

Anhang I

Wissenschaftliche Schlussfolgerungen und Gründe für die Änderung der Bedingungen der Genehmigung(en) für das Inverkehrbringen

Wissenschaftliche Schlussfolgerungen

Unter Berücksichtigung des PRAC-Beurteilungsberichts zum PSUR/zu den PSURs für Nefopam wurden folgende wissenschaftlichen Schlussfolgerungen gezogen:

Der Ausschuss für Risikobewertung im Bereich der Pharmakovigilanz (PRAC) hat sich auf der Grundlage eines bekannten Wirkmechanismus und einer hohen Anzahl sowohl im Berichtszeitraum als auch kumulativ gemeldeter schwerwiegender Ereignisse auf die Aufnahme der unerwünschten Arzneimittelwirkung (UAW) „Verwirrungszustand“ in die Produktinformation (Abschnitt 4.8) der parenteralen Formulierung von Nefopam geeinigt. In 10 dieser Fälle wurde Berichten zufolge Nefopam als einziges auslösendes Medikament vermutet, wobei in 4 davon über ein Verschwinden der Symptome nach Absetzen des Arzneimittels (positive De-challenge) und in 1 Bericht über ein erneutes Auftreten der Symptome nach Wiederaufnahmen der Einnahme (positive Re-challenge) berichtet wurde. In zwei Fällen verlief die Nebenwirkung tödlich; in einem dieser Fälle war der tödliche Verlauf eine direkte Folge des durch Nefopam induzierten Verwirrungs Zustands. Darüber hinaus wird Verwirrtheit in der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels der oralen Formulierung von Nefopam aufgeführt.

Der PRAC gelangte außerdem zu dem Schluss, dass angesichts der gemeldeten Fälle und der bekannten anticholinergen Eigenschaften von Nefopam die Aufnahme eines Warnhinweises zur Anwendung von Nefopam bei Patienten mit Engwinkelglaukom in die Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels (Abschnitt 4.4) der oralen Formulierung von Nefopam gerechtfertigt ist.

Angesichts des plausiblen Wirkmechanismus, der geprüften Fallberichte und der bekannten Wirkungen einer Nefopam-Überdosis, die das Einsetzen eines Komas begünstigen kann, ist die Aufnahme des Begriffs „Koma“ in Abschnitt 4.9 der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels (SmPC) sowohl für die orale als auch für die parenterale Formulierung gerechtfertigt.

In Anbetracht der vorgelegten kumulativen Analyse von Fällen, in denen über Entzugssymptome und Arzneimittelmissbrauch berichtet wurde, erkennt der PRAC an, dass in begrenztem Umfang Schlussfolgerungen zum Missbrauch der oralen Formulierung von Nefopam bzw. zu einer Abhängigkeit davon gezogen werden können. Arzneimittelmissbrauch und -abhängigkeit sind jedoch für die parenterale Formulierung von Nefopam bereits bekannt und identifiziert, und ihnen wird in der SmPC in den Abschnitten 4.4 und 4.8 angemessen Rechnung getragen. Es existiert außerdem ein plausibler Mechanismus, der ein Missbrauchs- und Abhängigkeitspotenzial durch die Hemmung der Wiederaufnahme von Dopamin nahelegt. Auf der Grundlage dieser Argumente stimmte der PRAC zu, dass in Abschnitt 4.4 der SmPC für die orale Formulierung ein Warnhinweis hinsichtlich Arzneimittelmissbrauch und -abhängigkeit aufzunehmen ist.

Und schließlich gelangte der PRAC auf Grundlage der gemeldeten Fälle eines plötzlich einsetzenden Komas bei normalen therapeutischen Dosen von Nefopam zu dem Schluss, dass die Aufnahme des Begriffs „Koma“ in Abschnitt 4.8 der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels gerechtfertigt ist.

Daher war der PRAC angesichts der im Zuge des/der PSUR-Bewertungsverfahren(s) vorgelegten Daten der Auffassung, dass Änderungen an der Produktinformation von Arzneimitteln, die Nefopam enthalten, gerechtfertigt sind.

Die CMDh stimmt den wissenschaftlichen Schlussfolgerungen des PRAC zu.

Gründe für die Änderung der Bedingungen der Genehmigung(en) für das Inverkehrbringen

Die CMDh ist auf der Grundlage der wissenschaftlichen Schlussfolgerungen für Nefopam der Auffassung, dass das Nutzen-Risiko-Verhältnis des Arzneimittels/der Arzneimittel, das/die Nefopam enthält/enhalten, vorbehaltlich der vorgeschlagenen Änderungen der Produktinformationen, unverändert ist.

Die CMDh nimmt die Position ein, dass die Genehmigung(en) für das Inverkehrbringen der Arzneimittel, die Gegenstand dieses PSUR-Bewertungsverfahrens (PSUSA) sind, geändert werden soll(en). Sofern weitere Arzneimittel, die Nefopam enthalten, derzeit in der EU zugelassen sind oder künftigen Zulassungsverfahren in der EU unterliegen, empfiehlt die CMDh diese Genehmigungen für das Inverkehrbringen entsprechend zu ändern.

Anhang II

Änderungen der Produktinformation des/der national zugelassenen Arzneimittel(s)

In die entsprechenden Abschnitte der Produktinformation aufzunehmende Änderungen
(neuer Text ist **unterstrichen und fett**, gelöschter Text ist ~~durchgestrichen~~)

Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels

- Abschnitt 4.8

Die folgenden Nebenwirkungen sind unter der Systemorganklasse „Psychiatrische Erkrankungen“ mit der Häufigkeit „nicht bekannt“ hinzuzufügen: **Verwirrheitszustand**

Die folgenden Nebenwirkungen sind unter der Systemorganklasse „Erkrankungen des Nervensystems“ mit der Häufigkeit „nicht bekannt“ hinzuzufügen: **Koma**

- Abschnitt 4.9

Symptome: Diese sind anticholinerger Natur: Tachykardie, **Koma**, Krämpfe und Halluzinationen.

Packungsbeilage

- Abschnitt 4 – Welche Nebenwirkungen sind möglich?

Häufigkeit nicht bekannt: **Koma, Verwirrtheit**

Anhang III / IV

Zeitplan für die Umsetzung dieser Stellungnahme

Zeitplan für die Umsetzung dieser Stellungnahme

Annahme der Stellungnahme der CMDh:	Sitzung der CMDh im Januar 2017
Übermittlung der Übersetzungen der Anhänge der Stellungnahme an die zuständigen nationalen Behörden:	11. März 2017
Umsetzung der Stellungnahme durch die Mitgliedstaaten (Einreichung der Änderung durch den Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen):	10. Mai 2017