

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 ropinirol blev følgende videnskabelige konklusioner draget:

- Dopaminagonist seponeringssyndrom (DAWS)

Forekomsten af DAWS er beskrevet for andre dopaminagonister (ritogin, pramipexol): dette syndrom lader til at være en farmakologisk klasseeffekt for non-ergoline D2/D3 dopaminagonister, velbeskrevet i litteraturen. Syndromet er forbundet med kliniske manifestationer, der kan være psykiske, autonome, gastrointestinale og sensoriske. Da DAWS ikke findes som MedDRA *Preferred Term* (PT) er det svært at finde sager om det. Der kan søges efter PT's som "lægemiddelseponeringssyndrom", "seponeringssyndrom" og "lægemiddelafhængighed". Ifølge data fremlagt af markedsføringstilladelsesindehaveren i løbet af rapporteringsperioden, er mindst 23 alvorlige tilfælde af "lægemiddelseponeringssyndrom", "seponeringssyndrom" og "lægemiddelafhængighed" blevet rapporteret med ropinirol. Set i lyset af ovenstående vurderes DAWS at være en identificeret risiko med ropinirol. Produktresuméets pkt. 4.4 og 4.8 bør derfor ændres for at reflektere denne risiko. Derudover skal der i pkt. 4.2 tilføjes en krydshenvisning til pkt. 4.4. Indlægssedlen skal opdateres tilsvarende.

- Hallucinationer

Hallucinerer er anført som en bivirkning i produktresuméets pkt. 4.8 (hyppighed: 'almindelig'). I rapporteringsperioden blev i alt 227 sager rapporteret til markedsføringstilladelsesindehaverne, herunder litteratursager. Herudover er hallucinationer en farmakologiske klasseeffekt for dopaminagonister og er veldokumenterede i litteraturen. Derfor anbefaler PRAC, som for andre dopaminerge agonister, at der tilføjes en advarsel i produktresuméets pkt. 4.4 for at minde læger om at informere patienter om denne risiko; indlægssedlen skal opdateres tilsvarende med en advarsel om ikke at føre motorkøretøj eller betjene maskiner, hvis de oplever hallucinationer.

CMDh tilslutter sig PRAC's videnskabelige konklusioner.

Begrundelser for ændring af betingelserne for markedsføringstilladelsen / -tilladelserne

På baggrund af de videnskabelige konklusioner for ropinirol er CMDh af den opfattelse, at benefit/risk-forholdet for det lægemiddel/de lægemidler, der indeholder ropinirol, 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 ropinirol allerede er godkendt eller søges godkendt i EU, anbefaler CMDh, at markedsføringstilladelserne 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 produktresuméet (ny tekst med **understregning og fed skrift**, slettet tekst med ~~gennemstregning~~)

Produktresumé

- Pkt. 4.4

En advarsel skal tilføjes som følgende:

Dopaminagonist seponeringssyndrom

Hvis behandling af patienter med Parkinsons sygdom skal seponeres, skal ropinirol trappes ned (se pkt. 4.2). Non-motoriske bivirkninger kan forekomme når behandling med dopaminagonister, herunder ropinirol, nedtrappes eller stoppes. Symptomer omfatter apati, angst, depression, træthed, øget svedtendens og smerter, der kan være voldsomme. Patienter skal informeres om dette før nedtrapning af dopaminagonisten og monitoreres jævnligt derefter. I tilfælde af vedblivende symptomer kan det være nødvendigt at øge dosis af ropinirol midlertidigt (se pkt. 4.8).

(...)

Hallucinationer:

Hallucinationer er en kendt bivirkning ved behandling med dopaminagonister og levodopa. Patienter skal informeres om, at hallucinationer kan forekomme.

- Pkt. 4.8

Følgende bivirkning skal tilføjes i begge bivirkningstabeller under systemorganklassen Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet med hyppigheden 'ikke kendt':

Dopaminagonist seponeringssyndrom, herunder apati, angst, depression, træthed, øget svedtendens og smerter.

(...)

Pkt. 4.8 (under bivirkningstabellerne)

Dopaminagonist seponeringssyndrom

Non-motoriske bivirkninger kan forekomme ved nedtrapning eller seponering af dopaminagonister, herunder ropinirol (se pkt. 4.4).

Derudover skal der i pkt. 4.2 tilføjes en krydshenvisning til pkt. 4.4:

"Som med andre dopaminagonister, er det nødvendigt gradvist at seponere behandling med ropinirol ved at reducere antallet af daglige doser over en periode på en uge (**se pkt. 4.4**)."

Indlægsseddel

Punkt 2, Det skal du vide før du tager [PRODUKTNAVN]

Advarsler og forsigtighedsregler

Fortæl lægen, hvis du oplever symptomer som depression, ligegyldighed, angst, træthed, øget svedtendens eller smerter efter du er stoppet eller trappet ned i din behandling med ropinirol. Hvis problemet fortsætter i mere end et par uger, kan det være nødvendigt for lægen at justere din behandling.

(...)

Trafik og arbejdssikkerhed

**Ropinirol kan forårsage hallucinationer (man kan se, høre eller føle ting, der ikke er der).
Hvis du oplever dette må du ikke føre motorkøretøj eller betjene maskiner.**

Punkt 4, Bivirkninger

(...)

Ikke kendt:

Efter stop eller nedtrapning af din behandling med [PRODUKTNAVN]: Depression, ligegyldighed, angst, træthed, øget svedtendens eller smerter kan forekomme (dette kaldes dopaminagonist seponeringssyndrom eller DAWS).

Bilag III

Tidsplan for implementering af denne indstilling

Tidsplan for implementering af denne indstilling

Vedtagelse af CMDh's indstilling:	Marts CMDh-møde
Oversættelser af bilagene for indstillingen fremsendes til de relevante nationale myndigheder:	6 Maj 2017
Indstillingen implementeres i medlemsstaterne (indehaveren af markedsføringstilladelsen indsender variationsansøgning):	5 Juli 2017