

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 morfina y morfina/ciclizina, las conclusiones científicas son las siguientes:

- A la vista de los datos disponibles sobre **pustulosis exantemática generalizada aguda (PEGA)** procedentes de la bibliografía y de notificaciones espontáneas, que incluyen en algunos casos una relación temporal compatible y una respuesta positiva a la retirada de la exposición, y en vista de un mecanismo de acción plausible, el PRAC considera que la existencia de una relación causal entre la morfina, morfina/ciclizina y PEGA es al menos una posibilidad razonable. El PRAC concluyó que la información del producto de los medicamentos que contienen morfina y morfina/ciclizina debe modificarse en consecuencia.
- A la vista de los datos disponibles sobre **aumento del riesgo de depresión respiratoria con el tratamiento concomitante con gabapentina o pregabalina** procedentes de la bibliografía y en vista de un mecanismo de acción plausible, el PRAC considera que la existencia de una relación causal entre morfina, morfina/ciclizina y el aumento del riesgo de depresión respiratoria con el tratamiento concomitante con gabapentina o pregabalina es al menos una posibilidad razonable. El PRAC concluyó que la información del producto de los medicamentos que contienen morfina y la combinación de morfina y ciclizina debe modificarse en consecuencia.
- A la vista de los datos disponibles sobre **apnea central del sueño** procedentes de la bibliografía y de notificaciones espontáneas, que incluyen en algunos casos una relación temporal estrecha, una respuesta positiva a la retirada de la exposición y a la reexposición, y en vista de un mecanismo de acción plausible, el PRAC considera que la existencia de una relación causal entre morfina, morfina/ciclizina y apnea central del sueño es al menos una posibilidad razonable. El PRAC concluyó que la información del producto de los medicamentos que contienen morfina y la combinación de morfina y ciclizina debe modificarse en consecuencia.
- A la vista de los datos disponibles sobre **pancreatitis/espasmo del esfínter de Oddi** procedentes de la bibliografía y de notificaciones espontáneas que incluyen en algunos casos una relación temporal estrecha, una respuesta positiva a la retirada de la exposición y a la reexposición, y en vista de un mecanismo de acción plausible, el PRAC considera que la existencia de una relación causal entre morfina, morfina/ciclizina y pancreatitis o espasmo del esfínter de Oddi es al menos una posibilidad razonable. El PRAC concluyó que la información del producto de los medicamentos que contienen morfina y la combinación de morfina y ciclizina debe modificarse en consecuencia.
- A la vista de datos bibliográficos y de las medidas adoptadas anteriormente para otros medicamentos opioides, el PRAC considera que debe comunicarse a los médicos prescriptores y a los pacientes información adicional sobre el **trastorno por uso de opiáceo**. El PRAC concluyó que la información del producto de los medicamentos que contienen morfina, morfina/ciclizina debe modificarse en consecuencia.

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 morfina, morfina/ciclizina, el CMDh considera que el balance beneficio-riesgo del medicamento o medicamentos que contiene(n) morfina o morfina/ciclizina 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 morfina, morfina/ciclizina 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~~)

Resumen de las características del producto

Para los medicamentos indicados para el dolor:

- Sección 4.2

Forma 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 su duración y objetivos, así como un plan para la finalización del mismo, de acuerdo a las guías 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 [nombre del medicamento], puede resultar 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

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

Para los medicamentos con indicación de sustitución:

- Sección 4.2

Forma 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)

Duración del tratamiento

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

Para todos los medicamentos:

- Sección 4.4

Se debe añadir una advertencia en los siguientes términos:

Advertencias y precauciones especiales de empleo

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.

[...]

Reacciones adversas cutáneas graves (RACG)

Se ha notificado pustulosis exantemática generalizada aguda (PEGA), que puede ser potencialmente mortal o mortal, asociada al tratamiento con morfina. La mayoría de estas reacciones se produjeron en los primeros 10 días de tratamiento. Se debe informar a los pacientes sobre los signos y síntomas de PEGA y recomendarles que acudan al médico si experimentan dichos síntomas.

Si aparecen signos y síntomas que sugieran estas reacciones cutáneas, se suspenderá la administración de morfina y se considerará un tratamiento alternativo.

[...]

Trastornos hepatobiliares

La morfina puede causar disfunción y espasmos del esfínter de Oddi, elevando así la presión intrabiliar y aumentando el riesgo de síntomas del tracto biliar y pancreatitis.

[...]

Trastorno por uso de opioide (abuso y dependencia)

Pueden desarrollarse tolerancia y dependencia física o psicológica tras la administración repetida de opioides como [nombre del medicamento].

El uso repetido de [nombre del medicamento] puede provocar trastorno por uso de opioide. El riesgo de trastorno por uso de opioide es mayor a dosis más altas y con una duración más prolongada del tratamiento con opioides. El abuso o el mal uso intencionado de <nombre del medicamento> puede provocar una sobredosis y/o la muerte. El riesgo de trastorno por uso de opioide aumenta en pacientes con antecedentes personales o familiares (padres o hermanos) de trastornos por consumo de sustancias (incluido el trastorno por consumo de alcohol), que fuman o con antecedentes personales de otros trastornos mentales (p. ej., depresión grave, 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 dependencia de drogas (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 trastorno por uso de opioide, debe considerarse la posibilidad de consultar a un especialista en adicciones.

- Sección 4.5

En el caso de las fichas técnicas que aún no incluyan la siguiente información a este respecto, debe añadirse la siguiente interacción:

La morfina debe utilizarse con precaución en pacientes que estén recibiendo simultáneamente otros depresores del sistema nervioso central, incluidos sedantes o hipnóticos, anestésicos generales, fenotiazinas, otros tranquilizantes, relajantes musculares, antihipertensivos, **gabapentina o pregabalina** y alcohol. Si estos fármacos se toman en combinación con las dosis habituales de morfina, pueden producirse efectos interactivos que den lugar a depresión respiratoria, hipotensión, sedación profunda o coma.

- Sección 4.8

Tabla de reacciones adversas

Debe añadirse la siguiente reacción adversa en el SOC «Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo», con frecuencia no conocida:

Pustulosis exantemática generalizada aguda (PEGA)

Debe añadirse la siguiente reacción adversa en el SOC «Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos» con frecuencia no conocida:

Síndrome de apnea central del sueño

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

Pancreatitis

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

Espasmo del esfínter de Oddi

Los TAC que ya hayan incluido las reacciones adversas mencionadas en la sección 4.8 de la información del producto deberán mantener la frecuencia calculada.

Debe añadirse la siguiente información en la subsección c. Descripción de reacciones adversas seleccionadas:

Drogodependencia

El uso repetido de [nombre del medicamento] puede provocar drogodependencia, incluso en dosis terapéuticas. El riesgo de drogodependencia 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

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

Tolerancia, dependencia y adicción

Este medicamento contiene morfina, que es un 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 ha abusado o ha tenido dependencia del alcohol de medicamentos con receta o de drogas ilegales («adicción»).

- Fuma.

- Ha tenido alguna vez problemas con su estado de ánimo (depresión, ansiedad o un trastorno de la personalidad) o ha sido tratado 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

- 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 vía de tratamiento para usted, incluyendo 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 - Se recomienda especial precaución con [nombre del medicamento]:

Se ha notificado pustulosis exantemática generalizada aguda (PEGA) asociada al tratamiento con [nombre del medicamento]. Los síntomas generalmente ocurren dentro de los primeros 10 días de tratamiento. Informe a su médico si alguna vez ha sufrido una erupción cutánea grave o descamación de la piel, ampollas y/o llagas en la boca después de tomar [nombre del medicamento] u otros opioides. Deje de usar [nombre del medicamento] y busque atención médica inmediatamente si nota alguno de los siguientes síntomas: ampollas, descamación generalizada de la piel o puntos llenos de pus (pústulas) junto con fiebre.

[...]

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.

[...]

Póngase en contacto con su médico si sufre dolor abdominal superior intenso que pueda irradiarse 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.

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.

Un gran número de fármacos pueden interactuar con la inyección de sulfato de morfina, lo que puede alterar significativamente sus efectos. Estos fármacos incluyen:

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

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 siguiente frase es aplicable a los medicamentos que contienen morfina con una indicación autorizada para el tratamiento del dolor)

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 tomarlo, cuándo ponerse en contacto con su médico y cuándo tiene que interrumpirlo (ver también la sección «Si interrumpe el tratamiento con [nombre del medicamento]).

4. Posibles efectos adversos

Al igual que todos los medicamentos, este medicamento puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran.

Deje de utilizar [nombre del medicamento] y solicite atención médica inmediatamente si observa alguno de los síntomas siguientes:

Reacción cutánea grave con ampollas, descamación de la piel generalizada, puntos llenos de pus (pústulas) junto con fiebre. Podría tratarse de una enfermedad llamada pustulosis exantemática generalizada aguda (PEGA).

Otros posibles efectos adversos:

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

- **Apnea del sueño (pausas de la respiración durante el sueño)**

Síntomas asociados a la inflamación del páncreas (pancreatitis) y del sistema de las vías biliares, por ejemplo, dolor abdominal superior grave que puede irradiar en 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 junio de 2023
Envío a las Autoridades Nacionales Competentes de las traducciones de los anexos del dictamen:	6 de agosto de 2023
Implementación del dictamen por los Estados miembros (presentación de la variación por parte del Titular de la Autorización de Comercialización):	5 de octubre de 2023