

Anhang I

Wissenschaftliche Schlussfolgerungen und Gründe für die Änderung der Bedingungen der Genehmigung(en) für das Inverkehrbringen

Wissenschaftliche Schlussfolgerungen

Unter Berücksichtigung des PRAC-Beurteilungsberichts zum PSUR/zu den PSURs für Carbidopa/Levodopa (mit Ausnahme der zentral zugelassenen Produkte) wurden folgende wissenschaftlichen Schlussfolgerungen gezogen:

Dopamin-Dysregulationssyndrom

Unter Dopamin-Dysregulationssyndrom (DDS) versteht man den zwanghaften Missbrauch dopaminerger Arzneimittel bei Verwendung höherer Dosen als zur adäquaten Kontrolle von motorischen Symptomen der Parkinson-Krankheit erforderlich.

Das mit der Anwendung von Levodopa/Carbidopa assoziierte DDS ist in der wissenschaftlichen Literatur mit über 30 veröffentlichten Fachartikeln allgemein bekannt. Für die Levodopa/Carbidopa-Intestinal-Gel-Formulierung (LCIG) wurde über 36 Fälle berichtet, von denen 6 eine positive Dechallenge aufwiesen und weitere 4 im Zusammenhang mit einer Umstellung von der oralen zur LCIG-Formulierung standen. Für orale Formulierungen wurde über 5 spontane, nicht publizierte Fälle berichtet, 3 davon mit einer positiven Dechallenge; zusätzlich wurden in den 13 Literaturartikeln 31 Patienten mit DDS identifiziert, davon 8 mit einer positiven Dechallenge.

Das DDS ist bereits in den Produktinformationen anderer dopaminerger Arzneimittel, wie Apomorphin, Levodopa/Benserazid, Rotigotin, Ropinirol und zentral zugelassene Carbidopa/Levodopa-haltige Arzneimittel, die bei der Parkinson-Krankheit angewendet werden, gelistet.

Die Aufnahme des Begriffs „Dopamin-Dysregulationssyndrom“ wird für den Abschnitt 4.8 der Fachinformation von Carbidopa/Levodopa mit der Häufigkeit „nicht bekannt“ vorgeschlagen.

Außerdem wird empfohlen weitere Informationen zum DDS im Abschnitt 4.8 aufzunehmen, um die Wahrnehmung und das Verständnis für die Symptomatik zu erhöhen. Es wird ferner empfohlen auch im Abschnitt 4.4 entsprechende Warnhinweise einzufügen.

Die CMDh stimmt den wissenschaftlichen Schlussfolgerungen des PRAC zu.

Gründe für die Änderung der Bedingungen der Genehmigung(en) für das Inverkehrbringen

Die CMDh ist auf der Grundlage der wissenschaftlichen Schlussfolgerungen für Carbidopa/Levodopa (mit Ausnahme der zentral zugelassenen Produkte) der Auffassung, dass das Nutzen-Risiko-Verhältnis des Arzneimittels/der Arzneimittel, das/die Carbidopa/Levodopa enthält/enhalten, vorbehaltlich der vorgeschlagenen Änderungen der Produktinformationen, unverändert ist.

Die CMDh nimmt die Position ein, dass die Genehmigung(en) für das Inverkehrbringen der Arzneimittel, die Gegenstand dieses PSUR-Bewertungsverfahrens (PSUSA) sind, geändert werden soll(en). Sofern weitere Arzneimittel, die Carbidopa/Levodopa enthalten, derzeit in der EU zugelassen sind oder künftigen Zulassungsverfahren in der EU unterliegen, empfiehlt die CMDh diese Genehmigungen für das Inverkehrbringen entsprechend zu ändern.

Anhang II

Änderungen der Produktinformation des/der national zugelassenen Arzneimittel(s)

In die entsprechenden Abschnitte der Produktinformation aufzunehmende Änderungen (neuer Text ist **unterstrichen und fett**, gelöschter Text ist ~~durchgestrichen~~)

Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels

- Abschnitt 4.4: Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Ein Warnhinweis sollte wie folgt hinzugefügt werden:

Bei einigen Patienten wurde unter der Behandlung mit Carbidopa/Levodopa ein Dopamin-Dysregulationssyndrom (DDS) beobachtet. Hierbei handelt es sich um eine Suchterkrankung, die zu einer übermäßigen Anwendung des Arzneimittels führt. Vor Behandlungsbeginn müssen Patienten und Betreuer vor dem potenziellen Risiko der Entwicklung eines DDS gewarnt werden (siehe auch Abschnitt 4.8).

- Abschnitt 4.8: Nebenwirkungen

Die folgende Nebenwirkung soll unter der SOC Psychiatrische Erkrankungen mit der Häufigkeit „nicht bekannt“ hinzugefügt werden:

Dopamin-Dysregulationssyndrom

Die folgende Information soll unterhalb der NW-Tabelle unter folgender Sub-Überschrift hinzugefügt werden:

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Das Dopamin-Dysregulationssyndrom (DDS) ist eine Suchterkrankung, die bei einigen mit Carbidopa/Levodopa behandelten Patienten beobachtet wurde. Betroffene Patienten zeigen einen zwanghaften Missbrauch des dopaminergen Arzneimittels bei Verwendung höherer Dosen als zur adäquaten Kontrolle von motorischen Symptomen der Parkinson-Krankheit erforderlich. Dies kann in einigen Fällen zu schweren Dyskinesien (siehe auch Abschnitt 4.4) führen.

Packungsbeilage

Abschnitt 2.: Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen

Informieren Sie Ihren Arzt, wenn Sie oder Ihre Familie/Betreuungsperson bemerken, dass Sie suchtmäßige Symptome entwickeln, die zum heftigen Verlangen nach hohen Dosen von <Arzneimittelname> und anderen Arzneimitteln, die zur Behandlung von Parkinson-Krankheit eingesetzt werden, führen.

Abschnitt 4.: Welche Nebenwirkungen sind möglich?

Die folgenden Nebenwirkungen sollten unter der Häufigkeit „nicht bekannt (kann auf Grundlage der vorhandenen Daten nicht genau bestimmt werden)“ aufgenommen werden:

Starkes Verlangen nach hohen Dosen von <Arzneimittelname>, die jene Dosen deutlich überschreiten die zur adäquaten Kontrolle von Bewegungssymptomen erforderlich sind, bekannt als Dopamin-Dysregulationssyndrom. Bei manchen Patienten kommt es nach der

Einnahme von hohen Dosen <Arzneimittelname> zu ungewöhnlich heftigen unwillkürlichen Bewegungen (*Dyskinesien*), Stimmungsschwankungen oder anderen Nebenwirkungen.

Anhang III

Zeitplan für die Umsetzung dieser Stellungnahme

Zeitplan für die Umsetzung dieser Stellungnahme

Annahme der Stellungnahme der CMDh:	Sitzung der CMDh im Juni 2017
Übermittlung der Übersetzungen der Anhänge der Stellungnahme an die zuständigen nationalen Behörden:	05. August 2017
Umsetzung der Stellungnahme durch die Mitgliedstaaten (Einreichung der Änderung durch den Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen):	04. Oktober 2017