



MEDIKAMENTUEN SEGURTASUNA: 2017-2018AN SORTUTAKO SEINALEAK ETA ALERTAK

AURKIBIDEA

- Hitzaurrea
- Zenbait hamarkadaz asko erabili diren farmakoak; ongi zehaztu gabeko arriskuak?
 - Metamizola eta agranulozitosisia izateko arriskua
 - Hidroklorotiazida eta larruazaleko minbizia
 - Kinolonak eta fluorkinolonak: erabiltzeko murrizketa berriak
- Fabrikazio-prozesuak eta ezpurutasunak: sartanak eta nitrosaminak
- Prebentzioko farmakoak eta onura/arriskua balantze zalantzaragarria. Denosumab (Prolia®, ▼Xgeva®): kanpoko entzunbideko osteonekrosia, tratamenduaren ondorengo hausturak (errebote-efektua) eta lehen mailako neoplasia gaizto berriak izateko arriskua
- Minarentzako farmakoak: batzuetan, konponbide bainoago arazo
 - Berehalako askapeneko fentaniloa: hiperalgnesia-, abusu- eta mendekotasun-arriskua
 - Gabapentina, opioideekin batera erabiltzen ez denean: arnas depresioa. Oker erabiltzeko arriskua
- Xede terapeutiko berriak dituzten antidiabetikoak
 - SGLT2aren inhibitzaileak: Fournier-en gangrena eta pankreatitis-arriskua
 - Antidiabetiko inkretinikoak eta behazunbideetako minbizia izateko arriskua. Gliptinak eta penfigoide builosoak
- Segurtasunari buruzko beste komunikazio batzuk:
 - Giza epoetinak: larruazaleko erreakzio larrien abisua
 - Trastuzumaba: bihotzeko monitorizazioaren gomendioa
 - Azitromizina: neoplasia hematologikoak berriz izatea eta hilkortasun tasa handiagoa zelula ama hematopoietikoen transplante alogenikoa izan duten pazienteetan
 - Finasterida: depresio eta ideia suizida kasuen jakinarazpenak
 - Febuxostata: hilkortasun-arrisku igoera



HITZAURREA

Gure buletinaren, bi urtean behin, medikamentuen segurtasuneko seinaleei eta alertei buruzko monografiko bat argitaratzen dugu, farmakozaintzaren garrantziaz ohartuta; izan ere, medikamentu berriak merkaturatzen direnean ez da ongi ezagutzen haien segurtasun-profila. Farmako berriak baimendu aurretiko saiakuntzak ez dira kontrako efektuak hautemateko diseinatzen eta, gainera, saiakuntza klinikoetan oso bestelakoak izan ohi dira hala medikamentu berriak emateko populazioa nola ohiko praktika klinikoan erabiltzeko baldintzak. Hain zuzen ere, *Butletí Groc* buletinak gogorarazten duenez, «Merkaturatu berri den farmako bat hipotesi bat da. Lasterregi agintzen bada, osasunaren kalterako izan daiteke»¹.

Bestalde, azken hilabeteotan, ezustean hartu gaituzte farmako batzuei buruzko alertek, zeinak zenbait hamarkadaz asko erabili diren eta onura-arriskuaren profila nahiko ezaguna duten (hidroklorotiazida, metamizola). Jakinarazpenok garai berri bateko lehenengoak dira; hain zuzen ere, gaur egun, datu-baseak oso hedatuta daudenez, informazio kopuru handiak azter daitezke eta, horri esker, medikamentu askori buruzko seinaleak eta alertak sortuko dira².

Medikamentu berrien eta zaharren segurtasunari buruzko informazio-uholde horren aurrean, funtsezkoa da gogoratzea medikamentuen kontrako efektu larriak arazo gero eta ohikoagoa direla, polimedikazioaren gorakadaren eta tratamenduen desegokitasunaren ondorioz, besteak beste. Kasuen % 30 eta % 50 bitartean, kontrako efektua eragin duen medikamentua ez zegoen adierazia erabili zenerako, ez zen beharrezkoa edo okerreko dosietan edo interakzio larriak kontuan izan gabe agindu zen. Ondorioz, farmakoak zentzu handiagoz aginduko balira, iatrogeniaren zati oso garrantzitsu bat prebenitzeko aukera izango genuke¹.

Medikamentuak arduraz agintzeko dei hori egin ondoren, buletin honetan, medikamentuen segurtasunarekin lotuta 2017an eta 2018an sortutako seinale eta alerta batzuk nabarmendu nahi ditugu.

Bibliografia:

1. Farmacovigilancia en Europa: ¿protege realmente a los pacientes? *Butletí Groc* 2017; 30 (2): 9-14. [Kontsulta: 2019ko urtarrilak 16].
2. Farmacovigilancia, ¿quo vadis? *Boletín Farmacovigilancia Euskadi* 2018;45. [Kontsulta: 2019ko urtarrilak 16].

ZENBAIT HAMARKADAZ ASKO ERABILI DIREN FARMAKOAK; ONGI ZEHAZTU GABEKO ARRISKUAK?

METAMIZOLA ETA AGRANULOSITOSIA IZATEKO ARRISKUA

Farmakozaintzako Espainiako Sistemak, duela gutxi, metamizolaren erabilerarekin lotutako agranulozitosi kasuen berri izan du, bereziki paziente britainiarrekin lotuta. Hori ikusita, Sendagaien eta Osasun Produktuen Espainiako Agentziak (AEMPS) farmako horren egoera berrikusi eta informazio-ohar bat argitaratu du, farmakoa erabiltzeko gomendioak emateko¹.

1946tik ezagutzen da agranulozitosis edo neutropenia ager daitekeela metamizola erabiltzeagatik; nahiz eta maiztasun txikiko erreakzioa izan, larria da, immunologikoa, eta paziente hiltzea eragin dezake^{1,2}.

Duela zenbait urtetatik eztabaidatu da Europa iparraldeko biztanleak agranulozitosiarekiko sentikorragoak ote diren, eta zenbait faktore genetiko aztertu dira; dagoen informazioarekin, ezin da baztertu ez baieztatu ezaugarri etniko bereziak dituzten biztanleek arrisku handiagoa dutenik¹. Alabaina, agranulozitosiaren intzidentzian desberdintasun geografikoak aztertu direnean, ondorioztatu da dosifikazioak, tratamenduen iraupenak eta aldi bereko tratamenduek azal dezaketela arriskuan dagoen desberdintasun hori, hein batean³.

Katalunian 1980 eta 2001 artean egindako ikerketa epidemiologiko batean, zenbatetsi zen 0,56 kasu (0,4-0,8) zeudela milioi biztanleko urtean; hain zuzen ere, kopuru hori Suedian egindako ikerketa batean lortutakoa baino askoz ere txikiagoa da, kasu bat hauteman baitzuten 1.439 preskripzioko^{2,3}. Grezian erregistratutako kasuak ikusita, agranulozitosi kasu bat zenbatetsi daiteke 133.000tik 466.000ra tratamenduko. Alemanian, 1990 eta 2012 artean, metamizolaren kontsumoa 7 bider hazi zen; hala, 20 milioi eguneko dosi zehaztu (EDZ) izatetik 140 milioi izatera pasatu zen, berriz agranulozitosi kasuen jakinarazpenak 10 izatetik 50 izatera pasatu ziren².

EAEko Farmakozaintzako Unitatean, metamizolarekin lotuta jakinarazitako agranulozitosi kasuen kopurua aldaketarik gabe mantendu da azken urteotan (2-3 kasu urtean, 1992-2018 artean) (Farmakozaintzako Unitateko jakinarazpena).

Espanian jakinarazitako kasuen informazioa behatuta, ikus daiteke kontsumoaren hazkundearekin batera areagotu direla kasuak, azken urteotan¹. Dauden datuekin ezin da kalkulatu nolako intzidentzia izan duen agerpenak, eta litekeena da kasu guztiak ez jakinaraztea, kontrako ondorio ezaguna delako. Hala ere, garrantzitsua da adieraztea arrisku handiagoa dagoela adinez nagusi diren pazienteetan, lehendik genekien moduan, eta astebete baino gehiago irauten duten tratamenduetan, datuek berresten dutenez¹.

Informazio-oharrak¹ nolabaiteko eztabaida sortu du, uler daitezkelako farmako horren erabilera mugatzen dela, jakinda, metamizola aukera baliagarritzat hartzen dela antiinflamatorio ez-esteroideak jasaten ez dituzten pazienteentzat eta adinekoentzat, eta analgesiko opioideen ordezkotzat aukera moduan. Alabaina, emandako gomendioak farmako hau segurtasun eta kontu handiagoez erabiltzeko aukera dira¹:

- Metamizola agindu aurretik, anamnesi zehatza gauzatu behar da, agranulozitosisia izateko arrisku-faktoreak dituzten pazienteetan (metamizola erabiltzean hipersentikortasuneko erreakzioak edo erreakzio hematologikoak izatearen aurrekariak, immunozeabatzailerekin edo agranulozitosisia eragin dezaketen medikamentuekin* egindako tratamenduak dituzten pazienteak) erabil ez dadin.
- Tratamendu laburretarako soilik erabili metamizola (7 egun, gehienez ere), eraginkorra den gutxieneko dosian. Tratamendu luzea behar izanez gero, aldizkako kontrol hematologikoak egin behar dira, formula leukozitaria barne hartuta.
- Arreta berezia jarri behar da adineko pazienteekin.
- Ez da metamizola erabili behar kontrolik egin ezin den pazienteetan (adibidez, biztanleria mugikorra, hots, turistak).
- Agranulozitosisia egon daitekeela adierazten duten sintomen agerpena zaindu behar da. Pazienteari jakinarazi behar zaio halako sintomarik badu tratamendua utzi behar duela.

* Hauek dira agranulozitosiarekin lotu ohi diren beste farmako batzuk: tiroidearen aurkako farmakoak, klozapina, G penizilina, prokainamida, rituximaba, sulfasalazina, tiklopidina⁴.

Bibliografia:

1. [Nota Informativa MUH \(FV\), 15/2018](#). Metamizol y riesgo de agranulocitosis. AEMPS. [Kontsulta: 2019ko urtarrilak 16].
2. Shah RR. Metamizole (dipyrone)-induced agranulocytosis: [Does the risk vary according to ethnicity? J Clin Pharm Ther. 2019; 44:129-33](#). [Kontsulta: 2019ko urtarrilak 16].
3. Ibáñez L, Vidal X, Ballarín E, Laporte J. Agranulocytosis associated with dipyrone (metamizol). [Eur J Clin Pharmacol. 2005;60: 821-829](#). [Kontsulta: 2019ko urtarrilak 16].
4. Coates TD. Drug-induced neutropenia and agranulocytosis. [UpToDate®, Newburger P\(Ed\)](#). [Kontsulta: 2019ko urtarrilak 16].

HIDROKLOROTIAZIDA ETA LARRUAZALEKO MINBIZIA

2018an, AEMPSek [informazio-oharra](#)¹ eta [profesionalentzako komunikazio](#) bat² argitaratu zituen, zeinetan ohartarazi zuen hidroklorotiazida (HKTZ) luzaro erabiltzeak lotura izan dezakeela larruazaleko minbizi ez-melanozitikoaren (kartzinoma basozelular eta espinozelularra) agerpenarekin, Danimarkako bi ikerketa epidemiologikoren arabera.

Ikusi denez, hidroklorotiazidaren eraginpeko pazienteetan, 50.000 mg-ko edo gehiagoko dosi metatuak dituztenean (gutxi gorabehera 11 urtez, 12,5 mg-ko HKTZ eguneroko dosiaren baliokidea), kartzinoma basozelularra izateko arriskua 1,3 aldiz areagotzen da, eta kartzinoma espinozelularra izatekoa, berriz, 4 aldiz¹. HKTZren fotosentsibilizazio-eragina horren kausa izan daitekeela defendatzen da².

Larruazaleko minbizi ez-melanozitikoaren zenbatetsitako intzidentzia-tasa, hein handi batean, larruazalaren fenotipoen arabera da eta desberdina da Europako eskualde batzuetan eta besteetan. Espainian, zenbatesten da kartzinoma basozelularren urteko intzidentzia 253/100.000 pertsonakoa dela, eta kartzinoma espinozelularrena, berriz, 38/100.000 pertsonakoa¹.

AEMPS ikerketa bat egiten ari da lotura horri buruzko informazioa lortzeko, Espainiako populazioari dagokionez. Informazio hori izan arte, AEMPSek hau gomendatzen die profesionali: HKTZren erabilera berriz ebaluatzea larruazaleko minbizi ez-melanozitikoa duten pazienteetan, dauden larruazaleko lesioak eta berrien agerpena zaintzea eta, hala badagokio, balorazio espezializatua eskatzea. Gainera, eguzkiaren edo izpi ultramoreen eraginpean gehiegi egoteak arriskua dakarrela jakinarazi behar diete beren pazienteei, eta horietatik babesteko neurriak gomendatu¹.

HKTZren ordezkotzat aukera modura, klortalidona eta indapamida ditugu, zeinen eragina frogatuta dagoen gaixotasun kardiobaskularren prebentzioan; alabaina, praktikan eragozpen bat dute: ez dago ia konbinazio

posiblerik egiterik beste farmako antihipertentsibo batzuekin. Danimarkako behaketako ikerketa horretan, zeinetan larruzaleko minbizi ez-melanozitikoaren arriskua handitzeari buruzko datuak oinarritzen diren, ez zen barne hartu klortalidona, baina bai indapamina, eta ez zen lotura hori aurkitu azken farmako honekin³.

Bibliografia:

1. [Nota Informativa MUH \(FV\), 13/2018](#). Hidroclorotiazida: el uso continuo y prolongado en el tiempo podría aumentar el riesgo de cáncer cutáneo no melanocítico. AEMPS. [Kontsulta: 2019ko urtarrilak 16].
2. Hidroclorotiazida: riesgo de cáncer cutáneo no melanocítico (carcinoma de células basales, carcinoma de células escamosas). [Comunicación dirigida a profesionales sanitarios. Octubre 2018](#). [Kontsulta: 2019ko urtarrilak 16].
3. Pedersen SA, Gaist D, Schmidt SAJ, Hölmich LR, Friis S, Pottgard A. Hydrochlorothiazide use and risk of nonmelanoma skin cancer: A nationwide case-control study from Denmark. *J Am Acad Dermatol.* 2018;78:673-681. [Kontsulta: 2019ko urtarrilak 16].

KINOLONAK ETA FLUORKINOLONAK: ERABILTZEKO MURRIZKETA BERRIAK

Kinolonekin eta fluorkinolonekin lotuta ager daitezkeen kontrako efektu larri ezgaitzaile eta potentzialki atze-raezinak maila muskuloesketikoan eta nerbio-sisteman (tendinopatia, Akilesen tendoia haustearen intzidentzia populazio orokorrarena baino lau bider handiagoa; muskuluetako ahultasuna; neuropatia periferikoa; disfunzio autonomikoa; loaren nahasmenduak; disfunzio kognitiboa eta nahasmendu psikiatrikoak), ebaluatu osten eta ordeko aukera terapeutikoak daudenez, Farmakozaintzako Arriskuak Ebaluatzeko Europako Batzordeak (PRAC) gomendio hauek eman ditu^{1,2}:

- Ez agindu kinolonak, ez eta fluorokinolonak ere:
 - infekzio arinak edo automugatuak tratatzeko.
 - bidaiariaren beherakoaren edo beheko gernu-bideen infekzio errepikarien profilaxian.
 - antibiotiko horiekin lotutako kontrako efektuak izan dituzten pazienteei.
- Soilik erabili beste antibiotiko batzuk eraginkorrak ez direnean edo jasaten ez direnean infekzio arin eta ertaintetarako.
- Kontuan izan adinekoek, transplantea izan dutenek eta kortikoideak hartzen dituztenek arrisku handiagoa dutela tendoietako lesioak izateko.
- Pazientei jakinarazi behar zaie horrelako antibiotikoen tratamenduak utzi eta medikura joan behar dutela, hezur eta muskuluetako edo nerbio-sistemako kontrako erreakzioren bat badute.

Bestalde, fluorokinolona sistemiko eta inhalatuta hartzearekin lotuta aneurisma izateko eta aorta disekezioatzeko arriskua ia bikoitza da fluorokinolona sistemikoekin tratatutako pazienteetan, antibiotikorik hartzen ez dutenekin eta amoxicilina hartzen dutenekin alderatuta, eta handiagoa da adinekoetan^{3,4}.

Moxifloxazinoarekin nekrolisi epidermiko toxikoa eragiteko arrisku handiagoa dago, beste kinolona batzuekin baino. 2008an, AEMPSEk ohar bat bidali zuen, medikamentu horren erabilerarekin lotutako gibelego eta larruzaleko asaldura larriei buruz ohartarazteko⁵.

Bibliografia:

1. [Nota Informativa MUH \(FV\), 14/2018](#). Quinolonas y fluoroquinolonas de administración sistémica: nuevas restricciones de uso. AEMPS. [Kontsulta: 2019ko urtarrilak 16].
2. Notas sobre medicamentos. Fluoroquinolonas: efectos adversos graves, incapacitantes y persistentes. *Boletín Farmacovigilancia Euskadi.* 2018;46. [Kontsulta: 2019ko urtarrilak 16].
3. Roturas tendinosas y otras alteraciones graves del colágeno causadas por quinolonas. *Butlletí de Farmacovigilància de Catalunya Vol. 14, n° 3, mayo-junio 2016.* [Kontsulta: 2019ko urtarrilak 16].
4. Fluoroquinolonas de administración sistémica: riesgo de aneurisma y disección aórtica. [Comunicación a profesionales sanitarios. Octubre 2018](#). [Kontsulta: 2019ko urtarrilak 16].
5. [Nota Informativa MUH \(FV\), 4/2008](#). Moxifloxacin (Actira®, Proflox®, Octegra®): Riesgo de alteraciones hepáticas y reacciones cutáneas graves. [Kontsulta: 2019ko urtarrilak 16].

FABRIKAZIO-PROZESUAK ETA EZPURUTASUNAK: SARTANAK ETA NITROSAMINAK

2018ko uztailetik, AEMPSEk zenbaitetan agindu du balsartana duten medikamentu lote batzuk erretiratzeko, N-nitrosodimetilamina (NDMA) eta N-nitrosodietilamina (NDEA) hauteman direla eta, hots, ezpurutasun batzuk, zeinak, gainerako N-nitrosaminak bezala, gizakientzat kartzinogenoak diren seguruenik, IARC agentziaren (International Agency for Research on Cancer) sailkapenaren arabera^{1,2}. Aurretiazko ebaluazio batean², EMAk zenbatetsi du minbizi-kasu bat gehiago egon daitekeela oharpenak aipatzen

dituen medikamenturen bat zazpi urtez egunero hartu duten 5.000 pazienteko (balsartanen kasuan, dosirik handiengan: 320 mg egunean). Zenbatespen hori arrisku teorikoa da, animalietan egindako ikerketetatik ondorioztatua.

Badirudi ezpurutasun horien jatorria zenbait ekoizlek 2012tik fabrikazio-prozesuan sartutako aldaketak direla (EMAK baimendu eta onartutako aldaketak). N-nitrosaminak hautemateko, modu berezian aztertu behar dira; horregatik, EMak³ tetrazol eraztuna duten sartanen (AHA-II ere deituak) ebaluazio bat abiarazi zuen (kandesartana, irbesartana, losartana, olmesartana eta balsartana); hain zuzen ere, badirudi horiek sintetizatzean agertzen direla ezpurutasunak, egoera jakin batzuetan. Ebaluazio horren ondorioz, 2019ko urtarrilean eta otsailean⁴, AEMPSek irbesartan lote batzuk erretiratzeko agindu zuen, N-nitrosaminak zitu-elako, baimendutako kopuruaren gaintetik. Estatu Batuetan losartan lote batzuk erretiratu dira, arazo bereragatik⁵.

Ebaluazioa 2019ko otsailean amaitu zen⁶, eta ondorioztatu da laborategi fabrikatzaileek fabrikazio-prozesuak berrikusi eta saiakuntzak egin behar dituztela, substantzia horien kopuru txikiak ere hautemateko. Bi urteko epea eman da fabrikazio-prozesuetan aldaketak egiteko, eta nitrosaminen eraginpean egoteko denboramugak ezarri dira, egunean har daitekeen kantitatean oinarrituta: NDMARi dagokionez, 96 nanogramo egunean; NDEARi dagokionez, 26,5 nanogramo egunean. Epe hori amaituta, fabrikatzaileek frogatu beharko dute medikamentuek ez dutela ezpurutasun horien kuantifika daitekeen kopururik, eta NDEA edo NDMA maila oso txikiak dituzten produktuak (<0,03 parte milioiko) baztertuz.

Bibliografia:

1. [Nota informativa ICM \(CONT\), 8/2018](#). Retirada del mercado de algunos lotes de medicamentos que contienen valsartán. AEMPS. [Kontsulta: 2019ko urtarrilak 16].
2. [Nota informativa AEMPS, 13/2018](#). Actualización de la información de los medicamentos con valsartán retirados del mercado. AEMPS. [Kontsulta: 2019ko urtarrilak 16].
3. [EMA](#). Angiotensin-II-receptor antagonists (sartans) containing a tetrazole group. [Kontsulta: 2019ko urtarrilak 31]
4. [Nota informativa ICM \(CONT\), 1/2019](#). Retirada de lotes de irbesartán. AEMPS. [Kontsulta: 2019ko otsailak 26].
5. [FDA updates on angiotensin II receptor blocker \(ARB\) recalls including valsartan, losartan and irbesartan](#). [Kontsulta: 2019ko urtarrilak 24].
6. [Nota informativa 4/2019](#). Presencia de nitrosaminas en los medicamentos denominados "sartanes". Conclusión de la revisión de la Agencia Europea de Medicamentos. AEMPS. [Kontsulta: 2019ko otsailak 26].

PREBENTZIOKO FARMAKOAK ETA ONURA/ARRISKUA BALANTZE ZALANTZAGARRIA

DENOSUMAB (PROLIA®, ▼XGEVA®): KANPOKO ENTZUNBIDEKO OSTEONEKROSIA, TRATAMENDUAREN ONDORENGO HAUSTURAK (ERREBOTE-EFEKTUA) ETA LEHEN MAILAKO NEOPLASIA GAIZTO BERRIAK IZATEKO ARRISKUA

AEMPSaren 2017ko maiatzeko txostenean, denosumaba (osteoporosian eta hezurrik kaltetzen dituzten neoplasietan baimendutako antigorputz monoklonala) erabiltzearekin lotutako **kanpoko entzunbideko osteonekrosi** kasuak jakinarazi ziren¹. Masailezurreko osteonekrosiaren antzeko mekanismoa duela jotzen da (ikus [Infac 2017;25\(4\)](#)), eta arrisku-faktore posible bezala identifikatu dira esteroideen erabilera, kimioterapia eta/edo tokiko arrisku-faktoreak, hala nola infekzioa edo traumatismoa. Kontuan izan behar da osteonekrosia garatzeko aukera, denosumaba hartzen duten eta entzunbideko sintomak (adibidez, belarriko infekzio kronikoak) dituzten pazienteen kasuan.

Bestalde, *Butlletí Groc* buletinak oharpen batzuk (2016, 2017 eta 2018) jasotzen ditu, Suitzako medikamentu-agentziak emanak, denosumab (Prolia®, ▼Xgeva®) medikamentuaren **tratamendua utzi ondoren bizkarrezurreko haustura anizkoitzak** izateko arriskuari buruzkoak². Errebote-efektuak bereizgarri du bizkarrezurreko haustura anizkoitzen intzidentzia handitzea, hezur-ordezkoen markatzaileak ugaritzea eta hezuraren dentsitate azkar txikiagotzea. Bisfosfonatoak ez bezala, denosumaba ez da hezur-matrizean txertatzen; horregatik, tratamendua amaitzean, hezur-erresortzioa ez da ezabatuta geratzen. Ez dago argi denosumabaren tratamenduaren iraupenak eta bisfosfonatoekin aurretik egindako tratamenduak eragina dutenik haustura-arriskuan. Iradokienez, denosumabaren azken injekziotik 16 hilabete igaro ondoren, bizkarrezurreko hausturaren intzidentzia % 15 ingurukoa izan daiteke³.

Errebote-efektua gutxitzeko asmoz, ordezko tratamendua (esaterako, bisfosfonato indartsuren bat: azido zoledronikoa, alendronatoa...) ipintzea proposatu egin da denosumab kentzen denean. Halaber, ez dira frogatu neurri horren eraginkortasuna eta segurtasuna².

Amaitzeko, neoplasia gaizto aurreratua duten pazienteetan ▼Xgeva® medikamentuarekin (prozesu onkologikoetan aholkatzen da, 120 mg-ko dosia lau astero) egindako saiakuntza klinikoetan, ikusi da **lehen mailako neoplasia berrien** intzidentzia metatua % 1,1 dela urtean ▼Xgeva® medikamentuarekin (denosumaba) tratatutako pazienteetan, eta azido zoledronikoarekin tratatutakoetan, berriz, % 0,6 urtean. Arrisku horri buruzko informazioa 2018ko maiatzean jakinarazi zaie osasun-arloko profesionaleri⁴.

Segurtasuneko alertei buruzko azken buletinetan (Infac 2017;25(4), 2015;23(3), 2013;21(1)) osteoporosiarentzako farmakoei buruzko zenbait alerta sartu ditugu. Oso medikamentu erabiliak dira, baina onura zalantzarriak dituzte, bai eta kontuan hartu beharreko eta asko ezagutzen ez diren populazio arriskuak ere. Osteoporosiarentzako farmakoak erabiltzearen eta antzeko prebentzio-jardueren onura-arrisku balantzea argi eta garbi aldekoa izan beharko litzateke, eta benetan medikamentu horiek hartzeko baldintzak betetzen dituztenei soilik agindu beharko litzazkieke, onura aldiaren behin ebaluatuta.

Bibliografia:

1. Denosumab y osteonecrosis del conducto auditivo externo. *Boletín mensual de la AEMPS sobre medicamentos de uso humano*. Mayo 2017. [Kontsulta: 2019ko urtarrilak 16].
2. Denosumab: efecto rebote y otros efectos indeseados graves. *Butletí groc* 2018;31(3):13-17. [Kontsulta: 2019ko urtarrilak 16].
3. Lamy O, Gonzalez-Rodriguez E. Underestimation of vertebral fractures after denosumab discontinuation. *J Bone Miner Res*. 2018;33(3):547. [Kontsulta: 2019ko urtarrilak 16].
4. XGEVA® (denosumab): riesgo de nuevas neoplasias malignas primarias. *Comunicación a profesionales sanitarios*. Mayo 2018. [Kontsulta: 2019ko urtarrilak 16].

MINARENTZAKO FARMAKOAK: BATZUETAN, KONPONBIDE BAINOAGO ARAZO

BEREHALAKO ASKAPENEO FENTANILOA: HIPERALGESIA-, ABUSU- ETA MENDEKOTASUN-ARRISKUA

Fentaniloa analgesiko opioidea da, zeina berehalako askapeneko aurkezpenetan (mihipeko eta ahoko pilulak, aplikagailua duten ahotiko forma solidoak, ahorako mintza, sudurrerako aerosola) helduei aholkatzen zaien, bat-bateko min onkologikoa tratatzeko, beste opioide bat kronikoki hartzen ari direnean.

Berehalako askapeneko fentaniloaren kontsumoa bikoiztu egin da estatuan, 2010 eta 2016 artean. Bestalde, Farmakozaintzako Espainiako Sistemari jakinarazitako abusu- eta/edo mendekotasun-kasuen ia % 60an, pazienteek farmakoaren fitxa teknikoan jasota ez dauden indikazioetarako hartu zuten berehalako askapeneko fentaniloa, eta batzuetan denbora luzez¹. Jarraibideek ez dute gomendatzen onkologikoa ez den min kronikorako erabiltzea².

Abusu- eta/edo mendekotasun-arriskua gutxitze aldera, AEMPSek hau gomendatu zuen, 5/2018 informazio-oharrean¹:

- Berehalako askapeneko fentaniloa baimentzeko baldintzak errespetatzea; hain zuzen ere, analgesiko opioideaz tratatzen diren bat-bateko min onkologikoetan aholkatzea dago baimenduta.
- Tratamendua jartzeko premia eta ordezkotako aukera terapeutikoen erabilera baloratzea, onkologikoa ez den mina tratatzeko berehalako askapeneko fentaniloaz tratatzen diren pazienteen kasuan. Paziente horietan balizko gehiegizko erabilera ebalua daiteke, horretarako dauden galdetegien bidez.

AEMPSek³ jakinarazi du hiperalgesia-arriskua sartuko duela berehalako askapeneko fentanilo guztien fitxa teknikoan eta erabilera-orrian, zenbait kasu jakinarazi direlako. Opioideek eragindako hiperalgesia da analgesiko horiekiko sentikortasun-egoera nozizeptiboa, zeinak erantzun paradoxikoa izatea eta eman ondoren mina handitzea duen bereizgarri.

Beste opioide batzuekin gertatzen den moduan, fentanilo-dosia handitzean mina ez bada kontrolatzen, kontuan hartu behar da opioideek eragindako hiperalgesia egon daitekeela. Fentanilo-dosia gutxitzea edo tratamendua etetea edo berrikustea aholka daiteke.

Bibliografia:

1. *Nota informativa 5/2018*. Fentanilo de liberación inmediata: importancia de respetar las condiciones de uso autorizadas. AEMPS. [Kontsulta: 2019ko urtarrilak 16].
2. Fármacos en dolor neuropático: puesta al día. *Infac* 2018;26(8). [Kontsulta: 2019ko urtarrilak 16].
3. Fentanilo (vía transmucosa oral). *Boletín mensual de la AEMPS sobre medicamentos de uso humano*. Marzo 2018. [Kontsulta: 2019ko urtarrilak 16].

GABAPENTINA, OPIOIDEEKIN BATERA ERABILTZEN EZ DENEAN: ARNAS DEPRESIOA. OKER ERABILTZEKO ARRISKUA

PRAC batzordeak gomendatuta, gabapentinaren fitxa tekniko¹ aldatu egin da, arnas depresio larriarekin lotzen dela gehitzeko. Arnas funtzio konprometitua, arnasketako gaixotasuna edo gaixotasun neurologikoa, giltzurrun-gutxiegitasuna duten pazienteek, NSZren depresoreen erabilera konkomitantea egiten dutenek eta adin aurreratuko pertsonak erreakzio kaltegarri larri hau izateko arrisku handiagoa izan dezakete. Beharrezkoa izan daiteke paziente horiei dosia egokitzea.

Oker erabiltzearekin lotutako heriotzen kopuru gero eta handiagoa murrizteko asmoz (2017an, gabapentina-ekin eta pregabalinarekin lotutako 190 heriotza erregistratu ziren Ingalaterran eta Galesen), Erresuma Batuan, 2019ko apiriletik aurrera, gabapentina eta pregabalina C motako substantzia kontrolatu moduan sailkatuko dira (bentzodiazepinak bezala)².

Bibliografia:

1. [Fichas técnicas de gabapentina](#). [Kontsulta: 2019ko urtarrilak 16].
2. Gov.UK. [Pregabalin and gabapentin to be controlled as class C drugs](#). New controls over prescription drugs pregabalin and gabapentin following rising fatalities. [Kontsulta: 2019ko urtarrilak 16].

XEDE TERAPEUTIKO BERRIAK DITUZTEN ANTIDIABETIKOAK

SGLT2AREN INHIBITZAILEAK: FOURNIER-EN GANGRENA ETA PANKREATITIS-ARRISKUA

Zetoazidosiagatik eta SGLT2aren inhibitzaileei (gliflozinak) lotutako anputazioengatik emandako alertez gain ([Infac 2017;25\(4\)](#)), EMAk gliflozinen fitxa tekniko eta erabilera-orrietan ohartarazpen bat txertatzeko agindu du, faszitis nekrosatzaile perinealari buruz (Fournier-en gangrena ere deitzen da)¹.

2018ko abuztuan, FDAk segurtasun-alerta bat igorri zuen, gliflozinekin tratatutako pazienteetan Fournier-en gangrena agertu dela jakinarazteko². FDAk Estatu Batuetako datuak ematen ditu. Han, 2013tik 2018ko maiatzera, Fournier-en gangrenaren 12 kasu erregistratu ziren (zenbait hilabeteko tratamendua eta gero), gliflozinekin tratatutako 1,7 milioi pazienteren artean; aldiz, 30 urte baino gehiagotan, beste antidiabetiko batzuekin tratatutako paziente guztien artean 6 kasu soilik agertu dira. Gutxitan agertzen den infekzioa den arren, hilkortasun handikoa da; beraz, agertzen bada, gliflozina kendu eta beste antidiabetiko bat jarri behar da.

Bestalde, 2018ko uztailean, Kanadako Osasun Zerbitzuak SGLT2aren inhibitzaileak (kanagliflozina, dapagliflozina, empagliflozina) hartzen dituzten pazienteek pankreatitisa izateko duten arriskua berrikusi zuen³. Ondorioztatu dute lotura egon daitekeela gliflozinak hartzearen eta pankreatitis akutua agertzearen artean. Pankreatitis kronikoarekin izan dezakeen loturari dagokionez, ebidentzia gutxi dago.

Bibliografia:

1. Inhibidores del co-transportador sodio-glucosa tipo 2 -iSGLT2- (canagliflozina, dapagliflozina, empagliflozina, ertugliflozina): riesgo de gangrena de Fournier (fascitis necrotizante perineal). [Comunicación dirigida a profesionales sanitarios](#). Enero 2019. [Kontsulta: 2019ko urtarrilak 18].
2. [FDA. Drug Safety Communications](#). FDA warns about rare occurrences of a serious infection of the genital area with SGLT2 inhibitors for diabetes (29-8-2018). [Kontsulta: 2019ko urtarrilak 16].
3. [Health Canada. Summary Safety Review](#) - Sodium/glucose cotransporter 2 (SGLT2) inhibitors - Assessing the potential risk of inflammation of the pancreas (acute and chronic pancreatitis). Issued: 2018-07-20. [Kontsulta: 2019ko urtarrilak 16].

ANTIDIABETIKO INKRETINIKOAK ETA BEHAZUNBIDEETAKO MINBIZIA IZATEKO ARRISKUA. GLIPTINAK ETA PENFIGOIDE BUILOSOA

Bi antidiabetiko motaren eragin hipogluzemiatzailearen oinarrian dago inkretina efektua: dipeptidilpeptidasa 4aren (iDPP-4) inhibitzaileak (alogliptina, bildagliptina, sitagliptina, saxagliptina, linagliptina) eta GLP-1aren analogoak (dulaglutida, exenatida, liraglutida, lixisenatida).

Ingalaterrako behaketa-ikerketaren batean, batez beste 4,6 urteko jarraipena eginda, iDPP-4ak kolangiokartzinoma izateko arriskua bikoiztearekin lotu ziren (26 kasu urtean, 100.000 pertsonako). Ikusi zuten, arriskuak antzeko gorakada izan zuen GLP-1en analogoen kasuan, baina ez zuen garrantzi estatistikoko bera lortu, kasu gutxi zeudelako. Intsulinarekin ez zen eragin hori ikusi¹.

Lotura hori biologikoki gertagarria da; izan ere, egiaztatu denez, GLP-1 inkretina hormonak ugaltze-eragina eta eragin antiapoptosikoak ditu behazun-hodiko zeluletan.

Beraz, iDPP-4ak eta, agian, GLP-1 hartzailearen agonistak 2. motako diabetesa duten helduetan kolangiokartzinoma izateko arriskua handitzearekin lotuta egon daitezke. Arrisku absolutua txikia den arren, kolangiokartzinomaren hilkortasuna handia da; horregatik, aurkikuntza horiek egiaztatu beharko lirateke.

Bestalde, gliptinekin lotutako penfigoide builoso kasuak argitaratu eta merkaturatze ondorengo zaintzako ikerketak egin ondoren, kontrako efektu hori gliptinen fitxa teknikoetan sartu da, eta penfigoide builosoia egon daitekeela susmatzen denean tratamendua etetea gomendatu da².

Penfigoide builosoia gaixotasun autoimmune bat da, oso intzidentzia txikia duena populazioan, baina sarriago agertzen dena adinekoetan, eta epitelio azpian babak agertzea duena bereizgarri. Farmako batzuen eraginpean egoteak erreakzio autoimmunea sor dezake³.

Bibliografia:

1. Abrahami D, Douros A, Yin H, Yu OH, Faillie JL, Montastruc F. Incretin based drugs and risk of cholangiocarcinoma among patients with type 2 diabetes: population based cohort study. *BMJ* 2018;363:k4880 [Kontsulta: 2019ko urtarrilak 16].
2. *Fichas técnicas de gliptinas*. [Kontsulta: 2019ko urtarrilak 16].
3. Leiferman KM. Epidemiology and pathogenesis of bullous pemphigoid and mucous membrane pemphigoid. *UpToDate*. Ofori AO (Ed). [Kontsulta: 2019ko urtarrilak 16].

SEGURTASUNARI BURUZKO BESTE KOMUNIKAZIO BATZUK¹⁻⁵

Farmakoa	Segurtasun-alerta	Oharrak
Giza epoetinak	Larruzaleko erreakzio larriak, besteak beste, Stevens-Johnson-en sindromea eta nekrolisi epidermiko toxikoa.	Epoetina guztien klase-efektutzat jotzen da eta erreakzio larriagoak ikusi dira eragin luzeko epoetinekin.
Trastuzumaba	EMak gogorarazten du garrantzitsua dela bihotza behar bezala monitorizatzea, trastuzumaba hartzearekin lotutako ezkerreko bentrikulua disfuncioaren eta bihotz-gutxiegitasun kongestiboaren maiztasuna eta larritasuna murrizteko.	Trastuzumaba da HER2 hartzaileari baxen zaion antigorputz monoklonala, eta batez ere bularreko minbizia tratatzeko erabiltzen da.
Azitromizina	Neoplasia hematologikoak berriz izatearen eta hilkortasun tasa handitu dira zelula ama hematopoietikoen transplante alogenikoa izan duten pazienteetan, bronkiolitis obliteratzailearen sindromea prebenitzeko azitromizina hartu zuten kasuetan.	Erabilera hori ikertzen zuten saiakuntza garaia baino lehenago eten da. Azitromizina ez dago baimenduta horretarako.
Finasterida	Britainia Handiko medikamentuen agentziak jakinarazi du depresioko kasuak eta ideia suizidak agertu direla alopezia androgenikorako 1 mg-ko finasterida hartzen zuten gizonetan. Depresioa ere lotu da 5 mg-ko finasteridaren kontsumoarekin.	Dagoeneko sartu da bi aurkezpenen fitxa teknikoetan.
Febuxostata	FDAk ohartarazi du hilkortasun-arrisku handiagoa duela febuxostatak, alopurinolaren aldean. Hori ondorioztatu da FDAk laborategi fabrikatzaileari eskatutako baimendu ondorengo segurtasuneko saiakuntza klinikoaren emaitzak aztertuta.	Fitxa teknikoan ohartarazten da ez dela gomendatzen febuxostata erabiltzea bihotzeko gaixotasun iskemikoa edo bihotz-gutxiegitasuna duten pazienteetan.

Bibliografia:

1. Epoetinas humanas: Nueva advertencia sobre reacciones adversas cutáneas graves. *Comunicación dirigida a profesionales sanitarios*. Septiembre 2017. [Kontsulta: 2019ko urtarrilak 16].
2. HERCEPTIN® (trastuzumab): se recuerda la importancia de realizar una adecuada monitorización cardíaca, al objeto de reducir la frecuencia y gravedad de la disfunción ventricular izquierda y de la insuficiencia cardíaca congestiva. *Comunicación a profesionales sanitarios*. Marzo 2017. [Kontsulta: 2019ko urtarrilak 16].
3. Azitromicina: aumento de la tasa de recaídas de neoplasias hematológicas y mortalidad en pacientes con trasplante de células madre hematopoyéticas. *Comunicación a profesionales sanitarios*. Mayo 2018. [Kontsulta: 2019ko urtarrilak 16].

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

4. Finasteride: rare reports of depression and suicidal thoughts. MHRA. [Drug Safety Update volume 10 issue 10, May 2017](#): 1. [Kontsulta: 2019ko urtarrilak 16].
5. [FDA Drug Safety Communication](#): FDA adds Boxed Warning for increased risk of death with gout medicine Uloric (febuxostat). 2-21-2019. [Kontsulta: 2019ko urtarrilak 16].

ESKER ONAK:

Eskerrak eman nahi dizkiegu Carmelo Aguirre doktoreari eta Montserrat Garcia doktoreari, testua irakurtzeagatik eta egindako iruzkin eta iradokizun egokiengatik.

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

Galdera, iradokizun edo parte-hartze lanak nori zuzendu: zure erakundeko farmazialaria edo MIEZ - tel. 945 01 92 66 - e-maila: cevimesan@euskadi.eus

Idazkuntza Batzordea: José Ramón Agirrezabala, Iñigo Aizpurua, Miren Albizuri, Iciar Alfonso, María Armendáriz, Sergio Barrondo, Maite Callén, Saioa Domingo, Maitane Elola, Arritxu Etxeberria, Julia Fernández, Ana Isabel Giménez, Naroa Gómez, Eguzkiñe Ibarra, Juan José Iglesias, Josune Iribar, Nekane Jaio, Itxasne Lekue, M^a José López, Javier Martínez, Amaia Mendizabal, Libe Moraza, Carmela Mozo, Elena Olloquiegi, Elena Ruiz de Velasco, Rita Sainz de Rozas, Elena Valverde.



<http://www.osakidetza.euskadi.eus/cevime>
Intranet Osakidetza · <http://www.osakidetza.eus>



Erabat debekaturik dago dokumentu hau promozio helburuetarako erabiltzea

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

