

## **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 karbidopy z lewodopą (z wyjątkiem produktów dopuszczonych do obrotu w procedurze centralnej), wnioski naukowe są następujące:

### Zespół dysregulacji dopaminowej

Zespół dysregulacji dopaminowej (ang. dopamine dysregulation syndrome, DDS) jest opisany jako zaburzenie kompulsywne związane z niewłaściwym stosowaniem dopaminy powyżej dawek wystarczających do opanowania objawów motorycznych.

Występowanie DDS związanego ze stosowaniem lewodopy z karbidopą zostało dobrze opisane w literaturze naukowej w ponad 30 opublikowanych doniesieniach. Opisano 36 przypadków tego zespołu podczas stosowania dojelitowych wlewów lewodopy z karbidopą w postaci żelu (LCIG), w tym w 6 przypadkach objawy ustąpiły po odstawieniu leków, a kolejne 4 były związane ze zmianą leku z postaci doustnej na LCIG. Podczas stosowania postaci doustnych spontanicznie zgłaszano 5 przypadków nieopublikowanych w literaturze, w tym w 3 przypadkach objawy ustąpiły po odstawieniu leków; ponadto w 13 przedstawionych artykułach naukowych zidentyfikowano 31 pacjentów z DDS, z których u 8 opisywano ustąpienie objawów po odstawieniu leków. Występowanie DDS zostało już opisane w drukach informacyjnych innych leków dopaminergicznych stosowanych w leczeniu choroby Parkinsona, takich jak apomorfina, lewodopa z benserazydem, rotygotyna, ropinirol oraz produktów leczniczych dopuszczonych do obrotu w procedurze centralnej zawierających karbidopę z lewodopą.

W punkcie 4.8 Charakterystyki Produktu Leczniczego karbidopy z lewodopą proponuje się dodanie „zespołu dysregulacji dopaminowej” z częstością występowania „częstość nieznaną”.

Ponadto w punkcie 4.8 proponuje się dodanie dodatkowego wyjaśnienia dotyczącego DDS w celu zwiększenia świadomości i znajomości tego zaburzenia oraz dodanie w punkcie 4.4 zalecenia o zachowaniu odpowiednich środków ostrożności.

Grupa koordynacyjna CMDh zgodziła się z wnioskami naukowymi komitetu PRAC.

## **Podstawy zmiany warunków pozwolenia (pozwoleń) na dopuszczenie do obrotu**

Na podstawie wniosków naukowych dotyczących karbidopy z lewodopą (z wyjątkiem produktów dopuszczonych do obrotu w procedurze centralnej), grupa koordynacyjna CMDh uznała, że bilans korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego (produktów leczniczych) zawierającego (zawierających) karbidopę z lewodopą jako substancje czynne (z wyjątkiem produktów dopuszczonych do obrotu w procedurze centralnej) 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 karbidopę z lewodopą (z wyjątkiem produktów dopuszczonych do obrotu w procedurze centralnej) 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 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Należy dodać następujące ostrzeżenie:

**Zespół dysregulacji dopaminowej (ang. dopamine dysregulation syndrome, DDS) jest uzależnieniem prowadzącym do nadmiernego stosowania produktu, obserwowanym u niektórych pacjentów leczonych karbidopą z lewodopą. Przed rozpoczęciem leczenia należy ostrzec pacjenta i jego opiekunów o ryzyku DDS (patrz także punkt 4.8).**

- Punkt 4.8 Działania niepożądane

Poniższe działanie niepożądane należy dodać w kategorii „zaburzenia psychiczne” klasyfikacji układów i narządów z częstością występowania „częstość nieznana”:

### **Zespół dysregulacji dopaminowej**

Poniższe wyjaśnienie należy dodać pod tabelą z działaniami niepożądanymi produktu leczniczego pod nagłówkiem:

*Opis wybranych działań niepożądanych*

**Zespół dysregulacji dopaminowej (ang. dopamine dysregulation syndrome, DDS) jest uzależnieniem obserwowanym u niektórych pacjentów leczonych karbidopą z lewodopą. Pacjenci, u których występuje powyższe zaburzenie wykazują zaburzenie kompulsywne związane z przyjmowaniem większych dawek leku niż zalecane do opanowania objawów motorycznych, co może w niektórych przypadkach powodować ciężkie dyskinezy (patrz także punkt 4.4).**

## Ulotka dla pacjenta

Punkt 2. Ostrzeżenia i środki ostrożności

**Jeśli pacjent lub jego rodzina (opiekun) zauważą wystąpienie objawów podobnych do uzależnienia, prowadzących do chęci przyjmowania dużych dawek <nazwa produktu leczniczego> oraz innych leków stosowanych w leczeniu choroby Parkinsona, należy powiedzieć o tym lekarzowi.**

Punkt 4. Możliwe działania niepożądane

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

**Cheć przyjmowania dużych dawek <nazwa produktu leczniczego>, większych niż konieczne do opanowania objawów motorycznych, określana jest jako zespół dysregulacji dopaminowej. U niektórych pacjentów po zażyciu dużych dawek <nazwa produktu leczniczego> mogą wystąpić ciężkie zaburzenia w postaci mimowolnych ruchów (dyskinezy), wahania nastroju lub inne działania niepożądane.**

### **Aneks III**

#### **Terminarz wdrażania niniejszego stanowiska**

## Terminarz wdrażania niniejszego stanowiska

Przyjęcie stanowiska przez grupę CMDh:	posiedzenie CMDh w czerwcu 2017 r.
Przekazanie tłumaczeń aneksów do stanowiska właściwym organom krajowym:	5 sierpnia 2017 r.
Wdrażanie stanowiska przez państwa członkowskie (przedłożenie zmiany przez podmiot odpowiedzialny):	4 października 2017 r.