

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 fentanilo (parches transdérmicos, solución inyectable – producto autorizado solo por procedimiento nacional), las conclusiones científicas son las siguientes:

Dentro del periodo actual del IPS, hubo importantes actualizaciones de seguridad en la información del producto (IP) para los parches transdérmicos de fentanilo en relación al riesgo de abuso, dependencia y abstinencia, incluyendo una advertencia reforzada sobre el trastorno por consumo de opioides (TCO). Se considera que la solución inyectable de fentanilo (IV e IM) está destinada para un uso agudo y breve. Sin embargo, teniendo en cuenta el potencial mal uso y abuso también para el citrato de fentanilo, se solicita también a los TAC de la solución inyectable de fentanilo que implementen un refuerzo en la advertencia sobre el TCO en la sección 4.4 de la FT y que el prospecto para el paciente se modifique en consecuencia.

Se reportaron numerosos casos en el EEE (la mayoría de ellos no graves) sobre los términos preferentes (TPs) de problemas de adhesión del producto y problemas de adhesión del dispositivo con los parches transdérmicos de fentanilo. Una revisión de los casos de problemas de adhesión del parche llevó a la conclusión de que los pacientes deben ser informados de que su dolor puede empeorar repentinamente si el parche no se adhiere bien o se cae, y que en tal caso su parche debe ser reemplazado.

En base a la evidencia bibliográfica disponible para fentanilo y opioides como clase, se debe advertir a los médicos y pacientes sobre la interacción entre fentanilo y los gabapentinoides, ya que el uso concomitante de estos depresores del sistema nervioso central (SNC) aumenta el riesgo de sedación, depresión respiratoria, coma y muerte. En las FTs de la UE de Lyrica (pregabalina) y Neurontin (gabapentina), el riesgo de depresión respiratoria por el uso concomitante de opioides ya se indica en la sección 4.4, y la información de seguridad relevante sobre este efecto aditivo se incluye también en la sección 4.5. De manera adicional, en la sección 4.5 de la FT holandesa de los productos que contienen oxiconona (es decir, productos innovadores), la pregabalina y la gabapentina se incluyen como antiepilépticos que pueden causar depresión del SNC y se advierte de ello en caso de ser combinados. Se deberá realizar una actualización similar para los productos de fentanilo que cursen con una administración por vía transmucosa oral.

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 fentanilo (parches transdérmicos, solución inyectable – producto autorizado solo por procedimiento nacional) el CMDh considera que el balance beneficio-riesgo del medicamento o medicamentos que contiene(n) fentanilo (parches transdérmicos, solución inyectable – producto autorizado solo por procedimiento nacional) 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 fentanilo (parches transdérmicos, solución inyectable – producto autorizado solo por procedimiento nacional) 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~~>

Ficha Técnica o Resumen de las Características del Producto

El PRAC concluye que la IP de los **parches transdérmicos de fentanilo** de todos los TAC se debe modificar como sigue:

-Actualización de la sección 4.5 de la FT para añadir el efecto aditivo de los gabapentinoides en la depresión del SNC. El prospecto para el paciente se debe actualizar en consecuencia.

-Actualización de la sección 3 del prospecto para el paciente para añadir información sobre la falta de eficacia si el parche se despegase.

El PRAC concluye que la IP de la **solución inyectable de fentanilo** de todos los TAC se debe modificar como sigue:

-Actualización de la sección 4.4 de la FT para añadir una advertencia concisa sobre el trastorno por consumo de opioides (TCO). El prospecto para el paciente se debe actualizar en consecuencia.

-Actualización de la sección 4.5 de la FT para añadir el efecto aditivo de los gabapentinoides en la depresión del SNC. El prospecto para el paciente se debe actualizar en consecuencia.

Se recomiendan las siguientes modificaciones en la información del producto de los medicamentos que contienen el principio activo fentanilo (**texto nuevo subrayado y en negrita**, texto eliminado ~~tachado~~ ~~atravesado con barra~~):

Ficha Técnica o Resumen de las Características del Producto

Modificación requerida en la FT de los **parches transdérmicos de fentanilo**:

Sección 4.5

Medicamentos de acción central/depresores del sistema nervioso central (SNC), incluidos el alcohol y los medicamentos narcóticos depresores del SNC

El empleo concomitante de < producto > con otros depresores del sistema nervioso central (incluidos benzodiazepinas y otros sedantes/hipnóticos, opioides, anestésicos generales, fenotiazinas, tranquilizantes, antihistamínicos sedantes, alcohol y medicamentos narcóticos depresores del SNC), ~~y~~ **y gabapentinoides (gabapentina y pregabalina)** pueden provocar depresión respiratoria, hipotensión, sedación profunda, coma o muerte.

Modificación requerida en la FT de la **solución inyectable de fentanilo**:

- Sección 4.4

Farmacodependencia y potencial de abuso

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

Se puede desarrollar tolerancia, dependencia física y dependencia psicológica con el uso repetido de opioides. ~~Los riesgos aumentan en los pacientes con antecedentes personales de abuso de sustancias (incluido abuso o adicción al alcohol o las drogas).~~

El uso repetido de opioides puede conducir a un trastorno por consumo de opioides (TCO). El abuso o mal uso intencionado de los opioides puede causar sobredosis y/o muerte. El riesgo de desarrollar un TCO aumenta en los pacientes con antecedentes personales o familiares (padres o

hermanos) de trastornos por consumo de sustancias (incluido el trastorno por consumo de alcohol), en los fumadores activos o en los pacientes con antecedentes personales de otros trastornos de salud mental (p. ej., depresión mayor, ansiedad y trastornos de la personalidad).

- Sección 4.5

Los TAC deben añadir los **gabapentinoides (gabapentina y pregabalina)** a la advertencia existente sobre los medicamentos que pueden potenciar la depresión respiratoria de los opioides en la sección de interacciones, por ejemplo:

«Fármacos tales como los barbitúricos, las benzodiazepinas o fármacos relacionados, los neurolépticos, los anestésicos generales, **los gabapentinoides (gabapentina y pregabalina)**, y otros depresores del SNC no selectivos (por ejemplo, el alcohol) pueden potenciar la depresión respiratoria de los opioides».

Prospecto

Modificación requerida en el prospecto para el paciente de los parches transdérmicos de fentanilo:

- Sección 2. Qué necesita saber antes de empezar a usar < producto >

En especial, informe a su médico o farmacéutico si está tomando:

- Otros medicamentos para el dolor, como otros analgésicos opioides (por ejemplo, buprenorfina, nalbufina o pentazocina) **y algunos analgésicos para el dolor neuropático (gabapentina y pregabalina).**
- Sección 3. Cómo usar < producto >

Si el dolor empeora

- **Si su dolor empeora repentinamente después de colocar el último parche debe revisar el parche. Si ya no se adhiere bien o se ha despegado, debe sustituir el parche (ver también la sección Si el parche se despega).**
- Si su dolor empeora **con el tiempo** mientras utiliza los parches, su médico puede probar con parches con una dosis más alta o recetarle analgésicos adicionales (o ambas cosas).
- Si aumentar la dosis del parche no sirve de ayuda, su médico puede decidir dejar de usar los parches.

Modificación requerida en el prospecto de la solución inyectable de fentanilo:

- Sección 2. Qué necesita saber antes de empezar a usar [fentanilo solución inyectable]

Advertencias y precauciones

Elimine esta advertencia (o una similar) si aparece:

~~Informe a su médico si alguna vez ha abusado o ha sido dependiente de opioides, alcohol, medicamentos sujetos a prescripción o drogas ilegales.~~

Elimine esta advertencia (o una similar) si aparece: ~~El uso repetido del producto puede hacer que el medicamento pierda eficacia (usted se acostumbra a él) o puede producir dependencia.~~

Informe a su médico antes de usar [solución inyectable de fentanilo] si:

[...]

- **Usted o alguien de su familia alguna vez ha abusado o ha sido dependiente del alcohol, medicamentos sujetos a prescripción o drogas ilegales (“adicción”).**
- **Es usted fumador.**

- Alguna vez ha tenido problemas con su estado de ánimo (depresión, ansiedad o un trastorno de la personalidad) o si ha sido tratado por un psiquiatra por otra enfermedad mental.

[...]

El uso repetido y prolongado de los analgésicos opioides puede hacer que el medicamento pierda eficacia (usted se acostumbra a él). También puede dar lugar a dependencia y abuso que pueden causar una sobredosis potencialmente mortal. Si usted está preocupado por la posibilidad de adquirir dependencia de [producto que contiene fentanilo], es importante que consulte a su médico.

En especial, informe a su médico o farmacéutico si está tomando:

- Algunos analgésicos para el dolor neuropático (gabapentina y pregabalina).

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 diciembre de 2021
Envío a las Autoridades Nacionales Competentes de las traducciones de los anexos del dictamen:	31 de enero de 2022
Implementación del dictamen por los Estados Miembros (presentación de la variación por parte del Titular de la Autorización de Comercialización):	31 de marzo de 2022