

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Nuovopan 20 mg/2 ml oplossing voor injectie/infusie

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke ml oplossing voor injectie/infusie bevat 10 mg nefopamhydrochloride.

Elke 2 ml ampul bevat 20 mg nefopamhydrochloride.

Hulpstof met bekend effect: natrium.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Oplossing voor injectie/infusie.

Heldere, kleurloze tot gelige oplossing vrij van zichtbare deeltjes, met een pH van 4,9-5,9 en een osmolariteit van ongeveer 255-285 mOsm/kg.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Volwassenen

Behandeling van acute matig-erger pijn, vooral postoperatieve pijn in een multimodale pijn behandelingssessie.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

Zoals met alle analgetica, de dosering moet worden aangepast aan de intensiteit van de pijn en de klinische response van de patiënt.

Volwassenen

IM route: nefopam moet worden toegediend via diepe i.m. De gebruikelijk aanbevolen dosis is 20 mg per injectie en kan, indien nodig, elke 6 uur herhaald worden zonder de totale dosering van 120 mg/24 uur te overschrijden.

Diepe IM injecties kunnen pijnlijk zijn. IV toediening moet worden overwogen, als meerdere IM injecties nodig zijn.

IV route: nefopam moet langzaam als een i.v. infuus worden toegediend gedurende 15 minuten, met de patiënt in rugligging, om bijwerkingen (misselijkheid, duizeligheid, zweten) te voorkomen. De gebruikelijke aanbevolen enkele dosis is 20 mg per injectie, indien noodzakelijk elke 4 uur herhaald, zonder de totale dosering van 120 mg/24 uur te overschrijden.

Pediatrische patiënten

De veiligheid en werkzaamheid van nefopam bij kinderen en jongvolwassenen onder de 18 jaar zijn nog niet vastgesteld.

Ouderen

Het gebruik van dit middel bij ouderen wordt niet aanbevolen ten gevolge van het anticholinergisch effect van nefopam.

Nierinsufficiëntie

De dagelijkse dosering moet tot 50% worden gereduceerd voor patiënten met nierziekte in het eindstadium (ESRD).

Leverinsufficiëntie

Leverinsufficiëntie kan het metabolisme van nefopam verstoren. Voorzichtigheid wordt geadviseerd bij patiënten met leverinsufficiëntie.

Wijze van toediening

Nefopam kan worden toegediend in de gebruikelijke oplossingen voor infusie (0,9% natriumchloride en 5% glucose). Voorafgaand aan de intraveneuze infusie moet de oplossing worden verdund. Het wordt aanbevolen om menging van nefopam en andere oplossingen voor injectie in dezelfde spuit te voorkomen.

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.

Stuipen of een geschiedenis van convulsies.

Risico op urineretentie verbonden met urethra-prostaataandoeningen.

Risico op geslotenkamerhoekglaucoom.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Er is een risico op afhankelijkheid van nefopam.

Nefopam is niet geïndiceerd voor de behandeling van chronische pijnlijke condities.

Bijzondere zorg zou moeten worden genomen in het geval van:

- Leverinsufficiëntie (zie rubriek 4.2)
- Nierinsufficiëntie (zie rubriek 4.2), door het risico op accumulatie en daardoor een verhoogd risico op bijwerkingen
- Bij alle patiënten met cardiovasculaire ziekte als gevolg van tachycardie door nefopam (zie rubrieken 4.5 en 4.8)
- Door deze anticholinergische effecten wordt behandeling met nefopam niet aanbevolen bij ouderen (zie rubriek 4.2).

Bloedafwijkingen, zoals ecchymose, purpura en andere hemorragische gebeurtenissen, zoals gastro-intestinale of gynaecologische bloedingen, zijn zelden gerapporteerd met het gebruik van antidepressiva met serotonergische effecten. Voorzichtigheid wordt geadviseerd bij patiënten die antico-agulantia en/of medicijnen gebruiken met een bekend effect op de functie van bloedplaatjes (zie rubriek 4.5) en bij patiënten met bekende bloedingsneigingen/stoornissen.

Dit product bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per tablet, dat wil zeggen dat het in wezen 'natriumvrij' is.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Men moet er rekening mee houden dat veel geneesmiddelen of substanties hun onderdrukkende effecten op het centraal zenuwstelsel opstapelen en bijdragen aan de vermindering van de waakzaamheid. Er zijn morfine derivaten (analgetica, hoestonderdrukkers en substitutietherapieën), neuroleptica, barbituraten, benzodiazepines, anxiolytica anders dan benzodiazepines (bijvoorbeeld meprobamate), hypnotica, sedatieve antidepressiva (amitriptyline, doxepine, mianserine, mitrazapine, trimipramine), sedatieve H1 antihistaminica, centraal werkzame antihypertensiva, baclofen en thalidomide.

Combinaties niet aangeraden.

- Alcoholgebruik

Alcohol versterkt het kalmerende effect van deze substanties.

Verlaagde alertheid kan het rijden en gebruik van machines gevaarlijk maken.
 Voorkom het gebruik van alcoholhoudende dranken en medische producten die alcohol bevatten.

Vorzorgsmaatregelen die overwogen moeten worden in de volgende combinaties

- Overige sedatieve medicijnen, door het risico op verhoogde centrale depressie.

Morfinederivaten (analgetica, hoestonderdrukkers en substitutietherapie), neuroleptica, barbituraten, benzodiazepines, anxiolytica anders dan benzodiazepines (bijvoorbeeld meprobamate), hypnotica, sedatieve antidepressiva (amitriptyline, doxepine, mianserine, mitrazapine), antihistaminica, sedativa, centraal werkzame antihypertensiva, baclofen en thalidomide.

Voorzichtigheid is geadviseerd bij gelijktijdig gebruik van andere anticholinergische substanties.

Voorzichtigheid is geadviseerd bij patiënten die antico-agulantia en/of medicijnen met een bekend effect op de functie van bloedplaatjes gebruiken [bijvoorbeeld atypische antipsychotica en fenothiazines, de meeste tricyclische antidepressiva, niet-steroidale anti-inflammatoire geneesmiddelen (NSAIDs), acetylsalicylzuur (ASA)] (zie rubriek 4.4.).

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Er zijn geen data over het gebruik van nefopamhydrochloride door zwangere vrouwen.

Dierstudies zijn onvoldoende om een mogelijke conclusie over de reproductieve toxiciteit te kunnen trekken.

Nuovopan zou daarom niet tijdens de zwangerschap gebruikt moeten worden.

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Als gevolg van het mogelijk risico op verlaagde alertheid kan het rijden en gebruik van machines gevaarlijk zijn.

4.8 Bijwerkingen

De volgende definities zijn gebruikt voor de classificatie van de frequentie van de bijwerkingen: zeer vaak $\geq 1/10$, vaak $\geq 1/100$ tot $< 1/10$, soms $\geq 1/1.000$ tot $< 1/100$, zelden $\geq 1/10.000$ tot $< 1/1.000$, zeer zelden $< 1/10.000$, niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

<i>Systeem Orgaanklasse</i>	<i>Zeer vaak</i>	<i>Vaak</i>	<i>Zelden</i>	<i>Niet bekend</i>
<i>Psychische stoornissen</i>			prikkelbaarheid*, geïrriteerdheid*, hallucinaties, misbruik, geneesmiddelafhankelijkheid	verwarde staat
<i>Zenuwstelsel- aandoeningen</i>	slaperigheid	duizeligheid*	convulsies*	coma
<i>Hartaandoeningen</i>		tachycardie*, palpitaties*		
<i>Maagdarmsstelsel- aandoeningen</i>	Misselijkheid met of zonder braken	droge mond*		
<i>Nier- en urineweg- aandoeningen</i>		urineretentie		
<i>Algemene aandoeningen en toedieningsplaats- stoornissen</i>	hyperhidrose*		malaise	Pijn op de plaats van injectie
<i>Immuunsysteem- aandoeningen</i>			Overgevoelighedsreactie (urticaria, angio-oedeem, anafylactische shock)	

*Hoewel nooit gerapporteerd, kunnen waarschijnlijk andere atropine effecten dan beschreven worden waargenomen.

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het Lareb, website www.lareb.nl.

4.9 Overdosering

Symptomen

Dit zijn manifestaties van het anticholinergische type: tachycardie, verwarde staat, coma, convulsies en hallucinaties (zie rubriek 4.4).

Behandeling

Symptomatische behandeling met monitoring van hart en ademhaling, in een ziekenhuisomgeving.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: Analgetica, andere analgetica en antipyretica. ATC-code: N02BG06.

Nefopam, een centraal niet-morfine, niet-opioïde analgeticum, heeft een chemische structuur die niet gerelateerd is aan dat van de momenteel bekende analgetica.

In-vitro, op rat synaptosomen, wordt remming van de heropname van catecholaminen en serotonine opgeroepen.

In-vivo, bij dieren, liet nefopam anti-nociceptieve eigenschappen zien. Antihyperalgetische activiteit is ook aangetoond door een mechanisme dat niet helemaal begrepen wordt.

Nefopam laat een effect zien op postoperatieve rillingen in klinische studies.

Nefopam heeft geen anti-inflammatoire of antipyretische activiteit. Tegenovergesteld van opioïden, nefopam kan geen respiratoire depressie veroorzaken en vertraagd de intestinale transitie niet.

Nefopam heeft anticholinergische activiteit welke een verhoogde hartslag en bloeddruk, urineretentie, mydriase en glaucoom, droge mond en verwarring kan veroorzaken.

Hemodynamisch gezien werd een matige en voorbijgaande toename van hartslag en bloeddruk waargenomen.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie

Na i.m. toediening van een 20 mg dosis is het plasmapiekniveau (T_{max}) tussen de 0,5 en 1 uur en de maximale concentraties (C_{max}) zijn gemiddeld 25 ng/ml. De gemiddelde plasma halfwaardetijd is 5 uur. Als dezelfde dosering intraveneus wordt toegediend, is de gemiddelde plasma halfwaardetijd 4 uur.

Distributie

Plasmaproteïnebinding is 71-76 %.

Biotransformatie

Nefopam ondergaat een extensieve hepatische biotransformatie naar desmethylnefopam (die biologisch actief lijkt) en N-oxide-nefopam via hydroxylatie, glucuronidatie, en N-oxidatie. Biotransformatie is belangrijk en 3 belangrijke metabolieten zijn geïdentificeerd: demethyl-nefopam, N-oxide-nefopam en N-glucuronide-nefopam. The eerste twee metabolieten, ongeconjugerd, lieten geen analgetische activiteit bij dieren zien.

Eliminatie

Eliminatie is hoofdzakelijk via de urine: 87% van de toegediende dosis is gevonden in de urine. Minder dan 5% van de dosis wordt onveranderd uitgescheiden; de metabolieten geïdentificeerd in de urine vertegenwoordigen 6%, 3% en 36%, respectievelijk, van de dosis toegediend via de i.v. route.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

De acute toxiciteit van nefopamhydrochloride laat een goede veiligheidsmarge zien met een hoge therapeutische index gedefinieerd als de LD50/dosis ratio bij mensen: gerapporteerde onderzoeken laten een ratio van 9 op 22 voor intraveneuze toediening zien. Tolerantie-onderzoeken bij honden en bavianen laten een minimale dodelijk dosis zien van meer dan 25 mg/kg, wat meer dan 12 keer de maximale dosering bij mensen is.

Bij doseringen groter dan 2,5 keer de theoretische therapeutische dosering was de enige bijwerking van intraveneuze toediening van nefopam bij honden een milde lokale irritatie op de plaats van de injectie zonder histomorfologische veranderingen. Ook was het enige effect waargenomen na doseringen tot 3 mg/kg bij honden en 2,25 mg/kg bij ratten milde spierirritatie zonder weefselwijzigingen.

Er zijn beperkte data van langdurige toxiciteit (6 en 12 maanden) bij ratten en honden. Het komt voor bij extreem hoge doses, veel hoger dan de doseringen die worden gebruikt bij de behandeling van mensen.

Alleen bij een hond was een effect waargenomen op het centrale zenuwstelsel, gekarakteriseerd door opwinding en convulsies na toediening van 40 of 80 mg/kg/dag nefopam.

De resultaten van de *in-vitro* en *in-vivo* genotoxiciteitstesten lieten geen mutagene of genotoxische effecten zien. Geen reproductieve of ontwikkelingsabnormaliteiten zijn gerapporteerd wanneer nefopamhydrochloride was toegediend aan ratten, muizen of konijnen.

Geen tekenen van afhankelijkheid zijn waargenomen na intraveneuze toediening van nefopamhydrochloride (therapeutische dosering) bij een dosering van 1 mg/kg gedurende 90 dagen bij apen.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Natriumdiwaterstoffosfaat di-hydraat
Di-natriumfosfaat dodecahydraat
Fosforzuur, geconcentreerd (voor pH-aanpassing)
Natriumhydroxide (voor pH-aanpassing)
Water voor injecties

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet bekend.

6.3 Houdbaarheid

Houdbaarheid voorafgaande aan de eerste opening: 2 jaar

Houdbaarheid na de eerste opening: Na de eerste opening moet het geneesmiddel direct worden gebruikt.

Bewaarconditie na verdunning:

Chemische en fysische stabiliteit tijdens gebruik zijn aangetoond voor 24 uur bij 2-8°C en 25°C.

Vanuit een microbiologisch oogpunt, zouden de verdunningen direct moeten worden gebruikt. Als het niet direct wordt gebruikt, zijn de bewaartijden tijdens gebruik en de omstandigheden voorafgaand aan het gebruik de verantwoordelijkheid van de gebruiker en zouden normaliter niet langer dan 24 uur bij 2-8°C mogen zijn, tenzij de verdunning plaatsvond onder gecontroleerde en gevalideerde aseptische omstandigheden.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities wat betreft de temperatuur.

Bewaar de ampullen in de buitenverpakking ter bescherming tegen licht.

Voor de bewaarcondities van het geneesmiddel na verdunning, zie rubriek 6.3.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Type I (Ph.Eur.) helder glazen ampul van 2 ml vulvolume, in een kartonnen doos met een bijsluiter. Verpakkingsgroottes van 5 en 10 ampullen zijn beschikbaar. Het is mogelijk dat niet alle genoemde verpakkingsgrootten in de handel worden gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Het product is alleen voor eenmalig gebruik.

Het product moet voor toediening visueel worden geïnspecteerd op deeltjes en verkleuring. Het geneesmiddel mag niet worden gebruikt als er zichtbare aanwijzingen zijn van bederf (bijvoorbeeld deeltjes of verkleuring).

Na het openen van de ampul moet het product direct worden gebruikt. Enig achtergebleven inhoud moet na gebruik worden weggegooid.

Het wordt aanbevolen om het geneesmiddel niet te mengen in dezelfde spuit als andere injecteerbare oplossingen.

Het is aangetoond dat Nefopamhydrochloride verenigbaar is met de volgende verdunningsoplossingen: 9 ml/ml (0,9%) natriumchloride-oplossing voor infusie en 50 mg/ml (5%) glucose-oplossing voor infusie.

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient in overeenstemming met lokale voorschriften te worden vernietigd.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Prolepha Research B.V.
Molenzicht 7
4881 BW Zundert
Nederland

8. NUMMER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

RVG 129615

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 17 februari 2023

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST