



EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH

20 July 2016
EMA/578662/2016
Procedure Management and Committees Support

CMDh Scientific conclusions and grounds for the variation, amendments to the Product Information, and timetable for the implementation (all EU languages included)

Active substance: apomorphine

Procedure no.: PSUSA/00000227/201511



Annex I

Scientific conclusions and grounds for the variation to the terms of the Marketing Authorisation(s)

Scientific conclusions

Taking into account the PRAC Assessment Report on the PSUR(s) for apomorphine, the scientific conclusions are as follows:

At least eleven (11) cases of Dopamine dysregulation syndrome (DDS) were described in the PSUR, of which eight (8) were found in published literature. Other available data sources include some studies which also provide information on the topic, including apomorphine-treated patients. Additionally, a large number of publications mention DDS either generally for dopaminergic medications, or for other specific dopaminergic drugs. DDS is also mentioned in the Danish and the British clinical guidelines for management of Parkinson's disease. Based on the available data the PRAC concluded that a warning on DDS should be included in the Summary of Product Characteristics (SmPC) of apomorphine to recommend relevant precautions. Further data is requested of the Marketing Authorisation Holders before concluding on the need to include this term in section 4.8 of the SmPC.

The term "Aggression" was reported twenty-two (22) times in twenty (20) cases. In eight (8) cases aggression was linked to other psychiatric disorders such as hallucinations, confusion, or compulsive behaviour, which can be considered related to the therapy with apomorphine. Given the potential of the substance to cause confusional or psychotic states, a relation to the reported aggression is plausible. "Agitation" was reported in fifteen (15) cases. After thorough medical review, in eight (8) out of these fifteen (15) cases agitation was considered to be reasonably related to apomorphine, e.g. positive dechallenge, onset with administration or reported in the context of aggression or a psychotic disorder. A causal relationship was also seen in studies in rats and hamsters and a plausible mechanism has been proposed. Aggression and/or agitation is present in the product information for other dopamine agonist products.

Therefore, in view of the data presented in the reviewed PSUR(s), the PRAC considered that changes to the product information of medicinal products containing apomorphine were warranted.

The CMDh agrees with the scientific conclusions made by the PRAC.

Grounds for the variation to the terms of the Marketing Authorisation(s)

On the basis of the scientific conclusions for apomorphine the CMDh is of the opinion that the benefit-risk balance of the medicinal product(s) containing apomorphine is unchanged subject to the proposed changes to the product information.

The CMDh reaches the position that the marketing authorisation(s) of products in the scope of this single PSUR assessment should be varied. To the extent that additional medicinal products containing apomorphine are currently authorised in the EU or are subject to future authorisation procedures in the EU, the CMDh recommends that such marketing authorisations are varied accordingly.

Annex II

Amendments to the product information of the nationally authorised medicinal product(s)

Amendments to be included in the relevant sections of the Product Information (new text **underlined and in bold**, deleted text ~~strike through~~)

Summary of Product Characteristics

Section 4.4

- A warning should be added as follows:

Impulse control disorders

Patients should be regularly monitored for the development of impulse control disorders. Patients and carers should be made aware that behavioural symptoms of impulse control disorders including pathological gambling, increased libido, hypersexuality, compulsive spending or buying, binge eating and compulsive eating can occur in patients treated with dopamine agonists and/or other dopaminergic treatments containing levodopa including levodopa-benserazide. Review of treatment is recommended if such symptoms develop.

Dopamine dysregulation Syndrome (DDS) is an addictive disorder resulting in excessive use of the product seen in some patients treated with apomorphine. Before initiation of treatment, patients and caregivers should be warned of the potential risk of developing DDS.

- Section 4.8

The following adverse reactions should be added under the SOC Psychiatric disorders with a frequency "not known": **Aggression, agitation**

Package Leaflet

Section 2, Warnings and precautions

Tell your doctor if you or your family/carer notices you are developing urges or cravings to behave in ways that are unusual for you or you cannot resist the impulse, drive or temptation to carry out certain activities that could harm yourself or others. These behaviours are called impulse control disorders and can include addictive gambling, excessive eating or spending, an abnormally high sex drive or an increase in sexual thoughts or feelings. Your doctor may need to review your treatments.

Some patients develop addiction-like symptoms leading to craving for large doses of X and other medicines used to treat Parkinson's disease.

Section 4: Possible side effects

The following adverse reactions should be added under the frequency "not known (cannot be estimated from the available data)":

Aggression, agitation.

Annex III

Timetable for the implementation of this position

Timetable for the implementation of this position

Adoption of CMDh position:	July 2016 CMDh meeting
Transmission to National Competent Authorities of the translations of the annexes to the position:	3 September 2016
Implementation of the position by the Member States (submission of the variation by the Marketing Authorisation Holder):	2 November 2016

Приложение I

**Научни заключения и основания за промяна на условията на разрешението(ята) за
употреба**

Научни заключения

Предвид оценъчния доклад на PRAC относно ПАДБ за апоморфин, научните заключения са, както следва:

В ПАДБ са описани поне единадесет (11) случая на синдром на допамина дисрегулация (DDS), от които осем (8) са открити в литературата. Другите налични източници на данни включват някои проучвания, които също предоставят информация по темата, включително лекувани с апоморфин пациенти. Освен това голям брой публикации споменават DDS или общо за допаминергичните лекарства, или за различни конкретни допаминергични лекарства. DDS също се споменава в датските и британските клинични насоки за контрол на болестта на Parkinson. Въз основа на наличните данни PRAC счита, че предупреждение за DDS трябва да се включи в кратката характеристика на продукта (КХП) за апоморфин, за да се препоръчат подходящи предпазни мерки. От притежателите на разрешения за употреба се изискват допълнителни данни преди да се направи заключение относно необходимостта от включване на този термин в точка 4.8 на КХП.

Терминът „агресия“ е съобщен двадесет и два (22) пъти в двадесет (20) случая. В осем (8) случая агресията е свързана с други психични нарушения като халюцинации, обърканост или невъздържано поведение, които могат да се считат за свързани с лечението с апоморфин. Предвид потенциала на веществото да предизвика обърканост или психотични състояния, връзката със съобщената „агресия“ е правдоподобна. „Възбуда“ е съобщена в петнадесет (15) случая. След задълбочен медицински преглед, в осем (8) извън тези петнадесет (15) случая се счита, че съществува логична връзка между възбуда и апоморфин, например отшумяване при прекратяване на лечението, проява при приложение или съобщаване в контекста на агресия или психични разстройства. Причинно-следствена връзка се наблюдава също в проучвания при плъхове и хамстери и е предложен правдоподобен механизъм. Агресия и/или възбуда присъстват в продуктовата информация на други допаминови агонисти.

Следователно, с оглед на данните, представени в прегледания ПАДБ, PRAC счита, че промените в продуктовата информация на лекарствени продукти, съдържащи апоморфин, е основателна.

CMDh се съгласява с научните заключения на PRAC.

Основания за промяната на условията на разрешението(ята) за употреба

Въз основа на научните заключения за апоморфин CMDh счита, че съотношението полза/риск за лекарствения(ите) продукт(и), съдържащ(и) активното(ите) вещество(а) апоморфин, е непроменено с предложените промени в продуктовата информация.

CMDh достигна до становище, че разрешението(ята) за употреба на продуктите, попадащи в обхвата на настоящата единна оценка на ПАДБ трябва да бъде(ат) изменено(и). В случаите, при които други лекарствени продукти, съдържащи апоморфин, са понастоящем разрешени за употреба в ЕС или са предмет на бъдещи процедури по разрешаване за употреба в ЕС, CMDh препоръчва да бъде направена съответната промяна в разрешенията за употреба.

Приложение II

Изменения в продуктова информация на лекарствен(и) продукт(и), разрешен(и) по национални процедури

Изменения, които трябва да бъдат включени в съответните точки на продуктовата информация (новият текст е подчертан и удебелен, изтрият текст е задраскан)

Кратка характеристика на продукта

Точка 4.4

- Трябва да се добави предупреждение, както следва:

Нарушения в контрола на импулсите

Пациентите трябва да бъдат редовно наблюдавани за развитие на нарушения в контрола на импулсите. Пациентите и тези, които се грижат за тях, трябва да бъдат информирани, че поведенчески симптоми на нарушения в контрола на импулсите, включително патологична склонност към хазарт, повишено либидо, хиперсексуалност, невъздържано харчене или пазаруване, прекомерно преяждане и невъздържано хранене могат да се появят при пациенти, лекувани с допаминови агонисти и/или други допаминергични средства, съдържащи леводопа, включително леводопа+бензеразид. При развитие на такива симптоми се препоръчва преразглеждане на лечението.

Синдромът на допамина дисрегулация (DDS) е нарушение, свързано с пристрастяване, водещо до прекомерна употреба на апоморфин, което се наблюдава при някои пациенти, лекувани с апоморфин. Преди започване на лечението пациентите и обгрижващите ги лица трябва да бъдат предупредени за потенциалния риск от развитие на DDS.

- Точка 4.8

Следните нежелани реакции трябва да се добавят в СОК „Психични нарушения“ категория „с неизвестна честота“: **Агресия, възбуда**

Листовка

Точка 2, Предупреждения и предпазни мерки

Информирайте Вашия лекар, ако Вие или Вашето семейство/обгрижващо лице забележи, че развивате непреодолимо желание или импулс да се държите по начин, необичаен за Вас, или не можете да устоите на импулса, желанието или изкушението да извършите определени дейности, които биха могли да навредят на Вас или други хора. Такова поведение се нарича „нарушение в контрола на импулсите“ и може да включва пристрастяване към хазарт, прекомерно преяждане или харчене, необичайно силно сексуално влечение или натрапчиви сексуални мисли или представи. Може да се наложи Вашият лекар да преразгледа лечението.

Някои пациенти развиват симптоми, подобни на пристрастяване, водещо до непреодолимо желание за големи дози от X и други лекарства, използвани за лечение на болестта на Паркинсон.

Точка 4: Възможни нежелани реакции

Следните нежелани реакции трябва да се добавят в категорията „с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка)“:

Агресия, възбуда.

Приложение III

График за изпълнение на настоящото становище

График за изпълнение на настоящото становище

Приемане на становището на CMDh:	юли 2016 г., на заседание на CMDh
Предаване на преводите на приложенията към становището на националните компетентни органи:	03 септември 2016 г.
Изпълнение на становището от държавите членки (подаване на заявление за промяна от притежателя на разрешението за употреба):	02 ноември 2016 г.

Příloha I

Vědecké závěry a zdůvodnění změny v registraci

Vědecké závěry

S ohledem na hodnotící zprávu výboru PRAC týkající se pravidelně aktualizovaných zpráv o bezpečnosti (PSUR) apomorfinu byly přijaty tyto vědecké závěry:

Nejméně jedenáct případů dopaminového dysregulačního syndromu (DDS) bylo popsáno v PSUR, z nichž osm bylo nalezeno v publikované literatuře. Další dostupné zdroje dat zahrnují některé studie, které také poskytují informace o problematice, a to včetně apomorfinem léčených pacientů. Velký počet publikací dále zmiňuje DDS buď obecně pro dopaminergní léky nebo pro další specifické dopaminergní léky. DDS je také zmiňován v dánských a britských klinických pokynech pro léčbu Parkinsonovy choroby. Na základě dostupných údajů dospěl výbor PRAC k závěru, že varování o DDS se má zahrnout do souhrnu údajů o přípravku (SmPC) pro apomorfin pro doporučení relevantních opatření. Další údaje jsou požadovány po držitelích rozhodnutí o registraci před zahrnutím tohoto termínu do bodu 4.8 v SmPC.

Termín „agrese“ byl hlášen dvacet dvakrát u dvaceti případů. V osmi případech byla agrese spojena s jinou psychiatrickou poruchou, jako jsou halucinace, zmatenost nebo kompulzivní chování, které je možné považovat za související s terapií apomorfinem. Vzhledem k potenciálu látky způsobovat stavy zmatenosti nebo psychotické stavy, je souvislost s hlášenou agresí možná. „Agitovanost“ byla hlášena v patnácti případech. Po důkladném lékařském zhodnocení byla u osmi z těchto patnácti případů považována agitovanost za přiměřeně související s apomorfinem, například pozitivní dechallenge (vysazení), vznik při podání nebo hlášení v kontextu agrese nebo psychotické poruchy. Kauzální vztah byl také pozorován ve studiích na potkanech a křečcích a byl navržen možný mechanismus vzniku. Agrese anebo agitovanost je přítomná v informacích o přípravku pro další dopaminové agonisty. Proto je výbor PRAC s ohledem na údaje prezentované v revidovaných zprávách PSUR toho názoru, že změny v informacích o přípravcích obsahujících apomorfin byly oprávněné.

Skupina CMDh souhlasí s vědeckými závěry výboru PRAC.

Zdůvodnění změny v registraci

Na základě vědeckých doporučení týkajících se apomorfinu skupina CMDh zastává stanovisko, že poměr přínosů a rizik léčivého přípravku obsahujícího apomorfin zůstává nezměněný, a to pod podmínkou, že v informacích o přípravku budou provedeny navrhované změny.

Skupina CMDh dospěla ke stanovisku, že je nezbytná změna v registraci přípravků zahrnutých do procedury jednotného hodnocení PSUR. Vzhledem k tomu, že v EU jsou v současné době registrovány další přípravky s obsahem apomorfinu nebo jsou takovéto přípravky předmětem budoucích registračních řízení v EU, doporučuje skupina CMDh u těchto registrací odpovídající změnu.

Příloha II

**Změny v informacích o přípravku pro léčivý přípravek registrovaný / léčivé přípravky
registrované na vnitrostátní úrovni**

Změny, které mají být vloženy do příslušných bodů informací o přípravku (nový text podtržený a tučně, vymazaný text ~~přeškrtnutý~~)

Souhrn údajů o přípravku

Bod 4.4

- Varování se má následujícím způsobem doplnit:

Impulzivní poruchy (Impulse control disorder, ICD)

Pacienti mají být pravidelně monitorováni z důvodu možnosti rozvoje impulzivních poruch. Pacienti a jejich ošetřovatelé mají být upozorněni, že u pacientů léčených agonisty dopaminu a/nebo dopaminergními přípravky obsahujícími levodopu včetně kombinace levodopa-benserazid se mohou rozvinout symptomy impulzivních poruch včetně patologického hráčství, zvýšeného libida, hypersexuality, nutkavého utrácení nebo nakupování, záchvatovitého a nutkavého přejídání. Pokud se tyto příznaky objeví, doporučuje se léčbu přehodnotit.

Dopaminový dysregulační syndrom (DDS) je návyková porucha vedoucí k nadměrnému užívání přípravku, která se objevuje u některých pacientů léčených apomorfinem. Před zahájením léčby je třeba pacienty a ošetřovatele upozornit na potenciální riziko vzniku DDS.

- Bod 4.8

Následující nežádoucí účinky se mají přidat do třídy orgánových systémů Psychiatrické poruchy s frekvencí „není známo“: **Agrese, agitovanost**

Příbalová informace

Bod 2, Upozornění a opatření

Informujte, prosím, svého lékaře, pokud Vy nebo Vaši rodinní příslušníci, či ošetřovatelé zaznamenáte, že se u Vás objevuje nutkání nebo touha chovat se neobvyklým způsobem, či nemůžete odolat nutkání, popudu či pokušení provádět některé činnosti, kterými byste mohl(a) poškodit sebe či své okolí. Tyto projevy jsou nazývány impulzivními poruchami a může mezi ně patřit návykové hráčství, nadměrná konzumace jídla nebo nadměrné utrácení, abnormálně vysoký zájem o sex nebo nárůst sexuálních myšlenek a pocitů. Váš lékař možná bude muset přehodnotit Vaši léčbu.

U některých pacientů se vyvinou příznaky podobné závislosti vedoucí k touze po vyšších dávkách <přípravku> X a dalších léků používaných k léčbě Parkinsonovy choroby.

Bod 4: Možné nežádoucí účinky

Následující nežádoucí účinky je třeba doplnit do frekvence „není známo (z dostupných údajů nelze určit)“:

Agrese, pohybový neklid

Příloha III

Harmonogram pro implementaci závěrů

Harmonogram pro implementaci závěrů

Schválení stanoviska skupinou CMDh:	Na zasedání skupiny CMDh v červenci 2016
Předání přeložených příloh těchto závěrů příslušným národním orgánům:	3. září 2016
Implementace závěrů členskými státy (předložení změny držitelem rozhodnutí o registraci):	2. listopadu 2016

Bilag I

**Videnskabelige konklusioner og begrundelser for ændring af betingelserne
for markedsføringstilladelsen/-tilladelse**

Videnskabelige konklusioner

Under hensyntagen til PRAC's vurderingsrapport om PSUR'en/PSUR'erne for apomorphin er CHMP nået frem til følgende videnskabelige konklusioner:

Mindst elleve (11) tilfælde af dopamin-dysregulationssyndrom (DDS) blev beskrevet i PSUR'en, ud af hvilke otte (8) fandtes i den publicerede litteratur. Andre tilgængelige datakilder inkluderer nogle studier, der også giver information om emnet, herunder apomorphinbehandlede patienter. Derudover nævner et stort antal publikationer DDS enten generelt i forhold til dopaminerge lægemidler eller i forhold til andre specifikke, dopaminerge lægemidler. DDS nævnes også i de danske og engelske kliniske retningslinger for behandling af Parkinsons sygdom. Ud fra de tilgængelige data konkluderede PRAC, at der bør inkluderes en advarsel om DDS i produktresuméet til apomorphin med anbefalinger vedrørende relevante forsigtighedsregler. Der udbedes yderligere data fra indehaveren af markedsføringstilladelsen, inden det kan konkluderes, om denne term skal inkluderes i pkt. 4.8 i produktresuméet.

Termen "aggression" blev indberettet toogtyve (22) gange i tyve (20) tilfælde. I otte (8) tilfælde var aggression forbundet med andre psykiske lidelser såsom hallucinationer, konfusion eller kompulsiv adfærd, hvilket kan anses som relateret til behandling med apomorphin. Eftersom stoffet har potentiale til at forårsage konfusion eller psykotiske tilstande, er en sammenhæng med den indberettede aggression mulig. "Agitation" blev indberettet i femten (15) tilfælde. Efter grundig lægelig gennemgang kunne otte (8) ud af disse femten (15) tilfælde af agitation med rimelighed anses som relaterede til apomorphin, f.eks. positiv dechallenge, symptomdebut ved administration eller indberettet i sammenhæng med aggression eller en psykisk lidelse. Der sås også et kausalt forhold i studier med rotter og hamstere, og der er forelagt en plausibel virkningsmekanisme. Aggression og/eller agitation forefindes i produktinformationen for andre dopaminagonister.

Set i lyset af de data, der blev fremsat i de(n) reviderede PSUR('er), fandt PRAC derfor, at ændringerne i produktinformationen for produkter indeholdende apomorphin var berettigede.

CHMP tilslutter sig PRAC's videnskabelige konklusioner.

Begrundelser for ændring af betingelserne for markedsføringstilladelsen/-tilladelse

På baggrund af de videnskabelige konklusioner for apomorphin er CHMP af den opfattelse, at benefit/risk-forholdet for det lægemiddel/de lægemidler, der indeholder apomorphin, forbliver uændret under forudsætning af, at de foreslåede ændringer indføres i produktinformationen.

CHMP anbefaler, at betingelserne for markedsføringstilladelsen/-tilladelse ændres for denne enkelte PSUR-vurdering. Såvidt yderligere lægemidler indeholdende apomorphin aktuelt er godkendt i EU eller er underlagt yderligere godkendelsesprocedurer i EU, anbefaler CHMP, at disse markedsføringstilladelse ændres tilsvarende.

Bilag II

Ændringer til produktinformationen til nationalt godkendt(e) lægemiddel/lægemidler

Ændringer der skal inkluderes i de relevante afsnit af produktinformationen (ny tekst **understreget og med fed skrift**, slettet tekst er gennemstreget)

Produktresumé

Pkt. 4.4

- Følgende advarsel skal tilføjes:

Patologiske vane- og impulshandlinger

Patienter skal monitoreres regelmæssigt for udvikling af patologiske vane- og impulshandlinger. Patienter og behandlere skal gøres opmærksomme på, at adfærdssymptomer på patologisk vane- og impuls kontrol inklusiv patologisk spillelyst, forøget libido og hyperseksualitet, kompulsiv brug af penge og indkøb, spiseorgie og tvangsspising kan opstå hos patienter, som bliver behandlet med dopaminagonister, inklusive APO-go Pen. Det anbefales at genoverveje behandlingen, hvis disse symptomer opstår

Dopamin-dysregulationssyndrom (DDS) er et afhængighedssyndrom, der medfører overdreven brug af produktet, hvilket ses hos visse patienter, der behandles med apomorphin. Patienter og behandlere skal advares om de mulige risici for at udvikle DDS, inden behandlingen indledes.

- Pkt. 4.8

Følgende bivirkninger skal tilføjes under systemorganklassen psykiske forstyrrelser med hyppigheden ”ikke kendt”: **Aggression, agitation**

Indlægsseddel

Afsnit 2, Advarsler og forsigtighedsregler

Fortæl din læge, hvis du eller din familie/behandler bemærker, at du udvikler stærk trang eller adfærd, som er usædvanlig for dig, eller hvis du ikke kan modstå lysten eller fristelsen for at udføre bestemte aktiviteter, som kan skade dig selv eller andre. Denne form for opførsel kaldes sygelige vane- og impulshandlinger og kan omfatte sygelig spilletrang, overdreven spising eller brug af penge, unormalt stor sexlyst eller øget antal seksuelle tanker og følelser. Der kan være behov for, at din læge ændrer din behandling.

Nogle patienter udvikler afhængighedslignende symptomer, der medfører trang til store doser af X og andre lægemidler, der bruges til behandling af Parkinsons sygdom.

Afsnit 4: Bivirkninger

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

Aggression, agitation.

Bilag III

Tidsplan for implementering af denne ændring

Tidsplan for implementering af denne ændring

Ændring ifølge CHMPs anbefalinger:	CHMP møde, juli 2016
Indsendelse af oversættelser af bilagene ifølge ændringen til nationale sundhedsstyrelser:	3. september 2016
Medlemslandenes implementering af ændringen (indehaveren af markedsføringstilladelsens indsendelse af ændringen):	2. november 2016

Anhang I

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

Wissenschaftliche Schlussfolgerungen

Unter Berücksichtigung des Beurteilungsberichts des PRAC zum PSUR/zu den PSURs für Apomorphin wurden folgende wissenschaftliche Schlussfolgerungen gezogen:

Mindestens elf (11) Fälle des Dopamin-Dysregulations-Syndroms (DDS) wurden im PSUR beschrieben, von denen acht (8) in der veröffentlichten Literatur gefunden wurden. Andere verfügbare Datenquellen umfassen einige Studien, die ebenfalls Informationen über dieses Thema, einschließlich apomorphin-behandelter Patienten liefern. Zusätzlich erwähnt eine große Anzahl von Publikationen DDS entweder allgemein im Zusammenhang mit dopaminergen Arzneimittelanwendungen oder bei anderen spezifischen dopaminergen Arzneimitteln. DDS wird auch in den dänischen und britischen klinischen Richtlinien für das Management der Parkinson-Krankheit aufgeführt. Auf der Grundlage der verfügbaren Daten beschloss der PRAC, dass eine Warnung zu DDS in die Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels (Fachinformation) von Apomorphin aufgenommen werden soll, um entsprechende Vorsichtsmaßnahmen zu empfehlen. Es werden weitere Daten vom Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen angefordert, bevor eine Entscheidung über die Notwendigkeit der Aufnahme dieses Begriffs in Abschnitt 4.8 der Fachinformation getroffen wird.

Der Begriff „Aggression“ wurde in zwanzig (20) Fällen zweiundzwanzig (22) Mal berichtet. In acht (8) Fällen ging die Aggression mit anderen psychiatrischen Störungen wie Halluzinationen, Verwirrtheit oder zwanghaftem Verhalten einher, für die ein Zusammenhang mit der Behandlung mit Apomorphin angenommen werden kann. Angesichts des Potenzials des Wirkstoffs Verwirrtheit oder psychotische Zustände zu verursachen, ist ein Zusammenhang mit der berichteten Aggression plausibel. „Agitiertheit“ wurde in fünfzehn (15) Fällen berichtet. Nach eingehender medizinischer Prüfung wurde in acht (8) dieser fünfzehn (15) Fälle von einem begründeten Zusammenhang zwischen Agitiertheit und Apomorphin ausgegangen, wie z. B. positiver Dechallenge, Beginn mit der Verabreichung oder Meldung im Zusammenhang mit Aggression oder einer psychotischen Störung. Ein kausaler Zusammenhang wurde auch in Studien an Ratten und Hamstern beobachtet und es wurde ein plausibler Mechanismus vorgeschlagen. Aggression und/oder Agitiertheit wird auch in der Produktinformation anderer Dopaminagonisten aufgeführt.

In Anbetracht der in den geprüften PSUR(s) dargestellten Daten hielt der PRAC daher Änderungen der Produktinformation von apomorphinhaltigen Arzneimitteln für gerechtfertigt.

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 Apomorphin der Auffassung, dass das Nutzen-Risiko-Verhältnis des Arzneimittels/der Arzneimittel, das/die Apomorphin enthält/enhalten, vorbehaltlich der vorgeschlagenen Änderungen der Produktinformation, unverändert ist.

Die CMDh nimmt die Position ein, dass die Genehmigung(en) für das Inverkehrbringen der Arzneimittel, die Gegenstand dieses PSUR-Bewertungsverfahrens sind, geändert werden soll(en). Sofern weitere Arzneimittel, die Apomorphin 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

- Folgender Warnhinweis ist hinzuzufügen:

Impulskontrollstörungen

Die Patienten sollten regelmäßig hinsichtlich der Entwicklung von Impulskontrollstörungen überwacht werden. Patienten und Betreuer sollten darauf aufmerksam gemacht werden, dass bei Patienten, die mit Dopaminagonisten und / oder anderen dopaminergen Substanzen, die Levodopa enthalten, einschließlich Levodopa-Benserazid, behandelt werden, Verhaltensauffälligkeiten im Sinne von Impulskontrollstörungen auftreten können, einschließlich pathologischer Spielsucht, Libidosteigerung, Hypersexualität, zwanghaftes Geldausgeben oder Einkaufen, Essattacken und Esszwang. Die Überprüfung der Behandlung wird empfohlen, wenn solche Symptome auftreten.

Das Dopamin-Dysregulations-Syndrom (DDS) ist eine Suchterkrankung, die bei einigen mit Apomorphin behandelten Patienten zu einer übermäßigen Anwendung des Produktes führt. Vor Beginn der Behandlung sollten die Patienten und Betreuer vor dem potenziellen Risiko der Entwicklung eines DDS gewarnt werden.

- Abschnitt 4.8

Die folgende Nebenwirkung ist mit der Häufigkeitsangabe „nicht bekannt“ unter der Systemorganklasse „Psychiatrische Erkrankungen“ hinzuzufügen: **Aggression, Agitiertheit**

Packungsbeilage

Abschnitt 2, Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen

Informieren Sie Ihren Arzt, wenn Sie oder Ihre Familie bzw. Betreuer bemerken, dass Sie einen Drang oder ein Verlangen entwickeln, sich in einer für Sie ungewöhnlichen Weise zu verhalten oder Sie dem Impuls, dem Trieb oder der Versuchung nicht widerstehen können, bestimmte Dinge zu tun, die Ihnen selbst oder anderen schaden könnten. Diese Verhaltensweisen nennt man Impulskontrollstörungen und können Spielsucht, übermäßiges Essen oder Geldausgeben, einen abnorm starken Sexualtrieb oder eine Zunahme sexueller Gedanken oder Gefühle umfassen. Ihr Arzt muss dann möglicherweise Ihre Behandlung überprüfen.

Einige Patienten entwickeln suchartige Symptome, die zu einem zwanghaften Verlangen nach hohen Dosen von X und anderen Arzneimitteln zur Behandlung der Parkinson-Krankheit führen.

Abschnitt 4: Welche Nebenwirkungen sind möglich?

Die folgenden Nebenwirkungen sind unter der Häufigkeitsangabe „nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)“ aufzunehmen:

Aggression, Agitiertheit.

Anhang III

Zeitplan für die Umsetzung dieser Stellungnahme

Zeitplan für die Umsetzung dieser Stellungnahme

Annahme der Stellungnahme der CMDh:	Sitzung der CMDh im Juli 2016
Übermittlung der Übersetzungen der Anhänge der Stellungnahme an die zuständigen nationalen Behörden:	3. September 2016
Umsetzung der Stellungnahme durch die Mitgliedstaaten (Einreichung der Änderung durch den Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen):	2. November 2016

Παράρτημα Ι

Επιστημονικά πορίσματα και λόγοι για την τροποποίηση των όρων άδειας(ών) Κυκλοφορίας

Επιστημονικά πορίσματα

Λαμβάνοντας υπόψη την έκθεση αξιολόγησης της Επιτροπής Φαρμακοεπαγρύπνησης-Αξιολόγησης Κινδύνου (PRAC) σχετικά με την (τις) Έκθεση(εις) Περιοδικής Παρακολούθησης της Ασφάλειας (ΕΠΠΑ) για την απομορφίνη, τα επιστημονικά πορίσματα είναι τα εξής:

Στην ΕΠΠΑ περιγράφηκαν τουλάχιστον (11) περιστατικά συνδρόμου απορρυθμίστης της ντοπαμίνης (DDS), εκ των οποίων οκτώ (8) βρέθηκαν στη δημοσιευμένη βιβλιογραφία. Στις λοιπές διαθέσιμες πηγές δεδομένων περιλαμβάνονται ορισμένες μελέτες που παρέχουν και πληροφορίες για το θέμα, οι οποίες περιλάμβαναν ασθενείς που λάμβαναν θεραπεία με απομορφίνη. Επιπροσθέτως, σε έναν μεγάλο αριθμό δημοσιεύσεων αναφέρεται το DDS είτε γενικά για ντοπαμινεργικές φαρμακευτικές αγωγές είτε για άλλα συγκεκριμένα ντοπαμινεργικά φάρμακα. Το DDS αναφέρεται επίσης στις δανικές και βρετανικές κλινικές κατευθυντήριες γραμμές για τη διαχείριση της νόσου του Parkinson. Με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα, η PRAC συμπεράνει ότι στην Περίληψη Χαρακτηριστικών του Προϊόντος (ΠΧΠ) της απομορφίνης θα πρέπει να συμπεριληφθεί μία προειδοποίηση αναφορικά με το DDS, για τη σύσταση σχετικών μέτρων προφύλαξης. Ζητούνται περαιτέρω δεδομένα από τους κατόχους άδειας κυκλοφορίας πριν να εξαχθεί συμπέρασμα για την ανάγκη συμπερίληψης αυτού του όρου στην παράγραφο 4.8 της ΠΧΠ.

Ο όρος «επιθετικότητα» αναφέρθηκε είκοσι δύο (22) φορές σε είκοσι (20) περιστατικά. Σε οκτώ (8) περιστατικά, η επιθετικότητα συνδέονταν με άλλες ψυχιατρικές διαταραχές όπως παραισθήσεις, σύγχυση ή καταναγκαστική συμπεριφορά που μπορεί να θεωρηθεί ότι σχετίζεται με τη θεραπεία με απομορφίνη. Δεδομένου του δυναμικού της ουσίας να προκαλεί συγχυτικές ή ψυχωτικές καταστάσεις, μια σχέση με την αναφερόμενη επιθετικότητα είναι ευλογοφανής. «Διέγερση» αναφέρθηκε σε δεκαπέντε (15) περιστατικά. Μετά από ενδελεχή ιατρική εξέταση, σε οκτώ (8) από αυτά τα δεκαπέντε (15) περιστατικά, η διέγερση θεωρήθηκε ότι σχετιζόταν ευλόγως με την απομορφίνη, π.χ. θετική ανταπόκριση μετά από διακοπή της πρόκλησης, εμφάνιση με τη χορήγηση ή αναφέρθηκε στα πλαίσια επιθετικότητας ή ψυχωτικής διαταραχής. Μία αιτιακή σχέση παρατηρήθηκε και σε μελέτες σε επίμυες και κρικητούς και προτάθηκε ένας ευλογοφανής μηχανισμός. Η επιθετικότητα ή/και διέγερση αναφέρεται στις πληροφορίες προϊόντος για άλλα προϊόντα αγωνιστές ντοπαμίνης.

Επομένως, λαμβάνοντας υπόψη τα δεδομένα που παρουσιάζονται στις εξετασθείσες ΕΠΠΑ, η PRAC θεώρησε τις αλλαγές στις πληροφορίες προϊόντος των φαρμακευτικών προϊόντων που περιέχουν απομορφίνη δικαιολογημένες.

Η CMDh συμφωνεί με τα επιστημονικά πορίσματα της PRAC.

Λόγοι για την τροποποίηση των όρων άδειας(-ών) κυκλοφορίας

Με βάση τα επιστημονικά πορίσματα για την απομορφίνη, η CMDh έκρινε ότι η σχέση οφέλους-κινδύνου του (των) φαρμακευτικού(-ών) προϊόντος(-ων) που περιέχει(-ουν) απομορφίνη παραμένει αμετάβλητη, υπό την επιφύλαξη των προτεινόμενων αλλαγών στις πληροφορίες προϊόντος.

Η CMDh καταλήγει στο συμπέρασμα ότι η (οι) άδεια(-ες) κυκλοφορίας των προϊόντων που εμπίπτουν στο πλαίσιο εφαρμογής της παρούσας διαδικασίας αξιολόγησης ΕΠΠΑ πρέπει να τροποποιηθούν. Στον βαθμό που υπάρχουν άλλα φαρμακευτικά προϊόντα που περιέχουν απομορφίνη και διαθέτουν ήδη άδεια κυκλοφορίας στην ΕΕ ή υπόκεινται σε μελλοντικές διαδικασίες έκδοσης άδειας κυκλοφορίας στην ΕΕ, η CMDh συνιστά οι εν λόγω άδειες κυκλοφορίας να τροποποιηθούν αναλόγως.

Παράρτημα II

**Τροποποιήσεις στις πληροφορίες του (των) εθνικά εγκεκριμένου(-ων) φαρμακευτικού(-ών)
προϊόντος(ων)**

Τροποποιήσεις που πρέπει να συμπεριληφθούν στις αντίστοιχες παραγράφους των πληροφοριών του προϊόντος (νέο κείμενο με υπογράμμιση και έντονη γραφή, διαγεγραμμένο κείμενο με διακριτή διαγράφη)

Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος

Ενότητα 4.4

- Θα πρέπει να προστεθεί μία προειδοποίηση, ως εξής:

Διαταραχές ελέγχου των παρορμήσεων

Οι ασθενείς πρέπει να παρακολουθούνται τακτικά για την ανάπτυξη διαταραχών ελέγχου των παρορμήσεων. Οι ασθενείς και οι φροντιστές πρέπει να καθίστανται ενήμεροι ότι μπορεί να εμφανιστούν συμπτώματα συμπεριφοράς των διαταραχών ελέγχου των παρορμήσεων, συμπεριλαμβανομένων παθολογικής χαρτοπαιξίας, αυξημένης γενετήσιας ορμής, υπερσεξουαλικότητας, καταναγκαστικών εξόδων ή αγορών, κραιπάλης φαγητού και καταναγκαστικής πρόσληψης τροφής, σε ασθενείς υπό θεραπεία με αγωνιστές ντοπαμίνης ή/και άλλες ντοπαμινεργικές θεραπείες που περιέχουν λεβοντόπα συμπεριλαμβανομένης της λεβοντόπας-βενσεραζίδης. Συνίσταται αναθεώρηση της θεραπείας, εάν αναπτυχθούν τέτοια συμπτώματα.

Το σύνδρομο απορύθμισης της ντοπαμίνης (DDS) είναι μία διαταραχή εθισμού που οδηγεί σε υπέρμετρη χρήση του προϊόντος, η οποία παρατηρείται σε ορισμένους ασθενείς που λαμβάνουν θεραπεία με απομορφίνη. Πριν την εκκίνηση της θεραπείας, οι ασθενείς και οι φροντιστές θα πρέπει να προειδοποιούνται για τον πιθανό κίνδυνο ανάπτυξης DDS.

- Ενότητα 4.8

Οι ακόλουθες ανεπιθύμητες ενέργειες θα πρέπει να προστεθούν στην ΚΟΣ Ψυχιατρικές διαταραχές με «μη γνωστή» συχνότητα: **Επιθετικότητα, διέγερση**

Φύλλο Οδηγιών Χρήσης

Ενότητα 2, Προειδοποιήσεις και προφυλάξεις

Ενημερώστε τον γιατρό σας, εάν εσείς ή η οικογένεια/ο φροντιστής σας παρατηρήσει ότι αναπτύσσετε παρορμήσεις ή έντονες επιθυμίες να συμπεριφέρεστε με τρόπους που δεν είναι συνηθισμένοι για εσάς ή δεν μπορείτε να αντισταθείτε στην παρόρμηση, στην ορμή ή στον πειρασμό να επιδοθείτε σε συγκεκριμένες δραστηριότητες που θα μπορούσαν να βλάψουν εσάς ή τους άλλους. Αυτές οι συμπεριφορές ονομάζονται διαταραχές ελέγχου των παρορμήσεων και μπορεί να περιλαμβάνουν εθιστική χαρτοπαιξία, υπερβολική πρόσληψη τροφής ή υπερβολικά έξοδα, μη φυσιολογική έντονη επιθυμία για σεξ ή αύξηση των σεξουαλικών σκέψεων ή συναισθημάτων. Ο γιατρός σας ενδέχεται να χρειαστεί να αναθεωρήσει τις θεραπείες σας.

Ορισμένοι ασθενείς αναπτύσσουν συμπτώματα παρόμοια με εθισμό που οδηγούν σε επιθυμία για μεγάλες δόσεις X και άλλων φαρμάκων που χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία της νόσου του Πάρκινσον.

Ενότητα 4: Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες

Οι ακόλουθες ανεπιθύμητες ενέργειες θα πρέπει να προστεθούν στη «μη γνωστή (δεν μπορεί να εκτιμηθεί με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα)» συχνότητα:

Επιθετικότητα, διέγερση.

Παράρτημα III

Χρονοδιάγραμμα εφαρμογής της παρούσας γνώμης

Χρονοδιάγραμμα εφαρμογής της παρούσας γνώμης

Έγκριση της γνώμης της CMDh:	Συνεδρίαση της CMDh, Ιούλιος 2016
Διαβίβαση των μεταφράσεων των παραρτημάτων της γνώμης της CMDh στις Εθνικές Αρχές:	3 Σεπτεμβρίου 2016
Εφαρμογή της γνώμης από τα κράτη μέλη (υποβολή της τροποποίησης από τον Κάτοχο της Άδειας Κυκλοφορίας):	2 Νοεμβρίου 2016

Anexo I

Conclusiones científicas y motivos para la modificación de las condiciones de las autorizaciones de comercialización

Conclusiones científicas

Teniendo en cuenta lo dispuesto en el Informe de Evaluación del Comité para la Evaluación de Riesgos en Farmacovigilancia (PRAC) sobre los informes periódicos de seguridad (IPS) para apomorfina, las conclusiones científicas del Comité de Medicamentos de Uso Humano (CHMP) son las siguientes:

En los IPS se han descrito al menos once (11) casos de síndrome de disregulación de dopamina (SDD), de los cuales ocho (8) se encontraron en publicaciones científicas. Otras fuentes de información disponibles incluyen algunos estudios, que también aportan información sobre el tema e incluyen a pacientes tratados con apomorfina. Además, un gran número de publicaciones mencionan el SDD en términos generales en medicamentos dopaminérgicos o en otros dopaminérgico específicos. El SDD también se menciona en las guías clínicas danesas y británicas para el tratamiento de la enfermedad de Parkinson. Teniendo en cuenta los datos disponibles, el PRAC ha decidido que se debe incluir una advertencia sobre el SDD en la Ficha Técnica del Producto de la apomorfina para incluir las precauciones correspondientes. Antes de llegar a la conclusión de la necesidad de incluir este término en la sección 4.8 de la Ficha Técnica del medicamento, se solicitaron más datos a los Titulares de las Autorizaciones de Comercialización.

El término «Agresividad» se ha notificado veintidós (22) veces en veinte (20) casos. En ocho (8) casos, la agresividad estuvo relacionada con otros trastornos psiquiátricos como alucinaciones, confusión o comportamiento compulsivo, y se puede considerar que guarda relación con el tratamiento con apomorfina. Dada la posibilidad de que el principio activo provoque un estado confusional o psicótico, su relación con la agresión notificada es verosímil. En quince (15) casos se notificó «agitación». Después de una revisión médica rigurosa, se consideró que en ocho (8) de estos quince (15) casos la agitación estaba razonablemente relacionada con la apomorfina, p. ej., prueba de retirada positiva, aparición con la administración o notificada en el contexto de la agresividad o de un trastorno psicótico. También se ha observado una relación causal en los estudios llevados a cabo en ratas y hamsteres, y se ha propuesto un probable mecanismo. La agresividad y/o la agitación están presentes en los prospectos de otros agonistas dopaminérgicos, por lo que, en vista de los datos presentados en los IPS revisados, el PRAC consideró que las modificaciones de la información de los medicamentos que contienen apomorfina están justificadas.

El CHMP está de acuerdo con las conclusiones científicas del PRAC.

Motivos para la modificación de las condiciones de las Autorizaciones de Comercialización

De acuerdo con las conclusiones científicas para apomorfina, el CHMP considera que el balance riesgo-beneficio del medicamento o medicamentos que contienen dicho principio activo es favorable sujeto a los cambios propuestos en la información del producto.

El CHMP recomienda que se modifiquen las condiciones de las Autorizaciones de Comercialización. Teniendo en consideración que otros medicamentos que contienen apomorfina están autorizados actualmente en la UE o están sujetos a procedimientos de autorización futuros en la UE, el CHMP recomienda que se modifiquen dichas autorizaciones de comercialización tal como corresponda.

Anexo II

Modificaciones de la información del producto de los medicamentos autorizados a nivel nacional

Modificaciones que se deben incluir en las secciones pertinentes de la información del producto (el texto nuevo aparece subrayado y en negrita, y el texto eliminado aparece tachado).

Ficha técnica o resumen de las características del producto

Sección 4.4:

- Se debe añadir la advertencia siguiente:

Trastornos del control de los impulsos

Los pacientes deben ser monitorizados regularmente sobre el trastorno del control de los impulsos. Los pacientes y sus cuidadores deben ser conscientes de los síntomas conductuales del trastorno del control de los impulsos en pacientes tratados con agonistas dopaminérgicos y/u otros tratamientos dopaminérgicos que contengan levodopa, lo que incluye levodopa-benseracida, como ludopatía, aumento de la libido, hipersexualidad, compra o gasto compulsivo o comer en exceso y de forma compulsiva. Si se desarrollan estos síntomas, se recomienda revisar el tratamiento.

El síndrome de disregulación de dopamina (SDD) es un trastorno adictivo que consiste en el consumo excesivo del medicamento en algunos pacientes tratados con apomorfina. Antes de iniciar el tratamiento se debe advertir a los pacientes y a sus cuidadores del posible riesgo de desarrollar el SDD.

- Sección 4.8

En el apartado *Trastornos psiquiátricos* de la clasificación de órganos del sistema MedDRA se deben incluir las reacciones adversas siguientes, con una frecuencia «no conocida»: **Agresividad, agitación.**

Prospecto

Sección 2. Advertencias y precauciones

Informe a su médico si usted o sus familiares/cuidadores observan que está desarrollando impulsos o antojos de comportarse de manera inusual para usted o no puede resistir el impulso, el empuje o la tentación de llevar a cabo ciertas actividades que pueden ser perjudiciales para usted o para otros. Estos comportamientos se llaman alteraciones en el control de los impulsos y pueden incluir juego adictivo, comer en exceso o gastar en exceso, un deseo sexual anormalmente elevado o un aumento en los pensamientos o sentimientos sexuales. Su médico puede necesitar revisar sus tratamientos.

Algunos pacientes desarrollan síntomas de adicción que les llevan a un deseo compulsivo de consumir dosis elevadas de X y otros medicamentos empleados en el tratamiento de la enfermedad de Parkinson.

Sección 4: Posibles efectos adversos

Se deben añadir las reacciones adversas siguientes en la columna de frecuencia «no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles)»:

Agresividad, agitación.

Anexo III

Calendario de implementación de este dictamen

Calendario de implementación de este dictamen

Adopción del dictamen el CMDh:	Reunión del CHMP en julio de 2016
Envío a las Autoridades Nacionales Competentes de las traducciones de los anexos del dictamen:	3 de septiembre de 2016
Implementación del dictamen por los Estados Miembros (presentación de la variación por parte del Titular de la Autorización de Comercialización):	2 de noviembre de 2016

I lisa

Teaduslikud järeldused ja müügilubade tingimuste muutmise alused

Teaduslikud järeldused

Võttes arvesse ravimiohutuse riskihindamise komitee hindamisaruannet apomorfiini perioodilise ohutusaruande (perioodiliste ohutusaruannete) kohta, on teaduslikud järeldused järgmised.

Perioodilistes aruannetes kirjeldati vähemalt ühtteistkümmet (11) dopamiini regulatsioonihäire sündroomi juhtu; kaheksa (8) neist leiti avaldatud kirjandusest. Muude olemasolevate andmeallikate seas on muu hulgas mõned uuringud, kust võib leida selleteemalist teavet, sh amporfiinravi saanud patsientide andmeid. Lisaks sellele on dopamiini regulatsioonihäire sündroomi mainitud paljudes väljaannetes, nii seoses dopaminergiliste ravimitega üldse, kui ka muude spetsiifiliste dopaminergiliste ravimite kasutamisel. Dopamiini regulatsioonihäire sündroom on ära toodud ka Taani ja Suurbritannia Parkinsoni tõve kliinilistes ravijuhendites. Olemasolevate andmete põhjal järeldas ravimiohutuse riskihindamise komitee, et apomorfiini ravimi omaduste kokkuvõttesse tuleb lisada hoiatus dopamiini regulatsioonihäire sündroomi kohta, kus on ära toodud soovitud asjakohaste ettevaatusabinõude osas. Enne otsuse langetamist selle termini lisamise vajaduse kohta ravimi omaduste kokkuvõtte lõiku 4.8, nõutakse müügiloa hoidjalt täiendavaid andmeid.

Kahekümne (20) juhu kirjeldustes kasutati terminit „agressioon” kahekümne kahel (22) korral. Kaheksal (8) juhul seostati agressiooni muude psühhiaatriliste häiretega nagu hallutsinatsioonid, segasusseisund või sundkäitumine, mille puhul võib eeldada seost apomorfiinraviga. Kuna aine võib esile kutsuda segasus- või psühhootilisi seisundeid, on seos teatatud agressioonijuhudega tõenäoline. „Erutusseisundist” teatati viieteistkümmel (15) juhul. Pärast põhjalikku arstlikku ülevaatust peeti kaheksal (8) juhul viieteistkümmest (15) erutusseisundit tõenäoliselt seotuks apomorfiiniga; sellele viitas nt seisundi paranemine ravi katkestamisel, nähtude taasteke ravimi manustamisel või teated erutusseisundist seoses agressiooni või psühhootilise häirega. Põhjuslikku suhet täheldati ka rottide ja hamstritega läbi viidud uuringutes ning välja on pakutud tõenäoline toimemehhanism. Agressioon ja/või erutusseisund on välja toodud teiste dopamiini agonistide ravimi omaduste kokkuvõtetes.

Seetõttu, arvestades läbivaadatud perioodilistes ohutusaruannetes toodud andmetega, pidas ravimiohutuse järelevalve riskianalüüsi komitee vajalikuks muutuste sisseviimist apomorfiini sisaldavate ravimite infosse.

Inimravimite vastastikuse tunnustamise ja detsentraliseeritud menetluste kordineerimisrühm nõustub ravimiohutuse riskihindamise komitee teaduslike järeldustega.

Müügiloa (müügilubade) tingimuste muutmise alused

Apomorfiini kohta tehtud teaduslike järelduste põhjal on inimravimite vastastikuse tunnustamise ja detsentraliseeritud menetluste kordineerimisrühm arvamusel, et apomorfiini sisaldava(te) ravimi(te) kasu/riski suhe ei muutu, kui ravimiteabes tehakse vastavad muudatused.

Inimravimite vastastikuse tunnustamise ja detsentraliseeritud menetluste kordineerimisrühm on seisukohal, et kõnealuses perioodilise ohutusaruande hindamises käsitletavate ravimite müügiluba (müügilube) tuleb muuta. Kui Euroopa Liidus on praegu väljastatud või kavas edaspidi väljastada müügilube ka teistele apomorfiini sisaldavatele ravimitele, soovib inimravimite vastastikuse tunnustamise ja detsentraliseeritud menetluste kordineerimisrühm ka nende müügilube vastavalt muuta.

II lisa

Muudatused liikmesriikides müügiluba omava(te) ravimi(te) ravimiteabes

Muudatused, mis tuleb teha pakendi infolehe asjakohastesse lõikudesse (uus tekst alla joonitud ja paksus kirjas, kustutatud tekst läbi kriipsutatud)

Ravimi omaduste kokkuvõte

Lõik 4.4

- Lisada tuleb järgmine hoiatus.

Impulsi kontrolli häired

Patsiente tuleb regulaarselt jälgida impulsi kontrolli häirete tekke suhtes. Patsiente ja nende hooldajaid tuleb teavitada sellest, et dopamiini agonistide ja/või teiste dopaminergiliste raviskeemidega, mis hõlmavad levodopat, sh levodopa-benserasiidiga ravitavatel patsientidel võivad esineda impulsi kontrolli häirete käitumislikud sümptomid, sh patoloogiline hasartmängurlus, libiido suurenemine, hüperseksuaalsus, sundkulutamine või –ostlemine, õgimishood ja kompulsivne söömine. Selliste sümptomite ilmnemisel on soovitatav ravi üle vaadata.

Dopamiini regulatsioonihäire sündroom on sõltuvushäire, mida põhjustab mõnedel apomorfiinravi saavatel patsientidel ravimi liigkasutamine. Enne ravi alustamist tuleb patsiente ja hooldajaid hoiatada dopamiini regulatsioonihäire võimalikust tekkeriskist.

- Lõik 4.8

Järgmised kõrvaltoimed tuleb lisada organsüsteemi klassi „Psühhiaatrilised häired” alla esinemissagedusega „teadmata”: **agressioon, erutusseisund**

Pakendi infoleht

Lõik 2, „Hoiatused ja ettevaatusabinõud”

Rääkige oma arstile sellest, kui teie või teie pere/hooldaja märkab, et teil tekivad teie tavapärasest käitumisest erinevaid tungid või ihad või kui te ei suuda vastu panna impulsile, tungile või ahvatlusele sooritada teatud tegevusi, mis võivad olla teile endale või teistele inimestele kahjulikud. Neid käitumisviise nimetatakse impulsi kontrolli häireteks ning nendega võib kaasneda nt hasartmängurlus, liigsöömine või –rahakulutamine, ebanormaalselt tugev sugutung või seksuaalsete mõtete või tunnete sagenemine. Arst võib vajalikuks pidada teie raviskeemi üle vaatamist.

Mõnedel patsientidel tekivad suurtes annustes X-i ja Parkinsoni tõve teiste ravimite kasutamisel sõltuvusesarnased, ihade tekkeni viivad sümptomid.

Lõik 4, „Võimalikud kõrvaltoimed”

Järgmised kõrvaltoimed tuleb lisada esinemissagedusega „teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel)”:

agressioon, erutusseisund.

III lisa

Seisukoha rakendamise ajakava

Seisukoha rakendamise ajakava

Inimravimite vastastikuse tunnustamise ja detsentraliseeritud menetluste kordineerimisrühma seisukoha vastuvõtmine:	Inimravimite vastastikuse tunnustamise ja detsentraliseeritud menetluste kordineerimisrühma koosolek juulis 2016
Seisukoha lisade tõlgete edastamine liikmesriikide pädevatele asutustele:	03.09.2016
Seisukoha rakendamine liikmesriikides (müügiloa hoidja esitab muudatuse taotluse):	02.11.2016

Liite I

Tieteelliset päätelmät ja perusteet myyntilupien ehtojen muuttamiselle

Tieteelliset päätelmät

Ottaen huomioon arviointiraportin, jonka lääketurvallisuuden riskinarviointikomitea (PRAC) on tehnyt apomorfiinia koskevista määräajoin julkaistavista turvallisuusraporteista (PSUR), tieteelliset päätelmät ovat seuraavat:

Turvallisuusraportissa kuvattiin vähintään yksitoista (11) tapausta, joissa oli dopamiinin säätelyhäiriö - oireyhtymä (DDS), ja joista kahdeksan (8) löytyi julkaistussa kirjallisuudessa. Muihin saatavilla oleviin tietolähteisiin kuului joitakin tutkimuksia, jotka tuovat lisätietoa aiheesta, myös apomorfiinilla hoidettuja potilaita koskien. Lisäksi suuressa joukossa julkaisuja mainitaan DDS, joko yleensä dopaminergisiin lääkityksiin tai muihin erityisiin dopaminergisiin lääkkeisiin liittyen. DDS mainitaan myös tanskalaisissa ja englantilaisissa Parkinsonin taudin hoitosuosituksissa. Saatavilla olevien tietojen perusteella PRAC pääättelee, että apomorfiinin valmisteyhteenvetoon pitää lisätä varoitus DDS-oireyhtymästä ja suositella asianmukaisia varoitoimenpiteitä. Lisätietoa edellytetään myyntiluvan haltijalta ennen kuin päätetään tarpeesta lisätä tämä termi valmisteyhteenvedon kappaleeseen 4.8.

Termi "Aggressio" ilmoitettiin kaksikymmentäkaksi (22) kertaa kahdessakymmenessä (20) tapauksessa. Kahdeksassa (8) tapauksessa aggressio liittyi muihin psyykkisiin häiriöihin kuten hallusinaatiot, sekavuus tai kompulsiiivinen käyttäytyminen, mitkä voidaan arvioida liittyviksi apomorfiinihoitoon. Ottaen huomioon vaikuttavan aineen mahdollinen sekavuutta tai psykoottisia tiloja aiheuttava vaikutus, suhde ilmoitettuun aggressiivisuuteen on todennäköinen. "Agitaatio" ilmoitettiin viidessätoista (15) tapauksessa. Perusteellisen lääketieteellisen selvityksen jälkeen kahdeksassa (8) näistä viidestätoista (15) tapauksesta agitaation arvioitiin todennäköisesti liittyvän apomorfiiniin, esim. koska oireet lievittyivät kun hoito lopetettiin (positive dechallenge), oireet alkoivat lääkkeen antamisen yhteydessä tai tilaan liittyi aggressio tai psykoottinen häiriö. Kausaalinen suhde nähtiin myös rotilla ja hamstereilla tehdyissä tutkimuksissa ja todennäköinen mekanismi on esitetty. Aggressio ja/tai agitaatio on mainittu muiden dopamiiniagonistivalmisteiden tuotetiedoissa.

Näin ollen, ottaen huomioon läpikäytyt turvallisuusraportit, lääketurvallisuuden riskinarviointikomitea (PRAC) katsoo, että apomorfiinia sisältävien lääkevalmisteiden valmistetietojen muuttaminen on perusteltua.

Tunnustamis- ja hajautetun menettelyn koordinoitiryhmä (CMDh) on yhtä mieltä PRAC:n tekemien päätelmien kanssa.

Myyntilupien ehtojen muuttamista puoltavat perusteet

Apomorfiinia koskevien tieteellisten päätelmien perusteella CMDh katsoo, että apomorfiinia sisältävien lääkevalmisteiden hyöty-haittatasapaino on muuttumaton, mikäli valmistetietoja muutetaan ehdotetulla tavalla.

CMDh:n kanta on, että tämän yksittäisen määräaikaisen turvallisuuskatsauksen piiriin kuuluvien lääkevalmisteiden myyntilupia on muutettava. Siltä osin kuin EU:ssa on tällä hetkellä hyväksytty muitakin apomorfiinia sisältäviä lääkevalmisteita tai jos niitä käsitellään tulevissa hyväksymismenettelyissä EU:ssa, CMDh suosittelee muuttamaan niidenkin myyntilupia vastaavasti.

Liite II

Kansallisesti hyväksytyyn lääkevalmisteen valmistetietojen muutokset

Valmistetietojen asianmukaisiin kohtiin tehtävät muutokset (uusi teksti on alleviivattu ja lihavoitu, poistettu teksti on yliviivattu)

Valmisteyhteenveto

Kohta 4.4

- Seuraava varoitus pitää lisätä:

Impulssikontrollin häiriöt

Potilaita pitää seurata säännöllisesti impulssikontrollin häiriöiden kehittymisen varalta. Potilaiden ja heidän omaishoitajiensa on hyvä tietää, että impulssikontrollin häiriöihin liittyviä käytösoireita, kuten pelihimo, lisääntynyt libido, hyperseksuaalisuus, pakonomainen tuhlaaminen tai ostelu, ahmiminen ja pakonomainen syöminen, voi esiintyä potilailla, jotka ovat käyttäneet dopamiiniagonistia, ja/tai muita levodopaa sisältäviä dopaminergisiä hoitoja, mukaan lukien levodopa-benseratsidi. Hoidon uudelleenarviointia suositellaan, jos tällaisia oireita esiintyy.

Dopamiinin säätelyhäiriö -oireyhtymä (DDS) on addiktiivinen häiriö, joka johtaa lääkkeen liialliseen käyttöön joillakin apomorfiinihoitoa saavilla potilailla. Ennen kuin hoito aloitetaan, potilaita ja heidän huoltajiaan pitää varoittaa DDS:n kehittymisen mahdollisesta riskistä.

- Kohta 4.8

Seuraavat haittavaikutukset pitää lisätä kohtaan Psykkiset häiriöt, yleisyys ”tuntematon”: **Aggressio, agitaatio**

Pakkausseloste

Kohta 2, Varoitukset ja varotoimet

Kerro lääkärille, jos sinä, perheenjäsenesi tai omaishoitajasi huomaatte, että sinulla on voimakas halu tai tarve käyttäytyä tavalla, joka on epätavallista sinulle tai et pysty vastustamaan mielihaluja, pakonomaisia tarpeita tai houkutuksia sellaiseen toimintaan, joka voi olla vahingollista sinulle tai muille. Tällaista käytöstä kutsutaan impulssikontrollin häiriöksi. Se voi ilmetä peliriippuvuutena, ylensyömisinä tai tuhlaamisena, epätavallisen voimakkaana seksuaalisena haluna tai seksuaalisten ajatusten tai tuntemusten lisääntymisenä. Lääkäri saattaa muuttaa annostasi tai lopettaa lääkityksesi.

Joillekin potilaille kehittyy addiktion kaltaisia oireita, jotka johtavat haluun käyttää suuria annoksia Apogo Pen -valmistetta tai muita Parkinsonin taudin hoitoon käytettäviä lääkkeitä.

Kohta 4: Mahdolliset haittavaikutukset

Seuraavat haittavaikutukset pitää lisätä kohtaan ”Haittavaikutukset, joiden esiintymistiheyttä ei tunneta (koska saatavilla oleva tieto ei riitä arviointiin)”:

Aggressio (vihamielisyys), agitaatio (kiihtyneisyys).

Liite III

Tämän lausunnon toteuttamisaikataulu

Tämän lausunnon toteuttamisaikataulu

CMDh:n lausunnon hyväksyminen:	CMDh kokous, heinäkuu 2016
Lausunnon liitteiden käännösten toimittaminen kansallisille toimivaltaisille viranomaisille:	3. syyskuuta 2016
Lausunnon täytäntöönpano jäsenvaltioissa (myyntiluvan haltijan on toimitettava muutoshakemus):	2. marraskuuta 2016

Annexe I

Conclusions scientifiques et motifs de la modification des termes de la/des autorisation(s) de mise sur le marché

Conclusions scientifiques

Compte tenu du rapport d'évaluation du PRAC relatif aux PSUR concernant l'apomorphine, les conclusions scientifiques sont les suivantes :

Au moins onze (11) cas de syndrome de dysrégulation dopaminergique (SDD) ont été décrits dans les PSUR, dont huit (8) ont également été trouvés dans la littérature publiée. Les autres sources de données disponibles comprennent quelques études qui fournissent également des informations à ce sujet, y compris des patients traités par apomorphine. De plus, de nombreuses publications font état d'un SDD, soit de façon générale pour les traitements dopaminergiques, soit pour d'autres médicaments dopaminergiques spécifiques. Le SDD est également mentionné dans les directives cliniques danoises et britanniques relatives à la prise en charge de la maladie de Parkinson. Sur la base des données disponibles, le PRAC a conclu qu'une mise en garde concernant le SDD devait être incluse dans le Résumé des caractéristiques du produit (RCP) de l'apomorphine afin de recommander les précautions appropriées. Des données supplémentaires ont été demandées aux Titulaires de l'autorisation sur le marché avant de conclure à la nécessité d'inclure ce terme dans la rubrique 4.8 du RCP.

Le terme « agressivité » a été rapporté vingt-deux (22) fois dans vingt (20) cas. Dans huit (8) cas, l'agressivité était liée à d'autres affections psychiatriques telles qu'hallucinations, confusion ou comportement compulsif, qui peuvent être considérées comme liées au traitement par l'apomorphine. Etant donné le potentiel de la substance à provoquer des états confusionnels ou psychotiques, un lien avec l'agressivité rapportée est plausible. Une « agitation » a été rapportée dans quinze (15) cas. Après un examen médical approfondi, dans huit (8) de ces quinze (15) cas, l'agitation a été considérée comme raisonnablement associée à l'apomorphine, par ex. arrêt bénéfique du traitement, apparition lors de l'administration, ou rapportée dans le contexte d'une agressivité ou d'un trouble psychotique. Une relation de causalité a également été observée dans des études chez le rat ou le hamster et un mécanisme plausible a été proposé. L'agressivité et/ou l'agitation est mentionnée dans les informations sur le produit d'autres agonistes de la dopamine.

Par conséquent, au vu des données présentées dans les PSUR examinés, le PRAC a estimé qu'il était justifié d'apporter des modifications aux informations sur le produit des médicaments contenant de l'apomorphine.

Le CMDh approuve les conclusions scientifiques formulées par le PRAC.

Motifs de la modification des termes de la/des autorisation(s) de mise sur le marché

Sur la base des conclusions scientifiques relatives à l'apomorphine, le CMDh estime que le rapport bénéfice-risque du/des médicament(s) contenant de l'apomorphine demeure inchangé, sous réserve des modifications proposées des informations sur le produit.

Le CMDh est parvenu à la conclusion selon laquelle l'autorisation/les autorisation(s) de mise sur le marché des produits, dans le cadre de cette évaluation unique sur les PSUR, doit/doivent être modifiées. Dans la mesure où d'autres médicaments contenant de l'apomorphine sont actuellement autorisés dans l'UE ou sont susceptibles de faire l'objet de procédures d'autorisation dans l'UE à l'avenir, le CMDh recommande la modification des termes de ces autorisations de mise sur le marché en conséquence.

Annexe II

Modifications apportées aux informations sur le produit du ou des médicament(s) autorisé(s) au niveau national

Modifications à apporter aux rubriques concernées des informations sur le produit (le nouveau texte est **souligné et en gras**, le texte supprimé est ~~barré~~)

Résumé des caractéristiques du produit

Rubrique 4.4

- Une mise en garde doit être incluse comme suit :

Troubles du contrôle des impulsions

Les patients doivent être contrôlés régulièrement en cas de développement des troubles du contrôle des impulsions. Les patients et les personnes qui les soignent doivent prendre conscience que les symptômes du comportement dans les troubles du contrôle des impulsions comprenant le jeu pathologique, l'augmentation de la libido, l'hypersexualité, les dépenses et achats compulsifs, la frénésie alimentaire, la boulimie peuvent apparaître chez des patients traités avec des agonistes de la dopamine et/ou d'autres traitements dopaminergiques contenant de la lévodopa, y compris l'association lévodopa-bensérazide. Il convient de revoir le traitement en cas d'apparition de ces symptômes.

Chez certains patients traités par apomorphine, il a été observé des cas de syndrome de dysrégulation dopaminergique (SDD). Le syndrome de dysrégulation dopaminergique (SDD) est un trouble de l'addiction résultant en une utilisation excessive du produit. Aussi, avant l'instauration du traitement, les patients et les aidants doivent être avertis du risque potentiel de survenue de ce type de syndrome.

- Rubrique 4.8

Les effets indésirables suivants doivent être ajoutés sous la classe de systèmes d'organes Affections psychiatriques avec une fréquence « indéterminée » : **agressivité, agitation**

Notice

Rubrique 2, Avertissements et précautions

Parlez à votre médecin si vous ou votre famille/votre accompagnant notez que vous développez des besoins urgents ou des envies d'agir de manière inhabituelle et que vous ne pouvez pas résister à l'impulsion, la motivation ou à la tentation de mener certaines activités qui peuvent être nuisibles pour vous ou pour les autres. Ces comportements sont appelés troubles du contrôle des impulsions et ils peuvent inclure une dépendance au jeu, le fait de manger ou dépenser en quantités excessives, un comportement sexuel anormalement élevé ou une augmentation des pensées ou sentiments de type sexuel. Votre médecin devra éventuellement revoir votre traitement.

Vous pouvez présenter des symptômes pouvant s'apparenter à de l'addiction qui vous amènent à ressentir un besoin irrésistible de prendre le traitement X de façon excessive ainsi que d'autres médicaments utilisés dans le traitement de la maladie de Parkinson.

Rubrique 4 : Quels sont les effets indésirables éventuels ?

Les effets indésirables suivants doivent être ajoutés dans la catégorie de fréquence « indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles) » :

Aggressivité, agitation.

Annexe III

Calendrier de mise en œuvre de cet avis

Calendrier de mise en œuvre de cet avis

Adoption de l'avis du CMDh :	Réunion du CMDh de juillet 2016
Transmission des traductions des annexes de l'avis aux autorités nationales compétentes :	3 septembre 2016
Mise en œuvre de l'avis par les États membres (soumission de la modification par le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché) :	2 novembre 2016

Prilog I.

Znanstveni zaključci i razlozi za izmjenu uvjeta odobrenja za stavljanje lijeka u promet

Znanstveni zaključci

Uzimajući u obzir PRAC-ovo izvješće o ocjeni periodičkog(ih) izvješća o neškodljivosti lijeka (PSUR) za apomorfin, znanstveni zaključci su sljedeći:

Najmanje je jedanaest (11) slučajeva sindroma poremećene regulacije dopamina (engl. *dopamine dysregulation syndrome*, DDS) opisano u PSUR-u, od kojih je osam (8) pronađeno u objavljenoj literaturi. Drugi dostupni izvori podataka uključuju neka ispitivanja kojima se isto tako pružaju informacije o toj temi, uključujući bolesnike liječene apomorfinom. Osim toga, u velikom broju publikacija DDS se spominje ili općenito za dopaminergičke lijekove ili za druge specifične dopaminergičke lijekove. DDS se također spominje u danskim i britanskim kliničkim smjernicama za liječenje Parkinsonove bolesti. Na temelju dostupnih podataka PRAC je zaključio da je u sažetak opisa svojstava lijeka za apomorfin potrebno uključiti upozorenje o DDS-u kako bi se preporučile odgovarajuće mjere opreza. Prije donošenja odluke o potrebi uključivanju ovog pojma u dio 4.8 sažetka opisa svojstava lijeka zatraženi su dodatni podaci od nositelja odobrenja za stavljanje lijeka u promet.

Pojam „agresija” zabilježen je dvadeset i dva (22) puta u dvadeset (20) slučajeva. U osam (8) je slučajeva agresija bila povezana s drugim psihijatrijskim poremećajima kao što su halucinacije, konfuzija ili kompulzivno ponašanje, koji se mogu smatrati povezanim s terapijom apomorfinom. S obzirom na mogućnost stvari da izazove konfuzna ili psihotična stanja, povezanost s prijavljenom agresijom je vjerojatna. „Agitacija” je zabilježena u petnaest (15) slučajeva. Nakon detaljnog medicinskog izvješća, u osam (8) od tih petnaest (15) slučajeva agitacija se smatrala u razumnoj mjeri povezana s apomorfinom, npr. pozitivan *dechallenge*, nastup uz primjenu ili prijavljena u kontekstu agresije i psihotičnog poremećaja. Uzročna je veza također uočena u ispitivanjima na štakorima i hrčcima te je predložen vjerojatan mehanizam. Agresija i/ili agitacija prisutna je u informacijama o lijeku za druge lijekove iz skupine agonista dopamina.

Stoga je u pogledu podataka predstavljenih u pregledanom PSUR-u(ovima) PRAC smatrao da su izmjene u informacijama o lijeku za lijekove koji sadržavaju apomorfin opravdane.

CMDh je suglasan sa znanstvenim zaključcima koje je donio PRAC.

Razlozi za izmjenu uvjeta odobrenja za stavljanje lijeka u promet

Na temelju znanstvenih zaključaka za apomorfin, CMDh smatra da je omjer koristi i rizika lijeka(ova) koji sadrži(e) apomorfin nepromijenjen, uz predložene izmjene upute o lijeku.

Stajalište je CMDh-a da je potrebna izmjena odobrenja za stavljanje lijeka u promet za lijekove u sklopu ove jedinstvene ocjene PSUR-a. CMDh je preporučio odgovarajuću izmjenu odobrenja za stavljanje lijeka u promet za dodatne lijekove koji sadrže apomorfin, trenutno odobrene u EU-u ili koji će biti predmetom budućeg postupka odobravanja u EU-u.

Prilog II.

Izmjene informacija o lijeku nacionalno odobrenog(ih) lijeka(ova)

Izmjene koje treba unijeti u odgovarajuće dijelove informacija o lijeku (novi tekst je podcrtan i podebljan, obrisani tekst je ~~precrtan~~)

Sažetak opisa svojstava lijeka

Dio 4.4

- Potrebno je dodati upozorenje kako slijedi:

Poremećaji kontrole impulsa

Potrebno je redovito pratiti razvoj poremećaja kontrole impulsa kod bolesnika. Bolesnici i njegovatelji trebaju biti svjesni kako se bihevioralni simptomi poremećaja kontrole impulsa uključujući patološko kockanje, povećan libido, hiperseksualnost, kompulzivno trošenje ili kupnju, prejedanje i kompulzivno jedenje mogu pojaviti u bolesnika koji su liječeni agonistima dopamina i/ili drugim dopaminergičkim lijekovima koji sadržavaju levadopu, uključujući kombinaciju levodope i benzerazida. Preporučuje se preispitivanje liječenja ako dođe do razvoja takvih simptoma.

Sindrom poremećene regulacije dopamina (engl. *dopamine dysregulation syndrome*, DDS) je poremećaj koji izaziva ovisnost i dovodi do prekomjerne primjene lijeka uočen u nekih bolesnika liječenih apomorfinom. Prije početka liječenja bolesnike i njegovatelje potrebno je upozoriti na mogući rizik od razvoja DDS-a.

- Dio 4.8

Sljedeće nuspojave potrebno je dodati unutar klasifikacije organskih sustava pod Psihijatrijski poremećaji uz učestalost „nepoznato”: **Agresija, uznemirenost**

Uputa o lijeku

Dio 2, Upozorenja i mjere opreza

Obratite se svom liječniku ako Vi ili Vaša obitelj/njegovatelj uočite da razvijate nagone ili žudnju za ponašanjem koje je neuobičajeno za Vas ili se ne možete oduprijeti impulsu, nagonu ili iskušenju za obavljanje određenih aktivnosti koje bi mogle naškoditi Vama ili drugima. Ta se ponašanja nazivaju poremećajima kontrole impulsa i mogu uključivati ovisničko kockanje, prekomjerno jedenje ili trošenje, abnormalno visok seksualni nagon ili porast seksualnih misli ili osjećaja. Vaš će liječnik možda morati preispitati Vaše liječenje.

U nekih bolesnika dolazi do razvoja simptoma nalik ovisnosti koji dovode do žudnje za velikim dozama lijeka X i drugih lijekova koji se primjenjuju za liječenje Parkinsonove bolesti.

Dio 4: Moguće nuspojave

Sljedeće nuspojave potrebno je dodati pod kategoriju učestalosti „nepoznato (ne može se procijeniti na temelju dostupnih podataka)”:

Agresija, uznemirenost.

Prilog III.

Raspored provedbe ovog stajališta

Raspored provedbe ovog stajališta

Usvajanje stajališta CMDh-a:	sastanak CMDh-a u srpnju 2016.
Dostava prijevoda priloga stajalištu nadležnim nacionalnim tijelima:	3. rujna 2016.
Provedba stajališta u državama članicama (nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet predaje izmjenu):	2. studenoga 2016.

I. melléklet

**Tudományos következtetések és a forgalomba hozatali engedély(ek) feltételeit érintő
módosítások indoklása**

Tudományos következtetések

Figyelembe véve a Farmakovigilanciai Kockázatértékelő Bizottságnak (PRAC) az apomorfinra vonatkozó időszakos gyógyszerbiztonsági jelentéssel (jelentésekkel) – PSUR(s) – kapcsolatos értékelő jelentését, a tudományos következtetések az alábbiak:

A PSUR-ban legalább tizenegy (11) dopamin diszregulációs szindróma (DDS) esetről számoltak be, amelyek közül nyolc (8) publikált közleményekben jelent meg. Az egyéb elérhető adatforrások között szerepelnek bizonyos vizsgálatok, amelyek szintén tartalmazzák a témával kapcsolatos információt, beleértve az apomorfinnal kezelt betegeket. Ezen kívül számos publikáció tesz említést a DDS-ről akár általánosságban dopaminerg gyógyszerekkel kapcsolatban, akár más, specifikus dopaminerg szerekkel kapcsolatban. A DDS-t megemlítik a Parkinson-kór kezeléséről szóló dán és brit klinikai irányelvek is. A rendelkezésre álló adatok alapján a PRAC úgy döntött, hogy a DDS-re vonatkozó figyelmeztetést bele kell foglalni az apomorfin Alkalmazási előírásába (SmPC) a vonatkozó óvintézkedésekkel kapcsolatos ajánlások megtételéhez. A forgalomba hozatali engedélyek jogosultjaitól további adatokat kértek, mielőtt a fenti megjegyzésnek az SmPC 4.8 pontjában való elhelyezésének szükségességéről döntés születik.

Az "agresszió" kifejezés huszonegy (22) alkalommal szerepelt húsz (20) esetleírásban. Nyolc (8) esetben az agresszió más pszichiátriai zavarokkal volt összefüggésben, mint például hallucinációkkal, zavartsággal vagy kényszeres viselkedéssel, ami az apomorfinkezeléssel kapcsolatba hozható. A vegyület zavart vagy pszichotikus állapotot előidéző képességét figyelembe véve valószínű a bejelentett agresszióval való kapcsolat. Tizenöt (15) esetben "agitáció" előfordulásáról is beszámoltak. Átfogó orvosi felülvizsgálatot követően a tizenöt (15) esetből nyolc (8) esetben az agitációt valószínű összefüggésbe hozták az apomorfinnal, azaz pozitív dechallenge, alkalmazáskor történő kialakulás vagy agresszió, illetve pszichotikus zavar kontextusában jelentett előfordulás. Patkányokon és hörcsögökön végzett vizsgálatokban szintén okozati összefüggést találtak, és valószínűsíthető hatásmechanizmust írtak le. Az agresszió és/vagy agitáció szerepel más dopamin-agonista szerek kísérőirataiban.

Ezért az áttekintett időszakos gyógyszerbiztonsági jelentésben (PSUR) közölt adatok ismeretében a PRAC indokoltnak tartja az apomorfin hatóanyagot tartalmazó készítmények kísérőiratainak módosítását.

A CMDh egyetért a PRAC tudományos következtetéseivel.

A forgalomba hozatali engedély(ek) feltételeit érintő módosítások indoklása

Az apomorfin hatóanyagra vonatkozó tudományos következtetések alapján a CMDh-nak az a véleménye, hogy az apomorfin hatóanyagot tartalmazó gyógyszer(ek) előny-kockázat profilja változatlan, feltéve, hogy a kísérőiratokban a javasolt módosításokat elvégzik.

A CMDh állásfoglalása szerint az ezen gyógyszerbiztonsági jelentésnek (PSUR) hatálya alá tartozó készítmény(ek) forgalomba hozatali engedélyét/engedélyeit módosítani kell. Amennyiben vannak olyan további, apomorfin tartalmazó gyógyszerek, amelyeket a közelmúltban engedélyeztek, illetve a jövőben engedélyezési eljárás tárgyát képezik az EU-ban, a CMDh javasolja, hogy ezek forgalomba hozatali engedélyeit is ennek megfelelően módosítsák.

II. melléklet

A nemzeti szinten engedélyezett gyógyszer(ek) kísérőiratainak módosításai

A kísérőiratok vonatkozó bekezdéseinek módosításai (az új szöveg aláhúzva és vastagon szedve, a törölt szöveg ~~áthúzva~~)

Alkalmazási előírás

4.4 pont

- A következő figyelmeztetést kell hozzáadni:

Impulzuskontroll-zavarok

A betegeket rendszeresen monitorozni kell az impulzuskontroll-zavarok kialakulása szempontjából. A betegeket és a gondozóikat tájékoztatni kell arról, hogy a dopamin-agonistákkal és vagy egyéb, levodopát tartalmazó (beleértve a levodopa-benszerazidot) dopaminerg terápiával kezelt betegeknél az impulzuskontroll-zavarokra jellemző viselkedésbeli tünetek alakulhatnak ki, beleértve a kóros játékszenvedélyt, fokozott libidót, hiperszexualitást, kényszeres költekezést vagy vásárlást, falási rohamokat és a kényszeres evést. Amennyiben ezen tünetek valamelyike kialakul, a kezelést felül kell vizsgálni.

A dopamin diszregulációs szindróma (DDS) egy addiktív rendellenesség, amely a gyógyszer túlzott használatához vezet, és néhány apomorfinnal kezelt beteg estében figyelték meg. A kezelés megkezdése előtt a betegeket és a gondozóikat figyelmeztetni kell a DDS kialakulásának esetleges kockázatára.

- 4.8 pont

A következő mellékhatásokkal kell kiegészíteni a pszichiátriai kórképek című szervrendszeri osztályt "nem ismert" gyakorisággal: **Agresszió, agitáció**

Betegtájékoztató

2. pont, Figyelmeztetések és óvintézkedések

Beszéljen kezelőorvosával, ha Ön vagy családja/gondozója azt veszi észre, hogy késztetés vagy erős vágy alakul ki Önben olyan viselkedésformák iránt, amelyek nem jellemzőek Önre vagy nem tud ellenállni a késztetésnek, hévnek vagy kísértésnek, hogy olyan tevékenységeket végezzen, amelyek árthatnak Önnek vagy másoknak. Ezeket a viselkedésformákat impulzuskontroll-zavaroknak hívják, ide tartozik a szerencsejáték-függőség, a túlzott mértékű evés vagy költekezés, az abnormálisan fokozott szexuális vágy vagy gyakori szexuális gondolatok/érzések. Orvosa szükség esetén felülvizsgálhatja az Ön kezelését.

Egyes betegeknél függőséghez hasonló tünetek alakulnak ki, amely az X és más, Parkinson-kór kezelésére szolgáló gyógyszerek nagy dózissai utáni sóvárgáshoz vezet.

4. pont: Lehetséges mellékhatások

A következő mellékhatásokkal kell kiegészíteni a "nem ismert (a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg)" kategóriát:

Agresszió, agitáció.

III. melléklet

Ütemterv az álláspont végrehajtásához

Ütemterv az álláspont végrehajtásához

A CMDh álláspont elfogadása:	2016. július CMDh ülés
Az álláspont lefordított mellékleteinek a továbbítása a nemzeti illetékes hatóságokhoz:	2016. szeptember 3.
Az álláspont tagállamok általi végrehajtása (a forgalomba hozatali engedély jogosultjának határideje a módosítások benyújtására):	2016. november 2.

Viðauki I

Vísindalegar niðurstöður og ástæður fyrir breytingu á skilmálum markaðsleyfanna

Vísindalegar niðurstöður

Að teknu tilliti til matsskýrslu PRAC um PSUR fyrir apómorfín eru vísindalegu niðurstöðurnar svohljóðandi:

Að minnsta kosti ellefu (11) tilvikum um dópamín vanstjórnarheilkenni (*DDS, Dopamine dysregulation syndrome*) var lýst í PSUR, en átta (8) þeirra komu fram í útgefnum heimildum. Einnig liggja fyrir heimildir úr rannsóknum sem veita upplýsingar um efnið, þ.m.t. sjúklinga sem hafa verið meðhöndlaðir með apómorfíni. Auk þess minnst stór hluti heimilda á dópamín vanstjórnarheilkenni annað hvort almennt í tengslum við dópamínvirk lyf eða í tengslum við önnur sértæk dópamínvirk lyf. Einnig er minnst á dópamín vanstjórnarheilkenni í dönskum og breskum klínískum tilmælum varðandi stjórnun Parkinsons sjúkdóms. Byggt á fyrirbyggjandi upplýsingum komst PRAC að þeirri niðurstöðu að samantekt á eiginleikum lyfs fyrir apómorfín skuli innihalda varnaðarorð um dópamín vanstjórnarheilkenni með ráðleggingum um viðeigandi varúðarráðstafanir. Markaðsleyfishafar eru beðnir um frekari upplýsingar áður en ákvörðun er tekin um hvort taka þurfi þessar upplýsingar fram í kafla 4.8 í samantekt á eiginleikum lyfs.

Tilkynnt var um hugtakið „árásargirni“ tuttugu og tvisvar (22) sinnum í tuttugu (20) tilvikum. Í átta (8) tilvikum tengdist árásargirni öðrum geðröskunum svo sem ofskynjunum, rugli eða árátu hegðun, sem telja má að tengist meðferð með apómorfíni. Þar sem efnið getur valdið rugli eða geðrofi er líklegt að það tengist tilkynntri árásargirni. Tilkynnt var um „óróleika“ í fimmtán (15) tilvikum. Eftir nákvæmt lækisfræðilegt mat var talið að átta (8) af þessum fimmtán (15) tilvikum óróleika tengdust apómorfíni án vafa, t.d. einkenni gengu til baka þegar notkun lyfsins var hætt, einkenni hófust við lyfjagjöf eða tilkynnt var um þau í tengslum við árásargirni eða geðröskun. Orsakasamband kom einnig fram í rannsóknum á rottum og hömstrum og stungið hefur verið upp á líklegum verkunarhætti. Árásargirni og/eða óróleiki eru nefnd í lyfjaupplýsingum fyrir önnur lyf sem innihalda dópamínörva. Í ljósi þeirra upplýsinga sem koma fram í endurskoðuðu PSUR taldi PRAC því að réttlætlanlegt væri að gera breytingar á lyfjaupplýsingum lyfja sem innihalda apómorfín.

CMDh er sammála vísindalegum niðurstöðum PRAC.

Ástæður fyrir breytingum á skilmálum markaðsleyfisins/markaðsleyfanna

Á grundvelli vísindalegra niðurstaðna fyrir apómorfín telur CMDh að jafnvægið á milli ávinnings og áhættu af lyfinu/lyfjunum, sem innihalda apómorfín, sé óbreytt að því gefnu að áformaðar breytingar á lyfjaupplýsingunum séu gerðar.

CMDh kemst að þeirri niðurstöðu að breyta skuli markaðsleyfum lyfja sem tilgreind eru í þessu sameiginlega PSUR mati. CMDh mælir einnig með því að markaðsleyfum annarra lyfja, sem innihalda apómorfín og eru með markaðsleyfi innan Evrópusambandsins eða fá markaðsleyfi innan Evrópusambandsins í framtíðinni, verði breytt til samræmis.

Viðauki II

Breytingar á lyfjaupplýsingum lyfja með landsmarkaðsleyfi

Breytingar sem gera á í viðeigandi köflum í lyfjaupplýsingum (nýr texti er undirstrikaður og feitletraður, texti sem á að eyða er gegnumstrikaður)

Samantekt á eiginleikum lyfs

Kafla 4.4

- Bæta skal við varnaðarorðum sem hér segir:

Röskun á hvatastjórnun

Reglulega skal fylgjast með hvort röskun verður á hvatastjórnun hjá sjúklingum. Sjúklinga og umönnunaraðila skal láta vita að hegðun er einkennist af röskun hvatastjórnunar þ.m.t. sjúkleg spilafíkn, aukin kynhvöt og kynlífsfíkn (hypersexuality), óhófleg eyðslusemi eða innkaup, lotugræðgi og árátukennd neysla fæðu geta komið fram hjá sjúklingum sem hafa fengið dópamínörva og/eða önnur dópamínvirk lyf sem innihalda levódópa, svo sem levódópa-benzerasíð. Ráðlagt er að endurmeta meðferð ef slík einkenni koma fram.

Dópamín vanstjórnarheilkenni er fíkniröskun sem veldur óeðlilega mikilli notkun lyfsins og kemur fram hjá sumum sjúklingum sem eru meðhöndlaðir með apómorfíni. Áður en meðferð er hafin skal vara sjúklinga og umönnunaraðila við hugsanlegri hættu á að fram komi dópamín vanstjórnarheilkenni.

- Kafla 4.8

Bæta skal eftirfarandi aukaverkunum við undir líffæraflokkunina Geðræn vandamál og tíðnina „tíðni ekki þekkt“: **Árásargirni, óróleiki.**

Fylgiseðill

Kafla 2, Varnaðarorð og varúðarreglur

Láttu lækninn vita ef þú eða fjölskyldan/umönnunaraðili tekur eftir því að þú ert farin/n að fá langanir eða þrár er tengjast hegðun sem er óvenjuleg fyrir þig eða þú getur ekki staðist hvatir, langanir eða freistingar til að framkvæma eitthvað sem gæti skaðað þig eða aðra. Slíkt hegðun er kölluð röskun á hvatastjórnun og getur falið í sér spilafíkn, óhóflega neyslu fæðu eða eyðslusemi, óeðlilega mikla kynhvöt eða auknar hugsanir eða tilfinningar tengdar kynlífi. Læknirinn gæti þurft að endurmeta meðferðina.

Sumir sjúklingar fá fíknieinkenni sem valda löngun í stóra skammta af X og öðrum lyfjum sem eru notuð til að meðhöndla Parkinsons sjúkdóm.

Kafla 4: Hugsanlegar aukaverkanir

Bæta skal eftirfarandi aukaverkunum við undir tíðnina „tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirbyggjandi gögnum)“:

Árásargirni, óróleiki.

Viðauki III

Tímaáætlun fyrir innleiðingu þessarar niðurstöðu

Tímaáætlun fyrir innleiðingu niðurstöðunnar

Samþykki CMDh á niðurstöðunni:	CMDh fundur í júlí 2016
Þýðingar á viðaukum niðurstöðunnar sendar til yfirvalda í viðkomandi löndum:	3. september 2016
Innleiðing aðildarríkjanna á niðurstöðunni (umsókn um breytingu frá markaðsleyfishafa):	2. nóvember 2016

Allegato I

Conclusioni scientifiche e motivazioni per la variazione dell'autorizzazione all'immissione in commercio

Conclusioni scientifiche

Tenendo conto della valutazione del Comitato per la valutazione dei rischi in farmacovigilanza (*Pharmacovigilance and Risk Assessment Committee, PRAC*) del Rapporto periodico di aggiornamento sulla sicurezza (*Periodic Safety Update Report, PSUR*) per apomorfina, le conclusioni scientifiche sono le seguenti:

Nel PSUR sono stati descritti almeno undici (11) casi di sindrome da disregolazione dopaminergica (DDS), otto (8) dei quali sono stati trovati pubblicati in letteratura. Altre fonti di dati disponibili comprendono alcuni studi che forniscono anche informazioni sull'argomento, compresi pazienti trattati con apomorfina. Inoltre un ampio numero di pubblicazioni cita la DDS per i medicinali dopaminergici in generale o per altri farmaci dopaminergici specifici. La DDS è anche citata nelle linee guida cliniche danesi e britanniche per la gestione della malattia di Parkinson. In base ai dati disponibili, il PRAC ha concluso che debba essere incluso un avvertimento sulla DDS nel Riassunto delle caratteristiche del prodotto (RCP) di apomorfina per raccomandare precauzioni pertinenti. Sono richiesti ulteriori dati dei titolari dell'autorizzazione all'immissione in commercio prima di trarre la conclusione sulla necessità di includere questo termine nel paragrafo 4.8 del RCP.

Il termine "Aggressione" è stato segnalato ventidue (22) volte in venti (20) casi. In otto (8) casi, l'aggressione era collegata ad altri disturbi psichiatrici come allucinazioni, confusione, o comportamento compulsivo, che possono essere considerati correlati alla terapia con apomorfina. Dato il potenziale della sostanza di provocare stati confusionali o psicotici, è plausibile una correlazione con l'aggressione segnalata. "Agitazione" è stata segnalata in quindici (15) casi. Dopo approfondita revisione clinica, in otto (8) di questi quindici (15) casi l'agitazione è stata considerata ragionevolmente correlata ad apomorfina, ad es. dechallenge positivo, insorgenza alla somministrazione o segnalata in contesto di aggressione o disturbo psicotico. Una relazione causale è anche stata vista in studi in ratti e criceti ed è stato proposto un meccanismo plausibile. Aggressione e/o agitazione è presente nelle informazioni sul prodotto di altri medicinali agonisti della dopamina. Pertanto in vista dei dati presentati nel PSUR rivisto, il PRAC ha considerato che fossero giustificate le modifiche alle informazioni sul prodotto dei medicinali contenenti apomorfina.

Il Comitato per le procedure di mutuo riconoscimento e decentrate (*Co-ordination group for Mutual recognition and Decentralised procedures – human, CMDh*) concorda con le conclusioni scientifiche del PRAC.

Motivazioni per variazione dei termini dell'autorizzazione all'immissione in commercio

Sulla base delle conclusioni scientifiche su apomorfina, il CMDh ritiene che il rapporto beneficio-rischio dei medicinali contenenti apomorfina sia invariato fatte salve le modifiche proposte alle informazioni sul medicinale.

Il CMDh raccomanda la variazione dei termini dell'autorizzazione all'immissione in commercio dei medicinali oggetto della valutazione di questo singolo PSUR. Di conseguenza, CMDh raccomanda la variazione dei termini delle autorizzazioni all'immissione in commercio relative ad altri medicinali contenenti apomorfina, attualmente autorizzati o che saranno autorizzati nella UE.

Allegato II

Modifiche alle informazioni dei medicinali autorizzati a livello nazionale

Modifiche da inserire nei paragrafi pertinenti delle informazioni sul medicinale (nuovo testo sottolineato e in grassetto, testo eliminato ~~barrato~~)

Riassunto delle caratteristiche del prodotto

Paragrafo 4.4

- Deve essere aggiunto il seguente avvertimento:

Disturbi del controllo degli impulsi

I pazienti devono essere regolarmente monitorati per lo sviluppo di disturbi del controllo degli impulsi. I pazienti e coloro che si occupano dei pazienti devono essere consapevoli che i sintomi comportamentali del disturbo del controllo degli impulsi incluso gioco d'azzardo patologico, aumento della libido, ipersessualità, shopping compulsivo o spesa eccessiva, bulimia e impulso incontrollato ad alimentarsi possono verificarsi in pazienti trattati con agonisti della dopamina e/o altri trattamenti dopaminergici contenenti levodopa, inclusa levodopa-benserazide. Si raccomanda una revisione del trattamento se tali sintomi si sviluppano.

La sindrome della disregolazione dopaminergica (DDS) è un disturbo additivo che porta ad uso eccessivo del prodotto riscontrato in alcuni pazienti trattati con apomorfina. Prima di iniziare il trattamento, i pazienti e coloro che si occupano dei pazienti devono essere avvisati del potenziale rischio di sviluppare DDS

∴

- Paragrafo 4.8

Devono essere aggiunte le seguenti reazioni avverse nel RPC Disturbi psichiatrici con una frequenza "non nota": **Aggressione, agitazione**

Foglio illustrativo

Paragrafo 2, Avvertenze e precauzioni

Informi il medico se voi o qualcuno della vostra famiglia/o chi si prende cura del paziente si accorge che si stanno sviluppando pulsioni o desideri a comportarsi in modi che sono insoliti per voi o non potete resistere all'impulso o alla tentazione di svolgere determinate attività che potrebbero danneggiare voi stessi o gli altri. Questi comportamenti sono chiamati disturbi del controllo degli impulsi e possono includere dipendenza dal gioco d'azzardo, eccessiva alimentazione o spendere esageratamente, un anormale, esagerato desiderio sessuale o un aumento di pensieri sessuali e sentimenti. Il medico può dover revisionare i trattamenti.

Alcuni pazienti sviluppano sintomi simili alla dipendenza che portano al desiderio di grosse dosi di X ed altri medicinali usati per il trattamento della malattia di Parkinson.

Sezione 4: Possibili effetti indesiderati

Devono essere aggiunte le seguenti reazioni avverse sotto la frequenza "non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili)":

Aggressione, agitazione.

Allegato III

Tempistica per l'attuazione del presente parere

Tempistica per l'attuazione del presente parere

Adozione del parere del CMDh:	riunione del CMDh di Luglio 2016
Trasmissione delle traduzioni degli allegati del parere alle autorità nazionali competenti:	03/09/2016
Attuazione del parere da parte degli Stati membri (presentazione della variazione da parte del titolare all'autorizzazione all'immissione in commercio):	02/11/2016

I priedas

Mokslinės išvados ir pagrindas keisti registracijos pažymėjimų sąlygas

Mokslinės išvados

Atsižvelgiant į Farmakologinio budrumo rizikos vertinimo komiteto (*PRAC*) atlikto apomorfino periodiškai atnaujinamo (-ų) saugumo protokolo (-ų) (*PASP*) vertinimo ataskaitą, padarytos toliau išdėstytos mokslinės išvados.

PASP aprašyta mažiausiai vienuolika (11) dopamino reguliacijos sutrikimo sindromo (*DRSS*) atvejų, iš kurių aštuoni (8) rasti literatūros publikacijose. Kiti turimi duomenų šaltiniai apima keletą tyrimų, kuriuose taip pat pateikiama informacijos šia tema, įskaitant informaciją apie apomorfinu gydytus pacientus. Be to, daugybėje publikacijų nurodomas *DRSS*, sukeltas arba dopaminerginių vaistinių preparatų apskritai, arba kitų specifinių dopaminerginių vaistų. *DRSS* taip pat paminėtas Danijos ir Britanijos klinikinėse Parkinsono ligos gydymo gairėse. Remdamasis turimais duomenimis, *PRAC* priėjo išvadą, kad apomorfino Preparato charakteristikų santraukoje (*PCS*) turi būti nurodytas įspėjimas dėl *DRSS*, rekomenduojant tinkamas atsargumo priemonės. Prieš nusprendžiant, ar ši terminą reikia įtraukti į *PCS* 4.8 skyrių, registruotojų prašoma išsamesnių duomenų.

Terminas „agresija“ buvo paminėtas dvidešimt du (22) kartus, apibūdinant dvidešimt (20) atvejų. Aštuoni (8) agresijos atvejai buvo susiję su kitais psichikos sutrikimais, tokiais kaip haliucinacijos, sumišimas arba kompulsyvus elgesys, kurie gali būti siejami su apomorfino terapija. Žinant, kad ši medžiaga gali sukelti sumišimo arba psichozės būklės, tikėtina, kad yra ryšys su pranešimuose nurodyta agresija. „Susijaudinimas“ nurodytas pranešimuose apie penkiolika (15) atvejų. Atlikus išsamią medicininę peržiūrą, aštuoniais (8) iš šių penkiolikos (15) atvejų buvo laikoma, kad susijaudinimas yra priežastiniu ryšiu susijęs su apomorfinu, pvz., teigiamas poveikis nutraukus vaistinio preparato vartojimą, reiškinio pradžia sutapo su vaistinio preparato paskyrimu arba šis reiškinys pasireiškė kartu su agresija arba psichikos sutrikimu. Priežastinis ryšys taip pat buvo nustatytas tyrimais su žiurkėmis bei žiurkėnais ir pasiūlytas tikėtinas mechanizmas. Agresija ir (arba) susijaudinimas yra nurodyti kitų dopamino agonistų preparatų informaciniuose dokumentuose.

Dėl to, atsižvelgiant į peržiūrėtame (-uose) *PASP* pateiktus duomenis, *PRAC* nusprendė, kad pokyčiai, apomorfino turinčių vaistinių preparatų informaciniuose dokumentuose yra pagrįsti.

Žmonėms skirtų vaistinių preparatų savitarpio pripažinimo ir decentralizuotos procedūrų koordinavimo grupė [*CMD(h)*] pritaria *PRAC* mokslinėms išvadoms.

Priežastys, dėl kurių rekomenduojama keisti registracijos pažymėjimo (-ų) sąlygas

Remdamasi mokslinėmis išvadomis dėl apomorfino, *CMD(h)* laikosi nuomonės, kad vaistinio (-ių) preparato (-ų), kurio (-ių) sudėtyje yra apomorfino, naudos ir rizikos santykis yra nepakitęs su sąlyga, kad bus padaryti pasiūlyti vaistinio preparato informacinių dokumentų pakeitimai.

CMD(h) nariai sutaria, kad vaistinių preparatų, kurie buvo vertinami šios bendros *PASP* vertinimo procedūros metu, registracijos pažymėjimo (-ų) sąlygas reikia keisti. Kadangi šiuo metu ES yra registruota daugiau vaistinių preparatų, kurių sudėtyje yra apomorfino, arba ateityje ES bus prašoma registruoti tokių vaistinių preparatų, *CMD(h)* rekomenduoja atitinkamai pakeisti tokių vaistinių preparatų registracijos pažymėjimų sąlygas.

II priedas

**Vadovaujantis nacionalinėmis procedūromis registruoto (-ų) vaistinio (-ių) preparato (-ų)
informacinių dokumentų pakeitimai**

Pakeitimai, kuriuos reikia įtraukti į atitinkamus preparato informacinių dokumentų skyrius
(naujas tekstas **pabrauktas ir paryškintas**, ištrintas tekstas – ~~pabrauktas~~)

Preparato charakteristikų santrauka

4.4 skyrius

- Turi būti įrašytas šis įspėjimas:

Impulsų kontrolės sutrikimai

Pacientai turi būti reguliariai stebimi dėl impulsų kontrolės sutrikimų vystymosi. Pacientus ir jų globėjus reikia įspėti, kad pacientams, vartojantiems dopamino agonistų ir (arba) kitų dopaminerginių vaistinių preparatų, kurių sudėtyje yra levodopos, įskaitant levodopos derinį su benserazidu, gali pasireikšti impulsų kontrolės sutrikimų, įskaitant priklausomybę nuo lošimų, padidėjusį seksualinį potraukį, hiperseksualumą, kompulsyvų potraukį išlaidauti ar apsipirkti, besaikį valgymą ir kompulsyvų valgymą. Jei vystosi tokie simptomai, rekomenduojama peržiūrėti gydymą.

Dopamino reguliacijos sutrikimo sindromas (DRSS) yra priklausomybės sutrikimas, lemiantis piktnaudžiavimą vaistiniu preparatu, nustatoma kai kuriems apomorfinu gydomiems pacientams. Prieš pradėdant gydymą, pacientus ir globėjus reikia įspėti apie galimą DRSS išsivystymo riziką.

- 4.8 skyrius

Organų sistemos klaseje „Psichikos sutrikimai“, skyrelyje arba skiltyje „Dažnis nežinomas“, turi būti įrašytos šios nepageidaujamos reakcijos: **Agresyvumas, susijaudinimas**

Pakuotės lapelis

2 skyrius. Įspėjimai ir atsargumo priemonės

Pasakykite savo gydytojui, jei Jūs arba Jūsų šeimos narys ar globėjas pastebėjo, kad Jums vystosi poreikis arba nenumaldomas noras elgtis taip, kaip Jums neįprasta, arba Jūs negalite atsispirti impulsui, potraukiui arba pagundai užsiimti tam tikra veikla, kuri Jums arba kitiems gali pakenkti. Šis elgesys vadinamas impulsų kontrolės sutrikimu; tai gali būti priklausomybė nuo lošimų, besaikis valgymas arba išlaidavimas, nenormaliai stiprus lytinis potraukis arba padažnėjusios su lytiniais santykiais susijusios mintys ar pojūčiai. Gydytojui gali reikėti peržiūrėti Jūsų gydymą.

Kai kuriems pacientams pasireiškia į priklausomybę panašūs simptomai, sukelti nenumaldoma norą didelėmis dozėmis vartoti X ir kitus vaistus, skiriamus Parkinsono ligai gydyti.

4 skyrius. Galimas šalutinis poveikis

Skyrelyje arba skiltyje „Dažnis nežinomas (negali būti įvertintas pagal turimus duomenis)“ turi būti įrašytos šios reakcijos:

Agresyvumas, susijaudinimas

III priedas

Šio sutarimo įgyvendinimo tvarkaraštis

Šio sutarimo įgyvendinimo tvarkaraštis

Sutarimo priėmimas CMD(h)	2016 m. liepos mėn. CMDh posėdis
Sutarimo priedų vertimų perdavimas nacionalinėms kompetentingoms institucijoms	2016 m. rugsėjo 3 d.
Sutarimo įgyvendinimas valstybėse narėse (registruotojas pateikia paraišką keisti registracijos pažymėjimo sąlygas):	2016 m. lapkričio 2 d.

I pielikums

Zinātniskie secinājumi un reģistrācijas nosacījumu izmaiņu pamatojums

Zinātniskie secinājumi

Ņemot vērā Farmakovigilances riska vērtēšanas komitejas (*Pharmacovigilance Risk Assessment Committee — PRAC*) novērtējuma ziņojumu par apomorfīna periodiski atjaunojamiem drošuma ziņojumiem (PADZ), zinātniskie secinājumi ir šādi:

PADZ tika aprakstītas vismaz vienpadsmit (11) dopamīna disregulācijas sindroma (DDS) gadījumi, no kuriem astoņi (8) tika atklāti publicētajā literatūrā. Citos pieejamajos datu avotos ir minēti daži pētījumi, kas arī sniedz informāciju par šo tēmu, tostarp ar apomorfīnu ārstētiem pacientiem. Turklāt daudzās publikācijās DDS ir minēts vai nu vispārīgi saistībā ar dopamīnerģiskajiem medikamentiem, vai citām konkrētām dopamīnerģiskajām zālēm. DDS ir minēts arī Dānijas un Lielbritānijas klīniskajās vadlīnijās par Parkinsona slimības ārstēšanu. Balstoties uz pieejamajiem datiem, *PRAC* secināja, ka brīdinājums par DDS jāiekļauj apomorfīna zāļu aprakstā, lai sniegtu ieteikumus par atbilstošiem piesardzības pasākumiem. Lai izdarītu secinājumu par nepieciešamību iekļaut šo terminu zāļu apraksta 4.8. apakšpunktā, reģistrācijas apliecības īpašniekiem tika prasīts sniegt papildu datus. Par terminu „agresija” tika ziņots divdesmit divas (22) reizes divdesmit (20) gadījumos. Astoņos (8) gadījumos agresija tika saistīta ar citiem psihiskiem traucējumiem, piemēram, halucinācijām, apjukumu vai kompulsīvu uzvedību, ko var uzskatīt par saistītu ar apomorfīna terapiju. Ņemot vērā vielas potenciālu izraisīt apjukuma vai psihiskus stāvokļus, saistība ar ziņoto agresiju ir ticama. Par „ažītāciju” tika ziņots piecpadsmit (15) gadījumos. Pēc rūpīgas medicīniskas izvērtēšanas astoņos (8) no šiem piecpadsmit (15) gadījumiem tika uzskatīts, ka ažītācija ir pamatoti saistīta ar apomorfīnu, piemēram, pozitīvu lietošanas pārtraukšanu, rašanos līdz ar lietošanu, vai par to tika ziņots agresijas vai psihotiska traucējuma kontekstā. Cēloņsakarība tika novērota arī pētījumos ar žurkām un kāmjiem, un ir izteikts pieņēmums par ticamu mehānismu. Agresija un/vai ažītācija ir minēta citu dopamīna antagonistu zāļu informācijā.

Tāpēc, ņemot vērā datus, kas sniegti pārskatītajā (-os) PADZ (-os), *PRAC* uzskatīja, ka izmaiņas informācijā par zālēm, kas satur apomorfīnu, bija pamatotas.

Humāno zāļu savstarpējās atzīšanas un decentralizēto procedūru koordinācijas grupa (*Coordination Group for Mutual Recognition and Decentralised Procedures-Human — CMDh*) piekrīt *PRAC* zinātniskajiem secinājumiem.

Reģistrācijas nosacījumu izmaiņu pamatojums

Pamatojoties uz zinātniskajiem secinājumiem par apomorfīnu, *CMDh* uzskata, ka ieguvuma un riska līdzsvars zālēm, kas satur aktīvo vielu apomorfīnu, ir nemainīgs, ja tiek veiktas ieteiktās izmaiņas zāļu informācijā.

CMDh ir vienojusies par nostāju, ka sakarā ar PADZ vienoto novērtējumu ir jāmaina zāļu reģistrācijas nosacījumi. Tā kā ES pašlaik ir reģistrētas arī citas zāles, kas satur apomorfīnu, vai tādas tiks reģistrētas nākotnē, *CMDh* iesaka attiecīgi mainīt šo zāļu reģistrācijas nosacījumus.

II pielikums

Grozījumi nacionāli reģistrēto zāļu informācijā

Grozījumi, kas jāiekļauj zāļu informācijas attiecīgajos apakšpunktos (jaunais teksts ir **pasvītrots un treknrakstā**, dzēstais teksts **pārsvītrots**)

Zāļu apraksts

4.4. apakšpunkts

- Jāpievieno šāds brīdinājums:

Impulsu kontroles traucējumi

Pacienti regulāri jānovēro, vai nerodas impulsu kontroles traucējumi. Pacienti un viņu aprūpētāji jābrīdina par impulsu kontroles traucējumu uzvedības simptomiem, tajā skaitā, patoloģisku tieksmi uz azartspēlēm, pastiprinātu dzimumtieksmi, hiperseksualitāti, kompulsīvu naudas tērēšanu vai iepirkšanos, pārēšanos un kompulsīvu ēšanu, kas var rasties pacientiem, kuri tiek ārstēti ar dopamīna antagonistiem un/vai citām dopamīnerģiskajām zālēm, kas satur levodopu, tostarp levodopu-bensarazīdu. Ja šādi simptomi attīstās, ir ieteicama ārstēšanas pārskatīšana.

Dopamīna disregulācijas sindroms (DDS) ir atkarības traucējumi, kas dažiem ar apomorfīnu ārstētiem pacientiem izraisa pārmērīgu šo zāļu lietošanu. Pirms ārstēšanas uzsākšanas pacienti un aprūpētāji jābrīdina par potenciālu DDS attīstības risku.

- 4.8. apakšpunkts

OSK punktā „Pсихiskie traucējumi” jāiekļauj šādas nevēlamas blakusparādības ar biežumu “nav zināmi” : **agresija, ažitācija.**

Lietošanas instrukcija

2. punkts, „Brīdinājumi un piesardzība lietošanā”

Informējiet savu ārstu, ja Jūs vai Jūsu ģimene/aprūpētājs pamana, ka Jums attīstās tieksmes vai kāre uzvesties sev neierastā veidā, un Jūs nevarat pretoties impulsam, stimulam vai kārdinājumam veikt noteiktas darbības, kas varētu kaitēt Jums vai apkārtējiem. Šāda uzvedība tiek saukta par impulsu kontroles traucējumiem un tā var izpausties kā atkarība no azartspēlēm, pārmērīga ēšana vai naudas tērēšana, patoloģiski pastiprināta dzimumtieksme vai palielināts seksuālo domu vai jūtu daudzums. Ārstam var būt nepieciešams pārskatīt Jūsu ārstēšanu.

Dažiem pacientiem attīstās atkarībai līdzīgi simptomi, kas izraisa tieksmi pēc lielām X un citu zāļu, kuras lieto Parkinsona slimības ārstēšanai, devām.

4. punkts, „Iespējamās blakusparādības”

Biežuma kategorijai „nav zināmi (nevar noteikt pēc pieejamiem datiem)” jāpievieno šādas blakusparādības:

agresija, ažitācija.

III pielikums

Šīs vienošanās ieviešanas grafiks

Šis vienošanās ieviešanas grafiks

<i>CMDh</i> vienošanās pieņemšana	2016. gada jūlija <i>CMDh</i> sanāksme
Vienošānās pielikumu tulkojumu nosūtīšana valstu kompetentajām iestādēm	2016. gada 3. septembris
Vienošānās ieviešana, ko veic dalībvalstis (reģistrācijas apliecības īpašnieks iesniedz izmaiņu pieteikumu)	2016. gada 2. novembris

Bijlage I

Wetenschappelijke conclusies en redenen voor de wijziging van de voorwaarden van de vergunning(en) voor het in de handel brengen

Wetenschappelijke conclusies

Rekening houdend met het beoordelingsrapport van het Risicobeoordelingscomité voor geneesmiddelenbewaking (PRAC) over de periodieke veiligheidsupdate(s) (PSUR('s)) voor apomorfine, heeft de CMD(h) de volgende wetenschappelijke conclusies getrokken:

Ten minste elf (11) gevallen van dopaminedysregulatiesyndroom (DDS) zijn beschreven in de periodieke veiligheidsupdate (PSUR); acht (8) daarvan zijn gevonden in gepubliceerde literatuur. Andere beschikbare informatiebronnen omvatten enkele studies die ook informatie over het onderwerp verschaffen, waaronder patiënten die met apomorfine zijn behandeld. Daarenboven noemt een groot aantal publicaties DDS ofwel in het algemeen bij dopaminerge medicaties ofwel bij andere specifieke dopaminerge geneesmiddelen. DDS wordt ook genoemd in de Deense en Britse klinische richtlijnen voor de behandeling van de ziekte van Parkinson. Op basis van de beschikbare gegevens concludeerde het PRAC dat er een waarschuwing met betrekking tot DDS opgenomen dient te worden in de samenvatting van de productkenmerken (SPK) van apomorfine teneinde relevante voorzorgsmaatregelen aan te bevelen. Alvorens een conclusie te trekken over de noodzaak van opname van deze term in rubriek 4.8 van de SPK worden nadere gegevens opgevraagd bij de houders van de vergunningen voor het in de handel brengen.

De term “agressie” is tweeëntwintig (22) maal gerapporteerd in twintig (20) gevallen. In acht (8) gevallen ging agressie samen met andere psychische stoornissen, zoals hallucinaties, verwardheid of compulsief gedrag, welke stoornissen, naar men mag aannemen, verbandhouden met de behandeling met apomorfine. Gezien het potentieel van de stof om een verwarde of psychotische toestand te veroorzaken, is een verband met de gerapporteerde agressie plausibel. “Agitatie” werd gerapporteerd in vijftien (15) gevallen. Na een grondige medische beoordeling werd bij acht (8) van deze vijftien (15) gevallen bevonden dat de agitatie redelijkerwijs verbandhield met apomorfine, bijv. positieve dechallenge, of aanving bij toediening of gerapporteerd werd in de context van agressie of een psychotische stoornis. Een causaal verband werd ook waargenomen in studies met ratten en hamsters en er is een plausibel mechanisme voorgesteld. Agressie en/of agitatie is aanwezig in de productinformatie van andere dopamineagonisten.

Op basis van de gepresenteerde gegevens in de beoordeelde PSUR('s) is het PRAC derhalve van mening dat wijzigingen in de productinformatie van geneesmiddelen die apomorfine bevatten, gerechtvaardigd zijn.

De CHD(h) stemt in met de door het PRAC getrokken wetenschappelijke conclusies.

Redenen voor de wijziging van de voorwaarden verbonden aan de vergunning(en) voor het in de handel brengen

Op basis van de wetenschappelijke conclusies voor apomorfine is de CHD(h) van mening dat de baten-risicoverhouding van het (de) geneesmiddel(en) dat (die) apomorfine bevat(ten) ongewijzigd blijft, op voorwaarde dat de voorgestelde wijzigingen in de productinformatie worden aangebracht.

De CMD(h) is van mening dat de vergunning(en) voor het in de handel brengen van producten die binnen het toepassingsgebied van deze enkelvoudige PSUR-beoordeling vallen, dient (dienen) te worden gewijzigd. Voorzover bijkomende geneesmiddelen die apomorfine bevatten op dit moment in de EU zijn goedgekeurd of aan toekomstige goedkeuringsprocedures in de EU onderhevig zijn, adviseert de CMD(h) de betreffende vergunningen voor het in de handel brengen dienovereenkomstig te wijzigen.

Bijlage II

Wijzigingen in de productinformatie van het (de) nationaal geregistreerde geneesmiddel(en)

Wijzigingen die opgenomen dienen te worden in de relevante rubrieken van de productinformatie (nieuwe tekst onderstreept en vetgedrukt, verwijderde tekst ~~doorgehaald~~)

Samenvatting van de productkenmerken

Rubriek 4.4

- De volgende waarschuwing dient te worden toegevoegd:

Stoornissen in de impulsbeheersing

Patiënten dienen regelmatig gecontroleerd te worden op het ontstaan van stoornissen in de impulsbeheersing. Patiënten en verzorgers dienen erop geattendeerd te worden dat in het gedrag van patiënten die behandeld worden met dopamine-agonisten en/of andere dopaminerge behandelingen die levodopa bevatten, waaronder levodopa-denserazide, symptomen van een stoornis in de impulsbeheersing kunnen optreden, waaronder pathologisch gokken, verhoogd libido, hyperseksualiteit, compulsief geld uitgeven of koopgedrag, eetbuien en compulsief eetgedrag. Als dergelijke symptomen zich ontwikkelen, dan wordt aanbevolen de behandeling te heroverwegen.

Dopaminedysregulatiesyndroom (DDS) is een verslavingsstoornis die resulteert in excessief gebruik van het product en wordt waargenomen bij sommige patiënten die met apomorfine behandeld worden. Voordat met de behandeling wordt gestart, dienen patiënten en verzorgers te worden gewaarschuwd voor het mogelijke risico op het ontwikkelen van DDS.

- Rubriek 4.8

De volgende bijwerkingen dienen te worden toegevoegd onder de systeem/orgaanklasse Psychische stoornissen, met als frequentie "niet bekend": **Agressie, agitatie**

Bijsluiter

Zie rubriek 2 "Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?"

Vertel het uw arts wanneer u of uw familie/verzorger merkt dat u de neiging of het verlangen ontwikkelt om gedrag te vertonen dat niet bij u past en wanneer u de impuls, aandrang of verleiding niet kunt weerstaan om dingen te doen die uzelf of anderen schade kunnen berokkenen. Dit worden stoornissen in de impulsbeheersing genoemd en kunnen bestaan uit onder andere het volgende gedrag: gokverslaving, overmatig eten of geld uitgeven, een abnormaal grote behoefte aan seks of een toename van seksuele gedachten of gevoelens. Het kan nodig zijn dat uw arts uw behandeling heroverweegt.

Sommige patiënten ontwikkelen verslavingsachtige symptomen die leiden tot een hunkering naar grote doses van X en andere geneesmiddelen voor de behandeling van de ziekte van Parkinson.

Rubriek 4: Mogelijke bijwerkingen

De volgende nadelige bijwerkingen dienen te worden toegevoegd, met als frequentie "niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald)":

Agressie, agitatie.

Bijlage III

Tijdschema voor de tenuitvoerlegging van deze aanbeveling

Tijdschema voor de tenuitvoerlegging van deze aanbeveling

Vaststelling van de CMD(h)-aanbeveling:	juli 2016, bijeenkomst van de CMD(h)
Overdracht van de vertalingen van de bijlagen bij de aanbeveling aan de nationale bevoegde instanties:	3 september 2016
Tenuitvoerlegging van de aanbeveling door de lidstaten (indiening van de wijziging door de houder van de vergunning voor het in de handel brengen):	2 november 2016

Vedlegg I

Vitenskapelige konklusjoner og grunnlag for endring i vilkårene for markedsføringstillatelsen

Vitenskapelige konklusjoner

Basert på evalueringsrapporten fra PRAC vedrørende den/de periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporten(e) (PSUR) for apomorfin, er de vitenskapelige konklusjonene som følger:

Det ble beskrevet minst elleve (11) tilfeller av dopamin-dysreguleringssyndrom (DDS) i PSUR, hvorav åtte (8) ble funnet i publisert litteratur. Andre tilgjengelige datakilder inkluderer noen studier som også gir informasjon om emnet, inkludert pasienter som er behandlet med apomorfin. I tillegg nevnes DDS i et stort antall publikasjoner, enten generelt i forbindelse med dopaminergiske medikamenter eller i forbindelse med andre spesifikke dopaminergiske legemidler. DDS nevnes også i de danske og britiske kliniske retningslinjene for håndtering av Parkinsons sykdom. Basert på de tilgjengelige dataene, konkluderte PRAC at en advarsel om DDS bør inkluderes i preparatomtalen (SPC) av apomorfin for anbefaling av relevante forholdsregler. Innehaverne av markedsføringstillatelsen har bedt om ytterligere data før de konkluderer angående behovet om å inkludere denne betegnelsen i avsnitt 4.8 i SPC.

Betegnelsen «agresjon» ble rapportert tjue to (22) ganger ved tjue (20) tilfeller. I åtte (8) av tilfellene var agresjonen forbundet med andre psykiatriske lidelser som hallusinasjoner, forvirring eller tvangsmessig atferd, noe som kan settes i forbindelse med behandlingen med apomorfin. Gitt substansens potensiale til å forårsake forvirring eller psykotiske tilstander, er det mulig at det er relatert til den rapporterte agresjonen. Det ble rapportert om «agitasjon» i femten (15) tilfeller. Etter grundig medisinsk vurdering, ble det ansett at åtte (8) av disse femten (15) tilfellene var rimelig relatert til apomorfin, f.eks. positiv dechallenge (bortfall ved seponering), debut ved administrasjon eller rapportert i sammenheng med agresjon eller en psykotisk lidelse. En mulig årsakssammenheng ble også sett i studier av rotter og hamstere, og en sannsynlig mekanisme har blitt foreslått. Agresjon og/eller agitasjon er tilstede i produktinformasjonen for andre dopaminagonist-produkter.

Sett i lys av dataene presentert i vurderingen av PSUR, har PRAC derfor kommet frem til at endringer i produktinformasjonen til de medisinske produktene som inneholder apomorfin var berettigede.

CMDh støtter PRACs vitenskapelige konklusjoner.

Grunnlag for endring i vilkårene for markedsføringstillatelsen(e)

Basert på de vitenskapelige konklusjonene for apomorfin, mener CMDh at nytte-/ risikoforholdet for legemidler som inneholder apomorfin er uforandret, under forutsetning av de foreslåtte endringene i produktinformasjonen.

CMDh er kommet til at markedsføringstillatelsen(e) for legemidler som omfattes av denne PSUR-en skal endres. I den grad andre legemidler som inneholder apomorfin er godkjent i EU/EØS, eller vil bli godkjent i fremtidige godkjeningsprosedyrer i EU/EØS, anbefaler CMDh at de aktuelle markedsføringstillatelsene endres tilsvarende.

Vedlegg II

Endringer i produktinformasjonen for nasjonalt godkjent(e) legemiddel(legemidler)

Endringer som skal tas inn i de aktuelle avsnittene i produktinformasjonene (ny tekst er understreket og i fet skrift, slettet tekst er gjennomstreket)

Preparatomtale

Avsnitt 4.4

- En advarsel som følgende bør tilføyes:

Impulskontrollforstyrrelser

Pasienter bør regelmessig sjekkes for utvikling av impulskontrollforstyrrelser. Pasienter og omsorgspersoner bør gjøres oppmerksomme på at atferdssymptomer ved impulskontrollforstyrrelser, som patologisk spillavhengighet, økt libido og hyperseksualitet, tvangsmessig pengeforbruk og kjøpegalskap, overspising og tvangsmessig spising kan forekomme hos pasienter som behandles med dopaminagonister og/eller andre dopaminergiske behandlinger som inneholder levodopa, inkludert levodopa-benserazid. Ved utvikling av slike symptomer bør behandlingen vurderes på nytt.

Dopamin-dysreguleringssyndrom (DDS) er en vanedannende lidelse som resulterer i overdreven bruk av produktet hos noen pasienter som behandles med apomorfin. Pasienter og omsorgspersoner bør bli advart mot risikoen for å utvikle DDS før behandlingsstart.

- Avsnitt 4.8

Følgende bivirkninger bør tilføyes under SOC psykiatriske lidelser med «ikke kjent» frekvens:
Aggresjon, agitasjon

Pakningsvedlegg

Avsnitt 2, advarsler og forholdsregler

Informer legen din dersom du eller familiemedlemmer/omsorgspersoner merker at du utvikler trang til eller begjær etter å oppføre deg på måter som er uvanlige for deg, eller at du ikke kan motstå impulsen, lysten eller fristelsen til å utføre visse aktiviteter som kan skade deg selv eller andre. Denne oppførselen kalles for impulskontrollforstyrrelser, og kan inkludere patologisk spillavhengighet, overdreven spising eller pengeforbruk, en unormalt høy seksuell lyst (libido) eller en økning i seksuelle tanker eller følelser. Legen din må kanskje vurdere behandlingen din på nytt.

Noen pasienter utvikler avhengighetslignende symptomer som fører til begjær etter store doser av X og andre medikamenter som brukes for å behandle Parkinsons sykdom.

Avsnitt 4: Mulige bivirkninger

Følgende bivirkninger bør tilføyes med «ikke kjent (kan ikke anslås ut ifra tilgjengelige data)» frekvens:

Aggresjon, agitasjon

Vedlegg III

Tidsplan for gjennomføring av dette vedtaket

Tidsplan for implementeringen av denne posisjonen

Godkjenning av CMDh-vedtak:	Juli 2016, CMDh-møte
Oversettelsene av vedleggene til vedtaket oversendes til nasjonalemyndigheter :	03/09/2016
Medlemsstatene implementerer vedtaket (MT-innehaver sender inn endringssøknad):	02/11/2016

Aneks I

Wnioski naukowe i podstawy zmiany warunków pozwolenia (pozwoleń) na dopuszczenie do obrotu

Wnioski naukowe

Uwzględniając raport oceniający komitetu PRAC w sprawie okresowych raportów o bezpieczeństwie (PSUR) dotyczących substancji apomorfina, wnioski naukowe są następujące:

W okresowym raporcie o bezpieczeństwie opisano co najmniej jednaście (11) przypadków zespołu dysregulacji dopaminowej (ang. *dopamine dysregulation syndrome*, DDS), z czego osiem (8) znalazło się w publikacjach. Inne dostępne źródła danych obejmują niektóre badania, dostarczające informacji na ten temat, w tym od pacjentów leczonych apomorfiną. Ponadto w dużej liczbie publikacji wspomina się o DDS ogólnie w odniesieniu do leków dopaminergicznych lub w odniesieniu do ich konkretnych rodzajów. DDS jest także wymieniany w duńskich i brytyjskich wytycznych klinicznych dotyczących leczenia choroby Parkinsona. W oparciu o dostępne dane komitet PRAC doszedł do wniosku, że w Charakterystyce produktu leczniczego (ChPL) apomorfiny należy zawrzeć ostrzeżenie o DDS wraz z zaleceniem odpowiednich środków ostrożności. Przed podjęciem decyzji o konieczności dodania tego terminu do punktu 4.8 ChPL podmioty odpowiedzialne proszone są o dodatkowe informacje.

Termin „agresja” został zgłoszony dwadzieścia dwa (22) razy w dwudziestu (20) przypadkach. W ośmiu (8) agresja była związana z innymi zaburzeniami psychiatrycznymi, takimi jak omamy, splątanie lub zachowania kompulsywne, co można uznać za związane z leczeniem apomorfiną. Biorąc pod uwagę potencjał substancji do powodowania stanów splątania lub stanów psychotycznych, możliwe, że zgłoszona agresja ma z nią związek. „Pobudzenie” zgłoszono w piętnastu (15) przypadkach. Po wnikliwej ocenie medycznej w ośmiu (8) z piętnastu (15) przypadków pobudzenie zostało uznane za związane z apomorfiną, np. ustąpiło po odstawieniu, początek wystąpienia w momencie podawania leku lub zgłaszane w kontekście agresji lub zaburzenia psychotycznego. Związek przyczynowo-skutkowy obserwowano także w badaniach na szczurach i chomikach, i przedstawiono wiarygodny mechanizm. Agresja i (lub) pobudzenie są uwzględnione w drukach informacyjnych innych agonistów dopaminy.

Dlatego po uwzględnieniu danych przedstawionych w ocenionych okresowych raportach o bezpieczeństwie (PSUR) komitet PRAC zdecydował, że zmiany w drukach informacyjnych produktów leczniczych zawierających apomorfina były uzasadnione.

Grupa koordynacyjna CMDh zgodziła się z wnioskami naukowymi komitetu PRAC.

Podstawy zmiany warunków pozwolenia (pozwoleń) na dopuszczenie do obrotu

Na podstawie wniosków naukowych dotyczących substancji apomorfina grupa koordynacyjna CMDh uznała, że bilans korzyści i ryzyka stosowania produktu leczniczego zawierającego (produktów leczniczych zawierających) substancję czynną apomorfina pozostaje niezmienny, pod warunkiem wprowadzenia proponowanych zmian do druków informacyjnych.

Grupa koordynacyjna CMDh przyjęła stanowisko, że należy zmienić pozwolenie (pozwolenia) na dopuszczenie do obrotu produktów objętych oceną niniejszego raportu PSUR. Zależnie od tego, czy dodatkowe produkty lecznicze zawierające apomorfina są obecnie dopuszczone do obrotu w UE, czy są przedmiotem przyszłych procedur wydania pozwoleń na dopuszczenie do obrotu w UE, grupa koordynacyjna CMDh zaleca ich odpowiednią zmianę.

Aneks II

**Zmiany w drukach informacyjnych produktu leczniczego (produktów leczniczych)
dopuszczonego (dopuszczonych) do obrotu w ramach procedur narodowych**

Zmiany, które zostaną wprowadzone w odpowiednich punktach druków informacyjnych (nowy tekst jest **podkreślony i pogrubiony**, usunięty tekst jest ~~przekreślony~~)

Charakterystyka produktu leczniczego

Punkt 4.4

- Należy dodać następujące ostrzeżenie:

Zaburzenia kontroli impulsów

Pacjentów należy regularnie monitorować w celu wykrycia zaburzeń kontroli impulsów. Pacjentów i opiekunów należy poinformować, że objawy behawioralne zaburzeń kontroli impulsów, w tym patologiczny hazard, zwiększony popęd seksualny, hiperseksualność, kompulsywne wydawanie pieniędzy lub kupowanie, niepohamowane i kompulsywne objadanie się mogą wystąpić u pacjentów leczonych agonistami dopaminy, w tym apomorfiną. W razie wystąpienia powyższych objawów zaleca się zmniejszenie dawki/stopniowe odstawienie produktu.

Zespół dysregulacji dopaminowej (DDS) to rodzaj uzależnienia powodujący nadużywanie produktu obserwowany u niektórych pacjentów leczonych apomorfiną. Pacjentów i opiekunów należy ostrzec o możliwym ryzyku wystąpienia DDS przed wdrożeniem leczenia.

- Punkt 4.8

Należy dodać następujące reakcje niepożądane pod nagłówkiem Zaburzenia psychiczne SOC o częstości „nieznana”: **Agresja, pobudzenie**

Ulotka dla pacjenta

Punkt 2 Ostrzeżenia i środki ostrożności

Należy powiedzieć lekarzowi, jeśli pacjent, członek jego rodziny lub opiekun zauważy, że u pacjenta występuje popęd lub pragnienie zachowywania się w sposób dla niego nietypowy i jeśli pacjent nie może oprzeć się impulsowi, popędowi lub pokusie wykonywania określonych czynności, które mogą być szkodliwe dla niego lub innych. Powyższe zachowania określa się mianem zaburzeń kontroli impulsów i mogą one obejmować nałogowy hazard, niepohamowane objadanie się lub wydawanie pieniędzy, nieprawidłowo wysoki popęd seksualny lub nasilenie myśli i odczuć seksualnych. Lekarz może skorygować dawkę lub zakończyć stosowanie leku przez pacjenta.

U niektórych pacjentów pojawiają się objawy podobne do uzależnienia, co prowadzi do chęci przyjmowania dużych dawek X i innych leków stosowanych w leczeniu choroby Parkinsona.

Punkt 4: Możliwe działania niepożądane

Należy dodać następujące reakcje niepożądane o częstości „nieznana” (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Agresja, pobudzenie.

Aneks III

Terminarz wdrażania niniejszego stanowiska

Terminarz wdrażania niniejszego stanowiska

Przyjęcie stanowiska przez grupę CMDh:	posiedzenie CMDh w lipcu 2016 r.
Przekazanie tłumaczeń aneksów do stanowiska właściwym organom krajowym:	3 września 2016 r.
Wdrażanie stanowiska przez państwa członkowskie (przedłożenie zmiany przez podmiot odpowiedzialny):	2 listopada 2016 r.

Anexo I

Conclusões científicas e fundamentos da alteração dos termos da(s) autorização(ões) de introdução no mercado

Conclusões científicas

Tendo em conta o relatório de avaliação do PRAC sobre os relatórios periódicos de segurança (RPS) para a apomorfina, as conclusões científicas são as seguintes:

Pelo menos onze (11) casos de Síndrome de Desregulação Dopaminérgica (DDS) foram descritos nos RPS, dos quais oito (8) foram encontrados na literatura publicada. Outras fontes de dados disponíveis incluem alguns estudos que também fornecem informações sobre o tema, incluindo pacientes tratados com apomorfina. Além disso, um grande número de publicações menciona a DDS, de forma geral, tanto para medicações dopaminérgicas como para outros fármacos dopaminérgicos específicos. A DDS também é mencionada nas diretrizes clínicas de Grã-Bretanha e Dinamarca para a gestão da doença de Parkinson. Com base nos dados disponíveis, o PRAC concluiu que um aviso sobre a DDS deve ser incluído no Resumo das Características do Medicamento (RCM) da apomorfina, com a finalidade de recomendar precauções relevantes. Solicitam-se dados adicionais dos titulares da Autorização de Introdução no Mercado antes de qualquer conclusão sobre a necessidade de incluir este termo na secção 4.8 do RCM.

O termo "agressão" foi relatado vinte e duas (22) vezes em vinte (20) casos. Em oito (8) casos a agressão foi ligada a outros transtornos psiquiátricos, como alucinações, confusão ou comportamento compulsivo, que podem ser considerados relacionados ao tratamento com a apomorfina. Dada a capacidade da substância para causar estados confusionais ou psicóticos, é plausível uma relação com a agressão relatada. A "agitação" foi relatada em 15 (quinze) casos. Após avaliação médica completa, em oito (8) destes 15 (quinze) casos a agitação foi considerada razoavelmente relacionada à apomorfina – por exemplo, dechallenge positivo, com os primeiros sintomas durante a administração ou relatados no contexto de agressão ou uma perturbação psicótica. A relação causal também foi observada em estudos em ratos e hamsters e foi proposto um mecanismo plausível. A agressão e/ou agitação está presente na informação de produto para outros produtos agonistas da dopamina. Portanto, tendo em conta os dados apresentados nos RPS revistos, o PRAC considerou que as alterações na informação de produto dos medicamentos contendo apomorfina eram justificáveis.

O CMDh concorda com as conclusões científicas do PRAC.

Fundamentos da alteração dos termos da(s) autorização(ões) de introdução no mercado

Com base nas conclusões científicas relativas à apomorfina, o CMDh considera que o perfil benefício-risco do(s) medicamento(s) que contém (contêm) apomorfina se mantém inalterado, sujeito às alterações propostas na informação de produto.

O CMDh conclui que os termos da(s) autorização(ões) de introdução no mercado no âmbito desta avaliação única do RPS devem ser alterados. Na medida em que os outros medicamentos que contêm apomorfina estão atualmente autorizados na União Europeia (UE) ou estão sujeitos a futuros procedimentos de autorização na UE, o CMDh recomenda que os termos de tais autorizações de introdução no mercado sejam alterados em conformidade.

Anexo II

Alterações à Informação do Medicamento do(s) medicamento(s) autorizado(s) por meio de procedimentos nacionais

Alterações a incluir nas secções relevantes do Folheto Informativo (novo texto sublinhado e a negrito, texto a ser eliminado ~~rasurado~~)>

Resumo das Características do Medicamento (RCM)

Secção 4.4

- Deve ser adicionado um aviso, tal como se segue:

Perturbações do controlo dos impulsos

Os pacientes devem ser regularmente monitorizados relativamente ao desenvolvimento de perturbações de controlo dos impulsos. Os pacientes e os seus prestadores de cuidados devem estar cientes que podem ocorrer sintomas comportamentais de perturbações do controlo dos impulsos incluindo jogo patológico, aumento da libido, hipersexualidade, compras ou gastos compulsivos, compulsão alimentar periódica ou ingestão compulsiva de alimentos em pacientes a tomar agonistas da dopamina e/ou outros tratamentos dopaminérgicos contendo levodopa, incluindo a levodopa-benserazida. Recomenda-se a revisão do tratamento caso estes sintomas se desenvolvam.

A Síndrome de Desregulação Dopaminérgica (DDS) é um distúrbio aditivo, resultando em uso excessivo do produto, visto em alguns pacientes tratados com apomorfina. Antes do início do tratamento, os pacientes e prestadores de cuidados devem ser advertidos do risco potencial de desenvolvimento da DDS.

- Secção 4.8

As seguintes reações adversas devem ser adicionadas aos transtornos psiquiátricos da Classe de Sistema de Órgãos (CSO) com uma frequência de "desconhecidas": **Agressividade, agitação**

Folheto informativo

Secção 2, Avisos e precauções

Informe o seu médico se você ou a sua família/prestador de cuidados observar que está a desenvolver impulsos ou desejos de se comportar de maneiras que são incomuns a você ou se você não pode resistir ao ímpeto, impulso ou tentação de realizar certas atividades que poderiam prejudicar a si mesmo ou aos outros. Esses comportamentos são chamados perturbações do controlo dos impulsos e podem incluir jogo patológico, compras ou gastos compulsivos, ingestão compulsiva de alimentos ou um desejo sexual anormalmente elevado ou aumento de pensamentos ou sensações sexuais. O seu médico talvez tenha de rever o seu tratamento.

Alguns pacientes desenvolvem sintomas de dependência que levam à ansia por grandes doses de X e de outros medicamentos utilizados para tratar a doença de Parkinson.

Secção 4: Possíveis efeitos secundários

As seguintes reações adversas devem ser adicionadas sob a frequência de "desconhecidas (não podem ser calculadas a partir dos dados disponíveis)":

Agressividade, agitação.

Anexo III

Calendário para a implementação da presente posição

Calendário para a implementação da presente posição

Adoção da posição do CMDh:	Reunião do CMDh de julho de 2016
Transmissão às autoridades nacionais competentes das traduções dos anexos da posição:	3 de setembro de 2016
Implementação da posição pelos Estados-Membros (apresentação da alteração pelo titular da Autorização de Introdução no Mercado):	2 de novembro de 2016

Anexa I

Concluzii științifice și motive pentru modificarea condițiilor autorizației/autorizațiilor de punere pe piață

Concluzii științifice

Având în vedere raportul de evaluare al PRAC privind Raportul periodic actualizat/Rapoartele periodice actualizate privind siguranța (RPAS) pentru apomorfina, concluziile științifice sunt următoarele:

În RPAS au fost descrise cel puțin unsprezece (11) cazuri de sindrom de dereglare a dopaminei (SDD), dintre care opt (8) au fost descrise în literatura de specialitate. Alte surse de date disponibile includ unele studii care furnizează, de asemenea, informații pe acest subiect, inclusiv în legătură cu pacienții tratați cu apomorfina. În plus, un număr mare de publicații menționează SDD în legătură fie cu medicamentele dopaminergice în general, fie cu alte medicamente dopaminergice în mod specific. Totodată, SDD este menționat în ghidurile clinice daneze și britanice referitor la managementul bolii Parkinson. Pe baza datelor disponibile, PRAC a concluzionat că trebuie inclusă o avertizare referitoare la SDD în Rezumatul Caracteristicilor Produsului (RCP) pentru apomorfina, pentru a fi recomandate măsurile de precauție relevante. Sunt necesare date suplimentare din partea deținătorilor autorizației de punere pe piață înainte de a concluziona asupra necesității de a include acest termen la pct. 4.8 al RCP.

Termenul „agresivitate” a fost raportat de douăzeci și două (22) de ori, în douăzeci (20) de cazuri. În opt (8) cazuri, agresivitatea a fost legată de alte tulburări psihice precum halucinații, confuzie sau comportament compulsiv, care pot fi considerate ca fiind legate de tratamentul cu apomorfina. Dat fiind potențialul substanței de a cauza stări confuzionale sau psihotice, este plauzibilă existența unei legături cu agresivitatea raportată. Termenul „agitație” a fost raportat în cincisprezece (15) cazuri. În urma unei analize medicale amănunțite, în opt (8) din aceste cincisprezece (15) cazuri, s-a considerat că agitația a fost legată în mod rezonabil de apomorfina, de exemplu efectul pozitiv la întreruperea administrării, apariția reacției adverse la începerea administrării sau raportarea acesteia în context de agresivitate sau tulburare psihotică. De asemenea, o relație cauzală a fost observată în studiile efectuate la șobolani și la hamsteri, fiind propus un mecanism plauzibil. Agresivitatea și/sau agitația este prezentă în informațiile referitoare la medicament pentru alte medicamente care sunt agoniști ai dopaminei.

De aceea, având în vedere datele prezentate în Raportul periodic actualizat/Rapoartele periodice actualizate privind siguranța (RPAS), PRAC a considerat că modificările aduse informațiilor referitoare la medicament pentru medicamentele conținând apomorfina au fost justificate.

CMDh este de acord cu concluziile științifice formulate de PRAC.

Motive pentru modificarea condițiilor autorizației/autorizațiilor de punere pe piață

Pe baza concluziilor științifice pentru apomorfina, CMDh consideră că raportul beneficiu-risc pentru medicamentul/medicamentele care conține/conțin apomorfina este neschimbat, sub rezerva modificărilor propuse pentru informațiile referitoare la medicament.

CMDh consideră că trebuie modificată/modificate autorizația/autorizațiile de punere pe piață pentru medicamentele care fac obiectul acestei evaluări unice a RPAS. În măsura în care în prezent sunt autorizate în UE și alte medicamente care conțin apomorfina sau care fac obiectul procedurilor ulterioare de autorizare la nivelul UE, CMDh recomandă ca aceste autorizații de punere pe piață să fie modificate în mod corespunzător.

Anexa II

**Modificări la informațiile referitoare la medicament pentru medicamentul/medicamentele
autorizat/autorizate la nivel național**

Modificări care trebuie incluse la punctele relevante din Informațiile referitoare la medicament
(textul nou este **subliniat și îngrosat**, iar textul șters este ~~tăiat~~)

Rezumatul Caracteristicilor Produsului

Pct. 4.4

- Trebuie adăugată o avertizare după cum urmează:

Tulburări ale controlului impulsurilor

Pacienții trebuie monitorizați periodic pentru apariția tulburărilor controlului impulsurilor. Pacienții și îngrijitorii trebuie să fie conștienți de faptul că simptomele comportamentale ale tulburărilor de control al impulsurilor, inclusiv dependența patologică de jocurile de noroc, creșterea libidoului, hipersexualitatea, cheltuitul sau cumpărutul compulsiv, creșterea necontrolată și compulsivă a apetitului alimentar pot apărea la pacienții tratați cu agonști dopaminergici și/sau alte tratamente dopaminergice conținând levodopa, inclusiv levodopa-benserazidă. Dacă apar astfel de simptome, se recomandă revizuirea tratamentului.

Sindromul de dereglare a dopaminei (SDD) este o tulburare adictivă care conduce la utilizarea excesivă a medicamentului, observată la unii pacienți tratați cu apomorfină. Înainte de inițierea tratamentului, pacienții și îngrijitorii trebuie să fie avertizați cu privire la riscul potențial de apariție a SDD.

- Pct. 4.8

Următoarele reacții adverse trebuie să fie adăugate sub Tulburări psihice în clasificarea pe aparate, sisteme și organe, la categoria „cu frecvență necunoscută”: **Agresivitate, agitație**

Prospect

Pct. 2, Avertizări și precauții

Spuneți medicului dumneavoastră dacă dumneavoastră sau membrii familiei/persoana care vă acordă îngrijire observați că ați început să aveți nevoi sau dorințe de a vă comporta în moduri neobișnuite pentru dumneavoastră sau că nu puteți rezista impulsului, tendinței sau tentației de a face anumite activități care vă pot face rău, dumneavoastră sau altora. Aceste comportamente se numesc tulburări ale controlului impulsurilor și pot include dependența patologică de jocurile de noroc, mâncat în exces sau cumpărături excesive, o dorință sexuală anormal de ridicată sau o creștere a gândurilor sau percepțiilor cu caracter sexual. Este posibil să fie nevoie de o revizuire a tratamentului de către medicul dumneavoastră.

Unii pacienți dezvoltă simptome de tip adictiv ce conduc la apariția unei dorințe de a folosi doze mari de x sau alte medicamente utilizate pentru tratarea bolii Parkinson.

Pct. 4: Reacții adverse posibile

Următoarele reacții adverse trebuie adăugate la categoria „cu frecvență necunoscută (nu poate fi estimată din datele disponibile)”

: **Agresivitate, agitație.**

Anexa III

Calendarul pentru punerea în aplicare a acestei poziții

Calendarul pentru punerea în aplicare a acestei poziții

Adoptarea poziției CMDh:	Reuniunea CMDh iulie 2016
Transmiterea traducerilor anexelor la această poziție către autoritățile naționale competente:	3 septembrie 2016
Punerea în aplicare a acestei poziții de către statele membre (depunerea variației de către deținătorul autorizației de punere pe piață):	2 noiembrie 2016

Príloha I

Vedecké závery a odôvodnenie zmeny podmienok rozhodnutia (rozhodnutí) o registrácii

Vedecké závery

Vzhľadom na hodnotiacu správu Výboru pre hodnotenie rizík liekov (PRAC) o periodicky aktualizovaných správach o bezpečnosti lieku (PSUR) pre apomorfin sú vedecké závery nasledovné:

V periodicky aktualizovaných správach o bezpečnosti lieku (PSUR) bolo opísaných minimálne jedenásť (11) prípadov syndrómu dopamínovej dysregulácie (DDS), z čoho osem (8) bolo nájdených v publikovanej literatúre. Medzi ďalšie dostupné zdroje údajov patrili niektoré štúdie, ktoré tiež poskytli o danej téme informácie, vrátane informácií o pacientoch liečených apomorfinom. Okrem toho veľký počet publikácií uvádza DDS buď vo všeobecnosti na dopaminergnú liečbu alebo na podávanie iných špecifických dopaminergných liekov. DDS sa tiež uvádza v dánskych a britských klinických smerniciach na liečbu Parkinsonovej choroby. Na základe dostupných údajov výbor PRAC dospel k záveru, že upozornenie na DDS sa má zahrnúť do súhrnu charakteristických vlastností lieku apomorfin k odporúčaným príslušným bezpečnostným opatreniam. Pred vykonaním záveru o potrebe zahrnúť tento pojem do časti 4.8 súhrnu charakteristických vlastností lieku sa od držiteľov rozhodnutia o registrácii vyžadujú ďalšie údaje.

Termín „agresia“ bol hlásený v dvadsiatich dvoch (22) z dvadsiatich (20) prípadoch. V ôsmich (8) prípadoch bola agresia spojená s inými psychiatrickými poruchami, ako sú halucinácie, zmätenosť alebo nutkavé správanie, ktoré sa môžu považovať za poruchy súvisiace s liečbou apomorfinom.

Vzhľadom na potenciál látky spôsobovať stavy zmätenosti alebo psychotické stavy je vzťah s hlásenou agresiou možný. „Agitácia“ bola hlásená v pätnástich (15) prípadoch. Po dôkladnom lekárskom posúdení sa dospelo k tomu, že v ôsmich (8) z týchto pätnástich (15) prípadoch agitácia odôvodnene súvisela s apomorfinom, napr. ústup pri vysadení, nástup pri podávaní alebo hlásená v súvislosti s agresiou alebo psychotickou poruchou. Kauzálny vzťah bol tiež pozorovaný v štúdiách s potkanmi a škrečkami a bol navrhnutý možný mechanizmus. Agresia a/alebo agitácia sú uvedené v informáciách o lieku pri iných dopamínových agonistoch.

Preto z hľadiska údajov uvedených v správach o periodickom rozbere bezpečnosti lieku (PSUR) výbor PRAC dospel k záveru, že zmeny informácií o liekoch obsahujúcich apomorfin boli oprávnené.

Koordinačná skupina pre vzájomné uznávanie a decentralizované postupy (CMDh) súhlasí s vedeckými závermi PRAC.

Dôvody zmeny podmienok rozhodnutia (rozhodnutí) o registrácii

Na základe vedeckých záverov pre apomorfin je CMDh toho názoru, že pomer prínosu a rizika lieku (liekov) obsahujúcich apomorfin je nezmenený za predpokladu, že budú prijaté navrhované zmeny v informáciách o lieku.

CMDh dospela k stanovisku, že rozhodnutie (rozhodnutia) o registrácii lieku, ktorých sa týka jednotné hodnotenie PSUR, má (majú) byť zmenené. CMDh odporúča takúto zmenu rozhodnutí o registrácii aj pre ďalšie lieky obsahujúce apomorfin, ktoré sú v súčasnej dobe registrované v Európskej únii, alebo sú predmetom budúcich schvaľovacích postupov v rámci EÚ.

Príloha II

Zmeny v informáciách o lieku pre národne registrovaný liek (registrované lieky)

Do príslušných častí informácií o lieku majú byť zahrnuté uvedené zmeny (nový text podčiarknutý a zvýraznený, odstránený text prečiarknutý)

Súhrn charakteristických vlastností lieku

Časť 4.4

- Upozornenie je potrebné doplniť takto:

Poruchy kontroly impulzívneho správania

Pacienti majú byť pravidelne monitorovaní s ohľadom na vývoj porúch kontroly impulzívneho správania. Pacienti a poskytovatelia starostlivosti majú byť upozornení na to, že u pacientov liečených agonistami dopamínu a/alebo inými dopaminergnými liečbami obsahujúcimi levodopu, vrátane levodopa-benserazidu sa môžu vyskytnúť poruchy kontroly impulzívneho správania, vrátane patologického hráčstva, zvýšeného libida, hypersexuality, kompulzívneho mňania alebo kupovania, nadmerného jedenia a kompulzívneho jedenia. Ak sa vyvinú tieto symptómy, je potrebné zvážiť liečbu.

Syndróm dopamínovej dysregulácie (DDS) je návyková porucha, ktorá vedie k nadmernému používaniu lieku, pozorovaná u niektorých pacientov liečených apomorfínom. Pred začatím liečby je potrebné upozorniť pacientov a poskytovateľov starostlivosti na potenciálne riziko vývoja DDS.

- Časť 4.8

Pod triedu orgánových systémov (SOC) „Psychické poruchy“ je potrebné pridať nasledovné nežiaduce reakcie s frekvenciou „neznáme“: **agresia, agitácia**

Písomná informácia pre používateľa

Časť 2, Upozornenia a opatrenia

Povedzte svojmu lekárovi, ak vy alebo vaša rodina/poskytovateľ starostlivosti spozorujete vývoj nutkania alebo túžby správať sa spôsobom, ktorý je pre vás nezvyčajný alebo nedokážete tomuto impulzívne správaniu odolať, popudu alebo pokušeniu vykonávať určité činnosti, ktoré môžu ublížiť vám alebo druhým. Tieto typy správania sa nazývajú poruchy kontroly impulzívneho správania a môžu zahŕňať závislosť od hazardných hier, nadmerné jedenie alebo mňanie, abnormálne vysokú chuť na sex alebo zvýšené sexuálne myšlienky alebo pocity. Váš lekár možno bude potrebovať liečby prehodnotiť.

U niektorých pacientov sa vyvinú symptómy podobné závislosti, ktoré vedú k túžbe po veľkých dávkach X a iných liekoch používaných na Parkinsonovu chorobu.

Časť 4: Možné vedľajšie účinky

Pod frekvenciu „neznáme (nedá sa odhadnúť z dostupných údajov)“ je potrebné pridať nasledovné nežiaduce reakcie:

Agresia, agitácia.

Príloha III

Časový harmonogram na vykonanie tohto stanoviska

Časový harmonogram na vykonanie tohto stanoviska

Prijatie stanoviska CMDh:	Zasadnutie CMDh Júl/2016
Zaslanie prekladov príloh k stanovisku príslušným vnútroštátnym orgánom:	03/09/2016
Vykonanie stanoviska členskými štátmi (predloženie žiadosti o zmenu držiteľom rozhodnutia o registrácii):	02/11/2016

Priloga I

Znanstveni zaključki in podlaga za spremembo pogojev dovoljenja (dovoljenj) za promet z zdravilom

Znanstveni zaključki

Upoštevajoč poročilo Odbora za oceno tveganja na področju farmakovigilance (PRAC) o oceni redno posodobljenih poročil o varnosti zdravila (PSUR) za apomorfin, so bili sprejeti naslednji znanstveni zaključki:

V PSUR je bilo opisanih vsaj enajst (11) primerov sindroma motnje uravnavanja dopamina (DDS-Dopamine dysregulation syndrome), od katerih so osem (8) našli v objavljeni literaturi. Drugi razpoložljivi viri vključujejo nekatere študije, ki prav tako zagotavljajo informacije o tej temi in ki vključujejo bolnike, zdravljene z apomorfinom. Poleg tega veliko število objav omenja DDS na splošno pri dopaminergičnih zdravilih ali pri drugih določenih dopaminergičnih zdravilih. DDS je omenjen tudi v danskih in britanskih kliničnih smernicah za zdravljenje Parkinsonove bolezni. Na podlagi razpoložljivih podatkov je odbor PRAC ugotovil, da je treba v povzetek glavnih značilnosti zdravila (SmPC) za apomorfin vključiti opozorilo o DDS in priporočiti ustrezne previdnostne ukrepe. Pred vključitvijo izraza v poglavje 4.8 povzetka glavnih značilnosti zdravila smo od imetnikov dovoljenj za promet zahtevali dodatne podatke.

Izraz »agresivnost« se je v dvajsetih (20) primerih pojavil dvaindvajsetkrat (22). V osmih (8) primerih je bila agresija povezana z drugimi psihiatričnimi motnjami, kot so halucinacije, zmedenost ali kompulzivno vedenje, pri čemer je mogoče videti povezavo z zdravljenjem z apomorfinom. Glede na zmožnost snovi, da povzroči zmedenost ali psihotična stanja, je povezava z agresivnostjo, o kateri so poročali, verjetna. O »agitaciji« so poročali v petnajstih (15) primerih. Po temeljitem medicinskem pregledu so (8) od teh petnajst (15) primerov agitacije smiselno pripisali povezavi z apomorfinom, npr. pri prekinitvi uporabe in ponovni uvedbi zdravila, ob začetku uporabe ali v povezavi z agresivnostjo ali psihotično motnjo. Vzročna povezava se je pokazala tudi v študijah na podganah in hrčkih, pri tem pa so opisali verjetni mehanizem. Agresivnost in/ali agitacija sta prisotni tudi v informacijah o zdravilu drugih dopaminskih agonistov.

Odbor PRAC je tako odločil, da so glede na podatke, predstavljene v pregledanih PSUR, potrebne spremembe informacij o zdravilih, ki vsebujejo apomorfin.

Skupina CMDh se strinja z znanstvenimi zaključki odbora PRAC.

Podlaga za spremembe pogojev dovoljenja (dovoljenj) za promet z zdravilom

Na podlagi znanstvenih zaključkov za apomorfin skupina CMDh meni, da je razmerje med koristjo in tveganjem zdravil(-a), ki vsebuje(-jo) apomorfin nespremenjeno ob upoštevanju predlaganih sprememb v informacijah o zdravilu.

Skupina CMDh je sprejela stališče, da je potrebna sprememba dovoljenja (dovoljenj) za promet z zdravili, ki so zajeta v to enotno oceno PSUR. Če so dovoljenje za promet v EU pridobila tudi druga zdravila, ki vsebujejo apomorfin, ali če bodo taka zdravila v prihodnje predmet postopkov za pridobitev dovoljenja za promet v EU, skupina CMDh priporoča, da se dovoljenja za promet s temi zdravili ustrezno spremenijo.

Priloga II

Spremembe informacij o zdravilu za zdravila, ki so pridobila dovoljenje(-a) za promet po nacionalnem postopku

Spremembe, ki jih je treba vključiti v ustrezna poglavja informacij o zdravilu (novo besedilo je **podčrtano in označeno krepko**, izbrisano besedilo je ~~prečrtano~~)

Povzetek glavnih značilnosti zdravila

Poglavje 4.4

- Dodati je treba naslednje opozorilo:

Motnje kontrole impulzov

Bolnike je treba redno spremljati glede možnega razvoja motenj nadzora impulzov. Bolniki in skrbniki naj se zavedajo, da se lahko pri bolnikih, ki se zdravijo z dopaminskimi agonisti in/ali drugimi dopaminergičnimi zdravili, ki vsebujejo levodopo, vključno s kombinacijo levodopa-benserazid, pojavijo vedenjski simptomi motenj nadzora impulzov, vključno s patološkim igranjem na srečo, povečanim libidom, hiperseksualnostjo, kompulzivnim trošenjem denarja ali nakupovanjem, prenažanjem in kompulzivnim hranjenjem. Če se pojavijo taki simptomi, priporočamo ponovno presojo metode zdravljenja.

Sindrom motnje uravnavanja dopamina (DDS) je oblika zasvojenosti, ki povzroča prekomerno uporabo zdravila pri nekaterih bolnikih, zdravljenih z apomorfinom. Pred začetkom zdravljenja je treba bolnike in skrbnike opozoriti na možno tveganje razvoja DDS.

- Poglavje 4.8

Pod organski sistem »Psihiatrične motnje« je treba dodati naslednje neželene učinke s pogostnostjo »neznana«: **Agresivnost, agitacija**

Navodilo za uporabo

Poglavje 2, Opozorila in previdnostni ukrepi

Obvestite svojega zdravnika, če vi ali vaša družina/skrbnik opazite, da se pri vas razvija potreba ali hrepenenje, da se obnašate na način, ki ni običajen za vas ali pa se ne morete upreti impulzu, želji ali skušnjavi, da bi izvedli določena dejanja, ki bi lahko škodili vam ali drugim. Takšne oblike vedenja se imenujejo motnja nadzora impulzov in lahko vključuje zasvojenost z igranjem na srečo, prekomerno hranjenje ali trošenje denarja, nenormalno visok libido ali povečanje seksualnih misli ali občutkov. Vaš zdravnik bo morda moral znova presoditi metode vašega zdravljenja.

Pri nekaterih bolnikih se razvijejo zasvojenosti podobni simptomi, ki vodijo v hrepenenje po velikih odmerkih zdravila X in drugih zdravil, ki se uporabljajo za zdravljenje Parkinsonove bolezni.

Poglavje 4: Možni neželeni učinki

Pod pogostnost »ni znana (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov)« je treba dodati naslednje neželene učinke:

Agresivnost, huda tesnoba z motoričnim nemirom.

Priloga III

Časovnica za uveljavitev tega stališča

Časovnica za uveljavitev tega stališča

Sprejetje stališča skupine CMDh:	Zasedanje skupine CMDh julija 2016
Posredovanje prevodov prilog k stališču pristojnim nacionalnim organom:	3. september 2016
Uveljavitev stališča v državah članicah (predložitev spremembe s strani imetnika dovoljenja za promet z zdravilom):	2. november 2016

Bilaga I

Vetenskapliga slutsatser och skäl till ändring av villkoren för godkännande för försäljning

Vetenskapliga slutsatser

Med hänsyn till utredningsrapporten från kommittén för säkerhetsövervakning och riskbedömning av läkemedel (PRAC) gällande den periodiska säkerhetsuppdateringen (de periodiska säkerhetsuppdateringarna) (PSUR) för apomorfin dras följande vetenskapliga slutsatser:

Minst elva (11) fall av dopaminergt dysregleringssyndrom (DDS) har beskrivits i den periodiska säkerhetsrapporten av vilka åtta (8) fanns i publicerad litteratur. Andra datakällor inkluderar några studier som också ger information i ärendet, inkluderande apomorfinbehandlade patienter. Dessutom nämner ett stort antal publikationer DDS antingen allmänt för dopaminerga medicineringsar eller för andra dopaminerga läkemedel. DDS nämns även i de danska och brittiska kliniska riktlinjerna för behandling av Parkinsons sjukdom. Baserat på tillgängliga data har PRAC dragit den slutsatsen att en varning för DDS bör inkluderas i produktresumén för apomorfin och att lämpliga försiktighetsåtgärder rekommenderas. Ytterligare data inbegärs av innehavare av försäljningstillstånd innan beslut fattas om behovet att inkludera detta villkor i avsnitt 4.8 i produktresumén.

Termen "Aggression" rapporterades tjugotvå (22) gånger i tjugo (20) fall. I åtta (8) fall kopplades aggression till Andra psykiatriska störningar såsom hallucinationer, förvirring eller kompulsivt beteende, som kan anses vara förbundet med behandlingen med apomorfin. Beaktande att ämnet kan orsaka förvirrade eller psykotiska tillstånd är ett förhållande till rapporterad aggression sannolikt. "Agitation" rapporterades i femton (15) fall. Efter en grundlig medicinsk genomgång ansågs agitation i åtta (8) fall av dessa femton (15) rimligen stå i förhållande till apomorfin, till exempel vid utsättning eller dossänkning av läkemedlet (positiv dechallenge), då symtom uppträdde vid administrering eller tillståndet rapporterades i samband med aggression eller psykotisk störning. Ett kausalt förhållande observerades även i studier med råttor och hamstrar och en sannolik mekanism har föreslagits. Aggression och/eller agitation nämns i produktinformationen för andra dopaminagonistprodukter.

Därför anser PRAC, med hänsyn till den periodiska säkerhetsrapporten, att förändringar krävs i produktinformationen om apomorfin.

CMD(h) instämmer i PRAC:s vetenskapliga slutsatser.

Skäl att ändra villkoren för godkännandet (godkännandena) för försäljning

Baserat på de vetenskapliga slutsatserna för apomorfin anser CMD(h) att nytta-riskförhållandet för läkemedlet (läkemedlen) som innehåller apomorfin är oförändrat under förutsättning att de föreslagna ändringarna görs i produktinformationen.

CMD(h) anser att godkännandena för försäljning av produkter som omfattas av denna PSUR-bedömning ska ändras. I den mån ytterligare läkemedel som innehåller apomorfin för närvarande är godkända i EU eller genomgår framtida godkännandeförfaranden i EU, rekommenderar CMD(h) att dessa godkännanden för försäljning ändras i enlighet med detta.

Bilaga II

Ändringar i produktinformationen för nationellt godkänt läkemedel (de nationellt godkända läkemedlen)

Ändringar som ska inkluderas i berörda avsnitt i **produktinformationen** (ny text understruken och i fetstil, borttagen text genomstruken)

Produktresumé

Avsnitt 4.4

- Följande varning ska läggas till:

Störd impuls kontroll

Patienter ska regelbundet kontrolleras för utveckling av störd impuls kontroll. Patienter och dess vårdare ska uppmärksammas på att beteendemässiga symtom som tyder på störd impuls kontroll såsom patologiskt spelberoende, ökad libido, hypersexualitet, tvångsmässigt spenderande av pengar och tvångsmässigt köpbeteende, hetsätning och tvångsmässigt ätande kan förekomma hos patienter som behandlas med dopaminagonister och/eller andra dopaminerga behandlingar som innehåller levodopa inklusive levodopa-benserazid. Om patienten utvecklar dessa symtom rekommenderas att behandlingen omprövas.

Dopaminergt dysregleringssyndrom (DDS) är en beroendestörning som leder till överdriven användning av produkten, vilket ses hos vissa patienter som behandlas med apomorfin. Innan behandlingen inleds ska patienter och vårdgivare varnas för den potentiella risken för DDS.

- Avsnitt 4.8

Följande biverkningar ska läggas till under organklass "Psykiska störningar" med frekvensen "ingen känd frekvens". **Aggression, agitation**

Bipacksedel

Avsnitt 2, Varningar och försiktighet

Tala om för din läkare om du eller din familj/vårdare lägger märke till att du utvecklar en stark lust eller begär för att bete dig på sätt som är ovanliga för dig, eller om du inte kan motstå impulsen, driften eller frestelsen att utföra vissa aktiviteter som kan skada dig eller andra. Dessa beteenden kallas störd impuls kontroll och kan omfatta spelberoende, tvångsmässigt ätande, tvångsmässigt köpande, en onormalt hög sexualdrift eller en ökning av sexuella tankar och känslor. Din läkare kan behöva anpassa dina behandlingar.

Vissa patienter får beroendeliknande symtom som leder till begär efter stora doser X och andra läkemedel som används för behandling av Parkinsons sjukdom.

Avsnitt 4: Eventuella biverkningar

Följande biverkningar ska läggas till under frekvensen "har rapporterats (förekommer hos ett okänt antal användare)":

Aggression, oro, rastlöshet.

Bilaga III

Tidtabell för implementering av detta ställningstagande

Tidtabell för implementering av detta ställningstagande

Antagande av CMD(h):s ställningstagande:	Juli 2016 CMD(h):s möte
Överföring av översättningarna av ställningstagandets bilagor till nationella behöriga myndigheter:	3 september 2016
Medlemsstaternas implementering av ställningstagandet (inlämning av ändringen från innehavaren av godkännande för försäljning):	2 november 2016