

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/paracetamol, las conclusiones científicas son las siguientes:

- a) A la vista de los datos publicados y de los informes espontáneos disponibles sobre la **interacción entre los opiáceos y los gabapentinoides** (gabapentina y pregabalina), y teniendo en cuenta las advertencias existentes en la información del producto de otros medicamentos que contienen opiáceos, está justificado actualizar la sección 4.5 de la Ficha Técnica o Resumen de las Características del Producto para reflejar la interacción con los gabapentinoides.
- b) A la vista de los datos disponibles sobre la **disfunción del esfínter de Oddi** procedentes de publicaciones y de informes espontáneos, y teniendo en cuenta la existencia de un mecanismo de acción verosímil, una relación causal entre codeína/paracetamol y la disfunción del esfínter de Oddi se considera al menos una posibilidad razonable. Por consiguiente, la información del producto debe modificarse en consecuencia y está justificado actualizar las secciones 4.4 y 4.8.
- c) A la vista de los datos publicados disponibles sobre la **hiperalgesia**, y teniendo en cuenta las advertencias existentes en la información del producto de otros medicamentos que contienen opiáceos como codeína, morfina y codeína/ibuprofeno, se considera que está justificado actualizar la sección 4.4 de la Ficha Técnica o Resumen de las Características del Producto para advertir del riesgo de hiperalgesia con codeína.
- d) A la vista de los datos publicados disponibles sobre la **apnea central del sueño (ACS)** y un posible efecto de grupo de los opiáceos, se debe modificar una advertencia en la sección 4.4 para describir el riesgo de apnea central del sueño con codeína.
- e) A la vista de los datos publicados disponibles sobre el **riesgo de trastorno por consumo de opiáceos (TCO)**, y teniendo en cuenta las advertencias existentes en la información del producto de otros medicamentos que contienen opiáceos como codeína, tramadol y codeína/ibuprofeno, está justificado actualizar las secciones 4.2, 4.4 y 4.8 de la Ficha Técnica o Resumen de las Características del Producto para reforzar la advertencia sobre el riesgo de dependencia/abuso del medicamento añadiendo las consecuencias negativas del trastorno por consumo de opiáceos y los factores de riesgo identificados de acuerdo con el texto ya implementado para otros opiáceos y recomendando establecer una estrategia farmacológica antes de iniciar el tratamiento con codeína para limitar la duración del tratamiento.
- f) A la vista de los datos publicados y de los informes espontáneos disponibles sobre el riesgo de **exposición accidental (intoxicación pediátrica)**, se debe modificar el prospecto en consecuencia para resaltar la necesidad de conservar el producto en un lugar seguro y protegido.

El PRAC concluyó que la información del producto de los medicamentos que contienen codeína/paracetamol debe modificarse en consecuencia.

Se debe actualizar el prospecto en consecuencia.

Se debe actualizar la sección 2 del prospecto para añadir una **advertencia en recuadro negro** sobre la naturaleza del medicamento que contiene opiáceos y el riesgo de dependencia y adicción, en consonancia con la advertencia acordada recientemente en el procedimiento PSUSA para el monocomponente codeína (PSUSA/00000843/202501).

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/paracetamol, el CMDh considera que el

balance beneficio-riesgo del medicamento o medicamentos que contiene(n) 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~~)>

a. Interacciones farmacológicas con gabapentinoides

Ficha Técnica o Resumen de las Características del Producto

- Sección 4.5

Se debe añadir una interacción tal como se indica a continuación:

Si la sección 4.5 de la Ficha Técnica o Resumen de las Características del Producto ya contiene un texto idéntico a “El uso concomitante de <producto> con [...] puede provocar depresión respiratoria, hipotensión, sedación profunda, coma o la muerte”, se puede añadir el nuevo texto propuesto (es decir, “gabapentinoides (gabapentina y pregabalina)”) a la frase existente. Si la sección 4.5 de la Ficha Técnica o Resumen de las Características del Producto no contiene ya este texto, la nueva frase propuesta puede añadirse directamente después de cualquier texto existente sobre la interacción con otros fármacos de acción central que podría causar una potenciación de los efectos sobre el SNC.

Se debe incluir una referencia a la sección 4.4 solo si en esta sección se describe también una interacción que causa un efecto aditivo sobre el SNC y depresión respiratoria. No se propone ningún texto nuevo para la sección 4.4.

El uso concomitante de <producto> con gabapentinoides (gabapentina y pregabalina) puede producir depresión respiratoria, hipotensión, sedación profunda, coma o la muerte (ver sección 4.4).

Prospecto

- Sección 2

Se debe añadir a una lista de puntos existente en la sección “Otros medicamentos y <nombre del producto>” (p. ej., con el subencabezado “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 usted está tomando” [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)**

b. Disfunción del esfínter de Oddi y trastornos hepatobiliarios

Ficha Técnica o Resumen de las Características del Producto

- Sección 4.4

Se debe añadir una advertencia tal como se indica a continuación:

Se debe sustituir el texto existente sobre la advertencia afectada por el siguiente texto resaltado en negrita y subrayado según proceda.

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/paracetamol se debe administrar con precaución a pacientes con pancreatitis y afecciones de las vías biliares.

- Sección 4.8

Se debe añadir la siguiente reacción adversa en el grupo SOC Trastornos hepatobiliares con una frecuencia "no conocida":

Si la reacción adversa "disfunción del esfínter de Oddi" ya aparece en la sección 4.8 con otra frecuencia, se debe mantener la frecuencia existente.

disfunción del esfínter de Oddi

Prospecto

- Sección 2

Se debe sustituir el texto existente sobre la advertencia afectada por el siguiente texto resaltado en negrita y subrayado según proceda.

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)

problema que afecta a una válvula del intestino (disfunción del esfínter de Oddi)

c. Hiperalgesia

Ficha Técnica o Resumen de las Características del Producto

- Sección 4.4

Si todavía no se ha adoptado un texto similar, se recomiendan las siguientes actualizaciones en la información del producto de los medicamentos que contienen codeína/paracetamol:

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 hiperalgesia inducida por fármacos. Puede estar indicada la reducción de la dosis o la revisión del tratamiento.

Prospecto

- Sección 2

Advertencias y precauciones

Informe a su médico o farmacéutico si experimenta alguno de los siguientes síntomas mientras <toma> <usa> <nombre del producto>

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

d. Trastornos respiratorios relacionados con el sueño incluida la apnea central del sueño

Ficha Técnica o Resumen de las Características del Producto

- Sección 4.4

Se debe añadir una advertencia tal como se indica a continuación:

El texto siguiente debe presentarse por separado, independientemente de la información ya existente sobre la depresión respiratoria mencionada en el párrafo “Riesgos asociados al uso concomitante de fármacos sedantes tales como benzodiacepinas y fármacos relacionados”.

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.

e. Trastorno por consumo de opiáceos (TCO)

Ficha Técnica o Resumen de las Características del Producto

- Sección 4.2

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, 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

Si hay un texto existente que especifica una duración máxima de uso, se debe añadir a él el siguiente texto, en lugar de reemplazarlo.

La duración del tratamiento debe ser lo más corta posible, y si no se alcanza un alivio eficaz del dolor, se debe aconsejar a los pacientes/cuidadores que consulten a un médico.

- Sección 4.4

Se debe modificar la advertencia existente tal como se indica a continuación (se debe sustituir el texto existente sobre la advertencia afectada por el siguiente párrafo según proceda):

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. 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. Si se manifiestan estos signos, debe indicarse a los pacientes que se pongan en contacto con su médico.

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

Se debe añadir el siguiente párrafo debajo de la tabla o de la descripción que resume las 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).

Se debe sustituir el texto existente sobre la advertencia afectada por el siguiente texto resaltado en negrita y subrayado según proceda.

- Sección 2

Advertencias y precauciones

Tolerancia, dependencia y adicción

Este medicamento contiene codeína, que es un fármaco opioide. Puede causar dependencia y/o adicción.

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. El riesgo de estos efectos adversos puede aumentar con una dosis más alta y con una duración más larga del uso.

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]

<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>.>

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]).

Si hay un texto existente que especifica una duración máxima de uso, se debe añadir a él el siguiente texto, en lugar de reemplazarlo.

[Nombre del producto] debe usarse durante el periodo de tiempo más corto necesario para aliviar los síntomas. Si no se alcanza un alivio eficaz del dolor durante el tratamiento con el medicamento, debe consultar a un médico.

f. Exposición accidental y conservación en un lugar seguro

Prospecto

- Sección 5.

Dónde debe conservar <nombre del producto>

[...]

Se debe añadir la siguiente información. Si hay un texto existente sobre las recomendaciones de conservación (p. ej., en relación con la temperatura o con un lugar cerrado con llave), añada el nuevo texto justo encima o justo debajo de la información existente, según proceda.

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.

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 Noviembre 2025 |
| Envío a las Autoridades Nacionales Competentes de las traducciones de los anexos del dictamen: | 28/12/2025 |
| Implementación del dictamen por los Estados Miembros (presentación de la variación por parte del Titular de la Autorización de Comercialización): | 26/02/2026 |