

ANEKS I

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Nefopam Holsten, 30 mg, tabletki powlekane

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletki powlekana zawiera 30 mg nefopamu chlorowodorku.
Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki powlekane
Białe, okrągłe, obustronnie wypukłe tabletki powlekane o średnicy 7,1 mm.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Produkt leczniczy Nefopam Holsten jest wskazany do stosowania u dorosłych w łagodzeniu umiarkowanych i silnych bólów, takich jak: bóle mięśni, bóle pooperacyjne, ortopedyczne, nowotworowe i zębowe. Leczenie jest objawowe.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Dorośli

Początkowa dawka to 2 tabletki (60 mg), a następnie 1 tabletki (30 mg) trzy razy na dobę. W zależności od nasilenia bólu dawka może wynosić 2 tabletki trzy razy na dobę. Maksymalna dobowy dawka nefopamu wynosi 270 mg (3 tabletki 3 razy na dobę).

Osoby w podeszłym wieku

Zaleca się dostosowanie dawkowania u pacjentów w podeszłym wieku ze względu na wolniejszy metabolizm. Zaleca się, aby dawka początkowa nie przekraczała 1 tabletki (30 mg) trzy razy na dobę, ponieważ u osób w podeszłym wieku częściej występują działania niepożądane ze strony ośrodkowego układu nerwowego.

Dzieci i młodzież

Nefopam nie jest zalecany do stosowania u dzieci.

Sposób podawania

Podanie doustne

4.3 Przeciwwskazania

Nefopam jest przeciwwskazany u pacjentów z nadwrażliwością na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

Jest również przeciwwskazany u pacjentów z drgawkami w wywiadzie i nie należy go podawać pacjentom przyjmującym inhibitory monoaminoooksydazy (MAO) lub w ciągu 14 dni od ich przyjęcia (patrz punkt 4.5). Nefopam jest przeciwwskazany u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby lub nerek.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Ze względu na umiarkowaną ośrodkową aktywność adrenergiczną i przeciwocholinergiczną, nefopam należy

stosować ostrożnie u pacjentów z objawami łęku, jaskrą, przerostem gruczołu krokowego lub zatrzymaniem moczu. W razie potrzeby leczenie należy przerwać.

Ze względu na efekt tachykardii produktu leczniczego, szczególną ostrożność należy zachować u wszystkich pacjentów z wcześniej występującymi zaburzeniami sercowo-naczyniowymi (objawowa tachykardia, zawał mięśnia sercowego, niewydolność serca). Przed rozpoczęciem leczenia nefopamem u każdego pacjenta z zaburzeniami serca konieczna jest konsultacja z kardiologiem oraz ocena korzyści i ryzyka leczenia nefopamem.

Niewydolność wątroby i nerek może wpływać na metabolizm i wydalanie nefopamu (patrz punkty 4.2 i 4.3).

U pacjentów w podeszłym wieku może być konieczne dostosowanie dawki ze względu na wolniejszy metabolizm. Zaleca się, aby dawka początkowa nie przekraczała 1 tabletki (30 mg) trzy razy na dobę, ponieważ u osób w podeszłym wieku częściej występują działania niepożądane ze strony ośrodkowego układu nerwowego: odnotowano kilka przypadków omamów i splątania w tej grupie pacjentów (patrz punkty 4.2 i 4.8).

Zgłaszano przypadki uzależnienia i nadużywania podczas stosowania nefopamu.

Dzieci i młodzież

Nefopam nie jest zalecany do stosowania u dzieci.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Działania niepożądane nefopamu mogą mieć działanie addytywne z działaniami niepożądanymi innych substancji antycholinergicznymi lub sympatykomimetycznymi.

Inhibitory monoaminooksydazy (MAO)

Nefopam hamuje neuronalny wychwyt noradrenaliny i serotoniny, a z ograniczonych doświadczeń z toksycznością nefopamu wynika stymulacja ośrodkowego układu nerwowego, charakteryzująca się drgawkami, halucynacjami i pobudzeniem. Inhibitory monoaminooksydazy (MAO) również zwiększają stężenie epinefryny, norepinefryny i serotoniny, zmagazynowane w całym układzie nerwowym. Ze względu na możliwość nadmiernej stymulacji ośrodkowego układu nerwowego jednoczesne stosowanie nefopamu i inhibitorów MAO jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3).

Trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne

Nefopam hamuje wychwyt neuronalny noradrenaliny i serotoniny oraz zwiększa ryzyko wystąpienia drgawek, zwłaszcza u pacjentów z drgawkami w wywiadzie. Trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne również obniżają próg drgawkowy. Dlatego należy zachować ostrożność u pacjentów leczonych jednocześnie trójpierścieniowymi lekami przeciwdepresyjnymi.

Należy wziąć pod uwagę, że wiele produktów leczniczych lub substancji może dodatkowo działać depresyjnie na ośrodkowy układ nerwowy i przyczyniać się do obniżenia czujności. Są to pochodne morfiny (leki przeciwbólowe, przeciwkaszlowe i stosowane w leczeniu substytucyjnym), neuroleptyki, barbiturany, benzodiazepiny, anksjolityki inne niż benzodiazepiny (np. meprobramat), leki nasenne, uspokajające przeciwdepresyjne (amitryptylina, doksepina, mianseryna, mirtazapina, trimipramina), uspokajające leki przeciwhistaminowe H₁, ośrodkowo działające leki przeciwnadciśnieniowe i baklofen.

Nefopam może wpływać na wyniki niektórych badań przesiewowych w kierunku benzodiazepin i opioidów. Testy na benzodiazepiny i opioidy mogą dawać fałszywie dodatnie wyniki u pacjentów przyjmujących nefopam.

Nasilenie i częstość występowania działań niepożądanych zwiększają się, gdy nefopam podawany jest jednocześnie z kodeiną, pentazocyną lub dekstropropoksyfenem.

Nefopam jest intensywnie metabolizowany. Ponieważ enzym odpowiedzialny za biotransformację nefopamu nie jest znany, nie można wykluczyć potencjalnych interakcji z inhibitorami/induktorami CYP. Dlatego

należy zachować ostrożność, kiedy nefopam jest podawany jednocześnie z inhibitorem/induktorem CYP. Znana hepatotoksyczność paracetamolu, obserwowana u psów otrzymujących bardzo duże dawki paracetamolu, była zwiększona po podaniu bardzo dużych dawek nefopamu. Badania wykazały, że jednoczesne stosowanie doustnych dawek wynoszących 236 mg/mg dobę paracetamolu i 24 mg/kg/dobę nefopamu powodowało nasilenie hepatotoksyczności paracetamolu. Dawki te są około sześć do ośmiu razy większe niż średnia dawka dla człowieka. Mniejsze dawki, odpowiadające trzykrotnym lub czterokrotnym dawkom dla człowieka, nie powodowały nasilenia hepatotoksyczności.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Nie są dostępne dane kliniczne dotyczące ekspozycji na nefopam podczas ciąży. Badania na zwierzętach nie wykazały bezpośredniego ani pośredniego szkodliwego wpływu na ciążę, rozwój zarodka/płodu, poród lub rozwój pourodzeniowy (patrz punkt 5.3). Nie należy stosować leku Nefopam w okresie ciąży, chyba że zastosowanie bezpieczniejszych leków przeciwbólowych nie jest możliwe.

Karmienie piersią

Nefopam przenika do kobiecego mleka. Maksymalna ilość otrzymywana przez niemowlę karmione piersią wynosi 0,05 mg/kg/dobę. Nie należy stosować leku Nefopam w okresie karmienia piersią.

Płodność

Brak dostępnych danych dotyczących wpływu nefopamu na płodność.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Pacjenci, u których występują działania niepożądane nefopamu na ośrodkowy układ nerwowy, nie powinni prowadzić pojazdów ani obsługiwać maszyn.

4.8 Działania niepożądane

Wszystkie działania niepożądane są wymienione według klasyfikacji układów i narządów oraz częstości: bardzo często ($>1/10$), często ($\geq 1/100$ do $<1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $<1/100$), rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $<1/1\ 000$), bardzo rzadko ($<1/10\ 000$) i częstość nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Klasyfikacja układów i narządów	Bardzo często	Często	Rzadko	Częstość nieznana
Zaburzenia psychiczne			Pobudliwość*, drażliwość*, halucynacja, nadużywanie, uzależnienie	Stan splątania
Zaburzenia układu nerwowego	Senność	Zawroty głowy tzw. układowe* Zawroty głowy*, parestezja, drżenie	Drgawki*, splątanie, splątanie pooperacyjne, bezsenność, bóle głowy	Śpiączka
Zaburzenia serca		Częstoskurcz*, palpitacja*, niedociśnienie	Omdlenie	
Zaburzenia żołądka i jelit	Nudności z wymiotami lub bez	Suchość w ustach*, ból brzucha, biegunka		

Zaburzenia nerek i dróg moczowych		Zatrzymanie moczu	Zaburzenia czynności nerek, różowy kolor moczu (nieškodliwy)	
Zaburzenia oka			Zaburzenia widzenia	
Zaburzenia układu immunologicznego, skóry i tkanki podskórnej	Pocenie się*	Reakcja alergiczna	Pooperacyjna reakcja nadwrażliwości (obrzęk Quinckego, wstrząs anafilaktyczny) świąd, rumień, pokrzywka złe samopoczucie	

* Choć nigdy nie były zgłaszane, można spodziewać się wystąpienia działań niepożądanych innych niż te opisane, obserwowanych po podaniu atropiny.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych: Al. Jerozolimskie 181C, 02-222 Warszawa, tel.: + 48 22 49-21-301, fax: +48 22 49-21-309, strona internetowa: <https://smz.ezdrowie.gov.pl>. Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

4.9 Przedawkowanie

Objawy: działanie antycholinergiczne, takie jak tachykardia, śpiączka, drgawki i omamy.

Dorośli:

Pierwsze objawy toksyczności, czyli tachykardia, pojawiają się po przyjęciu 30 tabletek nefopamu (15 mg/kg masy ciała). Po przyjęciu tej dawki wymagana jest hospitalizacja.

Leczenie

Należy zastosować ogólne leczenie wspomagające. Jeśli od przyjęcia leku upłynęła mniej niż godzina, produkt leczniczy można usunąć przez płukanie żołądka lub wywołanie wymiotów syropem Ipecacuanha. Doustne podanie węgla aktywowanego może pomóc w zapobieganiu wchłaniania. Należy opanować drgawki i omamy (np. diazepamem podanym dożylnie lub doodbytniczo). W kontrolowaniu powikłań sercowo-naczyniowych mogą być przydatne leki blokujące receptory beta-adrenergiczne.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciwbólowe: inne leki przeciwbólowe i przeciwgorączkowe
Kod ATC: N02BG06.

Z chemicznego punktu widzenia nefopam jest pochodną difenhydraminy: nefopam jest syntetyzowany przez

cyklizację orfenadryny. Dlatego, podobnie jak jego dwa prekursory, nefopam wykazuje właściwości antycholinergiczne.

Mechanizm działania

Mechanizm działania nefopamu nie został w pełni wyjaśniony. Badane właściwości farmakologiczne nie pozwalają na precyzyjne opisanie jego działania.

Działanie farmakodynamiczne

Nefopam jest środkiem przeciwbólowym. Stymuluje zstępujące szlaki serotoninergetyczne, modulując ból. Hamuje reabsorpcję mediatorów synaptosomalnych, noradrenaliny, dopaminy, 5-hydroksytryptofanu i GABA. Stymuluje uwalnianie dopaminy i GABA w mózgu.

Nefopam różni się całkowicie od innych działających ośrodkowo leków przeciwbólowych, takich jak morfina, kodeina, pentazocyna i propoksyfen. Nie wiąże się z receptorami narkotycznych leków przeciwbólowych i nie jest hamowany przez nalokson. W przeciwieństwie do środków odurzających, wykazano, że nefopam nie powoduje depresji oddechowej. Zgłoszono kilka przypadków uzależnienia. Nefopam nie ma właściwości przeciwgorączkowych ani przeciwzapalnych. Nie hamuje syntezy prostaglandyn *in vitro*.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

Po doustnym podaniu dawki 90 mg, maksymalne stężenie w osoczu, wynoszące od 73 do 154 ng/ml, występuje po 1-3 godzinach. Po doustnym podaniu dawki 60 mg, maksymalne stężenie w osoczu wynoszące 29 do 67 ng/ml występuje po około 2 godzinach. Około 73% nefopamu wiąże się z białkami osocza.

Biotransformacja

Biotransformacja nefopamu jest bardzo ważna: z moczem wydalana jest niewielka ilość niezmetabolizowanego produktu leczniczego. Udało się wykazać istnienie 7 metabolitów, w tym demetylo-nefopamu, glukuronidu i N-tlenku nefopamu. Jednak enzym odpowiedzialny za tę biotransformację nie jest znany.

Eliminacja

Metabolity i niewielka frakcja niezmiennego produktu leczniczego są szybko eliminowane przez nerki. W rezultacie większość podanej dawki pojawia się w moczu. Po dożylnym podaniu 4 ochotnikom 20 mg radioaktywnego nefopamu, mniej niż 5% podanej dawki stwierdzono w moczu w niezmiennym postaci. W ciągu 5 dni 87% podanej radioaktywności wykryto w moczu, a 8% w kale. U zdrowych ochotników okres półtrwania nefopamu wynosił 4 godziny (zakres 3-8 godzin).

5.3. Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Dane niekliniczne, wynikające z konwencjonalnych badań farmakologicznych dotyczących bezpieczeństwa, toksyczności po podaniu wielokrotnym, genotoksyczności, rakotwórczości i toksycznego wpływu na reprodukcję i rozwój, nie ujawniają żadnego szczególnego zagrożenia dla człowieka.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Rdzeń tabletki

Celuloza mikrokrystaliczna

Powidon K30

Wapnia wodorofosforan

Kopowidon

Skrobia żelowana, kukurydziana

Krzemionka koloidalna bezwodna

Magnezu stearynian

Otoczka

Opadry OY-S-7335:

Hypromeloza (typ 2910, 6cP)

Tytanu dwutlenek (E 171)

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

24 miesięcy.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Brak specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania produktu leczniczego..

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Tabletki pakowane są w blistry z folii PVC/PE/PVDC/Aluminium.

Każde opakowanie zawiera 3 blistry po 10 tabletek powlekanych. Opakowanie zawiera 30 tabletek.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Holsten Pharma GmbH

Hahnstraße 31-35

60528 Frankfurt nad Menem

Niemcy

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Pozwolenie nr 26567

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 2021-08-03

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

21.12.2023