidoa eta karboximaltosa burdina izango zirela eskura.
- 2017ko uztailak 19. AEMPSek segurtasuneko informazio-ohar bat igorri zuen [3]; han adierazten zuen, Segurtasuneko Txosten Periodikoaren, FEDRAn zain barneko burdina-prestakinen erreakzioei buruz jakinarazitako datuen eta Espainiako zain barnekoen kontsumoaren datuen berrikusketa bukatu ondoren, ondorioztatu zuela isomaltosidoarekiko hipersentikortasun-erreakzio larrien jakinarazpenen tasa zain barneko beste burdina batzuen baino nahiko handiagoa zela, eta tratamendu berriak burdina isomaltosidoarekin (Monoferro®) ez hastea gomendatzen zuela.

Puntu honetara iritsita, okerra da prozesua bukatu dela pentsatzea. Hala ere, Monoferro®-rekin tratamendu berriak ez hasteko erabakia aldi baterako da, Sendagaien Europako Agentziaren *Pharmacovigilance Risk Assessment Committee* (PRAC) seinalearen ebaluazioa osatu arte. Sendagaia Europar Batasuneko hainbat herrialdetan baimendua eta merkaturatua dagoenez, eta estatuek aldi baterako eteteko eskumena baino ez dutenez, besterik ezean Europako Batzordea izango da azken erabakia hartuko duena. Prozedura hobeto ulertzeko, ikus 2014ko iraileko 38. Buletina eta erantsitako irudia.

1. irudia. Baimendu osteko arriskuen ebaluazio-prozesua Europako Batasunean. STP (Segurtasuneko Txosten Periodikoa), AKP (Arriskuak Kudeatzeko Plana), PRAC (Pharmacovigilance Risk Assessment Committee)



Iruzkina

Lehenik eta behin, kasu honetan erreakzio kaltegarrien susmoen jakinarazpen espontaneo (kasuz kasu) eraginkortasuna azpimarratu behar da. EAEko lehen jakinarazpenetik AEMPSen informazio-oharrera 5 hilabete igaro ziren. Logikoa da sendagaiak erregulatzen dituzten autoritateen zuhurtzia, baina seinale baten datuak sendoak direnean, seinalea, azkenean, egiazta-tuta geratzen da.

Bigarrenik, literaturan argitaratutako datuek, kasu honetan, zain barneko burdina batek bere taldeko beste sendagai batzuek baino arrisku konparatibo handiagoa dutela antzemateko zailtasuna berresten dute, azterketetan parte hartu zuen paziente-kopurua eskasa izan baitzen (3.339 paziente), azterketa konparatibo bakarra argitaratu baita eta ez baita beharrezko paziente-kopuru minimoa lortu (6.600) zain barneko burdina-prestakinen artean alderik ikusteko.

Hirugarrenik, azpimarratu behar da «lehen ez nuen arazo bat dut, konpondu» planteamendua logikoa bada ere, tokiko erakundeek, presiorik jasoko balute ere, ezin dutela merkaturatua dagoen sendagai bat erabiltzea eragotzi, ez bada erosteko erabakia ospitale bakar hartu duela, baina autonomia-erkidegoetako osasun-zerbitzuetan gero eta gutxiagotan gertatzen den zerbait da hori. Gainera, baldin eta Monoferro®-ren kasuan bezala, osasun-zentro batek lehiaketa bidez sendagai baten erorsketa zentralizatua egitea erabakitzen badu, sendagai horren

alarma-seinale potentzial baten lehen datuen aurrean, ezin du alde bakarretik kontratua deuseztatu, ez badu sendagaietan eskudun den autoritate baten (AEMPS, Espainian) erabaki erregulatzaile baten babesa. Izan ere, inongo autonomia-erkidego ez da merkaturatutako sendagai bat eteteko erabakia hartzeko eskudun.

Laugarrenik, eta guretzat bakarrik (Euskal Autonomia Erkidegoa) interesgarria izanda ere, interesgarria da Monoferro®-ren jakinarazpenak Farmakozaintetako Unitatera zein formatutan iritsi ziren deskribatzea: **txartel horiak paperean** (8), **online imprimakia** Osakidetzako intraneten (8), **erregistroa Osabide Globalen** (8), **mezu elektronikoak** (6) eta **laborategi banatzaileak** (2). Azpimarratu behar da bide guztiak direla baliozkoak, baldin eta kasua behar bezala identifikatzea eta baliozkotzea ahalbidetuko duen gutxieneko informazioa badute. Hain zuzen, jakinarazpen guztiek bete dute hori, salbu eta larrienetako bik, biak laborategitik iritsiak, Osakidetzako ospitale batean gertatu arren. Bi kasu horietan, laborategiaren laguntza ezinbestekoa izan zen beharrezko informazioa jasotzeko, jatorrizko ospitalea identifikatu baitzuten.

Beraz, sendagaiekiko erreakzio kaltegarrien susmorik edukiz gero, behar-beharrezkoa da horiek jakinaraztea, batez ere larriak eta jarraipen gehigarria duten medikamentuei dagozkienak (▼ triangelu beltza), kasu honetan ikusten den bezala, neurri erregulatzaileak hartzeko orduan balio handia dute-eta.

1. AEMPSen informazio-oharra, hemen eskuragarri: https://www.aemps.gob.es/informacion/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/seguridad/2013/docs/NI-MUH_FV_20-2013-hierro_intravenoso.pdf.
2. Critchly J.U., Dunbar Y.E. Adverse events associated with intravenous iron infusion (low

molecular-weight iron dextran and iron sucrose): a systematic review. *Transfus Altern Transfus Med* 2007; 9:8-36.

3. AEMPSen informazio-oharra, hemen eskuragarri: https://www.aemps.gob.es/informacion/notas_informativas/medicamentosUsoHumano/seguridad/2017/docs/NI-MUH_FV_08-2017-hierro_isomaltosido.pdf.

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

Hainbat sendagairen 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

Pramipexola – Dystonia	Batzuetan dystonia axiala jakinarazi da, antekolisa, kanptokormia eta pleurotonoa (Pisako sindromea) barne, Parkinson-en gaixotasuna duten pazienteengan, pramipexolen hasierako dosiaren ondoren edo dosia pixkanaka handitu ondoren.
Mesalazina – Fotosentikortasun-erreakzioak	Erreakzio larriak jakinarazi dira lehendik larruazaleko gaitzak zituzten pazienteengan, adibidez, dermatitis atopikoa eta ekzema atopikoa.
Epoetinak – Larruazaleko erreakzio kaltegarri larriak, adibidez, Stevens-Johnson-en sindromea eta Nekrolisi epidermiko toxikoa	Larruazaleko erreakzio kaltegarri larriak ikusi dira, adibidez, Stevens-Johnson-en sindromea eta nekrolisi epidermiko toxikoa. Epoetinak hartuta, hilgarriak dira. Kasu larriagoak ikusi dira ekinaldi luzeko epoetinak hartuta.
Gabapentina – Arnas depresioa opioideen erabilera konkomitanterik gabe	Gabapentina arnas depresio larriarekin lotu da. Arnas funtzio konprometitua, arnas gaixotasuna edo gaixotasun neurologikoa, giltzurrun-gutxiegitasuna duten pazienteek, NSZren depresoreen erabilera konkomitantea egiten dutenek eta adin aurreratuko pertsonen erreakzio kaltegarri larri hau izateko arrisku handiagoa izan dezakete. Paziente horien dosia doitu beharko litzateke.
Albiglutida – Giltzurruneko lesio akutua	Deshidratazioa deskribatu da, batzuetan giltzurrun-gutxiegitasuna eta giltzurrun-narriadura dakarrena, albiglutidarekin tratatutako pazienteengan, eta urdail-hesteetako erreakzio kaltegarri gabeko pazienteengan gertatzen da. Albiglutidarekin tratatutako pazienteei deshidratatzeko egon daitekeen arriskuaren berri eman behar zaie, eta fluidorik gabe ez geratzeko neurriak hartu behar dira.
Nibolumaba, penbrolizumaba – transplanteen errefusa	Merkaturatu ondoren, PD-1en inhibitzaileekin tratatutako pazienteengan organo solidoen transplanteen errefusa jakinarazi da. Nibolumabekin tratatzeak errefusatzeko arriskua handitu dezake organo solidoen transplanteen hartzaileetan. Paziente horiekin nibolumabekin tratatzearen onurak kontuan hartu behar dira organoaren errefusatzeko arriskuaren aurrean.

SENDAGAIEN ERREAKZIO KALTEGARRIEN ALERTEN ERREGISTROA OSABIDE GLOBALEN

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/FarmakozainketaEUSK.wmv>

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

HARPIDE ZAITEZ BULETIN ELEKTRONIKORA

Buletina bide elektronikoa erabiliz soilik banatuko da. Osakidetzako 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:

<https://www.osakidetza.euskadi.eus/farmacovigilancia-boletines/r85-pkfarm06/es/>

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

OSASUN SAILA
Administrazio eta Finantzaketa
Sanitarioko Sailburuordetza
Farmaziako Zuzendaritza



GOBIERNO VASCO

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

Idazketa: Carmelo Aguirre, Montserrat García.

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

Lege-gordailua: BI-2154-07