

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 morfina y morfina/ciclizina, las conclusiones científicas son las siguientes:

A partir de notificaciones poscomercialización y datos bibliográficos, el PRAC consideró que era importante actualizar la información del producto (IP) para añadir advertencias sobre la observación de síndrome torácico agudo en pacientes con enfermedad de células falciformes, insuficiencia suprarrenal, hipogonadismo tras un uso prolongado, interacciones potencialmente mortales con las benzodiazepinas, interacciones con la rifampicina (con la consiguiente reducción del efecto analgésico) e hiperalgesia, observada sobre todo con dosis altas.

Además, los datos disponibles también respaldan la inclusión en la información del producto de reacciones anafilactoides, ansiedad y estado de ánimo disfórico (como síntomas de abstinencia), hiperhidrosis, boca seca, dependencia, síndrome de abstinencia, alodinia e hiperalgesia como acontecimientos adversos.

Teniendo en cuenta los datos no clínicos que indican una reducción de la fertilidad y un riesgo de daño cromosómica, también se considera justificado actualizar las secciones correspondientes de la información del producto.

Dado que se ha observado un síndrome de abstinencia del neonato en recién nacidos de madres tratadas con opioides, se ha reflejado esta información en las secciones correspondientes de la IP.

Además, en vista de los datos disponibles sobre dependencia, abuso y abstinencia, se han reforzado las respectivas recomendaciones y advertencias en la información del producto para reflejar los factores de riesgo y los síntomas pertinentes. Se ha añadido riesgo de muerte y de neumonía por aspiración en las secciones correspondientes de la información del producto relativas a la sobredosis.

Se ha observado la formación de precipitados con 5-fluorouracilo en los productos autorizados para inyección/perfusión, por lo que se ha reflejado esta incompatibilidad en las secciones correspondientes de la información del producto.

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 morfina y morfina/ciclizina, el CMDh considera que el balance beneficio-riesgo del medicamento o medicamentos que contiene(n) morfina o la morfina/ciclizina 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 morfina o morfina/ciclizina 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~~)

Todos los TAC

Ficha Técnica o Resumen de las Características del Producto

- Sección 4.2:

Interrupción del tratamiento

La interrupción brusca de la administración de opioides puede provocar un síndrome de abstinencia. Por consiguiente, la dosis se debe reducir de manera gradual antes de la interrupción del tratamiento.

- Sección 4.4

Se debe añadir una advertencia en los siguientes términos:

Síndrome torácico agudo (STA) en pacientes con enfermedad de células falciformes (SCD, por sus siglas en inglés)

Debido a una posible asociación entre el STA y el uso de morfina en pacientes con SCD tratados con morfina durante una crisis vasooclusiva, está justificada una vigilancia estrecha de los síntomas de STA.

En el caso de las fichas técnicas que todavía no incluyan información a este respecto, debe añadirse el texto siguiente en la sección 4.4:

Insuficiencia suprarrenal

Los analgésicos opioides pueden causar una insuficiencia suprarrenal reversible que requiere seguimiento y tratamiento sustitutivo con glucocorticoides. Los síntomas de insuficiencia suprarrenal pueden incluir, por ejemplo, náuseas, vómitos, apetito disminuido, cansancio, debilidad, mareo o presión arterial baja.

En el caso de las fichas técnicas que todavía no incluyan información a este respecto, se debe añadir el texto siguiente en la sección 4.4:

Disminución de las Hormonas sexuales y aumento de la prolactina

El uso prolongado de analgésicos opioides se puede asociar a una disminución de las concentraciones de hormonas sexuales y a un aumento de la prolactina. Los síntomas son disminución de la libido, impotencia o amenorrea.

Se debe añadir una advertencia en los siguientes términos:

Puede aparecer hiperalgesia que no responde a un aumento adicional de la dosis de morfina, sobre todo en dosis altas. Se podría necesitar una reducción de la dosis de morfina o cambiar de opioide.

Se debe añadir una advertencia en los siguientes términos:

Riesgo de uso concomitante de medicamentos sedantes, como benzodiazepinas u otros medicamentos relacionados:

El uso concomitante de <nombre del producto> y sedantes como benzodiazepinas u otros medicamentos relacionados puede producir sedación, depresión respiratoria, coma y la muerte. Debido a estos riesgos, la prescripción concomitante de estos medicamentos sedantes se debe reservar a los pacientes para los que no existan otras opciones alternativas de tratamiento. Si se toma la decisión de prescribir <nombre del producto> de manera concomitante con sedantes, se debe utilizar la dosis mínima eficaz y la duración del tratamiento debe ser lo más breve posible.

Se vigilará de manera cuidadosa a los pacientes para detectar la aparición de signos y síntomas de depresión respiratoria y sedación. En este sentido, se recomienda de forma encarecida informar a los pacientes y a sus cuidadores acerca de estos síntomas (ver sección 4.5).

En el caso de las fichas técnicas que todavía no incluyan la siguiente información a este respecto, debe añadirse la advertencia siguiente:

La morfina tiene un potencial adictivo similar al de otros agonistas opioideos potentes y se debe utilizar con especial precaución en pacientes con antecedentes de alcoholismo o drogadicción.

En el caso de las fichas técnicas que todavía no incluyan la siguiente información a este respecto, debe añadirse la advertencia siguiente:

Dependencia y síndrome de abstinencia

El uso de analgésicos opioideos se puede asociar a la aparición de dependencia o tolerancia física o psicológica. El riesgo aumenta con la duración del uso del fármaco y con las dosis más altas. Los síntomas se pueden reducir al mínimo ajustando la dosis o la forma farmacéutica y disminuyendo de forma gradual la dosis de morfina. Para consultar los síntomas individuales, ver sección 4.8.

Se debe añadir una advertencia en los siguientes términos:

La rifampicina puede reducir las concentraciones plasmáticas de morfina. Se debe controlar el efecto analgésico de la morfina y ajustar las dosis de morfina durante y después del tratamiento con rifampicina.

- Sección 4.5

Se debe añadir una advertencia en los siguientes términos:

Medicamentos sedantes como benzodiazepinas u otros medicamentos relacionados:

El uso concomitante de opioides y sedantes como las benzodiazepinas u otros medicamentos relacionados aumenta el riesgo de sedación, depresión respiratoria, coma y muerte debido a un efecto depresor aditivo del SNC. Es necesario limitar la dosis y la duración del uso concomitante (ver sección 4.4).

- Sección 4.6

Fertilidad

Los estudios realizados en animales han mostrado que la morfina puede reducir la fertilidad (ver sección 5.3. Datos preclínicos sobre seguridad).

Embarazo

Se debe vigilar a los recién nacidos cuyas madres hayan recibido analgésicos opioides durante el embarazo para detectar posibles signos de síndrome de abstinencia del neonato. El tratamiento puede consistir en la administración de un opioide y en medidas de apoyo.

- Sección 4.8

Los TAC que ya hayan incluido los términos siguientes en la sección 4.8 de la información del producto mantendrán la frecuencia calculada para todas las reacciones adversas enumeradas a continuación.

Se debe añadir la siguiente reacción adversa en el SOC «Trastornos del sistema inmunológico», con frecuencia «no conocida»: **reacciones anafilactoides**

Se debe añadir la siguiente reacción adversa en el SOC «Trastornos del sistema nervioso», con frecuencia «no conocida»: **alodinia, hiperalgesia (ver sección 4.4)**

Se debe añadir la siguiente reacción adversa en el SOC «Trastornos del sistema nervioso», con frecuencia «no conocida»: **hiperhidrosis**

Se debe añadir la siguiente reacción adversa en el SOC «Trastornos gastrointestinales», con frecuencia «no conocida»: **boca seca**

Se deben añadir los siguientes síntomas como síntomas de abstinencia, por ejemplo, en la sección 4.8c). Descripción de reacciones adversas seleccionadas, debajo de la tabla de reacciones adversas: **estado de ánimo disfórico, ansiedad**

Se debe añadir la siguiente reacción adversa en el SOC «Trastornos psiquiátricos», con frecuencia «no conocida»: **dependencia**

Se debe añadir la siguiente reacción adversa en el SOC «Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración», con frecuencia «no conocida»: **síndrome de abstinencia**

El texto siguiente debe incluirse en la sección 4.8c). Descripción de determinadas reacciones adversas, o en una sección similar, debajo de la tabla de reacciones adversas.

dependencia y síndrome de abstinencia

El uso de analgésicos opioides se puede asociar a la aparición de dependencia o tolerancia física o psicológica. Se uede producir un síndrome de abstinencia al interrumpir de manera brusca la administración de opioides o al administrar antagonistas de los opioides, y en ocasiones aparecen entre dos dosis. Para tratarlo, ver sección 4.4

Los síntomas fisiológicos de abstinencia son: dolor generalizado, temblores, síndrome de piernas inquietas, diarrea, cólico abdominal, náuseas, síntomas pseudogripales, taquicardia y midriasis. Los síntomas psicológicos son estado de ánimo disfórico, ansiedad e irritabilidad. En la dependencia de drogas, suele existir un deseo compulsivo de droga.

- Sección 4.9

En la sección 4.9 deben añadirse los siguientes síntomas de sobredosis:

Síntomas

Se puede producir la muerte por insuficiencia respiratoria.

Neumonía por aspiración.

- Sección 5.3

Se debe añadir la siguiente información:

En ratas macho, se ha notificado una disminución de la fertilidad y la aparición de daño cromosómico en los gametos.

Prospecto

- 2. Qué necesita saber antes de empezar a <tomar> <usar> X

Advertencias y precauciones

Consulte a su médico <o><, ><farmacéutico> <o enfermero> si experimenta cualquiera de los siguientes síntomas mientras <toma> <usa> X:

- **Aumento de la sensibilidad al dolor a pesar de tomar dosis cada vez mayores (hiperalgesia). Su médico decidirá si necesita un ajuste de dosis o cambiar a un analgésico potente (ver sección 2).**
- **Debilidad, cansancio, apetito disminuido, náuseas, vómitos o presión arterial baja. Esto podría indicar que las glándulas suprarrenales producen una cantidad**

insuficiente de la hormona cortisol y es posible que tenga que tomar suplementos hormonales.

- Pérdida de la libido, impotencia, cese de la menstruación. Esto se podría deber a una menor producción de hormonas sexuales.
- Si tiene antecedentes de alcoholismo o drogadicción. Informe también a su médico si cree que está empezando a depender de X mientras está usándolo. Es posible que haya empezado a pensar demasiado sobre cuándo puede tomar la siguiente dosis, aunque no la necesite para el dolor.
- Síntomas de abstinencia o dependencia. Los síntomas de abstinencia más frecuentes se describen en la sección 3. Si aparecen, puede que su médico cambie de medicamento o modifique el intervalo entre dosis.

Otros medicamentos y X

Informe a su médico o farmacéutico si está tomando, ha tomado recientemente o pudiera tener que tomar cualquier otro medicamento.

Esto es especialmente importante si está tomando alguno de los medicamentos mencionados a continuación o medicamentos para:

- Rifampicina, por ejemplo, para tratar la tuberculosis.
- El uso concomitante de X y sedantes como benzodiazepinas u otros medicamentos relacionados aumenta el riesgo de somnolencia, dificultad para respirar (depresión respiratoria), coma y puede ser potencialmente mortal. Por este motivo, solo se debe considerar el uso concomitante cuando no sean posibles otras opciones de tratamiento. Sin embargo, si su médico le prescribe X junto con medicamentos sedantes, deberá limitar la dosis y la duración del tratamiento concomitante. Informe a su médico de todos los medicamentos sedantes que esté tomando y siga de forma estricta las recomendaciones de su médico acerca de la dosis. Puede ser útil informar a los amigos o familiares para que reconozcan los signos y síntomas indicados anteriormente. Póngase en contacto con su médico si tiene estos síntomas.

Embarazo <y><, > lactancia <y fertilidad>

Si se utiliza X de forma prolongada durante el embarazo, existe el riesgo de que el recién nacido presente síntomas de abstinencia, que deben ser tratados por un médico.

- 3. Cómo <tomar> <usar> X

Se añadirá la siguiente información según proceda:

Si <toma><usa> más X del que debe

Las personas que hayan tomado una sobredosis pueden sufrir neumonía por inhalación del vómito o de partículas extrañas; los síntomas pueden consistir en falta de aire, tos y fiebre.

Las personas que hayan tomado una sobredosis también pueden presentar dificultad para respirar que provoque la pérdida del conocimiento o incluso la muerte.

Si interrumpe el tratamiento con X

No interrumpa el tratamiento con X a menos que lo apruebe su médico. Si desea interrumpir el tratamiento con X, pregunte a su médico cómo reducir de manera paulatina la dosis para evitar síntomas de abstinencia. Los síntomas de abstinencia pueden ser dolores generalizados, temblores, diarrea, dolor de estómago, náuseas, síntomas de tipo gripal, palpitaciones y dilatación de las pupilas. Los síntomas psicológicos consisten en una profunda sensación de insatisfacción, ansiedad e irritabilidad.

- 4. Posibles efectos adversos

De acuerdo con la plantilla QRD, debe añadirse la siguiente información al comienzo de la sección, ya que se considera importante.

En el caso de los prospectos que todavía no incluyan información a este respecto, debe añadirse el texto siguiente:

Al igual que todos los medicamentos, este medicamento puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran.

Efectos adversos o síntomas importantes a los que debe estar atento y cómo actuar si aparecen:

- **Reacción alérgica grave que causa dificultad para respirar o mareo.**

Si sufre estos importantes efectos adversos, consulte a un médico de inmediato.

Se deben añadir las siguientes reacciones adversas con frecuencia desconocida; los TAC que ya hayan incluido un texto similar en su prospecto deben mantener la frecuencia calculada:

- **Aumento de la sensibilidad al dolor**
- **Sudoración**
- **Boca seca**
- **Síntomas de abstinencia o dependencia (para consultar los síntomas, ver sección 3: Si interrumpe el tratamiento con X).**

Productos que contienen morfina autorizados para inyección/perfusión

Ficha Técnica o Resumen de las Características del Producto

- Sección 6.2

Se debe añadir una advertencia en los siguientes términos:

Se ha demostrado incompatibilidad fisicoquímica (formación de precipitados) entre las soluciones de sulfato de morfina y de 5-fluorouracilo.

Prospecto

Esta información está destinada únicamente a profesionales del sector sanitario:

Se ha demostrado incompatibilidad fisicoquímica (formación de precipitados) entre las soluciones de sulfato de morfina y de 5-fluorouracilo.

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 junio de 2018
Envío a las Autoridades Nacionales Competentes de las traducciones de los anexos del dictamen:	11/08/2018
Implementación del dictamen por los Estados Miembros (presentación de la variación por parte del Titular de la Autorización de Comercialización):	10/10/2018