

Sumari

- Efectes depressors del sistema nerviós central dels gabapentinoides.
- Comunicacions sobre riscos a medicaments notificades per l'Agència Espanyola de Medicaments i Productes Sanitaris (AEMPS).
- Altres informacions sobre seguretat.
- XIII Jornades Nacionals de Farmacovigilància.

Efectes depressors del sistema nerviós central dels gabapentinoides

La gabapentina i la pregabalina són principis actius que mimetitzen l'acció de l'àcid gamma-aminobutíric (GABA), sobre la subunitat alfa-2-delta dels canals de calci, dependents de voltatge, del sistema nerviós central (SNC). Sembla que aquest seria el mecanisme pel qual els gabapentinoides tenen efectes analgèsics, ansiolítics i antiepilèptics.¹

Els gabapentinoides s'han autoritzat a Espanya per al tractament de certs tipus d'epilèpsia, del dolor neuropàtic perifèric, de la neuropatia diabètica i de la neuràlgia postherpètica. En el cas de la pregabalina, també s'ha autoritzat per al tractament de l'ansietat generalitzada, en adults. Malgrat que les dades d'eficàcia no són del tot concloents, aquests fàrmacs també s'utilitzen en multitud d'altres indicacions com la lumbàlgia, la fibromiàlgia, la migranya i la síndrome de cames inquietes, entre altres.^{2,3,4}

Aquests fàrmacs tenen efectes adversos neuropsiquiàtrics com agressivitat, agitació, deteriorament mental, dependència, amb o sense conductes d'abús i depressió de l'SNC. En ocasions aquest darrer efecte advers es pot acompanyar de depressió respiratòria, sobretot en pacients amb malalties pulmonars.^{5,6} Un estudi recent mostra que

l'ús concomitant de gabapentina amb opiacis augmenta el risc de morir per qualsevol causa.⁷

A Catalunya, el consum dels gabapentinoides ha anat augmentat en els darrers anys (figura 1). A més a més, també ha augmentat l'ús concomitant d'aquests fàrmacs amb altres depressors de l'SNC, com els opiacis, les benzodiazepines, els antidepressius i els antipsicòtics. De fet, el 29% dels pacients tractats amb opiacis forts tenen una prescripció concomitant de pregabalina o gabapentina.⁸ Aquesta pràctica pot comportar un augment de les interaccions farmacològiques que afectin l'SNC i que poden ser rellevants, especialment en pacients vulnerables.⁹

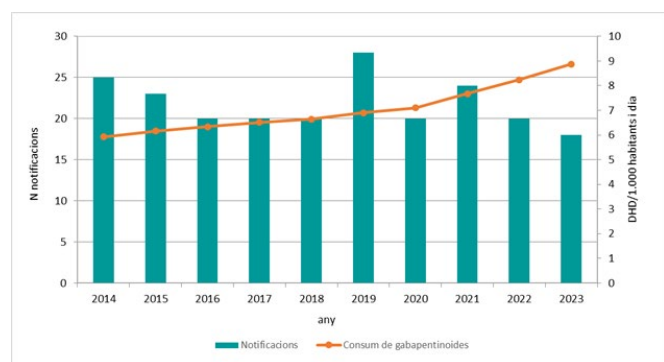
Dades del Sistema Espanyol de Farmacovigilància

Des de la seva autorització, l'any 1995 per a la gabapentina i 2004 per a la pregabalina, el Sistema Espanyol de Farmacovigilància (SEFV) ha rebut 3.624 notificacions espontànies de sospites de reacció adversa a medicaments (sRAM). D'aquestes, 1.224 han estat per gabapentina i 2.400 per pregabalina. Un 12,4% (454) correspon a notificacions rebudes a Catalunya (174 per gabapentina i 280 per pregabalina).

A la figura 1, s'hi representa el nombre anual de notificacions espontànies de sRAM, rebudes al Centre de Farmacovigilància de Catalunya, per aquests fàrmacs. A la mateixa figura s'hi representa

el consum dels gabapentinoides a Catalunya, en dosis diàries definides per mil habitants i dia (DHD). Es pot observar que la DHD ha augmentat de 5,9 l'any 2014 a 8,9 l'any 2023. Actualment, la taxa de dispensació entre la població és del 3,6%.

Figura 1. Evolució del consum de gabapentinoides a Catalunya en comparació amb el nombre anual de notificacions de sospites de reaccions adverses a medicaments (sRAM) per aquest grup farmacològic



Font de les dades de consum: Divisió de Gestió de Prestacions Farmacèutiques. Àrea del Medicament. [CatSalut](https://catsalut.gencat.cat). (<https://catsalut.gencat.cat>)

□ Característiques dels pacients

Del total de notificacions rebudes a l'SEFV, un 42,5% eren de pacients majors de 65 anys (46,1% amb gabapentina i 38,8% amb pregabalina). A Catalunya, la proporció de pacients majors de 65 anys va ser del 39,8% (42,5% amb gabapentina i 37,1% amb pregabalina). Hi predominen els casos notificats en dones, que representen el 65,9% de les notificacions (64,4% amb gabapentina i 67,3% amb pregabalina). A Catalunya aquesta proporció va ser del 59,5% (53,9% amb gabapentina i 65% amb pregabalina).

En 1.149 casos (31,7%), les reaccions adverses a medicaments (RAM) eren greus (368 per gabapentina i 781 per pregabalina). A Catalunya, la proporció de casos greus va ser del 55,3% (103 per gabapentina i 148 per pregabalina). D'aquests casos greus, 36 (1%) van tenir un desenllaç mortal, dels quals vuit van ser a Catalunya. Dels 36 casos, 17 (47,2%) eren majors de 65 anys i 14 (36,9%) eren dones.

Cinc dels vuit casos mortals de Catalunya eren majors de 65 anys i tres eren dones. En quatre casos, el fàrmac sospitós va ser la gabapentina i en els

altres quatre, la pregabalina. En dos dels casos hi havia una interacció amb inhibidors de l'SNC (petidina, lorazepam, diazepam i tramadol). Dos casos van morir per una sobredosi intencionada: un per gabapentina, amb lorazepam i tramadol; i l'altre, per pregabalina sola. La resta de RAM notificades amb desenllaç mortal van ser: fallada respiratòria (1), pancitopènia (1), agranulocitosi (1), lesió renal aguda (1), insuficiència cardíaca (1) i hemorràgia cerebral (1).

□ Reaccions suggestives de depressió del sistema nerviós central

En els 3.624 casos de sospites a gabapentinoides, s'hi van registrar 7.704 signes i símptomes de reacció adversa. De tots aquests, el 12,1% eren suggestius d'algun grau de depressió de l'SNC (somnia, nivell de consciència disminuït, pèrdua de consciència, síncope, coma, amnèsia, disàrtria i altres trastorns de la parla, letargia, confusió, desorientació i hipotonia, entre d'altres). Prop del 44% d'aquests símptomes pertanyien a un cas qualificat de greu. A Catalunya, un 19,7% dels símptomes denotaven cert grau de depressió de l'SNC i el 65% corresponien a casos greus (taula 1). Una de les possibles conseqüències d'aquest efecte advers és la depressió respiratòria, que pot ser especialment greu en pacients amb malaltia pulmonar prèvia. Dels casos estudiats, només en 11, dels quals tres eren de Catalunya, es va notificar algun símptoma que suggerís cert grau de depressió respiratòria; i en 41 pacients es va notificar que prenién fàrmacs per alguna patologia respiratòria.

□ Ús concomitant de fàrmacs depressors del sistema nerviós central.

En els 3.624 casos notificats, s'hi van registrar 11.440 fàrmacs, dels quals 6.308 (54,9%) es van considerar sospitosos de produir la RAM. A Catalunya, el 60,8% dels fàrmacs es van considerar sospitosos.

Entre els fàrmacs notificats, un 19% eren opioides, antipsicòtics, ansiolítics o hipnòtics i antidepressius. Aquest percentatge va ser del 27% a les notificacions de Catalunya (taula 1).

Del total de pacients amb una reacció greu, el 37,1% tenien com a mínim un fàrmac dels citats anteriorment, associats a un gabapentinoide.

D'aquests, el 42,8% eren majors de 65 anys. En el cas de Catalunya, aquesta proporció va arribar al 47% dels pacients, essent el 36,7% majors de 65 anys.

Taula1. Síntomes suggestius de depressió de l'SNC en les notificacions espontànies de reaccions adverses a gabapentín, proporció de símptomes greus i d'ús concomitant d'altres fàrmacs depressors de l'SNC.

Concepte avaluat	Origen	Nre.	%	Origen	Nre.	%
Síntomes suggestius de depressió de l'SNC (1)	SEFV	930	12,1	Catalunya	170	19,7
Síntomes suggestius de depressió de l'SNC en casos greus (2)	SEFV	408	43,9	Catalunya	111	65,3
Fàrmacs concomitants, depressors de l'SNC (3)	SEFV	2.198	19,2	Catalunya	490	26,8

(1) Nombre i proporció de símptomes suggestius de depressió del sistema nerviós central (SNC).

(2) Nombre i proporció de símptomes suggestius de depressió de l'SNC en els casos considerats greus.

(3) Proporció de fàrmacs utilitzats de manera concomitant, amb acció depressora de l'SNC.

Indicacions dels fàrmacs

Malgrat que la informació sobre la indicació dels fàrmacs en les notificacions de sRAM no està sempre disponible destaca, de la sèrie estudiada, que la proporció d'indicacions que figuren en les fitxes tècniques de gabapentina i pregabalina, sigui, aproximadament, del 50%. Una part important de les indicacions que no estan formalment autoritzades correspon al tractament de diferents tipus de dolor, patologia discal, radiculopaties, neuropaties poc específiques, diferents tipus de migranya i símptomes d'ansietat que no sembla generalitzada. Aquestes dades són congruents amb les trobades en altres publicacions.^{2,8}

Conclusions

El consum de gabapentín ha augmentat, de manera sostinguda els darrers anys, en bona part, per l'ús en indicacions no aprovades, que disposen de dades d'eficàcia poc consistents o controvertides.

També s'ha detectat un augment de l'ús concomitant de gabapentín amb altres fàrmacs que tenen efectes depressors de l'SNC. Les autoritats sanitàries de diferents països han advertit que aquestes pràctiques augmenten els riscos d'aparició d'efectes adversos derivats d'un excés de sedació, inclosa la depressió respiratòria,

especialment en pacients amb malaltia respiratòria crònica.

Les dades recollides pel Programa Targeta Groga mostren que:

- Al voltant del 40% dels pacients dels quals s'han notificat reaccions adverses per aquests fàrmacs són majors de 65 anys.
- En un 38% dels casos la reacció adversa ha estat greu i en un 44% d'aquests casos s'hi detecten reaccions suggestives de depressió de l'SNC.
- Paradoxalment, el nombre de notificacions de depressió respiratòria és molt baix, possiblement perquè quan es produeix un esdeveniment d'aquest tipus, no es pensa en aquesta potencial interacció.
- En un 37% de les reaccions greus hi havia implicat, com a mínim, un fàrmac opioide, ansiolític, hipnòtic, antidepressiu o antipsicòtic i en un 43% d'aquests casos, els pacients eren majors de 65 anys.

Aquestes dades mostren que la depressió de l'SNC en l'ús dels gabapentín és un problema real, sobretot quan s'associen a altres fàrmacs que potencien aquest efecte.

Per aquest motiu cal ser prudents a l'hora de prescriure'ls i procurar no utilitzar-los en indicacions on l'eficàcia sigui dubtosa. Cal evitar-ne l'ús concomitant amb depressors de l'SNC, sobretot en aquells pacients més vulnerables (gent gran i

persones amb insuficiència renal, insuficiència cardíaca o malaltia respiratòria crònica).

En el cas que es consideri imprescindible prescriure'ls cal utilitzar-ne la dosi mínima eficaç, durant el menor temps possible, i revisar periòdicament la possibilitat de desprescriure'ls.^{8,10}

Cal parar atenció a l'aparició dels possibles efectes adversos i us recordem la importància de notificar-los al Programa Targeta Groga.

Bibliografia

1. Chincholkar M. [Gabapentinoids: pharmacokinetics, pharmacodynamics and considerations for clinical practice](#). Br J Pain. 2020; 14:104-14.
2. Goodman CW, Brett AS. [A Clinical Overview of Off-label Use of Gabapentinoid Drugs](#). JAMA Intern Med. 2019; 179:695–701.
3. Athavale A, Murnion B. [Gabapentinoids: a therapeutic review](#). Aust Prescr. 2023; 46:80-5.
4. [Riesgos e incertidumbres de los gabapentinoides](#). Bol Inf Farmacoter Navar. 2021; 29(2):1-14.
5. [La FDA advierte acerca de problemas respiratorios graves con los medicamentos para convulsiones y dolor neural gabapentina \(Neurontin, Gralise, Horizant\) y pregabalina \(Lyrica, Lyrica CR\) cuando se utiliza con depresores del SNC o en pacientes con problemas pulmonares](#). Comunicado de la FDA sobre la seguridad de los medicamentos. 19/12/2019.
6. Rahman AA, Dell'Aniello S, Moodie EEM, Durand M, Coulombe J, Boivin JF, Suissa S, Ernst P, Renoux C. [Gabapentinoids and Risk for Severe Exacerbation in Chronic Obstructive Pulmonary Disease : A Population-Based Cohort Study](#). Ann Intern Med. 2024; 177: 144-154.
7. Corriere, M.A., Daniel, L.L., Dickson, A.L., Nepal, P., Hall, K., Plummer, W.D., Dupont, W.D., Murray, K.T., Stein, C.M., Ray, W.A. and Chung, C.P. (2023). [Concurrent Gabapentin and Opioid Use and Risk of Mortality in Medicare Recipients with Non-Cancer Pain](#). Clin Pharmacol Ther, 114: 1050-1057.
8. [Argumentari de l'indicador de l'ús concomitant d'opioides i benzodiazepines ó gabapentina/pregabalina](#). Àrea del Medicament. CatSalut. 17/05/2019.
9. Amaya Echeverría Gorriti, Natalia Alzueta Istúriz, Patricia García González, Julen Fernández González, Lorea Sanz Álvarez, Javier Garjón Parra. [Gabapentinoides en indicaciones no autorizadas en la ficha técnica: ¿es necesaria una estrategia de desprescripción?](#) Gaceta Sanitaria, Volumen 37, 2023
10. Bellas L, Barceló E. [Desprescripció de gabapentinoides: si es vol, es pot](#). Comptagotes núm. 70. Desembre de 2023.

Comunicacions sobre riscos a medicaments notificades per l'Agència Espanyola de Medicaments i Productes Sanitaris (AEMPS) □

[Textos completos d'aquestes comunicacions](#)

Recomanacions sobre l'ús de valproat en homes per evitar el possible risc de trastorns del neurodesenvolupament en els seus fills després de l'exposició paterna. 15 de gener de 2024. [Alerta de seguretat amb referència 2024001](#)

Altres informacions sobre seguretat □

Nova informació sobre seguretat que prové de l'avaluació periòdica de les dades de farmacovigilància i que s'incorporarà a les fitxes tècniques i als prospectes dels medicaments.

[Textos completos d'aquestes comunicacions](#)

□ **Dapagliflozina; dapagliflozina/metformina; dapagliflozina/saxagliptina: fimosi adquirida i fimosi**

S'han notificat casos de fimosi/fimosi adquirida concurrent amb infeccions genitals que, en algun cas, ha necessitat circumcisió.

□ **Èsters etílics d'àcids grassos omega-3: risc de fibril·lació auricular dependent de la dosi**

Les revisions sistemàtiques i la metaanàlisi d'assaigs clínics controlats i aleatoritzats destaquen un augment del risc de fibril·lació auricular en pacients amb malalties cardiovasculars establertes o amb factors de risc cardiovascular, que reben èsters etílics d'àcids grassos omega-3 en comparació amb

placebo. El risc observat depèn de la dosi; el més elevat és amb una dosi de 4 g/dia. Si es presenta una fibril·lació auricular, cal suspendre el tractament permanentment.

□ **Fluconazole i possibles riscos per al fetus si s'usa durant l'embaràs**

Els estudis observacionals indiquen més risc d'avortament espontani en dones que reben fluconazole durant el primer i/o el segon trimestre de l'embaràs que en dones no tractades amb fluconazole o que reben azoles tòpics.

Els estudis epidemiològics sobre malformacions cardíques amb l'ús de fluconazole durant l'embaràs proporcionen resultats contradictoris. No obstant això, una metaanàlisi de 5 estudis observacionals en què van participar diversos milers de dones embarassades exposades a fluconazole durant el primer trimestre indica un risc de malformacions cardíques entre 1,8 i 2 vegades més gran en comparació amb les dones que no van usar fluconazole o van usar azoles tòpics.

Les anomalies congènites observades són braquicefàlia, orelles displàsiques, fontanel·les anteriors gegants, fèmur arquejat i sinostosi húmer-radial. La relació causal entre l'ús de fluconazole i aquestes anomalies congènites és incerta.

Abans d'iniciar el tractament amb fluconazole cal informar les dones en edat fèrtil sobre el possible risc per al fetus. Després del tractament amb una dosi única, es recomana un període de repòs farmacològic d'una setmana (que correspon a 5-6 semivides) abans que la pacient es quedi embarassada. Per a cicles de tractament més llargs, es pot considerar l'ús de mètodes anticonceptius durant tot el període de tractament i durant una setmana després de la darrera dosi.

□ **Ibuprofèn**

- **Contraindicació en el tercer trimestre de l'embaràs i recomanacions en el primer i segon trimestre de l'embaràs de les formulacions tòpiques**

Es contraindica l'ús d'ibuprofèn durant l'últim trimestre de l'embaràs, pel risc de toxicitat cardiopulmonar i renal en el fetus i el risc d'hemorràgia prolongada tant en la mare com en el fetus.

En el primer i segon trimestre, no hi ha dades clíniques sobre l'ús de presentacions tòpiques d'ibuprofèn, i es desconeix si aquestes poden ser nocives per a l'embrió o fetus. Per tant, només s'ha de donar si és estrictament necessari i, en cas que es recomani, cal que se'n doni la dosi més baixa possible i que el tractament tingui una durada al més curta possible.

- **Reaccions cutànies adverses greus**

S'han notificat reaccions adverses cutànies greus com ara dermatitis exfoliativa, eritema polimorf, síndrome de Stevens-Johnson (SSJ), necròlisi epidèrmica tòxica (NET), reacció a fàrmacs amb eosinofília i símptomes sistèmics (síndrome DRESS) i la pustulosi exantemàtica generalitzada aguda (PEGA), que poden comprometre la vida o ser mortals. La majoria d'aquestes reaccions es van presentar durant el primer mes de tractament. Si es manifesten símptomes d'aquestes reaccions cal retirar immediatament el fàrmac.

- **Síndrome de Kounis**

S'han notificat casos de síndrome de Kounis en pacients tractats amb ibuprofèn. La síndrome de Kounis s'ha definit com els símptomes cardiovasculars secundaris a una reacció al·lèrgica o d'hipersensibilitat associada a la constricció de les artèries coronàries i que poden desembocar en un infart de miocardi.

□ **Ivacaftor; ivacaftor/tezacaftor; ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor: depressió i excreció per llet materna**

S'ha notificat depressió, ideació suïcida i intent de suïcidi en pacients que reben ivacaftor, principalment en tractaments combinats com ivacaftor/tezacaftor o ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor. La depressió,

acostuma a presentar-se durant els tres primers mesos de tractament i en pacients que tenen trastorns psiquiàtrics previs.

Atès que algunes dades limitades mostren que l'ivacaftor s'excreta per la llet materna, no es pot excloure el risc en nounats o infants.

❑ **Oxicodona i disfunció de l'esfínter d'Oddi**

L'oxicodona pot causar disfunció i espasmes de l'esfínter d'Oddi i, com a conseqüència, augmentar la pressió intrabiliar i elevar el risc de símptomes del tracte biliar i de pancreatitis. Per tant, en pacients amb pancreatitis i malalties del tracte biliar cal administrar-los oxicodona amb precaució.

❑ **Pregabalina: pensament suïcida després de la interrupció del tractament**

S'inclou el pensament suïcida entre els símptomes de retirada del tractament amb pregabalina, tant a curt com a llarg termini.

❑ **Rotigotina: reaccions distòniques**

Ocasionalment, s'han notificat reaccions distòniques com distonia, postures anormals, torticoli i

pleurotòton (síndrome de Pisa) en pacients amb malaltia de Parkinson després de l'inici o de l'augment gradual de la dosi de rotigotina.

❑ **Siponimod: bradiarrítmies i retards en la conducció auriculoventricular**

L'inici del tractament amb siponimod provoca una disminució transitòria de la freqüència cardíaca i també pot ocasionar retards en la conducció auriculoventricular.

Als assaigs clínics, la majoria de les bradiarrítmies o dels retards de la conducció auriculoventricular van ser asimptomàtics i transitoris; es van resoldre en 24 hores i no van requerir la interrupció del tractament. En cas que apareguin símptomes després de l'administració (mareig, dolor toràcic no cardíac i cefalea), cal iniciar les mesures clíniques adequades i continuar el monitoratge del pacient fins que els símptomes desapareguin. En cas que sigui necessari, la disminució de la freqüència cardíaca es pot revertir mitjançant l'administració parenteral d'atropina o isoprenalina.

XIII Jornades Nacionals de Farmacovigilància ❑

El Sistema Espanyol de Farmacovigilància, en el seu 40 aniversari, els dies **12 i 13 de novembre de 2024** celebrarà a Oviedo les XIII Jornades Nacionals de Farmacovigilància, organitzades pel Centre de Farmacovigilància d'Astúries, la Conselleria de Salut del Principat d'Astúries i l'Agència Espanyola de Medicaments i Productes Sanitaris. Les Jornades s'adrecen a tots els professionals sanitaris interessats en la seguretat dels medicaments. El programa aborda aspectes rellevants en l'àmbit de la farmacovigilància entorn de quatre taules: (1) intel·ligència artificial en l'àmbit sanitari, (2) estratègies i innovació en la notificació de reaccions adverses a medicaments (RAM), (3) la farmacoepidemiologia i les seves bases de dades, i (4) comunicació i difusió en l'àmbit sanitari i en farmacovigilància.

Us animem a assistir-hi i a participar-hi activament amb la presentació de comunicacions (orals o pòsters) sobre temes relacionats amb la farmacovigilància o la farmacoepidemiologia. En trobareu més informació a:

www.jornadasfarmacovigilanciaasturias.org

Crèdits

© 2024. Generalitat de Catalunya. Departament de Salut

Directora: Clara Pareja Rossell

Comité editorial: Carmen Asensio, Monserrat Bosch, Josep Maria Castel, Glòria Cereza, Núria Garcia, Anna Jambrina, Maria Perelló i Neus Rams.

Conflicte d'interessos: els membres del comitè editorial declaren que no hi ha cap conflicte d'interès relacionat amb els continguts d'aquesta publicació.

Subscripcions i baixes: si voleu rebre aquest butlletí caldrà que ens feu arribar una petició per correu electrònic a l'adreça electrònica farmacovigilancia@gencat.cat indicant el vostre nom i l'adreça de correu electrònic on voleu rebre el butlletí.

ISSN 2462-5442.

<https://medicaments.gencat.cat>

SNiSP Cat

Sistema de Notificació d'Incidents
de Seguretat dels Pacients
de Catalunya

Butlletí de
**Prevenió d'Errors
de Medicació**
de Catalunya

Butlletí de
Farmacovigilància
de Catalunya