

Allegato I

**Conclusioni scientifiche e motivazioni per la variazione dei termini
dell'autorizzazione / delle autorizzazioni all'immissione in commercio**

Conclusioni scientifiche

Tenendo conto della valutazione del Comitato per la valutazione dei rischi in farmacovigilanza (*Pharmacovigilance and Risk Assessment Committee*, PRAC) del Rapporto periodico/dei Rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza (*Periodic Safety Update Report*, PSUR) per nefopam, le conclusioni scientifiche sono le seguenti:

Il Comitato per la valutazione dei rischi in farmacovigilanza (PRAC) ha concordato sull'inclusione della reazione avversa al farmaco "stato confusionale" nelle informazioni sul medicinale (paragrafo 4.8) di nefopam formulazione parenterale sulla base di un noto meccanismo d'azione e di un elevato numero di segnalazioni gravi ricevute sia nel periodo di riferimento sia in modo cumulativo. In 10 di questi casi, nefopam è stato segnalato come l'unico medicinale sospetto; in 4 di essi è stato registrato un dechallenge positivo e in 1 caso un rechallenge positivo. Due casi hanno riportato un esito mortale, di cui uno era una diretta conseguenza dello stato confusionale indotto da nefopam. Inoltre, la confusione è elencata nel riassunto delle caratteristiche del prodotto per nefopam formulazione orale.

Il PRAC è inoltre giunto alla conclusione che, alla luce dei casi segnalati e delle note proprietà anticolinergiche di nefopam, sia giustificata l'aggiunta di un'avvertenza sull'uso di nefopam in pazienti con glaucoma ad angolo chiuso nel riassunto delle caratteristiche del prodotto (paragrafo 4.4) di nefopam formulazione orale.

Considerati il plausibile meccanismo d'azione, le relazioni dei casi esaminati e gli effetti noti del sovradosaggio di nefopam che può favorire l'insorgenza di coma, è giustificata l'aggiunta del coma al paragrafo 4.9 del riassunto delle caratteristiche del prodotto sia per la formulazione orale sia per quella parenterale.

Considerata l'analisi cumulativa presentata di casi che segnalavano sintomi da sospensione e abuso farmacologico, il PRAC riconosce che possono essere tratte conclusioni limitate sulla dipendenza e l'abuso di nefopam formulazione orale. Tuttavia, per quanto riguarda nefopam formulazione parenterale sono stati accertati e individuati abuso farmacologico e dipendenza, che sono adeguatamente trattati nel riassunto delle caratteristiche del prodotto ai paragrafi 4.8 e 4.4. Esiste inoltre un meccanismo plausibile che suggerisce un potenziale di abuso e dipendenza tramite l'inibizione della ricaptazione della dopamina. Sulla base di queste argomentazioni il PRAC ha convenuto che il riassunto delle caratteristiche del prodotto per la formulazione orale debba includere un'avvertenza nel paragrafo 4.4 per quanto riguarda l'abuso farmacologico e la dipendenza.

Infine, il PRAC ha convenuto che, sulla base dei casi riportati sull'insorgenza improvvisa di coma con usuali dosi terapeutiche di nefopam, sia giustificato l'inserimento del termine "coma" nel paragrafo 4.8 del riassunto delle caratteristiche del prodotto.

Pertanto, alla luce dei dati presentati nello/negli PSUR riesaminato/i, il PRAC ha ritenuto giustificate le modifiche alle informazioni sul prodotto (RCP, etichettatura e foglio illustrativo) dei medicinali contenenti nefopam.

Il Comitato per le procedure di mutuo riconoscimento e decentrate (*Co-ordination group for Mutual recognition and Decentralised procedures - human*, CMDh) concorda con le conclusioni scientifiche del PRAC.

Motivazioni per la variazione dei termini dell'autorizzazione/delle autorizzazioni all'immissione in commercio

Sulla base delle conclusioni scientifiche su nefopam il CMDh ritiene che il rapporto beneficio/rischio del medicinale contenente/dei medicinali contenenti nefopam sia invariato fatte salve le modifiche proposte alle informazioni sul medicinale.

Il CMDh raccomanda la variazione dei termini dell'autorizzazione/delle autorizzazioni all'immissione in commercio dei medicinali oggetto della valutazione di questo singolo PSUR. Di conseguenza, il CMDh raccomanda la variazione dei termini delle autorizzazioni all'immissione in commercio relative ad altri medicinali contenenti nefopam, attualmente autorizzati o che saranno autorizzati nella UE.

Allegato II

**Modifiche alle informazioni sul medicinale del medicinale
autorizzato/dei medicinali autorizzati a livello nazionale**

Modifiche da inserire nei paragrafi pertinenti delle informazioni sul medicinale (testo nuovo sottolineato e in grassetto, testo eliminato ~~barrato~~)

Riassunto delle caratteristiche del prodotto

- Paragrafo 4.8

La seguente reazione avversa deve essere aggiunta nell'ambito della classificazione per sistemi e organi (SOC) Disturbi psichiatrici, con frequenza non nota: **stato confusionale**

La seguente reazione avversa deve essere aggiunta nell'ambito della classificazione per sistemi e organi (SOC) Patologie del sistema nervoso, con frequenza non nota: **coma**

- Paragrafo 4.9

Sintomi: sono di origine anticolinergica: tachicardia, **coma**, convulsioni e allucinazioni.

Foglio illustrativo

- Paragrafo 4 - Possibili effetti indesiderati:

Frequenza non nota: **coma, confusione**

Allegato III / IV

Tempistica per l'attuazione del presente parere

Tempistica per l'attuazione del presente parere

Adozione del parere del CMDh:	riunione del CMDh di gennaio 2017
Trasmissione delle traduzioni degli allegati del parere alle autorità nazionali competenti:	11 marzo 2017
Attuazione del parere da parte degli Stati membri (presentazione della variazione da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio):	10 maggio 2017