

Bilag I

**Videnskabelige konklusioner og begrundelser for ændring af
betingelserne for markedsføringstilladelsen / -tilladelserne**

Videnskabelige konklusioner

Under hensyntagen til PRAC's vurderingsrapport om PSUR'en/PSUR'erne for nefopam blev følgende videnskabelige konklusioner draget:

Udvalget for Risikovurdering inden for Lægemiddelvurdering (PRAC) vedtog at indsætte bivirkningen "konfusionstilstand" i produktinformationen (punkt 4.8) for den parenterale formulering af nefopam på grundlag af en kendt virkningsmekanisme og et stort antal alvorlige indberetninger både i indberetningsperioden og kumulativt. I 10 af disse tilfælde blev nefopam indberettet som det eneste mistænkte lægemiddel. Heraf blev der i 4 tilfælde beskrevet positiv aflastning og i 1 tilfælde positiv reeksponering. To tilfælde havde fatalt udfald, hvoraf det ene var en direkte konsekvens af den konfusionstilstand, der var fremkaldt af nefopam. Konfusion er desuden opført i produktresuméet for den orale formulering af nefopam.

PRAC konkluderede også, at der i betragtning af de indberettede tilfælde og nefopams kendte antikolinerge egenskaber var grundlag for at tilføje en advarsel mod at anvende nefopam hos patienter med snævervinklet glaukom i produktresuméet (punkt 4.4) for den orale formulering af nefopam.

I betragtning af den plausible virkningsmekanisme, de gennemgåede case-rapporter og de kendte virkninger af overdosering af nefopam, som kan fremkalde koma, er der grundlag for at tilføje koma i produktresuméets punkt 4.9 for både den orale og parenterale formulering.

Ud fra den forelagte kumulative analyse af indberettede tilfælde af abstinenssymptomer og misbrug vedgår PRAC, at der for den orale formulering af nefopam kun kan drages begrænsede konklusioner om afhængighed og misbrug. For den parenterale formulering af nefopam er misbrug og afhængighed imidlertid kendt og identificeret og afspejles tilstrækkeligt i produktresuméets punkt 4.8 og 4.4. Der er desuden en plausibel mekanisme, som tyder på potentiale for misbrug og afhængighed gennem hæmning af genoptagelsen af dopamin. På dette grundlag fandt PRAC, at punkt 4.4 i produktresuméet for den orale formulering burde indeholde en advarsel vedrørende misbrug og afhængighed.

Endelig fandt PRAC, at de indberettede tilfælde af pludseligt indsættende koma ved sædvanlige terapeutiske doser af nefopam giver grundlag for at medtage betegnelsen "koma" i punkt 4.8 i produktresuméet.

På baggrund af dataene i de(n) gennemgåede PSUR(er) fandt PRAC det derfor nødvendigt at ændre produktinformationen for lægemidler indeholdende nefopam.

CMDh tilslutter sig PRAC's videnskabelige konklusioner.

Begrundelser for ændring af betingelserne for markedsføringstilladelsen/-tilladelserne

På baggrund af de videnskabelige konklusioner for nefopam er CMDh af den opfattelse, at benefit/risk-forholdet for det lægemiddel/de lægemidler, der indeholder nefopam, forbliver uændret under forudsætning af, at de foreslåede ændringer indføres i produktinformationen.

CMDh er nået frem til, at markedsføringstilladelsen/-tilladelserne omfattet af denne PSUR-vurdering bør ændres. I det omfang andre lægemidler indeholdende nefopam allerede er godkendt eller søges godkendt i EU, anbefaler CMDh, at markedsføringstilladelserne for dette lægemiddel/disse lægemidler ændres i overensstemmelse hermed.

Bilag II

**Ændringer i produktinformationen for de(t) nationalt godkendte
lægemiddel/ -midler**

Ændringer, der skal indføres i de relevante punkter i produktinformationen (ny tekst med understregning og fed skrift, slettet tekst med ~~gennemstregning~~)

Produktresumé

- Pkt. 4.8

Følgende bivirkning tilføjes under systemorganklassen "Psykiske lidelser" med hyppigheden "ikke kendt": **konfusionstilstand**

Følgende bivirkning tilføjes under systemorganklassen "Nervesystemet" med hyppigheden "ikke kendt": **koma**

- Pkt. 4.9

Symptomer: Er af antikolinerg oprindelse: takykardi, **koma**, kramper og hallucinationer.

Indlægsseddel

- Pkt. 4 – Bivirkninger:

Hyppighed ikke kendt: **koma, konfusion**

Bilag III / IV

Tidsplan for implementering af denne indstilling

Tidsplan for implementering af denne indstilling

Vedtagelse af CMDh's indstilling:	CMDh's møde i januar 2017
Oversættelserne af indstillingens bilag fremsendes til de nationale kompetente myndigheder:	11. marts 2017
Indstillingen implementeres i medlemsstaterne (indehaveren af markedsføringstilladelsen indsender variationsansøgning):	10. maj 2017