

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 codeína/ibuprofeno, las conclusiones científicas son las siguientes:

- En vista de los informes de casos poscomercialización y los datos de bibliografía disponibles acerca del **riesgo de dependencia/abuso de fármacos**, y teniendo en cuenta las advertencias presentes en la información del producto de otros productos que contienen opioides (como el tramadol), queda justificada la actualización de las secciones 4.2, 4.4 y 4.8 del RCP con objeto de enfatizar en el etiquetado el riesgo de dependencia/abuso de fármacos añadiendo las consecuencias negativas del trastorno por uso de opioides y los factores de riesgo identificados (siguiendo el texto ya implementado para otros opioides), y recomendando plantear una estrategia de uso del fármaco antes de empezar el tratamiento con codeína para limitar su duración.
- En vista de los datos de bibliografía disponibles acerca de la **apnea central del sueño (ACS)** y de un posible efecto de clase de los opioides, debe incluirse una advertencia en la sección 4.4 para describir el riesgo de apnea central del sueño con el uso de codeína.
- En vista de los datos de bibliografía disponibles acerca de la **hiperalgesia**, queda justificado actualizar la sección 4.4 del RCP para advertir del riesgo de hiperalgesia con el uso de codeína.
- En vista de los informes de casos poscomercialización y de los datos de bibliografía disponibles para ibuprofeno, una relación causal entre codeína/ibuprofeno y el **síndrome de Kounis** se considera, al menos, una posibilidad razonable; por tanto, debe actualizarse en consecuencia la sección 4.8 del RCP e incluirse una advertencia en la sección 4.4.
- En vista de los informes de casos poscomercialización disponibles acerca del riesgo de **intoxicación pediátrica**, el prospecto debe actualizarse para resaltar que los productos de combinación en dosis fijas se deben conservar en un lugar seguro.
- En vista de los datos de bibliografía disponibles acerca de la interacción entre opioides y gabapentinoides (gabapentina y pregabalina), y teniendo en cuenta las advertencias presentes en la información del producto de otros productos que contienen opioides, queda justificada una actualización de la sección 4.5 del RCP para incluir las **interacciones con gabapentinoides**.
- En vista de los datos disponibles sobre **pancreatitis/disfunción del esfínter de Oddi** en la bibliografía y en notificaciones espontáneas de casos, incluidos algunos casos con una relación temporal estrecha, y en vista de un posible mecanismo de acción, la relación causal entre la codeína y la pancreatitis/disfunción del esfínter de Oddi se considera, al menos, una posibilidad razonable, por lo que la información del producto debe actualizarse en consecuencia.

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 codeína/ibuprofeno, el CMDh considera que el balance beneficio-riesgo del medicamento o medicamentos que contiene(n) codeína/ibuprofeno 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 uso de opioides

Ficha Técnica o Resumen de las Características del Producto

- Sección 4.2

El texto <en casos con prescripción> se aplica en casos en los que la combinación en dosis fijas pueda estar disponible sin prescripción.

Forma de administración

...

Objetivos e interrupción del tratamiento

Antes de comenzar el tratamiento con [nombre del producto], debe acordarse con el paciente una estrategia de tratamiento en la que se incluyan la duración y los objetivos del tratamiento, así como un plan de finalización del tratamiento, de acuerdo con las directrices de tratamiento del dolor. Durante el tratamiento <en casos con prescripción>, debe existir un contacto frecuente entre el médico y el paciente para evaluar la necesidad de continuar con el tratamiento, considerar la interrupción y ajustar la dosis, si fuera necesario. Cuando un paciente ya no necesite ser tratado con codeína, podría ser recomendable reducir la dosis gradualmente hasta su interrupción para evitar los síntomas de abstinencia. Si el control del dolor no es adecuado, debe considerarse la posibilidad de hiperalgesia, tolerancia y progresión de la enfermedad subyacente (ver sección 4.4).

Duración del tratamiento

[Nombre del producto] no debe utilizarse durante más tiempo del necesario.

- Sección 4.4

La advertencia ya presente debe actualizarse de la siguiente manera (debe tenerse en cuenta el texto de la advertencia correspondiente):

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

Con la administración repetida de opioides como [nombre del producto], pueden desarrollarse tolerancia, dependencia física y psicológica y trastorno por uso de opioides (TUO). El uso repetido de [nombre del producto] puede producir TUO. Las dosis altas y la mayor duración del tratamiento con opioides pueden aumentar el riesgo de desarrollar TUO. El abuso o el mal uso intencionado de [nombre del producto] pueden causar sobredosis y/o la muerte.

Se han notificado desenlaces clínicos graves, incluidos desenlaces mortales, en relación con el abuso y la dependencia de combinaciones de codeína/ibuprofeno, en particular cuando se toman durante periodos prolongados de tiempo y con dosis superiores a la recomendada. Entre estos casos, se incluyen notificaciones de perforación gastrointestinal, hemorragia gastrointestinal, anemia grave, insuficiencia renal, acidosis tubular renal e hipocalcemia grave con el componente ibuprofeno.

El riesgo de desarrollar TUO es mayor en pacientes con antecedentes personales o familiares (progenitores o hermanos/as) de trastornos por uso de sustancias (incluido el trastorno por

consumo de alcohol), que fumen en la actualidad o que tengan antecedentes de otros trastornos psiquiátricos (p. ej., depresión mayor, ansiedad y trastornos de la personalidad).

Antes de comenzar el tratamiento con [nombre del producto] y durante el tratamiento, deben acordarse con el paciente los objetivos del tratamiento y un plan de interrupción (ver sección 4.2). Antes del tratamiento y durante este, también debe informarse al paciente del riesgo de TUO y de sus signos, así como de los desenlaces graves. Si se manifiestan estos signos, debe indicarse a los pacientes que se pongan en contacto con su médico. Después de interrumpir el tratamiento con el fármaco, pueden aparecer síntomas de abstinencia, como inquietud e irritabilidad.

Se debe supervisar a los pacientes para identificar signos de búsqueda compulsiva del fármaco (p. ej., pedir demasiado pronto la recarga de un medicamento). También se deberá supervisar el uso concomitante de opioides y fármacos psicoactivos (como las benzodiazepinas). Para el caso de pacientes con signos y síntomas de TUO, se deberá considerar la consulta con un especialista en adicciones.

- Sección 4.8

El siguiente párrafo se debe añadir debajo de la tabla o del resumen de reacciones adversas:

Dependencia del fármaco

El uso repetido de [nombre del producto] puede conducir a la dependencia del fármaco, incluso a dosis terapéuticas. El riesgo de dependencia del fármaco puede variar en función de los factores de riesgo propios de cada paciente, de la dosis y de la duración del tratamiento con opioides (ver sección 4.4).

Prospecto

El texto ya presente acerca de esta advertencia debe resaltarse en un recuadro y debe tenerse en cuenta de la siguiente manera.

- Sección 2

Advertencias y precauciones

Tolerancia, dependencia y adicción

Este medicamento contiene codeína, que es un fármaco opioide. El uso repetido de opioides puede reducir la eficacia del fármaco (el organismo se acostumbra a él; esto se denomina tolerancia). El uso repetido de [nombre del producto] también puede provocar dependencia, abuso y adicción, que a su vez pueden llevar a una sobredosis potencialmente mortal. Si toma <nombre del producto> durante más tiempo del recomendado o en dosis más altas de las recomendadas, **puede aumentar el riesgo de estos efectos adversos y también** estará en riesgo de tener lesiones graves. ~~Se incluyen lesiones graves en el estómago/intestino y los riñones, y niveles muy bajos de potasio en sangre.~~ Estas afecciones pueden resultar mortales (ver sección 4).

La dependencia o la adicción pueden hacerle sentir que ha dejado de controlar qué cantidad de medicamento necesita tomar o con cuánta frecuencia necesita tomarlo.

El riesgo de desarrollar dependencia o adicción depende de cada persona. Puede tener un mayor riesgo de dependencia o adicción a [nombre del producto] si:

- Usted o algún miembro de su familia han abusado o tenido dependencia de alcohol, medicamentos con prescripción o drogas ("adicción").

- Fuma.

- Ha tenido problemas relacionados con el estado de ánimo (depresión, ansiedad o trastornos de personalidad) o un psiquiatra le ha tratado otros trastornos psiquiátricos.

Si nota cualquiera de los siguientes signos mientras toma [nombre del producto], podría ser signo de que ha desarrollado dependencia o adicción:

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

- Necesita tomar una dosis mayor que la recomendada.

- Puede sentir que necesita seguir tomando el medicamento, aunque no le ayude a aliviar el dolor.

- Toma el medicamento por motivos distintos a la razón por la que se lo prescribieron, por ejemplo, para "estar tranquilo/a" o "ayudarle a dormir".

- Ha intentado dejar el medicamento o controlar su uso varias veces sin éxito.

- Siente malestar cuando deja de tomar el medicamento y se siente mejor cuando vuelve a tomarlo ("efectos de abstinencia").

Si nota cualquiera de estos signos, hable con su médico para determinar la mejor vía de tratamiento para usted, cuándo debe dejar el tratamiento y cómo hacerlo (ver sección 3, Si interrumpe el tratamiento con [nombre del producto]).

- Sección 3

3. Cómo tomar [nombre del producto]

El texto <Si le han prescrito [nombre del producto],> se aplica en casos en los que la combinación en dosis fijas pueda estar disponible sin prescripción.

<Siga exactamente las instrucciones de <administración> <uso> 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...>

<Si le han prescrito [nombre del producto], >Antes de empezar el tratamiento y regularmente durante este, su médico le explicará qué puede esperar del uso de [nombre del producto], cuándo y durante cuánto tiempo debe usarlo, cuándo debe ponerse en contacto con su médico y cuándo debe interrumpir el tratamiento (ver también Si interrumpe el tratamiento con [nombre del producto]).

Apnea central del sueño

Si no se ha implementado ya un texto similar, se recomiendan los siguientes cambios en la información del producto de productos que contienen codeína/ibuprofeno (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 apnea central del sueño (ACS) e hipoxemia relacionada con el sueño. El uso de opioides aumenta el riesgo de ACS de manera dependiente de la dosis. En pacientes con ACS, considere reducir la dosis total de opioides.

Prospecto

- Sección 2

Advertencias y precauciones

Trastornos respiratorios relacionados con el sueño

[Nombre del producto] puede provocar trastornos respiratorios relacionados con el sueño, como apnea del sueño (pausas respiratorias durante el sueño) e hipoxemia relacionada con el sueño (niveles de oxígeno en sangre bajos). Entre los síntomas pueden incluirse pausas en la respiración durante el sueño, despertarse por la noche por la falta de aliento, dificultad para mantener el sueño o adormecimiento excesivo durante el día. Si usted u otra persona observan estos síntomas, póngase en contacto con su médico. Su médico podría considerar la reducción de la dosis.

Hiperalgnesia

Si no se ha implementado ya un texto similar, se recomiendan los siguientes cambios en la información del producto de productos que contienen codeína/ibuprofeno (texto nuevo **subrayado y en negrita**, texto eliminado tachado atravesado con barra).

Ficha Técnica o Resumen de las Características del Producto

- Sección 4.4

Al igual que sucede con otros opioides, si el control del dolor es insuficiente pese al aumento de la dosis de codeína, debe considerarse la posibilidad de hiperalgnesia inducida por fármacos. 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 tiene cualquiera de los siguientes síntomas mientras <toma> <usa> [nombre del producto].

- **Dolor o mayor sensibilidad al dolor (hiperalgnesia) que no responden ante un aumento de la dosis del medicamento.**

Síndrome de Kounis

Si no se ha implementado ya un texto similar, se recomiendan los siguientes cambios en la información del producto de productos que contienen codeína/ibuprofeno (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 ibuprofeno, como [nombre del producto]. Se ha definido el síndrome de Kounis como síntomas cardiovasculares secundarios a una reacción alérgica o de hipersensibilidad-que causa la constricción de las arterias coronarias y puede provocar infarto de miocardio.

- Sección 4.8

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

Síndrome de Kounis

Prospecto

- Sección 2

Advertencias y precauciones

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

Con el uso de ibuprofeno se han notificado signos de reacción alérgica al medicamento, incluidos problemas respiratorios, hinchazón de la cara y del cuello (angioedema) y dolor torácico. Si nota cualquiera de estos signos, deje de tomar inmediatamente [nombre del producto] y póngase en contacto enseguida con su médico o con el servicio de urgencias.

- 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 posiblemente grave llamada síndrome de Kounis.

Exposición accidental y conservación en un lugar seguro

Prospecto

- Sección 5.

Dónde conservar <nombre del producto>

[...]

Debe añadirse la siguiente información. Si ya hay texto sobre las recomendaciones de conservación (p. ej., temperatura o ubicación cerrada), añada el texto nuevo directamente antes o después de la información existente, según sea adecuado.

Conserve este medicamento en una ubicación segura a la que no tengan acceso otras personas. Puede provocar lesiones graves y resultar mortal para personas a las que no se les haya prescrito.

Interacciones farmacológicas con gabapentinoides

Ficha Técnica o Resumen de las Características del Producto

- Sección 4.5

Debe añadirse una interacción como se indica a continuación. Si ya se incluye texto idéntico en la sección 4.5 del RCP, "El uso concomitante de <producto> con [...] puede provocar depresión respiratoria, hipotensión, sedación profunda, coma o la muerte", el nuevo texto propuesto (es decir, "gabapentinoides (gabapentina y pregabalina)") puede añadirse a la oración existente. Si en la sección 4.5 del RCP no se incluye ya un texto idéntico a la oración anterior, la nueva frase propuesta puede añadirse directamente después de cualquier información sobre interacciones con otros fármacos de acción central que puedan potenciar los efectos sobre el SNC (p. ej., directamente después de "Si se da el uso concomitante de <producto> y otros fármacos de acción central, incluido el alcohol, debe tenerse en cuenta la potenciación de los efectos sobre el SNC (ver sección 4.8).").

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

Prospecto

- Sección 2

Debe añadirse a una lista de puntos ya presente en la sección "Otros medicamentos y <nombre del producto>" (p. ej., con el subtítulo "Informe a su médico o farmacéutico si está tomando, ha tomado recientemente o pudiera tener que tomar otros medicamentos" (o similar) o "El riesgo de efectos adversos aumenta si toma" (o similar)).

Otros medicamentos y [nombre del producto]

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

- Gabapentina o pregabalina para tratar la epilepsia o el dolor provocado por lesiones del sistema nervioso (dolor neuropático)

Trastornos hepatobiliares, pancreatitis y disfunción del esfínter de Oddi

Ficha Técnica o Resumen de las Características del Producto

El texto ya presente acerca de esta advertencia debe sustituirse por el siguiente texto en negrita y subrayado de la manera que corresponda.

- Sección 4.4

Trastornos hepatobiliares

La codeína puede provocar disfunción y espasmos en el esfínter de Oddi, lo que aumenta el riesgo de síntomas de las vías biliares y pancreatitis. Por tanto, codeína/ibuprofeno se debe administrar con precaución a pacientes con pancreatitis y afecciones de las vías biliares.

- Sección 4.8

Si las RAM "pancreatitis" y "disfunción del esfínter de Oddi" ya están incluidas en la sección 4.8 con otra frecuencia, la frecuencia existente se debe mantener.

Debe añadirse la siguiente reacción adversa en el SOC Trastornos gastrointestinales con la frecuencia "no conocida":

pancreatitis

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

disfunción del esfínter de Oddi

Prospecto

- Sección 2

El texto ya presente acerca de esta advertencia debe sustituirse por el siguiente texto en negrita y subrayado de la manera que corresponda.

Advertencias y precauciones

[...]

Póngase en contacto con su médico si tiene dolor abdominal intenso y posiblemente irradiado hasta la espalda, náuseas, vómitos o fiebre, ya que estos pueden ser síntomas de inflamación del páncreas (pancreatitis) y del sistema de las vías biliares.

- Sección 4.

Otros posibles efectos adversos:

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

Síntomas relacionados con la inflamación del páncreas (pancreatitis) y del sistema de las vías biliares (un problema que afecta a una válvula de los intestinos, denominado disfunción del esfínter de Oddi), p. ej., dolor abdominal intenso y posiblemente irradiado hasta la espalda, náuseas, vómitos o fiebre.

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 julio 2024
Envío a las Autoridades Nacionales Competentes de las traducciones de los anexos del dictamen:	08/09/2024
Implementación del dictamen por los Estados Miembros (presentación de la variación por parte del Titular de la Autorización de Comercialización):	07/11/2024