

Bilag I

Videnskabelige konklusioner og begrundelser for ændring af betingelserne for markedsføringstilladelsen/-tilladelserne

Videnskabelige konklusioner

Under hensyntagen til PRAC's vurderingsrapport om PSUR'en/PSUR'erne for carbidopa/levodopa (undtagen for centralt godkendte produkter) blev følgende videnskabelige konklusioner draget:

Dopaminergt dysreguleringssyndrom

Dopaminergt dysreguleringssyndrom (DDS) er beskrevet som et kompulsivt mønster af dopaminergt misbrug med anvendelse af højere doser end hensigtsmæssigt til kontrol af de motoriske symptomer.

DDS associeret med anvendelse af levodopa/carbidopa er velkendt i den videnskabelige litteratur med mere end 30 publicerede rapporter. For gelformuleringen af levodopa/carbidopa til intestinal anvendelse (LCIG) er der rapporteret 36 tilfælde; heraf var 6 med positiv *dechallenge* (symptomerne forsvandt ved seponering eller reduktion af dosis) og yderligere 4 var relateret til skift fra oral til LCIG-formulering. Der er rapporteret 5 spontane tilfælde for orale formuleringer uden for litteraturen, hvoraf 3 var med positiv *dechallenge*. Desuden var der i de 13 tilgængelige litteraturartikler identificeret 31 patienter med DDS, hvoraf 8 var med positiv *dechallenge*. DDS er allerede nævnt i produktinformationen for andre dopaminerge lægemidler, der anvendes til Parkinsons sygdom, såsom apomorphin, levodopa/benserazid, rotigotin, ropinirol og centralt godkendt lægemidler, der indeholder carbidopa/levodopa.

Det foreslås at tilføje dopaminergt dysreguleringssyndrom i pkt. 4.8 i SmPCet for carbidopa/levodopa med frekvensen "ikke kendt".

Desuden foreslås det, at yderligere forklaring vedrørende DDS tilføjes i pkt. 4.8 for at øge opmærksomheden og forståelsen af patologien, og at tekst tilføjes i pkt. 4.4 for at tilråde relevante forholdsregler.

CMDh tilslutter sig PRAC's videnskabelige konklusioner.

Begrundelser for ændring af betingelserne for markedsføringstilladelsen/-tilladelserne

På baggrund af de videnskabelige konklusioner for carbidopa/levodopa (undtagen for centralt godkendte produkter) er CMDh af den opfattelse, at benefit/risk-forholdet for det lægemiddel/de lægemidler, der indeholder carbidopa/levodopa (undtagen for centralt godkendte produkter), forbliver uændret under forudsætning af, at de foreslåede ændringer indføres i produktinformationen.

CMDh er nået frem til, at markedsføringstilladelsen/-tilladelserne omfattet af denne PSUR-vurdering bør ændres. I det omfang andre lægemidler indeholdende carbidopa/levodopa (undtagen for centralt godkendte produkter) allerede er godkendt eller søges godkendt i EU, anbefaler CMDh, at markedsføringstilladelsen for dette lægemiddel/disse lægemidler ændres i overensstemmelse hermed.

Bilag II

Ændringer i produktinformationen for det/de nationalt godkendte lægemiddel/lægemidler

Ændringer, der skal indføres i de relevante punkter i produktresumeeet (ny tekst med **understregning og fed skrift**, slettet tekst med ~~gennemstregning~~)

Produktresumé

- Pkt. 4.4: Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

Følgende advarsel skal tilføjes:

Dopaminergt dysreguleringssyndrom (DDS) er en addiktiv forstyrrelse, der medfører overdreven brug af lægemidlet, som er set hos visse patienter, der er blevet behandlet med carbidopa/levodopa. Før initiering af behandling skal patienter og plejere advares om den potentielle risiko for udvikling af DDS (se også pkt. 4.8).

- Pkt. 4.8: Bivirkninger

Følgende bivirkning skal tilføjes under systemorganklassen Psykiske forstyrrelser med frekvensen ”ikke kendt”:

Dopaminergt dysreguleringssyndrom

Følgende forklarende tekst skal tilføjes under bivirkningstabellen under overskriften:

Beskrivelse af udvalgte bivirkninger

Dopaminergt dysreguleringssyndrom (DDS) er en addiktiv forstyrrelse, der er set hos visse patienter, der er blevet behandlet med carbidopa/levodopa. Berørte patienter udviser et kompulsivt mønster af dopaminergt lægemiddelmisbrug med anvendelse af højere doser end hensigtsmæssigt til kontrol af de motoriske symptomer, som i nogle tilfælde kan medføre svær dyskinesi (se også pkt. 4.4).

Indlægsseddel

Pkt 2: Advarsler og forsigtighedsregler

Fortæl det til lægen, hvis du eller din familie/plejer bemærker, at du er ved at udvikle misbrugslignende symptomer, der kan medføre trang til større doser Sinemet og andre lægemidler, der anvendes til behandling af Parkinsons sygdom.

Pkt. 4: Bivirkninger

Følgende bivirkninger skal tilføjes under frekvensen ”ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data)”:

Trang til større doser Sinemet ud over den dosis, der er nødvendig for kontrol af motoriske symptomer, kendt som dopaminergt dysreguleringssyndrom. Nogle patienter oplever svære unormale og ufrivillige bevægelser (dyskinesi), humørsvingninger eller andre bivirkninger, efter de har taget større doser Sinemet.

Bilag III

Tidsplan for implementering af denne indstilling

Tidsplan for implementering af denne indstilling

Vedtagelse af CMDh's indstilling:	CMDh-møde juni 2017
Oversættelser af bilagene for indstillingen fremsendes til de relevante nationale myndigheder:	5. august 2017
Indstillingen implementeres i medlemsstaterne (indehaveren af markedsføringstilladelsen indsender variationsansøgning):	4. oktober 2017