

Anexo I

**Conclusiones científicas y motivos para la modificación de las condiciones de la(s)
autorización(es) de comercialización**

Conclusiones científicas

Teniendo en cuenta lo dispuesto en el Informe de Evaluación del Comité para la Evaluación de Riesgos en Farmacovigilancia (PRAC) sobre los informes periódicos de seguridad (IPS) para gabapentina, las conclusiones científicas son las siguientes:

En vista de los datos disponibles, incluidos los informes poscomercialización y las revisiones de publicaciones, hay pruebas suficientes de que existe una relación causal entre la exposición a gabapentina en el útero y el síndrome de abstinencia neonatal. Además, la exposición concomitante a gabapentina y a opioides en el útero puede incrementar el riesgo de síndrome de abstinencia neonatal. Por tanto, el PRAC propone actualizar la información del producto.

En vista de los datos disponibles, incluidos los informes poscomercialización, también puede darse abuso y dependencia de gabapentina en pacientes sin antecedentes de trastorno por uso de sustancias ilícitas y con dosis terapéuticas de gabapentina. Por consiguiente, se considera necesario reforzar la advertencia sobre el abuso y la dependencia. En lo que a este tema respecta, la actualización propuesta de la información sobre la gabapentina es coherente con las actualizaciones anteriores de la información del producto de la pregabalina (consulte EMEA/H/C/000546/LEG/057 y EMEA/H/C/003880/LEG/009).

En publicaciones recientes, se ha descrito que la abstinencia de gabapentinoides es similar a la de las benzodiazepinas y a la del alcohol. Los gabapentinoides pueden provocar una dependencia física considerable (tolerancia y retirada) y signos de dependencia psicológica, como el deseo compulsivo, la pérdida del control sobre el uso y la búsqueda compulsiva del fármaco, todos ellos rasgos propios de la adicción (Evoy et al. 2021, Bonnet et al. 2022). Después de revisar 161 casos en pacientes sin antecedentes de trastornos psiquiátricos o por uso de sustancias ilícitas, el TAC Pfizer concluyó que los síntomas de abstinencia eran notificados tras la interrupción del tratamiento a corto y largo plazo.

Los síntomas de abstinencia pueden indicar dependencia del fármaco y tienen relevancia clínica. No obstante, puesto que en la actualidad no se incluye en la sección 4.4 del RCP una advertencia explícita sobre los posibles síntomas de abstinencia, el PRAC considera que el etiquetado actual es insuficiente y propone añadir información a las secciones 4.4 y 4.8 del RCP, en línea con la información del producto de la pregabalina, para incluir los síntomas de abstinencia adicionales descritos en publicaciones y en notificaciones espontáneas de casos.

En publicaciones y en la base de datos de seguridad del TAC, se han descrito casos de necrólisis epidérmica tóxica en los que no puede descartarse que la gabapentina haya sido un factor contribuyente. En la información del producto de los medicamentos que contienen gabapentina, se incluye el síndrome de Stevens-Johnson como una RAM de frecuencia no conocida. El síndrome de Stevens-Johnson y la necrólisis epidérmica tóxica son una entidad clínica con transiciones fluctuantes en su expresión; el mecanismo fisiopatológico y las características clínicas son iguales, pero la NET afecta a una superficie corporal mayor (> 30 %). Desde el punto de vista clínico, la diferenciación entre SSJ y NET no se considera razonable, puesto que puede ocurrir una transición a NET durante el curso de la enfermedad. También se ha notificado un caso de solapamiento SSJ-NET con gabapentina. Por tanto, el PRAC considera que el riesgo de SSJ/NET debe indicarse de manera adecuada en la información del producto y debe ajustarse a la información del producto recientemente actualizada (procedimiento de señales de seguridad) del gabapentinoide pregabalina.

El CMDh está de acuerdo con las conclusiones científicas del PRAC.

Motivos para la modificación de las condiciones de la(s) autorización(es) de comercialización

De acuerdo con las conclusiones científicas para gabapentina, el CMDh considera que el balance beneficio-riesgo del medicamento o medicamentos que contiene(n) gabapentina no se modifica sujeto a los cambios propuestos en la información del producto.

El CMDh concluye que se debe(n) modificar la autorización/las autorizaciones de comercialización de los medicamentos en el ámbito de la evaluación única de este IPS. Por lo que se refiere a otros medicamentos que contienen gabapentina y que están actualmente autorizados en la UE o vayan a ser objeto de futuros procedimientos de autorización en la UE, el CMDh recomienda que los Estados Miembros concernidos así como el solicitante/titular de la autorización de comercialización tengan en cuenta las consideraciones del CMDh.

Anexo II

**Modificaciones de la información del producto para el los medicamento(s) autorizado(s) por
procedimiento nacional**

Modificaciones que se deben incluir en las secciones relevantes de la Información del producto
(texto nuevo subrayado y en negrita, texto eliminado ~~tachado~~ ~~atravesado con barra~~)

Ficha Técnica o Resumen de las Características del Producto

- Sección 4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

...

Se ha notificado síndrome de abstinencia neonatal en recién nacidos expuestos a gabapentina en el útero. La exposición concomitante a gabapentina y a opioides durante el embarazo puede incrementar el riesgo de síndrome de abstinencia neonatal. Debe supervisarse atentamente a los recién nacidos.

- Sección 4.4:

Uso incorrecto, posible aAbuso y dependencia

Gabapentina puede provocar dependencia del fármaco, lo cual puede suceder a dosis terapéuticas. Se han notificado casos de abuso y uso incorrecto. Los pacientes con antecedentes de abuso de sustancias pueden tener un mayor riesgo de uso incorrecto, abuso y dependencia de gabapentina, con lo que gabapentina debe utilizarse con precaución en estos pacientes. Antes de prescribir gabapentina, debe evaluarse exhaustivamente el riesgo que tiene el paciente de uso incorrecto, abuso o dependencia.

Debe supervisarse a los pacientes tratados con gabapentina para controlar si aparecen síntomas de uso incorrecto, abuso o dependencia de gabapentina, como el desarrollo de tolerancia, el aumento de la dosis y la búsqueda compulsiva del fármaco.

Se han notificado casos de abuso y dependencia en la base de datos post comercialización. Deberá realizarse una evaluación minuciosa de los pacientes para detectar antecedentes de abuso de drogas y observarlos por si presentan posibles signos de abuso de gabapentina, por ejemplo, búsqueda compulsiva del fármaco, aumento de la dosis, aparición de tolerancia.

- Sección 4.8:

Deben añadirse las siguientes reacciones adversas en la clasificación de órganos y sistemas Trastornos psiquiátricos con una frecuencia no conocida: **Dependencia del fármaco**

- Sección 4.4, en la subsección "Abuso y dependencia"

Síntomas de abstinencia

Se han observado síntomas de abstinencia tras la interrupción del tratamiento a corto y largo plazo con gabapentina. Los síntomas de abstinencia pueden aparecer poco después de la interrupción, habitualmente dentro de las primeras 48 horas. Los síntomas notificados con mayor frecuencia son ansiedad, insomnio, náuseas, dolores, sudoración, temblor, cefalea, depresión, sensación anormal, mareo y malestar. La aparición de síntomas de abstinencia tras la interrupción del tratamiento con gabapentina puede indicar dependencia del fármaco (ver sección 4.8). Debe informarse al paciente de este hecho al principio del tratamiento. Si se debe interrumpir el tratamiento con gabapentina, se recomienda hacerlo de forma gradual durante un mínimo de 1 semana, independientemente de la indicación (ver sección 4.2).

- Sección 4.8

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración

Muy frecuentes	fatiga, fiebre
Frecuentes	edema periférico, marcha anormal, astenia, dolores, malestar, síndrome gripal
Poco frecuentes	edema generalizado
Frecuencia no conocida	reacciones por síndrome de retirada* (<i>principalmente ansiedad, insomnio, náuseas, dolores, sudoración</i>), [...]

- Descripción en la tabla de RAM:

Descripción en la tabla de RAM:

***Se han observado síntomas de abstinencia tras la interrupción del tratamiento a corto y largo plazo con gabapentina. Los síntomas de abstinencia pueden aparecer poco después de la interrupción, habitualmente dentro de las primeras 48 horas. Los síntomas notificados con mayor frecuencia son ansiedad, insomnio, náuseas, dolores, sudoración, temblor, cefalea, depresión, sensación anormal, mareo y malestar (ver sección 4.4). La aparición de síntomas de abstinencia tras la interrupción del tratamiento con gabapentina puede indicar dependencia del fármaco (ver sección 4.8). Debe informarse al paciente de este hecho al principio del tratamiento. Si se debe interrumpir el tratamiento con gabapentina, se recomienda hacerlo de forma gradual durante un mínimo de 1 semana, independientemente de la indicación (ver sección 4.2).**

- Sección 4.4:

Erupción medicamentosa con eosinofilia y síntomas sistémicos (Síndrome DRESS)

Se han notificado casos de reacciones sistémicas de hipersensibilidad como erupción cutánea con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS) en pacientes que toman medicamentos antiepilépticos como la gabapentina (ver sección 4.8).

Es importante señalar que las manifestaciones tempranas de hipersensibilidad, como fiebre o linfadenopatía, pueden aparecer incluso cuando la erupción no es evidente. Si se presentan tales signos o síntomas, el paciente debe ser evaluado inmediatamente. Debe suspenderse la administración de gabapentina si no puede establecerse una etiología alternativa para los signos y síntomas.

Reacción cutánea adversa grave (SCAR)

Se han notificado reacciones cutáneas adversas graves (SCAR) relacionadas con el tratamiento con gabapentina, incluyendo el síndrome de Stevens-Johnson (SSJ), la necrólisis epidérmica tóxica (NET) y la erupción medicamentosa con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS), que pueden poner en peligro la vida o resultar mortales. En el momento de la prescripción, se debe informar a los pacientes acerca de los signos y síntomas de las reacciones cutáneas, que deberán controlarse exhaustivamente. Si aparecen signos y síntomas que sugieran estas reacciones, se debe suspender el tratamiento con gabapentina inmediatamente y se debe considerar un tratamiento alternativo (según sea necesario).

Si el paciente ha desarrollado una reacción grave como SSJ, NET o DRESS debida al tratamiento con gabapentina, no se debe reiniciar el tratamiento del paciente con gabapentina en ningún momento.

- Sección 4.8

Debe añadirse la siguiente reacción adversa en la clasificación de órganos y sistemas Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo en el orden modificado, tal y como se indica:

Frecuencia no conocida: síndrome de Stevens-Johnson, **necrólisis epidérmica tóxica**, erupción medicamentosa con eosinofilia y síntomas sistémicos (ver sección 4.4), eritema multiforme, angioedema, alopecia

Prospecto

- Sección 2:

Embarazo

[...]

Si se toma durante el embarazo, gabapentina puede provocar síntomas de abstinencia en los recién nacidos. Este riesgo puede ser mayor cuando gabapentina se toma concomitantemente con analgésicos opioides (fármacos para el tratamiento del dolor intenso).

- Sección 2:

Advertencias y precauciones

Consulte a su médico o farmacéutico antes de tomar <nombre del producto>

- [...]

- Antes de tomar este medicamento, informe a su médico si alguna vez ha abusado o ha tenido dependencia del alcohol, de medicamentos recetados o de drogas ilegales; puede que tenga un mayor riesgo de desarrollar dependencia a <nombre del producto>.

[...]

Dependencia

Algunas personas pueden desarrollar dependencia (necesidad de seguir tomando el medicamento) a <nombre del producto>. Pueden tener síndrome de abstinencia cuando dejan de tomar <nombre del producto> (ver sección 3, "Cómo tomar <nombre del producto>" y "Si interrumpe el tratamiento con <nombre del producto>"). Si le preocupa desarrollar dependencia a <nombre del producto>, es importante que consulte a su médico.

Si experimenta alguno de los siguientes signos mientras toma <nombre del producto>, puede ser indicativo de que ha desarrollado dependencia.

- Siente que necesita tomar el medicamento durante más tiempo del que le han prescrito.

- Siente que necesitar tomar una dosis superior a la recomendada.

- Está tomando el medicamento por motivos diferentes a su prescripción.

- Ha intentado varias veces dejar de tomar el medicamento o controlar cómo lo toma, sin éxito.

- Cuando deja de tomar el medicamento se encuentra mal y se siente mejor cuando vuelve a tomarlo.

Si nota algo de lo anterior, hable con su médico para decidir cuál es la mejor vía de tratamiento para usted, incluyendo cuándo es apropiado dejar el tratamiento y cómo hacerlo de forma segura.

[...]

3. Cómo tomar <nombre del producto>

Siga exactamente las instrucciones de administración de este medicamento indicadas por su médico o farmacéutico. En caso de duda, consulte de nuevo a su médico o farmacéutico. **No tome una cantidad de medicamento superior a la prescrita.**

4. Posibles efectos adversos

Frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles)

- Desarrollar dependencia a <nombre del producto> ("dependencia del fármaco")
- Sección 3:

Si interrumpe el tratamiento con <nombre del producto>

~~No deje de tomar Neurontin a menos que su médico se lo diga. Si usted deja de tomar Neurontin bruscamente o antes de que se lo indique su médico, hay un aumento en el riesgo de convulsiones.~~ **No deje de tomar <nombre del producto> repentinamente. Si desea dejar de tomar <nombre del producto>, hágalelo con su médico en primer lugar. Su médico le indicará cómo proceder. Si va a dejar el tratamiento, esto debe hacerse de forma gradual durante un mínimo de una semana. Si usted deja de tomar <nombre del producto> repentinamente o antes de que se lo indique su médico, hay un aumento en el riesgo de convulsiones. Debe saber que puede experimentar ciertos efectos adversos, llamados síndrome de abstinencia, tras interrumpir un tratamiento a corto o largo plazo con <nombre del producto>. Entre ellos se incluyen convulsiones, ansiedad, dificultad para dormir, sensación de malestar (náuseas), dolor, sudoración, temblores, dolor de cabeza, depresión, sensación anormal, mareos y sensación general de malestar. Estos efectos ocurren habitualmente en las primeras 48 horas tras la interrupción del tratamiento con <nombre del producto>. Si experimenta este síndrome de abstinencia, debe ponerse en contacto con su médico.**

Si tiene cualquier otra duda sobre el uso de este medicamento, pregunte a su médico o farmacéutico.

Sección 4 del prospecto:

- Sección 4:

4. Posibles efectos adversos

Frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles)

- desarrollar dependencia a <nombre del producto> ("dependencia del fármaco")

Debe saber que puede experimentar ciertos efectos adversos, llamados síndrome de abstinencia, tras interrumpir un tratamiento a corto o largo plazo con <nombre del producto> (consulte "Si interrumpe el tratamiento con <nombre del producto>").

- Sección 2

~~Un pequeño número de personas que toman Neurontin desarrollan una reacción alérgica o una reacción cutánea potencialmente grave, que pueden convertirse en problemas más graves si no son tratadas. Es necesario que conozca los síntomas y que los tenga en cuenta mientras esté tomando <nombre del producto>.~~

Se han notificado erupciones cutáneas graves asociadas al uso de gabapentina, incluyendo síndrome de Stevens-Johnson, necrólisis epidérmica tóxica y erupción medicamentosa con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS). Deje de tomar gabapentina y busque atención médica inmediatamente si nota cualquiera de los síntomas relacionados con estas reacciones cutáneas graves descritos en la sección 4.

Debe añadirse el siguiente texto como primer párrafo de la sección 4 del prospecto, con el siguiente encabezado:

- Sección 4

Deje de tomar <nombre del producto> y busque atención médica inmediatamente si nota cualquiera de estos síntomas:

- **parches enrojecidos y sin relieve con forma de diana o circulares en el tronco, a menudo con ampollas en el centro; descamación de la piel, úlceras en la boca, garganta, nariz, genitales y ojos. Estas erupciones cutáneas graves pueden venir precedidas de fiebre y síntomas parecidos a la gripe (síndrome de Stevens-Johnson, necrólisis epidérmica tóxica).**
- **Erupción expandida, temperatura corporal alta y aumento del tamaño de los ganglios linfáticos (síndrome DRESS o síndrome de hipersensibilidad al fármaco).**

Tras la comercialización de <nombre del producto>, se han notificado los siguientes efectos adversos:

- ~~Un grupo de efectos adversos que podría incluir inflamación de los ganglios linfáticos (bultos aislados de pequeño tamaño elevados bajo la piel), fiebre, erupción, e inflamación del hígado, todo al mismo tiempo~~

Anexo III

Calendario para la implementación de este dictamen

Calendario para la implementación de este dictamen

Adopción del dictamen del CMDh:	Reunión del CMDh de octubre 2022
Envío a las Autoridades Nacionales Competentes de las traducciones de los anexos del dictamen:	27/11/2022
Implementación del dictamen por los Estados Miembros (presentación de la variación por parte del Titular de la Autorización de Comercialización):	26/01/2023