

Bijlage I

Wetenschappelijke conclusies en redenen voor de wijziging van de voorwaarden van de vergunning(en) voor het in de handel brengen

Wetenschappelijke conclusies

Rekening houdend met het beoordelingsrapport van het Risicobeoordelingscomité voor geneesmiddelenbewaking (PRAC) over de periodieke veiligheidsupdate(s) (PSUR('s)) voor nefopam, heeft de CMD(h) de volgende wetenschappelijke conclusies getrokken:

Het Risicobeoordelingscomité voor geneesmiddelenbewaking (PRAC) heeft ingestemd met het opnemen van de bijwerking 'verwarde toestand' in de productinformatie (rubriek 4.8) van de parenterale formulering van nefopam, op basis van een bekend werkingsmechanisme en een groot aantal ernstige meldingen die zowel in de meldingsperiode als cumulatief werden ontvangen. In 10 van deze gevallen werd gemeld dat nefopam de enige verdachte medicatie was, waarbij er in 4 gevallen een positieve 'dechallenge' en in 1 geval een positieve 'rechallenge' werd gemeld. In twee gevallen werd melding gemaakt van een fatale afloop, waarvan er één het directe gevolg was van een door nefopam geïnduceerde verwarde toestand. Daarnaast wordt verwardheid gemeld in de samenvatting van de productkenmerken voor de orale formulering van nefopam.

Het PRAC concludeerde ook dat met het oog op de gemelde gevallen en de bekende anticholinerge eigenschappen van nefopam de toevoeging van een waarschuwing m.b.t. het gebruik van nefopam bij patiënten met kamerhoekafsluitingsglaucoom in de samenvatting van de productkenmerken (rubriek 4.4) van de orale formulering van nefopam gerechtvaardigd is.

Gezien het plausibele werkingsmechanisme, de beoordeelde case-reports en de bekende effecten van overdosering van nefopam wat het intreden van coma kan bevorderen, is het toevoegen van coma in rubriek 4.9 van de samenvatting van de productkenmerken voor zowel de orale als de parenterale formulering gerechtvaardigd.

Gezien de gepresenteerde cumulatieve analyse van gevallen waarbij melding werd gemaakt van onthoudingsverschijnselen en misbruik van het geneesmiddel, erkend het PRAC dat slechts beperkte conclusies over misbruik van en verslaving aan de orale formulering van nefopam kunnen worden getrokken. Misbruik van en verslaving aan het geneesmiddel zijn voor de parenterale formulering van nefopam echter bekend en vastgesteld, en worden adequaat weergegeven in de SPC onder rubriek 4.8 en 4.4. Er is ook een plausibel mechanisme dat wijst op een potentieel voor misbruik en verslaving door remming van de heropname van dopamine. Op basis van deze argumenten stemde het PRAC ermee in dat in de SPC voor de orale formulering in rubriek 4.4 een waarschuwing dient te worden opgenomen met betrekking tot misbruik van en verslaving aan het geneesmiddel.

Tot slot stemde het PRAC ermee in dat op basis van de gemelde gevallen m.b.t. het plotseling intreden van coma bij gebruikelijke therapeutische doses nefopam het opnemen van de term 'coma' in rubriek 4.8 van de samenvatting van de productkenmerken is gerechtvaardigd.

Derhalve was het PRAC, gezien de beschikbare gegevens in de beoordeelde PSUR(s), van mening dat veranderingen in de productinformatie van geneesmiddelen die nefopam bevatten, gerechtvaardigd waren.

De CMD(h) stemt in met de door het PRAC getrokken wetenschappelijke conclusies.

Redenen voor de wijziging van de voorwaarden verbonden aan de vergunning(en) voor het in de handel brengen

Op basis van de wetenschappelijke conclusies voor nefopam is de CMD(h) van mening dat de baten-risicoverhouding van het (de) geneesmiddel(en) dat (die) nefopam bevat(ten) ongewijzigd blijft op voorwaarde dat de voorgestelde wijzigingen in de productinformatie worden aangebracht.

De CMD(h) is van mening dat de vergunning(en) voor het in de handel brengen van producten die binnen het toepassingsgebied van deze enkelvoudige PSUR-beoordeling vallen, dient (dienen) te worden gewijzigd. Voor zover andere geneesmiddelen die nefopam bevatten op dit moment in de EU zijn goedgekeurd of aan toekomstige goedkeuringsprocedures in de EU onderhevig zijn, adviseert de CMD(h) de betreffende vergunningen voor het in de handel brengen dienovereenkomstig te wijzigen.

Bijlage II

Wijzigingen in de productinformatie van het (de) nationaal geregistreerde geneesmiddel(en)

Wijzigingen die opgenomen dienen te worden in de relevante rubrieken van de productinformatie (nieuwe tekst **onderstreept en vetgedrukt**, verwijderde tekst ~~doorgehaald~~)>

Samenvatting van de productkenmerken

- Rubriek 4.8

De volgende bijwerking dient te worden toegevoegd onder de systeem/orgaanklasse 'Psychische stoornissen' met de frequentie niet bekend: **verwarde toestand**

De volgende bijwerking dient te worden toegevoegd onder de systeem/orgaanklasse 'Zenuwstelselaandoeningen' met de frequentie niet bekend: **coma**

- Rubriek 4.9

Symptomen: deze zijn van anticholinerge oorsprong: tachycardie, **coma**, convulsies en hallucinaties.

Bijsluiter

- Rubriek 4 – Mogelijke bijwerkingen:

Frequentie niet bekend: **coma, verwardheid**

Bijlage III / IV

Tijdschema voor de tenuitvoerlegging van deze aanbeveling

Tijdschema voor de tenuitvoerlegging van deze aanbeveling

Vaststelling van de CMD(h)-aanbeveling:	Januari 2017, bijeenkomst van de CMD(h)
Overdracht van de vertalingen van de bijlagen bij de aanbeveling aan de nationale bevoegde instanties:	11 maart 2017
Tenuitvoerlegging van de aanbeveling door de lidstaten (indiening van de wijziging door de houder van de vergunning voor het in de handel brengen):	10 mei 2017