

Butlletí de Farmacovigilància de Catalunya

Volum 22 número 4 – juliol-setembre 2024

Sumari

- Risc de dependència, abús i sobredosi per fentanil.
- Comunicacions sobre riscos a medicaments notificades per l'Agència Espanyola de Medicaments i Productes Sanitaris (AEMPS).
- Il Jornada de Farmacovigilància de Catalunya.

Risc de dependència, abús i sobredosi per fentanil.

El fentanil és un opioide sintètic d'alta potència que ha estat aprovat per al tractament del dolor intens,

tant d'origen oncològic com no oncològic i també com a adjuvant en procediments anestèsics. Al nostre entorn, es poden trobar diferents presentacions d'aquest fàrmac, amb diverses formes d'administració, que s'han d'utilitzar segons quina sigui la indicació del tractament.

Formes d'administració i indicacions del fentanil, autoritzades a Espanya¹

Comprimits sublinguals, comprimits per llepar, pel·lícula bucal i polvoritzador nasal (alliberament ràpid):
Tractament de dolor irruptiu en pacients adults que ja rebin tractament de manteniment amb opioïdes per al dolor crònic oncològic.

Pegats transdèrmics (alliberament controlat): Control del dolor crònic intens, que requereixi l'administració d'un opioide a llarg termini.

Intravenosa: Complement en procediments anestèsics.

Malgrat que els analgèsics opioïdes són un recurs fonamental per al tractament del dolor agut d'intensitat elevada i del dolor crònic d'origen oncològic, durant molts anys, la por dels clínics als efectes adversos de la morfina va propiciar que se'n fes un ús més restringit que l'actual, fins al punt que es podia privar certs pacients dels beneficis del tractament amb aquest fàrmac. L'any 1985 John P. Morgan va descriure aquest comportament amb el terme «opifòbia».²

La comercialització de nous opioïdes i de noves formes d'administrar-los, juntament amb l'actualització de les recomanacions dels experts, han contribuït a modificar aquesta actitud. Aquest fet s'ha traduït en una prescripció creixent

d'opioïdes, alguns d'ells més potents que la morfina, com és el cas del fentanil i l'oxicodona.³ A més, cada cop és més freqüent l'utilització fora de les indicacions autoritzades. És el cas dels preparats d'alliberament controlat de fentanil, en forma de pegats transdèrmics, que s'utilitzen per al tractament del dolor crònic no oncològic, durant períodes massa llargs, malgrat que no hi ha consens sobre la seva efectivitat i seguretat a llarg termini.³ També, en el cas de les formes d'alliberament ràpid (sublingual, bucal i nasal), hi ha hagut una tendència a augmentar-ne l'ús en pacients amb dolor no oncològic i durant períodes prolongats. Diverses agències reguladores de medicaments han alertat sobre l'increment d'aquestes pràctiques perquè augmenten el risc de dependència i de conductes

d'abús que poden conduir a una sobredosi.⁴ En aquest sentit, a partir de l'1 de juliol de 2021, el Ministeri de Sanitat va limitar les noves prescripcions i dispensacions del fàrmac a la indicació autoritzada a la fitxa tècnica de les formes ràpides de fentanil per mitjà d'un visat d'inspecció.⁵

S'han identificat certs factors que augmenten el risc de patir addicció i conductes d'abús als opioïdes. Tenir antecedents d'abús amb opioïdes i d'altres substàncies, com l'alcohol, la cocaïna, el cànnabis i els psicofàrmacs o estar polimedicat, entre d'altres coses, pot afavorir aquesta conducta.^{6,7,8}

En un estudi realitzat amb la base de dades europea de sospites de reaccions adverses a medicaments (EudraVigilance) es van revisar les característiques de les notificacions de fentanil, relacionades amb la dependència o síndrome d'abstinència, pel que fa a la forma d'administració del fàrmac. Des del 2018 s'han notificat 985 casos de sospites de conducta d'abús, dependència i síndrome d'abstinència atribuïbles al fentanil. El 43% dels casos estaven relacionats amb la via d'administració transdèrmica i el 32%, amb la forma d'alliberament ràpid. La majoria eren per a indicacions no oncològiques. Un 22% dels pacients tenien trastorns musculoesquelètics. Cal destacar que l'11% d'aquests pacients tenien depressió, el 26% prenién antidepressius, el 25% usaven benzodiazepines i un 38% prenia algun altre opioïde, principalment d'alliberament ràpid. La taxa d'ús d'alcohol, cànnabis o cocaïna d'aquest grup de pacients va ser del voltant de l'1%. Una tercera part dels casos van tenir un desenllaç mortal.⁹

L'any 2023 es va publicar una metaanàlisi d'estudis observacionals que involucrava més de 23 milions de pacients, amb l'objectiu de quantificar el risc de diferents factors, descrits en la literatura, que propicien la sobredosi d'opioïdes. Els autors van estimar que, en pacients tractats per al dolor crònic, la prevalença de sobredosi amb desenllaç mortal era d'1,3 casos per mil pacients exposats (IC 95%, 0,6-2,3), mentre que per als de desenllaç no mortal va ser de 3,2 casos per mil pacients exposats (IC 95%,

2,0-4,7). D'entre els més de 100 predictors que es descriuen a l'estudi, destaquem els que fan referència a la prescripció concomitant d'alguns fàrmacs, com les benzodiazepines i altres sedants (OR: 1,37; IC 95% 1,2-1,56), els antiepilèptics (OR: 1,37; IC 95%: 1,2-1,56), els relaxants musculars (OR: 1,28; IC 95% 1,10-1,50) i els antipsicòtics (OR: 1,59; IC 95%: 1,16-2,19). En tots els casos el risc absolut de patir una sobredosi augmenta com més alta és la dosi administrada de l'opioïde i de manera més moderada, amb les formulacions d'alliberament sostingut. El risc també augmenta en pacients amb depressió i alteracions psíquiques.¹⁰

• Dades de consum de fentanil

L'Observatori de l'Ús de Medicaments, promogut per l'Agència Espanyola de Medicaments i Productes Sanitaris (AEMPS), ha publicat, aquest 2024, l'evolució del consum dels fàrmacs opioïdes a Espanya, en el període comprès entre els anys 2010 i 2022. Les dades mostren que el consum de fentanil ha augmentat d'1,66 dosis diàries definides per mil habitants i dia (DHD) el 2010, a 2,68 DHD, l'any 2022. Això suposa un increment relatiu del 61% en el consum d'aquest medicament. La forma d'administració més prescrita va ser la transdèrmica, que suposa al voltant del 85% de les prescripcions i que és la principal responsable d'aquest increment relatiu en les DHD de fentanil. De tota manera, cal destacar que entre els anys 2016 i 2017 es va arribar a un màxim de prescripció de les formes d'administració ràpida (sublingual i nasal), que va suposar un 16% del total de prescripcions d'aquest fàrmac. Des d'aleshores, la prescripció d'aquestes dues formes d'administració ha anat disminuint fins al 10% de la prescripció el 2022, amb una DHD de 0,24.¹¹

A Catalunya, les dades de dispensacions de fentanil mostren que el nombre de dosis per 1.000 habitants i dia (DHD) l'any 2018 era de 2,62, amb un increment progressiu fins a un màxim de 2,79 DHD l'any 2022. Durant aquest període, el 89% de les dispensacions corresponien a la forma transdèrmica d'administració i la resta eren formes d'alliberament

ràpid (comprimits, polvoritzadors i pel·lícules bucal). L'any 2023, hi va haver un lleuger decrement en les dispensacions de fentanil del 7% i l'1% en les formes ràpides i en els pegats, respectivament, en comparació amb l'any 2022 (dades aportades per l'Àrea del Medicament del CatSalut).

Entre les accions dutes a terme pel CatSalut per a la millora de l'ús dels opioïdes forts, destaquen objectius adreçats a disminuir la prescripció de fentanil d'alliberament ràpid en indicacions o situacions amb una relació dubtosa entre el benefici i el risc.³⁻⁵ Des del juny de 2022 fins al desembre de 2023, el percentatge de pacients sense diagnòstic oncològic amb prescripcions d'aquestes formes de fentanil va disminuir d'un 32,9% a un 30,3%. En canvi, el percentatge de pacients que rebia una forma d'administració ràpida de fentanil, sense tenir un altre opioïde de base, va augmentar d'un 12,2% a un 13,5%. En conjunt, en aquest període, el percentatge de pacients que va rebre prescripcions de fentanil ràpid i reunia ambdues condicions anteriorment descrites va disminuir d'un 6,5% a un 6%.

• **Notificacions rebudes al Sistema Espanyol de Farmacovigilància i al Centre de Farmacovigilància de Catalunya**

En el període comprès entre l'1 de gener de 2010 i el 30 de juny de 2024 es van rebre, a la base de dades FEDRA del Sistema Espanyol de Farmacovigilància (SEFV), 995 casos en què el fentanil havia estat sospitós de produir alguna reacció adversa (RA). El Centre de Farmacovigilància de Catalunya (CFVCAT) va rebre 141 notificacions (14,2%) de les 995 de la sèrie de casos. La mitjana anual de notificacions va ser de 66 notificacions, amb un màxim de 109 l'any 2017. Malgrat el ritme creixent del consum de fentanil, no s'observa la mateixa tendència en la notificació anual per a aquest fàrmac. Recordem, però, que existeix una marcada infranotificació de reaccions adverses a medicaments als sistemes de farmacovigilància que, en el cas del mal ús, l'abús o la sobredosificació, és encara més marcada.

La gran majoria de les notificacions van ser espontànies (81,8%) i la resta (18,2%) provenien d'estudis. Aquesta dada va ser lleugerament diferent de les notificacions de Catalunya, amb una proporció superior de casos procedents d'estudis observacionals postautorització (29,1%).

La mitjana d'edat dels pacients involucrats en aquestes reaccions va ser de 68 anys, amb una mediana de 72 anys. Només l'1,8% de tots els casos va ser en menors de 18 anys. El 59,8% dels pacients eren dones. Pel que fa als pacients, les dades rebudes al CFVCAT van ser similars. En més de la meitat de les notificacions es va considerar que la reacció havia estat greu. Aquesta proporció va ser considerablement superior als casos notificats a Catalunya (taula 1).

Taula 1. Dades dels casos rebuts a tot el SEFV i al CFVCAT

	SEFV	CFVCAT
Nombre de casos (N)	995	141
Casos greus (%)	55,4	80,9
Mitjana d'edat (anys)	68	68,6
Mediana d'edat (anys)	72	74
Menors de 18 anys (%)	1,8	1,4
Dones (%)	59,8	56

Una part important de les sospites van ser notificades per metges, seguit de les realitzades per farmacèutics. Pel que fa a l'origen de la notificació, més de la meitat de les notificacions es van realitzar des de l'àmbit hospitalari. A les notificacions rebudes al CFVCAT hi predominen les provinents de l'hospital (taula 2).

Taula 2. Dades dels notificadors dels casos rebuts a tot el SEFV i al CFVCAT.

		SEFV	CFVCAT
Nombre de casos		995	141
Professió (%)	Metge	62,9	76,6
	Farmacèutic	32,0	13,5
	Altres	5,1	9,9
Àmbit assistencial (%)	Intrahospitalari	50,6	83,0
	Extrahospitalari	46,1	17,0

En les notificacions es van recollir 3.614 fàrmacs, amb una mitjana de més de 3 per pacient. Quasi la meitat (1.720) d'aquests fàrmacs notificats es van considerar sospitosos de produir la RA. Prop del 60% dels fàrmacs sospitosos eren fentanil. Un 59,5% dels fàrmacs sospitosos que no eren fentanil (693) tenien efectes sobre el sistema nerviós central (SNC). Els grups farmacològics més implicats en les interaccions amb fentanil van ser, per ordre de freqüència, altres opioides, ansiolítics, antidepressius, gabapentines, antiepilèptics i hipnòtics i sedants. Aquests grups farmacològics suposen el 75% de totes les interaccions notificades en la sèrie de casos. En les notificacions de Catalunya es van recollir 550 fàrmacs, dels quals 331 eren sospitosos. El 61,7% dels 188 fàrmacs sospitosos que no eren fentanil tenien efectes sobre el SNC. Els grups farmacològics majoritàriament implicats en les interaccions amb fentanil són, per ordre de freqüència, altres opioides, anestèsics generals, ansiolítics, antidepressius, gabapentinoides, antiepilèptics, antipsicòtics i hipnòtics i sedants. Aquests grups farmacològics suposen el 80% de totes les interaccions notificades a Catalunya.

Pel que fa a les formes d'administració del fentanil, en més de la meitat dels casos es va administrar per la via transdèrmica, seguida de les formes d'alliberament ràpid i de la via intravenosa. Cal destacar que en el 14,8% dels 128 casos en què el fentanil va ser administrat per una via d'alliberament ràpid, la indicació es corresponia amb processos crònics, principalment, musculoesquelètics. En les notificacions de Catalunya, la via transdèrmica va ser força més utilitzada, seguida de la intravenosa i de les d'alliberament ràpid. Només en un cas dels 12 en els quals el fentanil va ser administrat per una via d'alliberament ràpid, la indicació era per un dolor de tipus crònic (taula 3).

En els 995 casos notificats, s'hi van registrar 2.008 reaccions adverses. En 75 pacients es van descriure 77 reaccions relacionades amb la dependència (59), l'abús (1) i la sobredosi (11 accidentals, 2 intencionades i 4 indeterminades). En la majoria dels casos (71) la RA es va qualificar de greu.

Taula 3. Dades dels fàrmacs a tot el SEFV i al CFV CAT

		SEFV	CFV CAT
Nombre de fàrmacs		3.614	550
Mitjana de fàrmacs per pacients		3,6	3,9
Fàrmacs sospitosos n (%)		1.720 (47,6)	331 (60,2)
Fàrmacs sospitosos que eren fentanil n (%)		1.027 (59,7)	143 (43,2)
% d'interaccions farmacològiques		11,5	37,0
Formes d'administració del fentanil (%)	Transdèrmica	59,5	72,7
	Alliberament ràpid	12,5	8,4
	Intravenosa	9,0	15,4
	Altres vies	4,0	1,4

Entre les reaccions notificades destaquen els trastorns neurològics i gastrointestinals, el deliri i els estats confusionals, els errors de medicació, els trastorns generals, els trastorns psiquiàtrics, els problemes dermatològics i els respiratoris que, en conjunt, suposen quasi el 60% del total de RA. En els 141 casos notificats a Catalunya es descriuen 233 RA. En 10 pacients (7,1%) s'han notificat reaccions adverses greus relacionades amb sobredosi (5 accidentals i 1 intencionada) i dependència (4).

En 21 dels casos notificats, el desenllaç de la RA va ser mortal. La forma d'administració del fentanil va ser d'alliberament ràpid en 8 casos (38,1%), transdèrmica en 7 (33,3%), intravenosa en 4 (19%) i desconeguda en 2 casos. En 5 casos la RA es va produir per interacció farmacològica amb opioides, gabapentinoides, antipsicòtics i antidepressius. En un dels casos hi havia un problema d'addicció i en l'altre, de sobredosi accidental. Dels 4 casos mortals, rebuts al CFV CAT, un pacient va rebre fentanil per una via d'alliberament ràpid, 2 per la via transdèrmica i un altre va rebre ambdues formes d'administració. Un pacient va patir la RA per interacció amb una altra forma d'administració de fentanil i un altre, per interacció amb antipsicòtics i antidepressius. Entre aquests pacients no es va notificar cap problema d'addicció ni de sobredosi (taula 4).

Taula 4. Dades de les reaccions adverses a tot el SEFV i al CFVCAT

		SEFV	CFVCAT
Nombre de reaccions		2.008	233
Pacients amb reaccions relacionades amb dependència, abús i sobredosi n (%)		75 (7,5)	10 (7,1)
Pacients amb desenllaç mortal n (%)		21 (2,1)	4 (2,8)
Reaccions adverses més freqüents (%)	Trastorns neurològics	16,2	18,9
	Trastorns gastrointestinals	11,5	7,3
	Deliri i estat confusional	6,2	11,2
	Errors de medicació	5,4	8,2
	Trastorns psiquiàtrics	4,7	2,5
	Trastorns dermatològics	4,5	2,5
	Trastorns respiratoris	4,3	8,2

• **Conclusió**

En els darrers 20 anys la prescripció de fentanil i altres nous fàrmacs opioides, més potents que la morfina, no ha parat de créixer. La forma d’administració predominant és la transdèrmica, seguida de les d’alliberament ràpid.

Malgrat que les indicacions d’aquests fàrmacs i de les seves formes d’administració estan ben establertes, hi ha dades que mostren que el fentanil s’utilitza en indicacions i en durades de tractament que no tenen una relació benefici/risc acceptable.

L’administració concomitant de més d’un opioide o amb altres fàrmacs, com les benzodiazepines, els antidepressius i els antipsicòtics, augmenta el risc d’efectes adversos greus.

L’ús de fentanil en indicacions no autoritzades i la prescripció concomitant de fàrmacs actius sobre l’SNC augmenten el risc de dependència i de conductes d’abús i, en conseqüència, el de sobredosi.

Malgrat el notable increment en el consum de fentanil, en els darrers 15 anys, el SEFV només ha rebut 75 notificacions de sospites de reaccions adverses amb fentanil relacionades amb la dependència, les conductes d’abús i la sobredosi.

Això suposa un 7,5% de totes les notificacions rebudes per aquest fàrmac.

Cal destacar que quasi el 60% dels altres fàrmacs sospitosos administrats amb el fentanil tenien efectes sobre l’SNC (ansiolítics, antidepressius, gabapentines, antiepilèptics i hipnòtics i sedants.), fet que suposa un risc de patir RA que poden arribar a ser greus.

Un 5% de les RA notificades es van produir per un error de medicació.

El 15% del fentanil d’acció ràpida que es va notificar s’utilitzava per al tractament de processos crònics, principalment de tipus musculoesquelètic.

Malgrat les limitacions de les sèries de casos, com els recollits pel Programa de Targeta Groga, les dades analitzades són congruents amb el que es coneix en relació amb els problemes de seguretat derivats de l’ús del fentanil en indicacions poc recomanades i en l’associació amb fàrmacs que poden afavorir la dependència, l’abús i la sobredosi d’aquest opiaci. Això no obstant, és necessari notificar a [Targeta Groga](#) les sospites de reaccions adverses com la dependència, l’abús i la sobredosificació amb fentanil i/o altres opioides per tal de caracteritzar millor aquests trastorns.

Bibliografia

1. Centro de información online de medicamentos de la AEMPS - [CIMA](#).
2. Morgan JP. American opiophobia: customary underutilization of opioid analgesics. [Adv Alcohol Subst Abuse. 1985 Escarpa-1986 Winter;5\(1-2\):163-73.](#)
3. Durada d’opioides i dolor crònic no oncològic. Recomanació Essencial. Octubre de 2023 (actualizado el Junio de 2024). [Agencia de Calidad y Evaluación Sanitarias de Cataluña. Departamento de Salud. Generalitat de Catalunya.](#)
4. Fentanilo de liberación inmediata: Importancia de respetar las condiciones de uso autorizadas. [Boletín de Seguridad. Agencia Española de Medicamentos y Productos sanitarios. 21 de Febrero de 2018.](#)
5. Document informatiu sobre les formes de fentanil d’acció ultraràpida. Canvis en les condicions de prescripció i dispensació: requeriment de validació sanitària. [Gerencia del Medicamento. Área Asistencial – Servicio Catalán de la Salud. 8/7/2021.](#)
6. Riesgos asociados al abuso de opioides. [Butll Preval Errors Medicación Cataluña. 2016;14\(04\).](#)

7. Opioides i benzodiazepines en el dolor crònic no oncològic. Recomanació Essencial. [Agencia de Calidad y Evaluación Sanitaria de Cataluña \(Oct 2022\)](#).
8. Ducharme J, Moore S. Opioid Use Disorder Assessment Tools and Drug Screening. [Mo Med. 2019 Jul-Aug;116\(4\):318-324](#).
9. Jobski K, Bantel C, Hoffmann F. Abuse, dependence and withdrawal associated with fentanyl and the role of its (designated) route of administration: an analysis of spontaneous reports from Europe. [Eur J Clin Pharmacol 79, 257–267 \(2023\)](#).
10. Wang L, Hong PJ, Jiang W, Rehman Y, Hong BY, Couban RJ, Wang C, Hayes CJ, Juurlink DN, Busse JW. Predictors of fatal and nonfatal overdose after prescription of opioids for chronic pain: a systematic review and meta-analysis of observational studies. [CMAJ. 2023 Oct 23;195\(41\):E1399-E1411. \(Erratum\)](#)
11. Observatorio de uso de medicamentos. [Utilización de medicamentos analgésicos opioides en España](#). AEMPS. Fecha de publicación: 18/03/2024.

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

[Textos completos d'aquestes comunicacions](#)

• L'AEMPS informa del risc de neoplàsies malignes secundàries de cèl·lules T associat a teràpies CAR-T

El Comitè per a l'Avaluació dels Riscos en Farmacovigilància europeu (PRAC), des de finals del

2023 ha avaluat 38 casos de neoplàsies malignes secundàries de cèl·lules T després de l'administració de teràpies CAR-T. Per aquest motiu, l'AEMPS informa sobre la importància de mantenir una vigilància de per vida dels pacients que han rebut teràpies CAR-T per detectar segones neoplàsies.

[Alerta de seguretat amb referència 2024049](#)

• Metamizole i risc d'agranulocitosi: conclusions de l'avaluació europea

El mes de juny passat, l'Agència Europea del Medicament (EMA) va dur a terme una revisió dels medicaments que contenen metamizole. Aquesta avaluació es va fer a requeriment de l'Agència Finlandesa de Medicaments, arran de la sol·licitud del titular d'autorització de comercialització de la retirada de l'únic producte autoritzat que conté metamizole a Finlàndia, atesa la notificació de casos d'agranulocitosi.

El Comitè per a l'Avaluació dels Riscos en Farmacovigilància (PRAC) de l'EMA ha conclòs que el benefici del metamizole supera els riscos en les indicacions autoritzades. Reforça la importància de detectar precoçment els símptomes d'agranulocitosi a fi de disminuir-ne les complicacions i fa unes recomanacions a professionals sanitaris i a pacients. La informació actualitzada s'incorporarà a la fitxa tècnica i al prospecte dels medicaments que contenen metamizole. [Alerta de seguretat amb referència 2024068](#)

Butlletí de Farmacovigilància de Catalunya

II Jornada de Farmacovigilància de Catalunya.

Recorda! El proper **7 de novembre** celebrarem la **II Jornada de Farmacovigilància de Catalunya**, organitzada pel Centre de Farmacovigilància de Catalunya del Departament de Salut. La Jornada està dirigida a tots els professionals sanitaris interessats en el coneixement de les reaccions adverses, en la farmacovigilància i en l'ús segur dels medicaments.

De nou en el context de la MedSafetyWeek, i amb el lema **"Integrant la farmacovigilància a la pràctica"** continuarem impulsant aquesta activitat clau en la identificació i gestió dels riscos dels medicaments.

Ja podeu accedir al [programa](#) al [formulari d'inscripcions](#). Us animem a participar-hi!

Crèdits

© 2024. Generalitat de Catalunya. Departament de Salut.

Directora: Clara Pareja Rossell.

Comité editorial: Carmen Asensio, Enric Blanco, Anna Maria Bonet, Montserrat Bosch, Josep Maria Castel, Glòria Cereza, Núria Garcia, Anna Jambriña 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