

Παράρτημα Ι

**Επιστημονικά πορίσματα και λόγοι για την τροποποίηση των όρων
άδειας(-ών) κυκλοφορίας**

Επιστημονικά πορίσματα

Λαμβάνοντας υπόψη την έκθεση αξιολόγησης της Επιτροπής Φαρμακοεπαγρύπνησης-Αξιολόγησης Κινδύνου (PRAC) σχετικά με την (τις) Έκθεση(-σεις) Περιοδικής Παρακολούθησης της Ασφάλειας (ΕΠΠΑ) για τη νεφοπάμη, τα επιστημονικά πορίσματα είναι τα εξής:

Η Επιτροπή Φαρμακοεπαγρύπνησης-Αξιολόγησης Κινδύνου (PRAC) συμφώνησε όσον αφορά τη συμπερίληψη της «συγχυτικής κατάστασης» ως ανεπιθύμητης ενέργειας του φαρμάκου στις πληροφορίες του προϊόντος (παράγραφος 4.8) του παρεντερικού σκευάσματος νεφοπάμης, βάσει ενός γνωστού μηχανισμού δράσης και βάσει της λήψης ενός μεγάλου αριθμού σοβαρών αναφορών τόσο κατά την περίοδο υποβολής αναφορών, όσο και σωρευτικά. Σε 10 από αυτά τα περιστατικά, η νεφοπάμη αναφέρθηκε ως η μοναδική ύποπτη φαρμακευτική αγωγή. Μεταξύ αυτών, σε 4 περιστατικά αναφέρθηκε υποχώρηση των συμπτωμάτων μετά τη διακοπή της αγωγής (positive dechallenge), ενώ σε 1 περιστατικό αναφέρθηκε η επανεμφάνιση των συμπτωμάτων μετά την επανέναρξη της αγωγής (positive rechallenge). Δύο περιστατικά κατέληξαν σε θάνατο, ένα εκ των οποίων αποτέλεσε άμεση συνέπεια της προκαλούμενης από τη νεφοπάμη συγχυτικής κατάστασης. Επιπλέον, η σύγχυση αναφέρεται στην περίληψη των χαρακτηριστικών του προϊόντος του πόσιμου σκευάσματος νεφοπάμης.

Η PRAC, λαμβάνοντας υπόψη τα αναφερόμενα περιστατικά και τις γνωστές αντιχολινεργικές ιδιότητες της νεφοπάμης, κατέληξε επίσης στο συμπέρασμα ότι η προσθήκη προειδοποίησης όσον αφορά τη χρήση της νεφοπάμης σε ασθενείς με γλαύκωμα κλειστής γωνίας κρίνεται αναγκαία στην περίληψη των χαρακτηριστικών του προϊόντος (παράγραφος 4.4) του πόσιμου σκευάσματος νεφοπάμης.

Λαμβάνοντας υπόψη τον τεκμηριωμένο μηχανισμό δράσης, τις αναφορές περιστατικών που υποβλήθηκαν σε έλεγχο και τις γνωστές επιδράσεις από την υπερδοσολογία της νεφοπάμης που ενδέχεται να προκαλέσουν κώμα, κρίνεται αναγκαία η προσθήκη του όρου «κώμα» στην παράγραφο 4.9 της περίληψης των χαρακτηριστικών του προϊόντος τόσο για το πόσιμο σκεύασμα όσο και για το παρεντερικό σκεύασμα.

Λαμβάνοντας υπόψη τη σωρευτική ανάλυση των περιστατικών που ανέφεραν συμπτώματα στέρησης και κατάχρηση του φαρμάκου, η PRAC αναγνωρίζει ότι μπορεί να εξαχθούν περιορισμένα συμπεράσματα σχετικά με την εξάρτηση από το πόσιμο σκεύασμα νεφοπάμης και την κατάχρησή του. Ωστόσο, η κατάχρηση του φαρμάκου και η εξάρτηση από αυτό είναι γνωστές και έχουν αναγνωριστεί για το παρεντερικό σκεύασμα νεφοπάμης, ενώ έχουν επίσης αποτυπωθεί επαρκώς στις παραγράφους 4.8 και 4.4 της ΠΧΠ. Υπάρχει επίσης τεκμηριωμένος μηχανισμός που επισημαίνει το ενδεχόμενο κατάχρησης και εξάρτησης μέσω αναστολής της επαναπρόσληψης της ντοπαμίνης. Με βάση τα εν λόγω επιχειρήματα, η PRAC συμφώνησε ότι η ΠΧΠ για το πόσιμο σκεύασμα θα πρέπει να περιλαμβάνει μια προειδοποίηση στην παράγραφο 4.4 όσον αφορά την κατάχρηση του φαρμάκου και την εξάρτηση από αυτό.

Τέλος, η PRAC συμφώνησε ότι με βάση τα περιστατικά που αναφέρθηκαν όσον αφορά την ξαφνική πρόκληση κώματος με τις συνήθεις θεραπευτικές δόσεις της νεφοπάμης, κρίνεται αναγκαία η συμπερίληψη του όρου «κώμα» στην παράγραφο 4.8 της περίληψης των χαρακτηριστικών του προϊόντος.

Ως εκ τούτου, λαμβάνοντας υπόψη τα δεδομένα που παρουσιάστηκαν στην(στις) αναθεωρημένη(-ες) ΕΠΠΑ, η PRAC έκρινε αναγκαία την τροποποίηση των πληροφοριών προϊόντος των φαρμακευτικών προϊόντων που περιέχουν νεφοπάμη.

Η CMDh συμφωνεί με τα επιστημονικά πορίσματα της PRAC.

Λόγοι για την τροποποίηση των όρων άδειας(-ών) κυκλοφορίας

Με βάση τα επιστημονικά πορίσματα για τη νεφροπάμνη, η CMDh έκρινε ότι η σχέση οφέλους-κινδύνου του (των) φαρμακευτικού(-ών) προϊόντος(-ων) που περιέχει(-ουν) νεφροπάμνη παραμένει αμετάβλητη, υπό την επιφύλαξη των προτεινόμενων αλλαγών στις πληροφορίες του προϊόντος.

Η CMDh καταλήγει στο συμπέρασμα ότι η (οι) άδεια(-ες) κυκλοφορίας των προϊόντων που εμπίπτουν στο πλαίσιο εφαρμογής της παρούσας διαδικασίας αξιολόγησης ΕΠΠΑ πρέπει να τροποποιηθεί(-ούν). Στον βαθμό που υπάρχουν άλλα φαρμακευτικά προϊόντα που περιέχουν νεφροπάμνη και διαθέτουν ήδη άδεια κυκλοφορίας στην ΕΕ ή υπόκεινται σε μελλοντικές διαδικασίες έκδοσης άδειας κυκλοφορίας στην ΕΕ, η CMDh συνιστά οι εν λόγω άδειες κυκλοφορίας να τροποποιηθούν αναλόγως.

Παράρτημα ΙΙ

**Τροποποιήσεις στις πληροφορίες του (των) εθνικά εγκεκριμένου(-ων)
φαρμακευτικού(-ών) προϊόντος(-ων)**

Τροποποιήσεις που πρέπει να συμπεριληφθούν στις αντίστοιχες παραγράφους των πληροφοριών του προϊόντος (νέο κείμενο με υπογράμμιση και έντονη γραφή, διαγεγραμμένο κείμενο με διακριτή διαγραφή)

Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος

- Παράγραφος 4.8

Στην κατηγορία/οργανικό σύστημα «Ψυχιατρικές διαταραχές» πρέπει να προστεθεί η ακόλουθη ανεπιθύμητη ενέργεια με ένδειξη συχνότητας «Μη γνωστή»: **συγχυτική κατάσταση**

Στην κατηγορία/οργανικό σύστημα «Διαταραχές του νευρικού συστήματος» πρέπει να προστεθεί η ακόλουθη ανεπιθύμητη ενέργεια με ένδειξη συχνότητας «Μη γνωστή»: **κώμα**

- Παράγραφος 4.9

Συμπτώματα: αντιχολινεργικής προέλευσης: ταχυκαρδία, **κώμα**, σπασμοί και ψευδαισθήσεις.

Φύλλο Οδηγιών Χρήσης

- Παράγραφος 4 - Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες:

Συχνότητα «Μη γνωστή»: **κώμα, σύγχυση**

Παράρτημα III / IV

Χρονοδιάγραμμα εφαρμογής της παρούσας γνώμης

Χρονοδιάγραμμα εφαρμογής της παρούσας γνώμης

Έγκριση της γνώμης της CMDh:	Συνεδρίαση της CMDh τον Ιανουάριο του 2017
Διαβίβαση των μεταφράσεων των παραρτημάτων της γνώμης της CMDh στις Εθνικές Αρμόδιες Αρχές:	11 Μαρτίου 2017
Εφαρμογή της γνώμης από τα κράτη μέλη (υποβολή της τροποποίησης από τον Κάτοχο της Άδειας Κυκλοφορίας):	10 Μαΐου 2017