

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 la diacetilmorfina, las conclusiones científicas son las siguientes:

A tenor de los datos disponibles en la literatura científica sobre el riesgo de trastornos por consumo de opioides y en vista de un mecanismo de acción plausible, el PRAC considera que la relación causal entre la diacetilmorfina y los trastornos por consumo de opioides es al menos una posibilidad razonable. Por ello, el PRAC concluye que la información sobre los productos que contienen diacetilmorfina debe modificarse en consecuencia.

A tenor de los datos disponibles en la literatura científica sobre el riesgo de trastornos respiratorios relacionados con el sueño con los opioides y en vista de un mecanismo de acción plausible, el PRAC considera que la relación causal entre la diacetilmorfina y los trastornos respiratorios relacionados con el sueño es al menos una posibilidad razonable. Por ello, el PRAC concluye que la información sobre los productos que contienen diacetilmorfina debe modificarse en consecuencia.

A tenor de los datos disponibles en la literatura científica sobre el riesgo de endocrinopatías inducidas por opioides y en vista de un mecanismo de acción plausible, el PRAC considera que la relación causal entre la diacetilmorfina y las endocrinopatías inducidas por opioides es al menos una posibilidad razonable. Por ello, el PRAC concluye que la información sobre los productos que contienen diacetilmorfina debe modificarse en consecuencia.

A tenor de los datos disponibles en la literatura científica sobre el riesgo de interacción de los opioides con los gabapentinoides y los anticolinérgicos, y en vista de un mecanismo de acción plausible, el PRAC considera que la relación causal entre la diacetilmorfina y las interacciones con los gabapentinoides y los anticolinérgicos es al menos una posibilidad razonable. Por ello, el PRAC concluye que la información sobre los productos que contienen diacetilmorfina debe modificarse en consecuencia.

A tenor de los datos disponibles en la literatura científica sobre el riesgo de síndrome de abstinencia neonatal asociado al uso de diacetilmorfina durante el embarazo y en vista de un mecanismo de acción plausible, el PRAC considera que la relación causal entre la diacetilmorfina y el síndrome de abstinencia neonatal es al menos una posibilidad razonable. Por ello, el PRAC concluye que la información sobre los productos que contienen diacetilmorfina debe modificarse 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 la diacetilmorfina, el CMDh considera que el balance beneficio-riesgo del medicamento o medicamentos que contiene(n) diacetilmorfina 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~~)

Resumen de las características del producto

- Sección 4.2

SOLO PARA LOS PRODUCTOS CON INDICACIÓN DE SUSTITUCIÓN:

Modo de administración

[...]

Objetivos de tratamiento y suspensión

Antes de iniciar el tratamiento con [nombre del medicamento], se debe acordar con el paciente una estrategia de tratamiento que incluya la duración y los objetivos del mismo. 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 [nombre del medicamento], puede resultar aconsejable reducir gradualmente la dosis para prevenir los síntomas de abstinencia (ver sección 4.4).

- Sección 4.4

Para las recomendaciones que figuran a continuación, los textos similares existentes sobre las advertencias en cuestión deben sustituirse por los textos siguientes, resaltados en negrita y subrayados según proceda.

Se deben añadir las siguientes advertencias:

PARA LOS PRODUCTOS CON INDICACIÓN EN EL DOLOR (EN SITUACIONES DE EMERGENCIA):

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 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).

En el caso de los pacientes con signos y síntomas de TCO, debe considerarse la posibilidad de consultar a un especialista en adicciones.

PARA LOS PRODUCTOS CON INDICACIÓN DE SUSTITUCIÓN:

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 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).

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.

PARA TODOS LOS PRODUCTOS:

Trastornos respiratorios relacionados con el sueño

Los opioides pueden provocar trastornos respiratorios relacionados con el sueño, incluida la apnea central del sueño y la hipoxemia relacionada con el sueño. El consumo de opioides aumenta el riesgo de apnea central del sueño de manera dependiente de la dosis. En los pacientes que presenten apnea central del sueño, considere la posibilidad de reducir la dosis total de opioides.

SOLO PARA LOS PRODUCTOS CON INDICACIÓN DE SUSTITUCIÓN:

Efectos endocrinos

Los opioides como la diacetilmorfina pueden influir en el eje hipotálamo-hipofisario-suprarrenal o en el eje hipotálamo-hipofisario-gonadal, especialmente después del uso prolongado. Algunos de los cambios que se pueden observar son un aumento de la prolactina sérica y una disminución del cortisol y de la testosterona en plasma. Pueden manifestarse signos y síntomas clínicos a consecuencia de estos cambios hormonales. Si se sospecha un efecto endocrino como hiperprolactinemia o insuficiencia suprarrenal, se recomienda realizar pruebas de laboratorio adecuadas y considerar la posibilidad de ajustar el tratamiento con <nombre del medicamento>.

- Sección 4.5

Deben añadirse las siguientes interacciones:

PARA TODOS LOS PRODUCTOS:

El uso concomitante de <nombre del medicamento> con gabapentinoides (gabapentina y pregabalina) puede provocar depresión respiratoria, hipotensión, sedación profunda, coma o muerte.

Eliminación del texto existente en la sección 4.5 sobre la interacción con los anticolinérgicos, si lo hay, por ejemplo: *La administración de fármacos con efectos antimuscarínicos (atropina y anticolinérgicos sintéticos) puede aumentar el riesgo de estreñimiento grave y/o retención urinaria;* con la siguiente modificación/adición:

La administración concomitante de [nombre del medicamento] con anticolinérgicos o medicamentos con actividad anticolinérgica (p. ej., antidepresivos tricíclicos, antihistamínicos, antipsicóticos, relajantes musculares, antiparkinsonianos) puede dar lugar a un aumento de los efectos adversos anticolinérgicos.

- Sección 4.6

Las recomendaciones para el uso durante el embarazo deben modificarse como sigue:

Para las recomendaciones que figuran a continuación, el texto similar existente sobre las advertencias en cuestión debe sustituirse por el texto siguiente, resaltado en negrita y subrayado según proceda.

SOLO PARA LOS PRODUCTOS CON INDICACIÓN DE SUSTITUCIÓN:

Los recién nacidos cuyas madres hayan recibido analgésicos opioides durante el embarazo deben ser vigilados para detectar posibles signos de síndrome de abstinencia neonatal. El tratamiento puede consistir en la administración de un opioide y en medidas de apoyo.

- Sección 4.8

SOLO PARA LOS PRODUCTOS CON INDICACIÓN EN EL DOLOR (EN SITUACIONES DE EMERGENCIA):

Debe añadirse la siguiente información debajo de la tabla de reacciones adversas en el subapartado c.

Descripción de reacciones adversas seleccionadas:

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

- Sección 2.

Advertencias y precauciones

Los textos similares existentes sobre las advertencias en cuestión deben sustituirse por los textos siguientes, resaltados en negrita y subrayados según proceda.

PARA LOS PRODUCTOS CON INDICACIÓN EN EL DOLOR (EN SITUACIONES DE EMERGENCIA)

Tolerancia, dependencia y adicción

Este medicamento contiene diacetilmorfina, que es un opioide. Puede provocar dependencia y/o adicción.

Este medicamento contiene diacetilmorfina, que es un medicamento opioide. 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 usa [nombre del medicamento], podría ser un signo de dependencia o adicción:

- Necesita usar el medicamento durante más tiempo del indicado por su médico.

- Necesita usar una dosis superior a la recomendada.

- Es posible que sienta la necesidad de seguir usando el medicamento aunque no ayude a aliviar el dolor.

- Está utilizando el medicamento por motivos distintos a los prescritos, por ejemplo, «para mantenerse tranquilo» o «para ayudarlo a dormir».

- Ha realizado intentos repetidos e infructuosos de dejar de usar el medicamento o controlar su uso.

- Se siente indispuesto 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]»).

PARA LOS PRODUCTOS CON INDICACIÓN DE SUSTITUCIÓN:

Tolerancia, dependencia y adicción

Este medicamento contiene diacetilmorfina, que es un opiode. Puede provocar dependencia y/o adicción.

Este medicamento contiene diacetilmorfina, que es un medicamento opiode. 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.

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 usa [nombre del medicamento], podría ser un signo de dependencia o adicción:

- Necesita usar el medicamento durante más tiempo del indicado por su médico.**
- Necesita usar una dosis superior a la recomendada.**
- Está utilizando el medicamento por motivos distintos a los prescritos, por ejemplo, «para mantenerse tranquilo» o «para ayudarlo a dormir».**
- Ha realizado intentos repetidos e infructuosos de dejar de usar el medicamento o controlar su uso.**
- Se siente indispuesto 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]»).

Advertencias y precauciones

PARA TODOS LOS PRODUCTOS:

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.

SOLO PARA LOS PRODUCTOS CON INDICACIÓN DE SUSTITUCIÓN:

Al igual que otros opioides, <nombre del medicamento> puede afectar a la producción normal de hormonas en el organismo, como el cortisol, la prolactina o las hormonas sexuales, especialmente si ha utilizado <nombre del medicamento> durante largos períodos de tiempo. Algunos efectos de estos cambios hormonales pueden consistir en sensación de malestar (lo que incluye vómitos), pérdida del apetito, cansancio, debilidad, mareo, tensión arterial baja, infertilidad o disminución del impulso sexual. Además, las mujeres pueden experimentar cambios en el ciclo menstrual, mientras que los varones pueden experimentar impotencia o aumento del tamaño de las mamas. Si nota cualquiera de estos síntomas, consulte a su médico.

Otros medicamentos y [nombre del medicamento]

PARA TODOS LOS PRODUCTOS:

En caso de que no se haya incluido ya en el prospecto actual, deben añadirse/modificarse los siguientes medicamentos:

Consulte a su médico si ha tomado o está tomando alguno de los medicamentos siguientes:

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

[...]

- **medicamentos para el tratamiento de la depresión;**

- **medicamentos utilizados para tratar alergias, la cinetosis o las náuseas (antihistamínicos o antieméticos);**

- **medicamentos para tratar trastornos psiquiátricos (antipsicóticos o neurolépticos);**

- **relajantes musculares;**

- **medicamentos para el tratamiento de la enfermedad de Parkinson.**

Embarazo <y lactancia>

Para las recomendaciones que figuran a continuación, los textos similares existentes sobre las advertencias en cuestión deben sustituirse por el texto siguiente, resaltado en negrita y subrayado según proceda.

SOLO PARA LOS PRODUCTOS CON INDICACIÓN DE SUSTITUCIÓN:

Si se utiliza <nombre del medicamento> durante el embarazo, existe el riesgo de que el recién nacido presente síntomas de abstinencia (como llanto agudo, irritabilidad y temblor) que deben ser tratados por un médico.

- Sección 3.

Cómo usar [nombre del medicamento]

SOLO PARA LOS PRODUCTOS CON INDICACIÓN DE SUSTITUCIÓN:

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]»).

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 de 2025
Envío a las Autoridades Nacionales Competentes de las traducciones de los anexos del dictamen:	7 de septiembre de 2025
Implementación del dictamen por los Estados miembros (presentación de la variación por parte del Titular de la Autorización de Comercialización):	6 de noviembre de 2025