

## DIABETES-KONTRAKO MEDIKAMEN- TU BERRIAK: ARGI-ILUNAK

### Aurkibidea

- **SARRERA**
- **INKRETINEN ERREGULATZAILEAK**
  - Ekintza-mekanismoa
  - Eraginkortasuna
  - Segurtasuna
  - Terapeutikan duen tokian
- **2 MOTAKO SODIO-GLUKOSA KOGARRATZAILEAREN (SGLT-2) INHIBITZAILEAK**
  - Ekintza-mekanismoa
  - Eraginkortasuna
  - Segurtasuna
  - Terapeutikan duen tokian
- **INKRETINEN ERREGULATZAILEEN PANKREAKO ARRISKUAK**

**EMA OSASUNAREN ZUZENDARITZATIK INDUSTRIA ZUZENDARITZARA PASATU DA Juncker presidenteari gutuna**

INFAC buletina argitalpen elektronikoa da, eta EAEko osasun profesionalei dohain banatzen da. Buletin honen helburua medikamentuen erabilera arrazionala sustatzea da biztanlerairen osasun egoera hobetzeko.

zen: HbA<sub>1c</sub>-a gutxitzeko gai zela erakutsi zuelako onetsi bazen ere, merkatutik erretiratu behar izan zuten urte batzuk geroago miokardioko infartua izateko arriskua % 40 handitzen zuela ikusi zelako. Hori da aldagai subrogatuekin egindako saiakuntzen emaitzetan bakarrik oinarritutako erabaki klinikoak hartzeak pazienteen osasuna arriskuan jar dezakeela adierazten digun adibide bat<sup>3</sup>.

Buletin honen helburua da diabetes-kontrako medikamentu berri horiek hobeto ezagutzea, horien segurtasunari buruz oraindik dauden zalantzak plazaratzea, eta DM2-ren terapeutikan zer leku duten definitzea.

### SARRERA

2 motako diabetes mellitusa (DM2) nahasmendu metaboliko bat da; ezaugarri hauek ditu: hipergluzemia eta konplikazio mikro eta makrobaskularrak izateko arrisku handiagoa. Kalkulatzen da munduan 285 milioi pertsona inguruk duela DM2 (55 milioi Europan); 2030erako 438 milioi inguruk izango duela uste da (67 milioi Europan)<sup>1</sup>.

Diabetesa XXI. mendeko epidemia dela esan izan da, eta duela denbora batetik eskura dauden tratamenduei –metformina da lehenengo aukera– ekintza-mekanismo berriak dakartzaten medikamentu-multzo berriak gehitu zaizkie, esaterako inkretinen erregulatzaileak –hor barnean sartzen dira dipeptidil-petidasa 4ren (DPP-4) inhibitzaileak eta glukagonaren antzeko peptido 1en (GLP-1) analogoak– eta 2 motako sodio-glukosa kogarraiatzailearen (SGLT-2) inhibitzaileak<sup>2</sup>.

Tratamendu berri horiek hemoglobina glikosilaturako (HbA<sub>1c</sub>) zer ondorio duten kontuan hartuta onartu dira –aldagai subrogatu bat da–, baina ez da saiakuntzarik egin heriotza-tasan zer eragin duten balioesteko, ez eta diabetesarekin erlazionatutako konplikazio mikro eta makrobaskularrak balioesteko ere.

Horretaz gain, zalantza dago izan ditzaketen kontrako ondorio batzuei buruz, hala nola inkretinen erregulatzaileak erabilita pankreatitisa, pankreako minbizia edo tiroidetakoa agertu daitezkeen, eta ez da eza-gutzen tratamendu horiek guztiak epe luzera zer segurtasun eskaintzen duten.

Oro har, merkatura diabetes-kontrako talde berri bat iristen denean, publizitate handia egiten zaio, abantaila gisa HbA<sub>1c</sub> kontzentrazioa gutxitzen dutela argudiatuta, hipogluzemia larriko gertakaririk eragin gabe eta pisua harrarazi gabe. Ondoren, izan ditzaketen kontrako ondorioei buruzko ebidentziak agertzen hasten direnean, gutxietsi egiten dira eta denbora gehiegi pasatzen da erakunde arautzaileek jardun aurretik<sup>3,4</sup>.

Alde horretatik, garrantzitsua da ez ahaztea rosiglitazonarekin zer gerta-tu zen: HbA<sub>1c</sub>-a gutxitzeko gai zela erakutsi zuelako onetsi bazen ere, merkatutik erretiratu behar izan zuten urte batzuk geroago miokardioko infartua izateko arriskua % 40 handitzen zuela ikusi zelako. Hori da aldagai subrogatuekin egindako saiakuntzen emaitzetan bakarrik oinarritutako erabaki klinikoak hartzeak pazienteen osasuna arriskuan jar dezakeela adierazten digun adibide bat<sup>3</sup>.

Buletin honen helburua da diabetes-kontrako medikamentu berri horiek hobeto ezagutzea, horien segurtasunari buruz oraindik dauden zalantzak plazaratzea, eta DM2-ren terapeutikan zer leku duten definitzea.

## INKRETINEN ERREGULATZAILEAK (DPP-4ren inhibitzaileak eta GLP-1en analogoak)

### Ekintza-mekanismoa

«Inkretinen» ekintza glukoregulatzaileetan oinarritzen da ekintza-mekanismoa. Duela denbora dezente deskubritu zen glukosa ahotik hartuta zain barneko glukosa isurpenarekin baino intsulina goraldi handiagoa izaten zela. Ondorio horri «inkretina» esaten zaio, eta inkretina esaten zaien horien eraginagatik sortzen da. Inkretinak, glukosa irentsi ondoren heste meharreko zelulek jariatzen dituzten hormona endogeno batzuk dira eta pankreako beta zelulen gainean jarduten dute intsulina jariatzea estimulatu. Intsulinarekin otorduondoko jariaketaren % 50-70 inkretinek sortzen dute<sup>5</sup>.

Inkretina adierazgarrienak *Glucagon-Like-Peptide-1* (GLP-1) eta *Glucose-dependent Insulinotropic Polypeptide* (GIP) dira; berehala degradatzen dira (1-2 minututan) dipeptidil peptidasa-4 (DPP-4) entzimari esker<sup>6</sup>.

Ekintza horiek kontuan hartuta, inkretina-ondorio hori itu terapeutikotzat jo da. Horretarako, bi bide hartu dira: degradatzen dituen entzima inhibitzea (DPP-4a), edo entzima horrek metabolizatzen ez dituen GLP-1en analogoak bilatzea. Bi medikamentu-multzo horietan pankreako  $\beta$  zelulek intsulina gehiago jariatzen dute, eta mendeko glukosa erako glukagoi-jariaketa gutxitu egiten da. Gainera, GLP-1en analogoek atzeratu egiten dute urdail-hustuketa (horrek murriztu egiten du jakiak irentsituta sortzen den glukosa zirkulazioan agertzen den abiadura), eta elikagai gutxiago janarazten dute, gosea gutxitu eta aseptasuna areagotzen delako<sup>5</sup>.

Inkretinak erregulatzen dituzten 2 farmako-mota dago:

- inkretinen indartzaileak (DPP-4ren inhibitzaileak edo gliptinak): ▼linagliptina, saxagliptina, sitagliptina, bildagliptina, ▼alogliptina (baimendua baina oraindik merkaturatu gabea). Ahotik hartzen dira.
- inkretin-mimetikoak edo GLP-1en analogoak: exenatida, astean behin hartzeko exenatida, liraglutida, ▼lixisenatida eta ▼albiglutida (baimendua baina oraindik merkaturatu gabea). Larruzalpetik hartzen dira.

### Eraginkortasuna

GLP-1en analogoek % 1-1,5 inguru gutxitzen dute HbA<sub>1c</sub>, eta gliptinek % 0,5-1 inguru<sup>7</sup>. Hipogluzemiak izateko arrisku gutxi dute, baina arriskua handiagotu egiten da hipogluzemia eragiten duten beste farmako batzuekin batera ematen badira (sulfo-nilureak). Gliptinek ez dute ondoriorik gorputzeko pisuan; GLP-1en analogoek, berriz, 2-3 kg artean gutxitzen dute pisua<sup>6,8-12</sup>.

### Segurtasuna

Gliptinak eta GLP-1en analogoak merkaturatu ondoren, diabetes-kontrako horien erabilerarekin erlazionatutako pankreatitis eta pankreako minbizi kasuak hasi ziren jakinarazten (ikus 1. koadroa).

Bestetik, 2008tik aurrera, rosiglitazona hartu ondoren gertakari kardiobaskularrak areagotu egin zirela ikusita –azkenean erretiratu egin zuten botika hori Europan– DM2ri aurre egiteko medikamentuen fabrikatzaileek farmako horiek epe luzera zer segurtasun kardiobaskular eskaintzen duten ikusteko azterketak egin behar izaten dituzte.

Orain arte, DM2 gliptinekin tratatzeko gertakari kardiobaskularrak balioetsi dituzten argitaratutako bi saiakuntza egin dira: saxagliptina (SAVOR-TIMI: gertakari kardiobaskularrak izan dituzten edo arrisku kardiobaskular handia duten 16.492 paziente; 2 urteko jarraipena egin zaie)<sup>13</sup> eta alogliptina (EXAMINE: duela gutxi miokardioko infartu akutua edo angina ezegonkorra izan duten 5.380 paziente; batez beste 18 hilabeteko jarraipena egin zaie)<sup>14</sup>. Horietako bakar batean ere ez da frogatu gertakari kardiobaskular gutxiago izan denik; aldiz, saxagliptinarekin areagotu egin zen ospitalizazio-arriskua gutxiegitasun kardiakoa-gatik (HR = 1,27; IC 95%:1,07-1,51)<sup>13</sup>.

Gliptinekin deskribatu diren kontrako ondorio ohikoenak dira: arnasbideko infekzioak, errinofaringitisa, gernuko infekzioak, muskulu eta hezurretako alterazioak (mialgiak, artralgiak) eta buruko mina. Merkaturatu osteko zaintzaldian hipersentikortasun dermatologikoko erreakzio larriak izan dira, anafilaxia eta angioedema barne. Bildagliptinak eta alogliptinak entzima hepatikoak igotzea eragin dezakete (hepatitis kasu batzuk jakinarazi dira), eta, horrenbestez, funtzio hepatikoa monitorizatzea eskatzen dute. Saxagliptina eta bildagliptina ez dira erabili behar NYHA III-IV motako gutxiegitasun kardiakoa izanez gero<sup>5,6,8-12</sup>.

Gliptinekin adinekoek ez dute dosia egokitu beharrik, baina 75 urtetik gorako pazienteen artean sitagliptinaren, saxagliptinaren eta linagliptinaren segurtasun-datuak oso mugatuak dira. Bildagliptinak bakarrik du gaur egun azterketa zehatz bat zeinak bermatzen duen adineko pazienteekin erabil daitekeela<sup>15</sup>. Giltzurrun-gutxiegitasuna duten pazienteetan, linagliptina da dosia egokitu beharrik ez duen bakarra<sup>6,15</sup>.

GLP-1en analogoei dagokienez, berriz, kontrako ondorio ohikoenak dira: goragalea (% 26-51), gonbitoak (% 10-14) eta beherakoa (% 8-17)<sup>6</sup>.

Eredu esperimentaletan astean behin hartzeko exenatidarekin tiroideko C zelulen minbizia sortu dela ikusi denez, FDAk farmako horren fitxa teknikoan pertsoneri minbizi mota hori sor diezaiekeela dioen oharra sartu du (Black box)<sup>16</sup>.

Izan daitezkeen kontrako ondorio larriak maneiatzea (pankreatitisa, erreakzio gastrointestinal larriak) zaila gerta daiteke astean behingo exenatidarekin, botika emateari utzita ere exenatidaren plasma-mailek 10 astean irauten baitute<sup>17</sup>.

Bestetik, DPP-4 entzimak substratu kopuru handi baten gainean jarduten du, bereziki immunitate-sisteman, eta ez dakigu hura inaktibatzeak ondorio kaltegarriak izan dezakeen epe luzera<sup>8-12</sup>.

### Terapeutikan duen tokia<sup>18</sup>

Inkretinen erregulatzailerak ez dira DM2a tratatzeko lehenengo aukerako medikamentuak.

Gliptinak erabil daitezke terapia bikoitzean metforminarekin batera, ondorio larriak izan ditzakeen hipogluzemia izateko arriskua duten pazienteekin edo sulfonilurea edo metformina toleratzen ez dituztenekin edo kontraindikaturak dituztenekin.

Terapia hirukoitzean, zentzuzkoa litzateke DPP-4ren inhibitzaile bat, metformina eta sulfonilurea bat erabiltzea, intsulinizaziorako arazoak badaude.

Tratamendua DPP-4ren inhibitzailearekin egitea soilik gomendatzen da pazienteak erantzun metaboliko egokia badu (HbA<sub>1c</sub> gutxienez % 0,5 murriztea, 6 hilabeteen).

Terapia bikoitz eta hirukoitzean GLP-1en analogoen erabilera gorputz-masaren indizea (GMI) > 35 kg/m<sup>2</sup> edo gehiago duten pazienteetara mugatu beharko litzateke, baldin eta gainerako aukerak kontraindikaturik badaude, toleratzen ez badira, eraginkorrak ez badira edo intsulinizazio-arazo garrantzitsuak izan badira.

Erantzuna gainbegiratzea eta GLP-1en analogoen bidezko tratamenduari eustea gomendatzen da, soilik HbA<sub>1c</sub> gutxienez % 1 murriztu bada eta hasierako pisuaren % 3 gutxienez galdu bada 6 hilabetera.

## 2 MOTAKO SODIO-GLUKOSA KOGARRATZAILEAREN (SGLT-2) INHIBITZAILEAK edo gliflozinak: ▼ dapagliflozina, ▼ kanagliflozina, ▼ empagliflozina

Gaur egun, dapagliflozina dago merkaturatuta. Kanagliflozina baimenduta dago baina oraindik merkaturatu gabe, eta empagliflozinari, berriz, merkaturatu aurreko aldeko iritzi tekniko eman dio Medikamentuen eta Produktu Sanitarioen Espainiako Agentziak urte honetako martxoan<sup>19</sup>.

Ahotik hartzen dira.

### Ekintza-mekanismoa

Modu selektiboan eta itzulgarrian inhibitzen du 2 motako sodio-glukosa kogarriatzaileak, eta, beraz, murriztu egiten du giltzurrunetan glukosaren bixurgapena, eta gerneru bidez kanporatzea areagotu, eta, hartara, gutxitu egiten da glukemia. Horrek diuresi osmotikoa eragiten du, bai eta kaloriak galtzea, eta, beraz, gorputzeko pisua galtzea errazten du. Intsulina kontzentrazioan izaten diren aldaketetatik edo harekiko erresistentzia periferikotik aparte jarduten dute<sup>6,20</sup>.

### Eraginkortasuna

% 0,5-1 inguru murrizten dute HbA<sub>1c</sub>, eta ekintza-mekanismoei esker, espero izatekoa da hipogluzemia izateko arrisku orokorra ere gutxi izatea.

### Segurtasuna

Kontrako ondorio ohikoenak ekintza-mekanismoekin daude erlazonaturik: gerneru-infekzioak (% 4-6), genitaleko infekzioak (% 5-11, nagusiki bulbobaginitisa eta balanitisa), hipotentsioa (ondorio hori mesedegarria izan daiteke hipertentsioa duten paziente diabetikoentzat, baina arazo paziente kalteberentzat), bolumen-deplezioarekin erlazonatutako beste ondorio batzuk (% 0,8-1,2) eta kreatinina serikoa igotzea<sup>6</sup>.

Diuresi osmotikoak eragin dezake (batez ere lakioko diuretikoekin edo tiazidikoekin batera erabiltzen badira) bolumen-deplezioa, hipotentsioa eta alterazio elektrolitikoetako arazoez gain, hematokritoa handiagotzea, zeinak tronbosi-arriskua ere areagotzen duen.

Ez da gomendatzen 75 urtetik gorako pazienteei ematea. Esperientzia mugatua da adin horretako pazienteen artean; gainera, populazio hori bereziki da kaltebera egarri-sentsazioa gutxitu egiten delako adin horretan, eta, beraz, gutxiago edaten delako; horretaz gain, probabilitate handiagoa dago giltzurrun-funtzioa aldatua izateko edota medikamentu antihipertentsibo bidezko tratamenduan egoteko, zeinak giltzurrun-funtzioan aldaketak eragin ditzakeen, hala nola AEBI eta AHA II<sup>1,6,21</sup>.

Giltzurrun-funtzioaren araberako ondorioa izaten duenez, ez da erabili behar giltzurrun-gutxiegitasun neurritsua edo larria duten pazienteekin (CICr < 60 ml/min). Kanagliflozina erabiltzeari utzi egin behar zaio kreatininaren argitzea 45 ml/min-ren azpitik badago etengabe<sup>21</sup>.

Ez dakigu zer kontrako ondorio izan ditzakeen epe luzera. EMAren arrisku-planean gomendatzen da maskuriko, prostatako eta bularreko tumorerik agertzen den zaintzeko, baita hezur-hausturek gora egiten duten (kaltzio-irraizteak gora egiten duenez murriztu egin dezake hezurretako dentsitate minerala), eta zer segurtasun kardiobaskular eta toxikotasun hepatico duen ere<sup>1,21,22</sup>.

Dapagliflozina eta maskuriko minbiziaren artean erlazio kausal bat izatea probablea ez den arren, arreta-neurri gisa gomendatzen da ez erabiltzea pioglitazonarekin batera<sup>6</sup>.

## Terapeutikan duen tokia

Eraginkortasun- eta segurtasun-datuak kontuan hartuta, une honetan medikamentu horiek aukera bat izan daitezke terapia bikoitz edo hirukoitzerako, bakarrik, eskura dauden gainerako tratamenduak egokiak ez direla ikusten bada.

### 1. koadroa. INKRETINEN ERREGULATZAILEEN PANKREAKO ARRISKUAK

Beta zelulak birsortzeko estimulu izan daitezkeelako inkretinen erregulazioan oinarritutako terapiak piztu duten interes handiagatik, ezkutatu egin da pankreako zelula exokrinoei ere eragiteko aukera badutela. Dena den, DPP-4ren inhibitzaileak nahiz GLP-1en analogoak pankreatitis kasuekin erlazionatu izan dira merkaturatu zituztenetik, eta kontrako ondorio horrek badu azalpen biologiko gertagarri bat.

Zelula azinarrak eta duktalak ugaritu egiten dira GLP-1 bidezko terapiari erantzutean; horrek oklusio dukkala eragin dezake eta bertako entzimak aktibatzea eta askatzea; horixe da, hain zuzen ere, pankreatitisa agertzeko ondo ezarrita dagoen mekanismo kausala.

Bestalde, farmako horiek ugaritze duktal subklinikoa eragin dezakete, metaplasia azinarra edo dukkala, eta zenbait pazientetan, alfa zelulen hiperplasia nabarmena, mikroadenomak agertuz<sup>a, b</sup>.

Aztertutako kasu eta egindako kontrol batzuetan (1.269 kasu eta 1.269 kontrol), bi urtean zehar sitagliptinarekin edo exenatidarekin egindako tratamenduetan pankreatitis akutuagatik ospitaleratzeko arriskua bikoitza zela ikusi zen beste hipogluzemiagarri batzuekin egindako tratamenduetan baino (OR 2,07; IC 95%: 1,36-3,13)<sup>c</sup>.

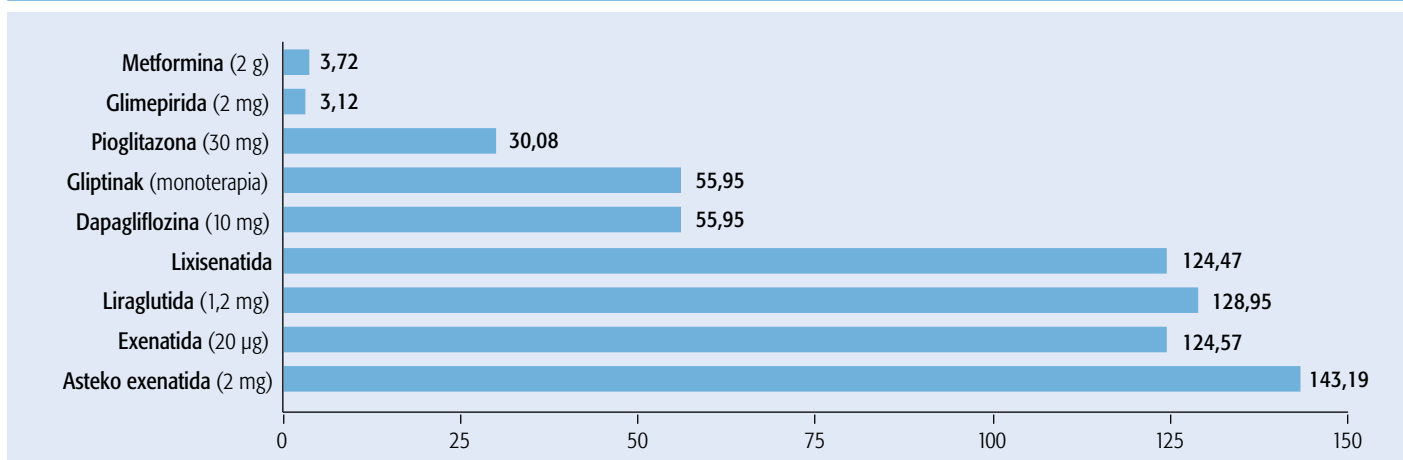
Argitaratu berri da azterketa sistematiko eta metaanlisi bat. Ausazko 55 saiakuntza klinikoei buruzko datuak jaso dira (33.350 paziente) eta 5 behaketa-ikerketa (320.289 parte-hartzaile). Saiakuntza klinikoetan ez da ikusi pankreatitis-kasuek gora egin dutenik inkretinen erabileragatik (OR 1,11; IC 95%: 0,57-2,17); 37 pankreatitis kasu ohartarazi dira.

Behaketa-ikerketetatik aurretik aipatutako ikerketan bakarrik –sitagliptina eta exenatida erabili ziren– erlazionatu zen inkretinen erabilera pankreatitisa izateko arriskua areagotzearekin<sup>d</sup>.

FDa eta EMAk animaliekin eta gizakiekin egindako ikerketetako datuen analisia egin dute bakoitzak bere aldetik, eta bi erakundeek ondorioztatu dute ez dirudiela erlazio kausalik dagoenik pankreatitis eta pankreako minbizi kasuen eta inkretinen erregulatzailen erabileraren artean. Dena den, farmako horien ekintza-mekanismoengatik, bi Agentziek uste dute zalantza dagoela farmakoa epe luzera erabiltzeak izan dezakeen pankreako segurtasunari buruz, eta, horrenbestez, datuak biltzen jarraitzen dute, bai eta pankreatitisa eta pankreako minbizi izateko arriskuari buruzko oharra egiten ere medikamentu horien fitxa teknikoetan<sup>e, f</sup>.

#### BIBLIOGRAFIA

- Cefalu WT, Elashoff M, Elashoff R, Gale E. A critical analysis of the clinical use of incretin-based therapies. Are the GLP-1 therapies safe? *Diabetes Care*. 2013;36:2118-25. Disponible en: <http://care.diabetesjournals.org/content/36/7/2118.full.pdf+html>
- Nuevos hipoglucemiantes: pancreatitis y posiblemente cáncer de páncreas. *Butlletí Groc*. 2013;26(1):1-2. Disponible en: [https://ddd.uab.cat/pub/butgroc/butgrocSPA/butgroc\\_a2013m1-3v26n1iSPA.pdf](https://ddd.uab.cat/pub/butgroc/butgrocSPA/butgroc_a2013m1-3v26n1iSPA.pdf)
- Singh S, Chang HY, Richards TM, Weiner JP, Clark JM, Segal JB. Glucagonlike peptide 1-based therapies and risk of hospitalization for acute pancreatitis in type 2 diabetes mellitus: a population-based matched case-control study. *JAMA*. 2013;313(7):534-9. Disponible en: <http://www.urmc.rochester.edu/medicine/endocrinology/education/documents/marcharticle4.pdf>
- Li L, Shen J, Bala MM, Busse JM, Ebrahim S, Vandvik O et al. Incretin treatment and risk of pancreatitis in patients with type 2 diabetes mellitus: systematic review and meta-analysis of randomised and non-randomised studies. *BMJ*. 2014;348:g2366 (Published 15 April 2014). Disponible en: <http://www.bmj.com/content/bmj/348/bmj.g2366.full.pdf>
- Egan AG, Blind E, Dunder K, De Graeff PA, Hummer T, Bourcier T et al. Pancreatic Safety of Incretin-Based Drugs - FDA and EMA Assessment. *N Engl J Med*. 2014;370:794-7. Disponible en: <http://www.nejm.org/doi/pdf/10.1056/NEJMp1314078>
- European Medicines Agency. Assessment report for GLP-1 based therapies. Review under Article 5(3) of Regulation (EC) No 726/2004. Procedure no: EMEA/H/A-5(3)/1369. 25 July 2013. Disponible en: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Report/2013/08/WC500147026.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Report/2013/08/WC500147026.pdf)

**DIABETES-KONTRAKOEN KOSTUAK KONPARATZEN DITUEN GRAFIKOA** (euro/28 egun)**1. Taula. DIABETES-KONTRAKO MEDIKAMENTU BERRIEN EZAUGARRIAK** (aldatua 7,23)

Eraginkortasuna (HbA <sub>1c</sub> -ren murrizketa) <sup>1</sup>	Izan ditzaketen abantailak	Kontrako ondorioak / eragozpenak	Oharrak
<b>DPP-4ren inhibitzaileak edo gliptinak (sitagliptina, bildagliptina, saxagliptina, linagliptina, alogliptina). Ahotik hartzen dira</b>			
% 0,5-1	Ondoriorik ez pisuan  Arraroa da hipogluzemiak agertzea monoterapian	Hipersentikortasun erreakzioak (urtikaria, angioedema) Pankreatitis akutua.  Azterketa batean agertu da saxagliptinarekin bihotz-gutxiegitasunagatik ospitalizazio-tasa handiagoa izan dela. Ez da ezagutzen zer segurtasun duten epe luzera.	Dosia gutxitu behar da giltzurrun-gutxiegitasunarekin, linagliptinarekin salbu.  Bildagliptina: kontraindikatu dago gibelego gutxiegitasuna izanez gero edo ALT edo AST maila hauek agertzen badira: > 3 x LSN.
<b>GLP-1ean analogoak (exenatida*, liraglutida*, lixisenatida*, asteko exenatida*, albiglutida). Larruzalpetik hartzen dira</b>			
% 1-1,5	Pisua galtzea  Hipogluzemiak izateko arrisku gutxi	Goragalea, gonbitoak eta beherakoak. Pankreatitis akutua.  Tiroideetako C zelulen hiperplasia (animalietan) liraglutida eta astean behin hartzeko exenatidarekin. Maiztasun kardiakoa areagotzea liraglutidarekin. Larruzalpetik hartzen dira. Ez da ezagutzen zer segurtasun duten epe luzera.	Esperientzia mugatua 75 urte baino gehiagoko pertsonekin.  Ez da erabiltzea gomendatzen giltzurrunetako gutxiegitasun larria izanez gero (ClCr < 30 ml/min) eta gaixotasun gastrointestinal larri bat izanez gero (gastroparesia barne).  Tratamendua iraun bitartean erne egon behar da sintoma gastrointestinalak agertzen den ikusteko, eta deshidratazioa saihesteko neurriak hartu behar dira.
<b>SGLT-2ren inhibitzaileak edo gliflozinak (kanagliflozina, dapagliflozina**, enpagliflozina). Ahotik hartzen dira</b>			
% 0,5-1	Pisua galtzea  Monoterapian, hipogluzemia izateko arriskua plazeboaren antzekoa	Genitaletako infekzio mikotikoak. Gernuko infekzio errepikariak.  Gernu-maiztasuna eta -bolumena areagotzea. Bolumen-deplezioa, hipotentsioa. Kreatinina serikoa areagotzea. Maskuriko minbizia izateko arriskua areagotu daiteke. Ez da ezagutzen zer segurtasun duten epe luzera.	Ez da gomendatzen tratamendu hau 75 urte-tik gorakoekin hastea.  Tratamenduari ekin aurretik giltzurrun-funtzioa monitorizatu behar da, baldin eta giltzurrun-funtzioa gutxitu dezaketen beste medikamentu batzuk gehitzen badira, eta, betiere, urtean behin, gutxienez.  Ez hasi tratamendua baldin eta ClCr < 60 ml/min bada. Kanagliflozina: eten tratamendua behin hasi ondoren ClCr < 45 ml/min bada.

<sup>1</sup> Monoterapian.\* Medikamentu hauek ezin dira edonola agindu, mugatua da preskripzioa, eta ikuskaritzaren aurretiko oniritzia behar dute Osasun Sistema Nazionalak finantza ditzan: exenatida, astean behin hartzeko exenatida eta lixisenatida: oniritzia emango zaie GMI > 30 kg/m<sup>2</sup> duten pazienteei.

\*\* Dapagliflozina: metforminarekin batera egiten den terapia bikoitzean bakarrik finantzatu da, baldin eta sulfonilurea batekin batera hartzea onartzen ez bada edo kontraindikaturik badago.



## BIBLIOGRAFIA

- EPAR Dapagliflozina. [on line]: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_-\\_Public\\_assessment\\_report/human/002322/WC500136024.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/002322/WC500136024.pdf)
- Eliminating the problem in type 2 diabetes? Radar. December 2013. [on line]: [http://www.nps.org.au/\\_\\_data/assets/pdf\\_file/0003/238449/IFC-Eliminating-the-problem-in-type-2-diabetes.pdf](http://www.nps.org.au/__data/assets/pdf_file/0003/238449/IFC-Eliminating-the-problem-in-type-2-diabetes.pdf)
- Nuevos hipoglucemiantes: pancreatitis y posiblemente cáncer de páncreas. Butlletí Groc. 2013;26(1):1-2. [on line]: [https://ddd.uab.cat/pub/butgroc/butgrocSPA/butgroc\\_a2013m1\\_3v26n1i-SPA.pdf](https://ddd.uab.cat/pub/butgroc/butgrocSPA/butgroc_a2013m1_3v26n1i-SPA.pdf)
- Cefalu WT, Elashoff M, Elashoff R, Gale E. A critical analysis of the clinical use of incretin-based therapies. Are the GLP-1 therapies safe? Diabetes Care. 2013;36:2118-25. [on line]: <http://care.diabetesjournals.org/content/36/7/2118.full.pdf+html>
- Dungan K. Glucagon-like peptide-1-based therapies for the treatment of type 2 diabetes mellitus. UpToDate. Jul 2014. [on line]: [http://www.uptodate.com/contents/glucagon-like-peptide-1-based-therapies-for-the-treatment-of-type-2-diabetes-mellitus?source=search\\_result&search=glucagon+like+peptide+1+based+therapies&selectedTitle=15%7E150](http://www.uptodate.com/contents/glucagon-like-peptide-1-based-therapies-for-the-treatment-of-type-2-diabetes-mellitus?source=search_result&search=glucagon+like+peptide+1+based+therapies&selectedTitle=15%7E150)
- Fichas técnicas de los medicamentos. [on line]: <http://www.aemps.gob.es/cima/fichasTecnicas.do?metodo=detalleForm>
- Drugs for Type 2 Diabetes. Treatment Guidelines from Medical Letter. 2014;12 (139):17-24.
- Medikamentu berriaren ebaluazioa: sitagliptina. 139/2008 zk. Euskal Herriko medikamentu berrien ebaluazio batzordea. [on line]: [http://www.osakidetza.euskadi.net/contenidos/informacion/cevime\\_nuevo\\_medimento/eu\\_amb/adjuntos/sitagliptina\\_fitxa.pdf](http://www.osakidetza.euskadi.net/contenidos/informacion/cevime_nuevo_medimento/eu_amb/adjuntos/sitagliptina_fitxa.pdf)
- Medikamentu berriaren ebaluazioa: bildagliptina. 141/2008 zk. Euskal Herriko medikamentu berrien ebaluazio batzordea. [on line]: [http://www.osakidetza.euskadi.net/contenidos/informacion/cevime\\_nuevo\\_medimento/eu\\_amb/adjuntos/bildagliptina\\_fitxa.pdf](http://www.osakidetza.euskadi.net/contenidos/informacion/cevime_nuevo_medimento/eu_amb/adjuntos/bildagliptina_fitxa.pdf)
- Medikamentu berriaren ebaluazioa: saxagliptina. 175/2011 zk. Euskal Herriko medikamentu berrien ebaluazio batzordea. [on line]: [http://www.osakidetza.euskadi.net/contenidos/informacion/cevime\\_nuevo\\_medimento/eu\\_amb/adjuntos/saxagliptina\\_fitxa\\_bis\\_eu.pdf](http://www.osakidetza.euskadi.net/contenidos/informacion/cevime_nuevo_medimento/eu_amb/adjuntos/saxagliptina_fitxa_bis_eu.pdf)
- Medikamentu berriaren ebaluazioa: linagliptina. 202/2013 zk. Euskal Herriko medikamentu berrien ebaluazio batzordea. [on line]: [http://www.osakidetza.euskadi.net/contenidos/informacion/cevime\\_nuevo\\_medimento/eu\\_amb/adjuntos/linagliptina\\_fitxa.pdf](http://www.osakidetza.euskadi.net/contenidos/informacion/cevime_nuevo_medimento/eu_amb/adjuntos/linagliptina_fitxa.pdf)
- Informe de evaluación de Vipidia (alogliptin benzoate) [on line]: [http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/002182/human\\_med\\_001696.jsp&mid=WC0b01ac058001d124](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/002182/human_med_001696.jsp&mid=WC0b01ac058001d124)
- Scirica BM, Bhatt DL, Braunwald E, Steg G, Davidson J, Hirshberg B, *et al.* Saxagliptin and Cardiovascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus. N Engl J Med. 2013;369:1317-26. [on line]: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23992601>
- White WB, Cannon CP, Heller SR, Nissen SE, Bergenstal RJ, Bakris GL *et al.* Alogliptin after acute coronary syndrome in patients with type 2 diabetes. N Engl J Med. 2013; 369: 1327-1335. [on line]: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23992602>
- Gómez R, Díez-Espino J, Formiga F, Lafita J, Rodríguez L, González-Sarmiento E, Menéndez E *et al.* Tratamiento de la diabetes tipo 2 en el paciente anciano. Med Clin (Barc). 2013;140(3):134.e1-134.e12. [on line]: <http://www.elsevierinstituciones.com/ficheros/pdf/2/2v140n03a90186440pdf001.pdf>
- Exenatide. Kastrup EK ED. Drug Facts and Comparisons Updated Monthly. St Louis, MO: Wolters Kluwer Health;2014.
- Medikamentu berriaren ebaluazioa: exenatida, astean behinekoa. 215/2014 zk. Comité de Evaluación de Nuevos Medicamentos de Euskadi. [on line]: [http://www.osakidetza.euskadi.net/contenidos/informacion/cevime\\_nuevo\\_medimento/eu\\_amb/adjuntos/EXENATIDA\\_ADM\\_SEMANAL\\_EU.pdf](http://www.osakidetza.euskadi.net/contenidos/informacion/cevime_nuevo_medimento/eu_amb/adjuntos/EXENATIDA_ADM_SEMANAL_EU.pdf)
- Tratamiento farmacológico de la hiperglucemia en la diabetes tipo 2. INFAC. 2013.21(9):59-66. [on line]: [http://www.osakidetza.euskadi.net/contenidos/informacion/cevime\\_infac/es\\_cevime/adjuntos/INFAC\\_Vol\\_21\\_n\\_9\\_Tratamiento\\_farmacologico\\_de\\_la\\_hiperglucemia\\_en\\_diabetes\\_tipo\\_2.pdf](http://www.osakidetza.euskadi.net/contenidos/informacion/cevime_infac/es_cevime/adjuntos/INFAC_Vol_21_n_9_Tratamiento_farmacologico_de_la_hiperglucemia_en_diabetes_tipo_2.pdf)
- Boletín mensual de la AEMPS. [on line]: <http://www.aemps.gob.es/informa/boletinMensual/2014/marzo/boletin-marzo.htm>
- Thynne T, Doogue M. Sodium-glucose co-transporter inhibitors. Mechanisms of action. Austr Prescr. 2014;37:14-6. [on line]: <http://www.australianprescriber.com/magazine/37/1/article/1480.pdf>
- EPAR Canagliflozina. [on line]: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_-\\_Public\\_assessment\\_report/human/002649/WC500156457.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/002649/WC500156457.pdf)
- Davis T. Sodium-glucose co-transporter inhibitors. Clinical applications. Austr Prescr. 2014;37:17-20. [on line]: <http://www.australianprescriber.com/online-article/27.pdf>
- Nadal M, Pellicer MA. Aportaciones de los nuevos fármacos para la diabetes. FMC. 2013.20(3):155-165. [on line]: <http://www.elsevierinstituciones.com/ficheros/pdf/45/45v20n03a90195255pdf001.pdf>

Berrikuspen bibliografikoaren data: 2014ko uztaila

Medikamentu berriek kontrako ondorioak dituztela susmatuz gero, oso-oso garrantzitsua da Euskal Autonomia Erkidegoko Farmakojagoletza Unitateari jakinaraztea. OSABIDEn bitartez egin dezakezu jakinarazpena. Bestela, Osakidetza intranetaren bidez, txartel horia beteaz edo AEMPSen interneteko <https://www.notificaRAM.es> helbidean

**Galdera, iradokizun edo parte-hartze lanak nori zuzendu:** zure erakundeko farmazialaria edo MIEZ - tel. 945 01 92 66 - e-maila: [cevime-san@ej-gv.es](mailto:cevime-san@ej-gv.es)

**Idazkuntza Batzordea:** José Ramón Agirrezabala, Iñigo Aizpurua, Miren Albizu, Iciar Alfonso, María Armendáriz, Sergio Barrondo, Julia Barroso, Arrate Bengoa, Saioa Domingo, Arritxu Etxeberria, Julia Fernández, Ana Isabel Giménez, Naroa Gómez, Eguzkiñe Ibarra, Juan José Iglesias, Josune Iribar, Nekane Jaio, Itxasne Lekue, M<sup>a</sup> José López, Javier Martínez, Amaia Mendizabal, Carmela Mozo, Elena Olloqui, Elena Ruiz de Velasco, Rita Sainz de Rozas, Elena Valverde.



Osakidetza



EUSKO JAURLARITZA  
GOBIERNO VASCO

OSASUN SAILA

DEPARTAMENTO DE SALUD

ISSN: 1575054-X

Eusko Jaurlaritzaren Argitalpen Zerbitzu Nagusia  
Servicio Central de Publicaciones del Gobierno Vasco

## **SENDAGAIEN EUROPAKO AGENTZIA (EMA) OSASUNAREN ETA KONTSUMITZAILEEN ZUZENDARITZA NAGUSITIK INDUSTRIA ETA BARNE MERKATUKO ZUZENDARITZARA PASATU DA.**

Europako Batzordeko zuzendaritzen berrantolaketa, Juncker presidenteak bultzatu baitu, Industria eta Barne Merkatuko komisarioaren mende geratuko da EMA. Osasun profesionalen eta kontsumitzaileen 28 antolamenduk sinatu dute gutun hau, International Society of Drug Bulletins (ISDB) delakoak barne, eta Juncker presidenteari bidali diote, bere erabakia birpentsatu dezan.

## **GUTUN IREKIA EUROPAKO BATZORDEKO PRESIDENTE JEAN CLAUDE JUNCKER JAUNARI, SENDAGAIK ETA OSASUN-TEKNOLOGIAK INDUSTRIA ETA BARNE MERKATUKO KOMISARIOAREN ARDURAPER PASATU DIRELA ETA.**

Presidente hori:

Gure harridura eta kezka helarazi nahi dizugu gutun honen bitartez; izan ere, hau erabaki duzu: Europako Batzorde berrian, sendagaien eta osasun-teknologiaren gaineko eskumena Osasuneko komisarioari kendu, eta Industria eta Barne Merkatuko komisarioari ematea.

Krisi ekonomikoak, biztanleria zahartzeak eta osasunerako mehatxu berriek, ingurumeneko kutsadura barne, desafioka ari zaizkio Europako osasun-sistemen iraunkortasunari, eta Europar Batasuneko (EB) estatu kideen arteko osasun-desberdintasunak areagotzea dakar horrek.

Europako Batzordeak, akordioaren bermatzaile den aldetik, garrantzizko zeregina du «giza osasunaren babesaren maila jaso ziurtatzen». Osasun publikoaren aldeko jarrera irmoa eskatzen du horrek, baita helburu horri eusteko politika sendo eta koherenteak sortzea ere.

EBko herritarrek badute eskubidea tratamendu eraginkor, seguru, kalitate handiko eta ekonomiaren aldetik eskuragarriak jasotzeko. Sendagaiak eta gailu sanitarioak ez dira kontsumo-produktu hutsak, eta ez lirateke halakotzat hartu behar, pertsonen osasuna babesten baitute.

Egin-eginean ere, hau hartu behar da ardatz nagusitzat EBk sendagaiei eta teknologia sanitarioei buruz bultzatu behar dituen politiketan: pazientearen osasuna eta segurtasuna sustatu eta babestea. Industria eta Barne Merkatuko komisarioa, ordea, Europako industriaren eta ekonomiaren lehiakortasuna sustatzeaz arduratzen da. Bereizketa hori oso garrantzizkoa da kontuzko gaiak jorratzerakoan, hala nola pazienteari eman beharreko informazioa eta sendagaien prezioa; izan ere, halakoetan, gatazka edo talka gerta baitaiteke pazienteen beharrezan eta industriaren interesen artean. Zuk proposatzen duzun aldaketak mezu okerra helarazten die Europako herritar eta pazienteei; batez ere, interes ekonomikoak osasunaren aurretik jartzen direnean. Eta hori ez da EBk eman nahi duen mezua.

2009. urtean, Osasuneko komisarioaren esku geratu zen sendagaien eta gailu sanitarioen gaineko ardura, estatu kideen artean politika farmazeutikoa harmonizatzeko, eta erantzuna errazteko larrialdi- edo emergentzia-kasuetan. Ardura hori Industriako komisarioari itzultzea ezin da justifikatu, eta atzerapausoa da.

Arren eskatzen eta erregutzen dizugu zure erabakia berriz pentsa dezazula. Gure ustez, sendagaiak eta teknologia sanitarioak Osasuneko komisarioaren ardurapean jarraitu beharko lukete.

Hertsatuki eskatzen dizugu zure lidergoa erakutsi, eta herritarren osasunaren interesak lehenetsi ditzazula.