

Nota N° 049-CNFV-DFV-DNFD-2024
Panamá, 11 de septiembre de 2024

Para: **PROFESIONALES DE LA SALUD**


De: **MAGÍSTER URIEL B. PÉREZ M.**
Director Nacional de Farmacia y Drogas



NOTA DE SEGURIDAD DE MEDICAMENTOS

REVISIÓN DE SEGURIDAD DE GABAPENTINA: DEPRESIÓN RESPIRATORIA, REACCIONES ADVERSAS CUTÁNEAS GRAVES Y DEPENDENCIA.

EL CENTRO NACIONAL DE FARMACOVIGILANCIA DE LA DIRECCIÓN NACIONAL DE FARMACIA Y DROGAS DEL MINISTERIO DE SALUD, DÁNDOLE SEGUIMIENTO A LAS ALERTAS Y NOTAS INFORMATIVAS EMITIDAS POR AUTORIDADES REGULATORIAS INTERNACIONALES DE REFERENCIA, EN MATERIA DE FARMACOVIGILANCIA, CONSIDERA PERTINENTE COMUNICARLES LA SIGUIENTE INFORMACIÓN:

La Dirección Nacional de Farmacia y Drogas considera importante informarle sobre revisión de seguridad de gabapentina y la presentación de depresión respiratoria, reacciones adversas cutáneas graves y dependencia.

Gabapentina es un fármaco cuya estructura química es similar al ácido gamma-aminobutírico (GABA), el principal neurotransmisor inhibitor del Sistema Nervioso Central (SNC). Su uso se aprobó por primera vez en los Estados Unidos en 1993, como un nuevo antiepiléptico para el tratamiento de ciertos tipos de convulsiones. No obstante, en la actualidad, este medicamento también se utiliza a nivel mundial para el tratamiento del dolor de tipo neuropático diabético o post-herpético en adultos y adolescentes desde los 12 años.^[1,2]

En España, se ha informado que las ventas de gabapentinoides (gabapentina y pregabalina) han causado preocupación por la posibilidad de que se conviertan en nuevas sustancias psicoactivas recreativas, si se utilizan mal^[3]. Dada esta problemática, a nivel nacional, se realizó revisión de rutina de la seguridad de gabapentina, encontrando algunos riesgos que es necesario tener en consideración: depresión respiratoria, reacciones cutáneas graves y dependencia.

Durante el año 2017, la Agencia de Medicamentos de Reino Unido (MHRA) informó acerca de una revisión europea sobre la seguridad de gabapentina, iniciada a causa de notificaciones de pacientes que desarrollaron depresión respiratoria tras el uso de gabapentina. Esta reacción ya se encontraba reconocida con el uso concomitante de opioides, no obstante, estos casos se presentaron en ausencia de esta asociación^[4]. Considerando la evidencia disponible de reportes espontáneos en todo el mundo y en la literatura científica, se recomendó advertir sobre la posibilidad de depresión respiratoria grave con gabapentina, pudiendo afectar hasta a 1 de cada 1.000 pacientes^[4].

Adicionalmente, la MHRA informó que es posible que sean necesarios ajustes de dosis en pacientes con mayor riesgo de experimentar esta reacción adversa grave, como lo son aquellos que presenten: función respiratoria comprometida o enfermedad respiratoria, enfermedad neurológica, insuficiencia renal, uso concomitante de depresores del SNC y/o edad avanzada^[4].

En 2019, la Administración de Drogas y Alimentos de Estados Unidos (FDA), también advirtió sobre la aparición de dificultades respiratorias graves en pacientes que usan gabapentinoides y que presentan factores de riesgo respiratorio, incluyendo el uso de analgésicos opioides y otros fármacos que deprimen el SNC (ansiolíticos, antidepresivos y antihistamínicos), y en pacientes ancianos. En la FDA, se presentaron 49 reportes de casos durante el período de 5 años comprendido entre 2012 y 2017, entre los cuales se informaron 12 muertes por depresión respiratoria con el uso de gabapentinoides, en pacientes que tenían, todos ellos, al menos un factor de riesgo^[5].

Por otra parte, la Autoridad Reguladora de Productos Sanitarios de Irlanda (HPRA), anunció la actualización de los folletos de información de gabapentina para incluir el riesgo de necrólisis epidérmica tóxica (NET), reacción adversa potencialmente mortal, bajo el título de reacciones adversas cutáneas graves (SCAR, por sus siglas en inglés), donde los síndromes de Steven-Johnson (SSJ) y la erupción por medicamentos con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS) ya se listaban como reacciones adversas conocidas ^[6].

Por su parte, la Agencia Española de Medicamentos (AEMPS), en octubre de 2022, informó que se había notificado síndrome de abstinencia neonatal en recién nacidos de madres expuestas a gabapentina durante el embarazo, además de casos de abuso y uso incorrecto del medicamento, por lo que recomendó supervisar la aparición de síntomas de desarrollo de tolerancia y dependencia, como el aumento de la dosis y la búsqueda compulsiva del fármaco ^[7]. Esta agencia también señaló que se habían notificado reacciones adversas cutáneas graves, incluyendo SSJ, necrólisis epidérmica tóxica (NET) y DRESS ^[7].

Las SCAR como NET y SSJ corresponden a formas severas de presentación de enfermedades ampollas mucocutáneas que comparten características clínicas e histopatológicas similares, pero difieren en la extensión del compromiso dérmico, siendo más amplio en el caso de NET ^[8]. Por su parte, DRESS es una manifestación que difiere de las anteriores, caracterizándose por ser una reacción grave e idiosincrásica a un fármaco con un período de latencia prolongado, luego del cual se presentan una variedad de manifestaciones clínicas como fiebre, erupción cutánea, linfadenopatía, eosinofilia y una amplia gama de manifestaciones sistémicas que varían en su severidad ^[9].

El Instituto de Salud Pública de Chile (ISP) ha realizado la búsqueda de las notificaciones de sospechas de Reacciones Adversas a Medicamentos (RAM) recibidas durante el período comprendido entre el 01 de enero de 2017 al 31 de julio de 2024 en la base de datos del Centro Nacional de Farmacovigilancia (CNFV), donde se mantenga reportado como fármaco sospechoso el principio activo gabapentina, encontrándose 33 notificaciones, una (1) de las cuales reportó DRESS ^[10].

Situación en Panamá

Actualmente en la Dirección Nacional de Farmacia y Drogas, se encuentran registrados diferentes productos comerciales que contienen como principio activo gabapentina.

A la fecha, el Centro Nacional de Farmacovigilancia (CNFV) no ha recibido reporte de reacciones adversas de depresión respiratoria, reacciones adversas cutáneas graves (Necrólisis Epidérmica Tóxica, Síndrome de Stevens-Johnson, Erupción por medicamentos con eosinofilia y síntomas sistémicos) y dependencia asociada al uso de gabapentina.

La Dirección Nacional de Farmacia y Drogas ha emitido las siguientes notas de seguridad de medicamentos relacionadas al principio activo gabapentina, las mismas se encuentran publicadas en la página web del Ministerio de Salud, procedemos a detallarlas:

- Nota de Seguridad de Medicamentos 131/CNFV/DFV/DNFD del 22 de diciembre de 2016, titulada: "Riesgo de anafilaxis por el uso de gabapentina".
https://www.minsa.gob.pa/sites/default/files/alertas/alerta_gabapentina_2016.pdf
- Nota de Seguridad de Medicamentos 086/CNFV/DFV/DNFD del 16 de agosto de 2017, titulada: "Gabapentina- evaluación del riesgo potencial de problemas respiratorios graves".
<https://www.minsa.gob.pa/sites/default/files/alertas/086-cnfv-dfv-dnfd.pdf>
- Nota de Seguridad de Medicamentos 062/CNFV/DFV/DNFD del 19 de septiembre de 2019, titulada: "Pregabalina y Gabapentina: riesgo de abuso y dependencia".
<https://www.minsa.gob.pa/sites/default/files/alertas/086-cnfv-dfv-dnfd.pdf>

Recomendaciones del Centro Nacional de Farmacovigilancia

A los profesionales de la salud [5, 7, 10, 11]:

- Se debe verificar si el paciente tiene historial de reacciones de hipersensibilidad graves a estos gabapentinoides u otros fármacos.
- En el momento de la prescripción, se debe advertir a los pacientes sobre los signos y síntomas de posibles reacciones cutáneas graves como SSJ, NET o DRESS, frente a los cuales se debe suspender el tratamiento inmediatamente y se debe solicitar un tratamiento adecuado y hacer un seguimiento estrecho del paciente para observar su evolución.
- El uso concomitante con otros depresores del SNC, incluidos los opioides, deberá estar justificado y hacerse con un monitoreo de cerca a los pacientes, debido al aumento del riesgo de desarrollo de depresión respiratoria o neurológica, insuficiencia renal y personas de edad avanzada. En estos pacientes podría ser necesario ajustar la dosis.
- Antes de prescribir gabapentina, debe evaluarse exhaustivamente el riesgo de uso incorrecto, abuso o dependencia que tiene el paciente. Tras la retirada de gabapentina, tanto a corto como a largo plazo, dentro de las primeras 48 horas pueden aparecer síntomas de abstinencia, como: ansiedad, insomnio, náuseas, dolores, sudoración, temblor, cefalea, depresión, sensación anormal, mareo y malestar.
- Debe advertirse al paciente que no debe discontinuar abruptamente el tratamiento, ya que pueden aparecer síntomas de abstinencia a gabapentina, lo que puede indicar dependencia del fármaco. La interrupción del tratamiento se recomienda hacerla de forma gradual, durante un mínimo de 1 semana.

A los pacientes [5, 10, 11]:

- Antes de iniciar el tratamiento con gabapentina, informe a su médico si alguna vez ha desarrollado erupción cutánea o descamación grave de la piel, ampollas y/o úlceras en la boca después del tratamiento con gabapentina o pregabalina, o cualquier malestar cutáneo grave que haya manifestado.
- Busque atención médica inmediata si presenta cualquier síntoma que pudiera indicar una reacción alérgica o una reacción de la piel potencialmente grave, como, por ejemplo:
 - ✓ Erupción en la piel con picor, hinchazón de la cara o boca, provocando dificultad para respirar. Esto es una reacción alérgica grave.
 - ✓ Erupción en la piel, que pudiera incluir ampollas, descamación o lesiones que parecen pequeñas dianas o blancos (mancha oscura en el centro rodeada por una zona más clara, con un anillo oscuro alrededor del borde).
 - ✓ Erupción generalizada con temperatura corporal alta y ganglios linfáticos agrandados.
 - ✓ Dolor en el pecho en el contexto de reacciones alérgicas.
- Busque ayuda médica si experimenta problemas para respirar o respira superficialmente durante el tratamiento con gabapentina, ya sea que se encuentre o no en tratamiento concomitante con analgésicos opioides, como, por ejemplo, morfina, tramadol, codeína.
- Debe estar atento a los signos que pudieran indicar depresión del SNC, como depresión respiratoria, somnolencia o sedación.

A la Industria Farmacéutica:

- Actualizar la información de seguridad de las monografías e inserto con la información comunicada.

La Dirección Nacional de Farmacia y Drogas comunicará este posible riesgo a través de la sección de notas de seguridad de medicamentos del Ministerio de Salud (<http://www.minsa.gob.pa/información-salud/alertas-u-comunicados>).

Ante las sospechas de reacciones adversas y fallas terapéuticas, les recomendamos a los profesionales sanitarios notificarlas al CNFV del Ministerio de Salud (MINSA), a través de los formularios correspondientes. Se les recuerda que está disponible el portal de notificaciones en línea (www.notificacentroamerica.net) para las sospechas de reacciones adversas y (<https://faddi-minsa.panamadigital.gob.pa/login>) para las sospechas de fallas terapéuticas.

Para finalizar, le solicitamos tomar en consideración la información comunicada en esta nota de seguridad y hágala extensiva a otros profesionales de la salud y pacientes.

Fuentes de Información:

1. Drugbank - Gabapentine, [en línea] <<https://go.drugbank.com/drugs/DB00996%20/>> [Consultada: 11/09/24]
2. Sistema de Consulta de Productos Registrados. Gabapentina [en línea] <<https://registrosanitario.ispch.gob.cl/>> [Consultada: 11/09/24]
3. Ortiz-Climent, Roger & Pol Yanguas, Emilio (2024). Gabapentinoides. <https://www.researchgate.net/publication/378241731_gabapentinoides_bf_feb2024> [Consultada: 11/09/24]
4. Agencia de Medicamentos de Reino Unido (MHRA) [en línea] <<https://www.gov.uk/drug-safety-update/gabapentin-neurontin-risk-of-severe-respiratory-depression#:~:text=In%20the%20UK%2C%20there%20have,co%2Dsuspect%20or%20concomitant%20medications>> [Consultada: 11/09/24]
5. Administración de Drogas y Alimentos de Estados Unidos (FDA) warns about serious breathing problems with seizure and nerve pain medicines gabapentin (Neurontin, Gralise, Horizant) and pregabalin (Lyrica, Lyrica CR) [en línea] <<https://www.fda.gov/drugs/drug-safety-and-availability/fda-warns-about-serious-breathing-problems-seizure-and-nerve-pain-medicines-gabapentin-neurontin>> [Consultada: 11/09/24]
6. WHO Pharmaceuticals Newsletter- No. 1, 2013 [en línea] < <https://www.who.int/publications/i/item/9789240070240>> [Consultada: 11/09/24]
7. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) Boletín sobre Seguridad de Medicamentos de Uso Humano. Octubre de 2022 [en línea] <<https://www.aemps.gob.es/informa/boletin-mensual-de-seguridad-de-la-aemps-sobre-medicamentos-de-uso-humano-del-mes-de-octubre-de-2022/>> [Consultada: 11/09/24]
8. Instituto de Salud Pública, Chile Subdepartamento Farmacovigilancia. Boletín de Farmacovigilancia N° 22. Casos Clínicos. [en línea] <<https://www.ispch.gob.cl/newsfarmacovigilancia/22/images/parte05.pdf>> [Consultada: 11/09/24]
9. Choudhary S, McLeod M, Torchia D, Romanelli P. Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms (DRESS) Syndrome. J Clin Aesthet Dermatol. 2013 Jun;6(6):31-7. PMID: 23882307; PMCID: PMC3718748. [en línea] <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3718748/>> [Consultada: 11/09/24]
10. Instituto de Salud Pública, Chile. Revisión de Seguridad de Gabapentina: Depresión respiratoria, reacciones adversas cutáneas graves y dependencia [en línea] <<https://www.ispch.gob.cl/alerta/revisión-de-seguridad-de-gabapentina-depresion-respiratoria-reacciones-adversas-cutaneas-graves-y-dependencia/>> [Consultada: 11/09/24]
11. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) Ficha Técnica Gabapentina Cinfa 300mg Cápsulas Duras EFG [en línea] <https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/67970/FT_67970.html> [Consultada: 11/09/24]
12. Base de Datos de Registro Sanitario de Medicamentos y Productos Similares de la Dirección Nacional de Farmacia y Drogas; Ministerio de Salud, Panamá. [Consultada: 11/09/24]
13. Base de Datos de Notificaciones de Reacciones Adversas a Medicamentos (RAM) de la Dirección Nacional de Farmacia y Drogas; Ministerio de Salud, Panamá. [Consultada: 11/09/24]

P.D.: El objetivo de esta nota de seguridad de medicamentos es difundir información sobre la seguridad de los medicamentos basados en las comunicaciones de las agencias reguladoras de medicamentos. Esta es una traducción del texto original de carácter informativo. Cualquier incoherencia en el texto, prevalecerá el del texto en su idioma de origen.

ED/ia-----última línea-----