

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 cafeína/codeína/paracetamol /propifenazona, ácido acetilsalicílico/cafeína/codeína /paracetamol, las conclusiones científicas son las siguientes:

A la vista de los datos disponibles sobre **el riesgo de trastorno por consumo de opioides (TCO)** procedentes de la bibliografía y los informes espontáneos, y teniendo en cuenta las advertencias existentes en otra información del producto de medicamentos que contienen opioides, está justificada una actualización de las secciones 4.2, 4.4 y 4.8 de la ficha técnica o resumen de las características del producto para reforzar el etiquetado sobre el riesgo de dependencia/abuso del fármaco añadiendo las consecuencias negativas del trastorno por consumo de opioides y los factores de riesgo identificados de acuerdo con los textos ya aplicados para otros opioides y con el fin de limitar la duración del tratamiento.

A la vista de los datos bibliográficos disponibles sobre la **apnea central del sueño (ACS)** y el posible efecto de clase de los opioides, debe modificarse una advertencia en la sección 4.4 para describir el riesgo de apnea central del sueño con la codeína.

A la vista de los datos bibliográficos disponibles sobre **hiperalgesia**, se considera justificado actualizar la sección 4.4 de la ficha técnica o resumen de las características del producto para advertir contra el riesgo de hiperalgesia con la codeína.

A la vista de los datos bibliográficos disponibles sobre la interacción entre los opioides y los gabapentinoides (la gabapentina y la pregabalina), y teniendo en cuenta las advertencias existentes en otra información del producto de medicamentos que contienen opioides, está justificada una actualización de la sección 4.5 de la ficha técnica o resumen de las características del producto para reflejar las **interacciones con los gabapentinoides**.

A la vista de los informes de casos posteriores a la comercialización disponibles y de los datos de la bibliografía sobre la codeína, se considera que una relación causal entre las combinaciones de dosis fijas y la **pancreatitis/disfunción del esfínter de Oddi** es al menos una posibilidad razonable, por lo que la sección 4.8 de la ficha técnica o resumen de las características del producto debe actualizarse en consecuencia, junto con una advertencia en la sección 4.4.

Teniendo en cuenta los informes de casos posteriores a la comercialización disponibles y los datos de la bibliografía sobre el ácido acetilsalicílico, se considera que una relación causal entre las combinaciones de dosis fijas que contienen ácido acetilsalicílico y el **síndrome de Kounis** es al menos una posibilidad razonable y la sección 4.8 de la ficha técnica o resumen de las características del producto debe actualizarse en consecuencia junto con una advertencia en la sección 4.4.

A la vista de los informes de casos posteriores a la comercialización disponibles sobre los riesgos de **exposición accidental (intoxicación pediátrica)**, el prospecto debe modificarse en consecuencia para destacar la necesidad de almacenar el medicamento en un lugar seguro y protegido.

Tras estudiar la recomendación del PRAC, el CMDh está de acuerdo con las conclusiones generales del PRAC y los motivos de la recomendación.

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

comercialización

De acuerdo con las conclusiones científicas para cafeína/codeína/paracetamol/propifenazona, ácido acetilsalicílico/cafeína/codeína/paracetamol, el CMDh considera que el balance beneficio-riesgo del medicamento o medicamentos que contienen cafeína/codeína/paracetamol/propifenazona, ácido acetilsalicílico/cafeína/codeína/paracetamol no se modifica sujeto a los cambios propuestos en la información del producto.

El CMDh recomienda que se modifiquen las condiciones de la(s) autorización(es) de comercialización.

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~~)

Trastornos por consumo de opioides

Ficha Técnica o Resumen de las Características del Producto

- Sección 4.2

Modo de administración

[...]

Objetivos de tratamiento y suspensión

Antes de iniciar el tratamiento con [nombre del medicamento], debe acordarse con el paciente una estrategia de tratamiento que incluya su duración y objetivos, así como un plan para la conclusión del tratamiento, de conformidad con las pautas para el tratamiento del dolor. Durante el tratamiento, el médico y el paciente deben mantener contactos frecuentes para evaluar la necesidad de continuar el tratamiento, considerar su interrupción y ajustar las dosis en caso necesario. Cuando un paciente ya no necesite tratamiento con codeína, puede ser aconsejable reducir gradualmente la dosis para prevenir los síntomas de abstinencia. En ausencia de un control adecuado del dolor, debe considerarse la posibilidad de hiperalgesia, tolerancia o progresión de la enfermedad subyacente (ver sección 4.4).

Duración del tratamiento

En los casos en que exista un texto que especifique una duración máxima del uso, se añadirá el siguiente texto al anterior, en lugar de sustituirlo.

[Nombre del medicamento] no debe utilizarse más tiempo del necesario.

- Sección 4.4

La advertencia existente debe modificarse de la siguiente manera (el texto existente sobre la advertencia en cuestión debe sustituirse por el párrafo siguiente, según proceda):

Tolerancia y trastorno por consumo de opioides (abuso y dependencia)

Tras la administración repetida de opioides, como [nombre del medicamento], puede aparecer tolerancia, dependencia física y psicológica y trastorno por consumo de opioides (TCO). El uso repetido de [nombre del medicamento] puede dar lugar a un TCO. El riesgo de TCO es mayor con dosis más altas y con una duración más prolongada del tratamiento con opioides. El abuso o el uso indebido intencionado de <nombre del medicamento> puede provocar una sobredosis o la muerte. El riesgo de TCO aumenta en pacientes con antecedentes personales o familiares (padres o hermanos) de trastornos por consumo de sustancias (incluido el trastorno por consumo de alcohol), en fumadores actuales o en pacientes con antecedentes personales de otros trastornos mentales (p. ej., depresión mayor, ansiedad y trastornos de la personalidad). Antes de iniciar el tratamiento con [nombre del medicamento] y durante el tratamiento, deben acordarse con el paciente los objetivos del tratamiento y un plan de suspensión (ver sección 4.2). Antes y durante el tratamiento, también deberá informarse al paciente de los riesgos y los signos del trastorno por uso de opioide. Si aparecen estos signos, se debe aconsejar a los pacientes que se pongan en contacto con su médico.

Se deberá vigilar a los pacientes para detectar signos de conducta relacionada con la búsqueda de fármacos (por ejemplo, solicitar demasiado pronto la renovación de la receta). Esto incluye la revisión de los opioides y los fármacos psicoactivos usados de forma concomitante (como las benzodiazepinas). En el caso de los pacientes con signos y síntomas de TCO, debe considerarse la posibilidad de consultar a un especialista en adicciones.

- Sección 4.8

Debe añadirse el siguiente párrafo debajo de la tabla o una descripción que resuma los efectos adversos:

Farmacodependencia

El uso repetido de [nombre del medicamento] puede provocar farmacodependencia, incluso en dosis terapéuticas. El riesgo de farmacodependencia puede variar en función de los factores de riesgo individuales del paciente, la dosis y la duración del tratamiento con opioides (ver sección 4.4).

Prospecto

El texto que ya figura en la advertencia en cuestión debe sustituirse por el texto siguiente, resaltado en negrita y subrayado según proceda.

- Sección 2

Advertencias y precauciones

Tolerancia, dependencia y adicción

<u>Este medicamento contiene codeína, que es un opioide. Puede provocar dependencia y/o adicción.</u>
--

El uso repetido de opioides puede dar lugar a una menor eficacia del medicamento (acostumbrarse a él, lo que se conoce como tolerancia). El uso repetido de <nombre del medicamento> también puede provocar dependencia, abuso y adicción, lo que podría dar lugar a una sobredosis potencialmente mortal. El riesgo de estos efectos adversos puede ser mayor con una dosis más alta y un uso más prolongado.

La dependencia o la adicción pueden provocar la sensación de falta de control sobre la cantidad de medicamento que debe usar o sobre la frecuencia con la que debe usarlo.

El riesgo de dependencia o adicción varía de una persona a otra. Puede tener un mayor riesgo de dependencia o adicción a [nombre del medicamento] si:

- **Usted o cualquier miembro de su familia han abusado del alcohol o han experimentado dependencia de él, de medicamentos con receta o de drogas ilegales («adicción»).**

- **Fuma.**

- **Ha tenido alguna vez problemas de humor (depresión, ansiedad o un trastorno de la personalidad) o ha seguido tratamiento instaurado por un psiquiatra por otras enfermedades mentales.**

Si nota alguno de los siguientes síntomas mientras toma [nombre del medicamento], podría ser un signo de dependencia o adicción:

- **Necesita tomar el medicamento durante más tiempo del recomendado por su médico**

- **Necesita tomar una dosis superior a la recomendada**
- **Es posible que sienta la necesidad de seguir tomando el medicamento, incluso cuando no ayude a aliviar <el dolor> <o> <la fiebre>.**
- **Está utilizando el medicamento por motivos distintos a los prescritos, por ejemplo, «para mantener la tranquilidad» o «para ayudarlo a dormir»**
- **Ha realizado intentos repetidos e infructuosos de dejar de usar el medicamento o controlar su uso**
- **Siente malestar cuando deja de usar el medicamento, y se siente mejor una vez que vuelve a tomarlo («efectos de abstinencia»)**

Si nota cualquiera de estos síntomas, consulte a su médico para determinar la mejor cadena de tratamiento en su caso, cuándo es apropiado suspender el medicamento y cómo hacerlo de forma segura (ver sección 3 «Si interrumpe el tratamiento con [nombre del medicamento]»)

- Sección 3

3. Cómo tomar [nombre del medicamento]

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>.

<La dosis recomendada es...>

Antes de iniciar el tratamiento y periódicamente mientras dure el tratamiento, su médico le explicará lo que puede esperar del uso de [nombre del medicamento], cuándo y cuánto tiempo necesita usarlo, cuándo ponerse en contacto con su médico y cuándo tiene que interrumpirlo (ver también la sección «Si interrumpe el tratamiento con [nombre del medicamento]»).

En los casos en que exista un texto que especifique una duración máxima del uso, se añadirá el siguiente texto al anterior, en lugar de sustituirlo.

[Nombre del medicamento] debe utilizarse durante el menor tiempo necesario para aliviar los síntomas.

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~~)

Apnea central del sueño

Si no se ha aplicado ya un texto similar, se recomienda introducir los siguientes cambios en la información del producto de las combinaciones de dosis fijas que contienen codeína (texto nuevo **subrayado y en negrita**, texto eliminado ~~tachado atravesado con barra~~).

Ficha Técnica o Resumen de las Características del Producto

- Sección 4.4

Trastornos respiratorios relacionados con el sueño

Los opioides pueden provocar trastornos respiratorios relacionados con el sueño, incluida la apnea central del sueño (ACS) y la hipoxemia relacionada con el sueño. El consumo de opioides

aumenta el riesgo de ACS de manera dependiente de la dosis. En los pacientes que presenten ACS, considere la posibilidad de reducir la dosis total de opioides.

Prospecto

- Sección 2

Advertencias y precauciones

Trastornos respiratorios relacionados con el sueño

[Nombre del medicamento] puede causar trastornos respiratorios relacionados con el sueño, como apnea del sueño (pausas respiratorias durante el sueño) e hipoxemia relacionada con el sueño (bajo nivel de oxígeno en sangre). Los síntomas pueden incluir pausas respiratorias durante el sueño, despertar nocturno debido a disnea, dificultades para mantener el sueño o somnolencia excesiva durante el día. Si usted u otra persona observan estos síntomas, póngase en contacto con su médico. Su médico puede considerar reducir la dosis.

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~~)

Hiperalgnesia

Si no se ha aplicado ya un texto similar, se recomienda introducir los siguientes cambios en la información del producto de las combinaciones de dosis fijas que contienen codeína (texto nuevo **subrayado y en negrita**, texto eliminado ~~tachado atravesado con barra~~).

Ficha Técnica o Resumen de las Características del Producto

- Sección 4.4

Como ocurre con otros opioides, en caso de un control insuficiente del dolor en respuesta a un aumento de la dosis de codeína, se debe considerar la posibilidad de hiperalgnesia inducida por opioides. Puede estar indicada la reducción de la dosis o la revisión del tratamiento.

Prospecto

- Sección 2

Advertencias y precauciones

Consulte a su médico <o><, ><farmacéutico> o <enfermero> si experimenta cualquiera de los siguientes síntomas mientras <toma> <usa> [nombre del medicamento]

Sufre dolor o una mayor sensibilidad al dolor (hiperalgnesia) que no responde a una dosis más elevada de su medicamento.

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~~)

Interacción farmacológica con los gabapentinoides

Ficha Técnica o Resumen de las Características del Producto

- Sección 4.5

Se debe añadir una interacción en los siguientes términos: Si ya se ha incluido un texto idéntico en la sección 4.5 de la ficha técnica o resumen de las características del producto, ya que «el uso concomitante de <nombre del medicamento> con [...] puede provocar depresión respiratoria, hipotensión, sedación profunda, coma o muerte», el nuevo texto propuesto [es decir, «gabapentinoides (gabapentina y pregabalina)»] puede añadirse a la frase existente. Si no se ha incluido ya un texto idéntico al de la frase anterior en la sección 4.5 de la ficha técnica o resumen de las características del producto, la nueva frase propuesta se puede añadir directamente después de cualquier texto existente sobre la interacción con otros fármacos de acción central que puedan potenciar los efectos sobre el SNC [por ejemplo, inmediatamente después de «En el uso concomitante de <nombre del medicamento> y otros medicamentos de acción central, incluido el alcohol, debe tenerse en cuenta una potenciación de los efectos sobre el SNC (ver sección 4.8)»].

El uso concomitante de <nombre del medicamento> con ~~otros depresores del sistema nervioso central [...]~~ y gabapentinoides (gabapentina y pregabalina) puede provocar depresión respiratoria, hipotensión, sedación profunda, coma o muerte (ver sección 4.4).

Prospecto

- Sección 2

Debe añadirse a una lista de puntos destacados existente en la sección «Otros medicamentos y <nombre del medicamento>» [p. ej., con el subtítulo «Informe a su médico o farmacéutico si está tomando, ha tomado recientemente o pudiera tener que tomar cualquier otro medicamento» (o similar) o «El riesgo de efectos adversos aumenta si está tomando» (o similar).]

Otros medicamentos y [nombre del medicamento]

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

Gabapentina o pregabalina para el tratamiento de la epilepsia o del dolor causado por problemas nerviosos (dolor neuropático)

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~~)

Pancreatitis y disfunción del esfínter de Oddi

Ficha Técnica o Resumen de las Características del Producto

El texto que ya figura en la advertencia en cuestión debe sustituirse por el texto siguiente, resaltado en negrita y subrayado según proceda.

- Sección 4.4

Trastornos hepato biliares

La codeína puede causar disfunción y espasmos del esfínter de Oddi, aumentando así el riesgo de síntomas de las vías biliares y pancreatitis. Por lo tanto, los productos que contienen codeína deben administrarse con precaución a pacientes con pancreatitis y enfermedades de las vías biliares.

- Sección 4.8

Si las reacciones adversas «pancreatitis» y «disfunción del esfínter de Oddi» ya se incluyen en la sección 4.8 con otra frecuencia, deberá mantenerse dicha frecuencia.

Deben añadirse las siguientes reacciones adversas en el SOC «Trastornos gastrointestinales» con frecuencia «no conocida»:

pancreatitis

o para combinaciones de dosis fijas en las que la pancreatitis ya figura en la lista:

«pancreatitis, **incluida pancreatitis** aguda en pacientes que se hayan sometido a colecistectomía»

Debe añadirse la siguiente reacción adversa en el SOC «Trastornos hepatobiliares» con frecuencia «no conocida»:

disfunción del esfínter de Oddi

Prospecto

- Sección 2

El texto que ya figura en la advertencia en cuestión debe sustituirse por el texto siguiente, resaltado en negrita y subrayado según proceda.

Advertencias y precauciones

[...]

Póngase en contacto con su médico si sufre dolor abdominal superior intenso que pueda irradiar a la espalda, náuseas, vómitos o fiebre, ya que podría tratarse de síntomas asociados a la inflamación del páncreas (pancreatitis) y de las vías biliares.

- Sección 4.

Otros posibles efectos adversos:

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

Síntomas asociados a la inflamación del páncreas (pancreatitis) y del sistema de las vías biliares (un problema que afecta a una válvula del tubo digestivo, denominado disfunción del esfínter de Oddi), por ejemplo, dolor abdominal superior grave que puede irradiar a la espalda, náuseas, vómitos o fiebre.

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~~)

Síndrome de Kounis

Si no se ha aplicado ya un texto similar, se recomienda introducir los siguientes cambios en la información del producto de las combinaciones de dosis fijas que contienen ácido acetilsalicílico (texto nuevo **subrayado y en negrita**; texto eliminado ~~tachado atravesado con barra~~).

Ficha Técnica o Resumen de las Características del Producto

- Sección 4.4

Efectos cardiovasculares y cerebrovasculares

(...)

Se han notificado casos de síndrome de Kounis en pacientes tratados con productos que contienen ácido acetilsalicílico. El síndrome de Kounis consiste en síntomas cardiovasculares secundarios a una reacción alérgica o de hipersensibilidad; se asocia a la constricción de las arterias coronarias y puede provocar un infarto de miocardio.

- Sección 4.8

Debe añadirse la siguiente reacción adversa en el SOC «Trastornos cardiacos» con frecuencia «no conocida»:

Síndrome de Kounis

Prospecto

- Sección 2

Advertencias y precauciones

Qué necesita saber antes de empezar a tomar [nombre del medicamento]

Se han notificado signos de reacción alérgica a este medicamento, como problemas respiratorios, hinchazón de la cara y del cuello (angioedema) y dolor torácico con ácido acetilsalicílico. Suspenda inmediatamente el uso de [nombre del producto] y póngase en contacto inmediatamente con su médico o acuda a urgencias si observa alguno de estos signos.

- Sección 4

Posibles efectos adversos

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

Dolor torácico, que puede ser un signo de una reacción alérgica potencialmente grave llamada síndrome de Kounis.

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~~)

Exposición accidental y almacenamiento en un lugar seguro y protegido

Prospecto

- Sección 5.

Dónde debe conservar <nombre del medicamento>

[...]

Debe añadirse la siguiente información. Si existe un texto relativo a las recomendaciones de almacenamiento (por ejemplo, en relación con la temperatura o el espacio cerrado), añádase el nuevo texto

directamente encima o directamente debajo de la información existente, según proceda.

Conserve este medicamento en un espacio de almacenamiento seguro y protegido, al que no puedan acceder otras personas. Puede producir daños graves y ser mortal para las personas que tomen este medicamento cuando no se les haya recetado.

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 enero de 2026
Envío a las Autoridades Nacionales Competentes de las traducciones de los anexos del dictamen:	15 de marzo de 2026
Implementación del dictamen por los Estados miembros (presentación de la variación por parte del Titular de la Autorización de Comercialización):	14 de mayo de 2026