



EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH

27 January 2016
EMA/198769/2016
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/00000227/201505



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 PSURs for apomorphine, the scientific conclusions are as follows:

For Marketing Authorisation Holders of apomorphine containing products with the indication of Parkinson's disease

The Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC) agreed on the inclusion of the adverse drug reaction (ADR) hallucination in section 4.8 of the Summary of Product Characteristics (SmPC) on the basis of 133 cumulative cases in the summary tabulations, and 89 cases in the EudraVigilance (EV) database with a proportional reporting ratio (PRR)(-) of 11,97 and supporting literature with a frequency of very common.

There were 26 cumulative cases in summary tabulations of syncope. It is well known that dopamine agonists lower blood pressure, primarily by inhibiting the sympathetic nervous system. On the other hand, postural instability, one of the key Parkinson Disease (PD) symptoms, could in itself also lead to falls. The causality to either Parkinson's disease or apomorphine is hard to determine, however, taking into account the number of syncope cases with apomorphine and the fact that falls remain a significant cause of morbidity in PD patients, the PRAC recommends the inclusion of "syncope" as an ADR in the SmPC with a frequency "unknown".

The risk of QT prolongation with concomitant treatment with domperidone was reviewed during the procedure. The review included information given in the current SmPCs for apomorphine and domperidone; feedback from the EMA Scientific Advisory Group (SAG) Neurology presented in the main report, including scientific guidelines. The conclusion is that the benefits of using domperidone to prevent and treat nausea and vomiting exceed the risks, provided that an individual risk assessment to assess potential risk of QT-interval prolongation prior to, and during the initiation phase, and if clinically needed thereafter. To this effect the product information of apomorphine is to be amended. In addition to this amendment for the QT prolongation risk, the dosing of domperidone is to be removed from the apomorphine SmPC in line with the recommendations of the SmPC guideline.

The PRAC also agreed that the following text in section 4.8 of the SmPC should be removed as it is not in accordance with the data in summary tabulations or the SmPC guideline, and the information is already present in the warnings section of the product information:

"Neuropsychiatric disturbances are common in parkinsonian patients. Apomorphine should be used with special caution in these patients."

Therefore, in view of the data presented in the reviewed PSURs, 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 the active substance(s) 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 Summary of Product Characteristics
(new text **underlined and in bold**, deleted text ~~strike-through~~)

- Section 4.2

The wording should be revised as follows:

It is essential that the patient is established on domperidone, normally 20 mg x 3 a day, for at least two days prior to initiation of therapy. **Patients treated with apomorphine will usually need to start domperidone at least two days prior to initiation of therapy. The domperidone dose should be titrated to the lowest effective dose and discontinued as soon as possible. Before the decision to initiate domperidone and apomorphine treatment, risk factors for QT interval prolongation in the individual patient should be carefully assessed to ensure that the benefit outweighs the risk (see section 4.4).**

- Section 4.4

A warning should be revised as follows:

As apomorphine, in particular at high doses, can increase the risk of QT-prolongation, caution should be exerted with treatment of patients with risk for torsade de pointes arrhythmia.

When used in combination with domperidone, risk factors in the individual patient should be carefully assessed. This should be done before treatment initiation, and during treatment. Important risk factors include serious underlying heart conditions such as congestive cardiac failure, severe hepatic impairment or significant electrolyte disturbance. Also medication possibly affecting electrolyte balance, CYP3A4 metabolism or QT interval should be assessed. Monitoring for an effect on the QTc interval is advisable. An ECG should be performed:

- **prior to treatment with domperidone**
- **during the treatment initiation phase**
- **as clinically indicated thereafter**

The patient should be instructed to report possible cardiac symptoms including palpitations, syncope, or near-syncope. They should also report clinical changes that could lead to hypokalaemia, such as gastroenteritis or the initiation of diuretic therapy.

At each medical visit, risk factors should be revisited.

- Section 4.8

The following adverse reaction should be added under the SOC psychiatric disorders with a frequency very common: **Hallucinations**

The following adverse reaction should be added under the SOC Nervous system disorders with a frequency unknown: **Syncope**

The following wording should be removed from this section:

~~Neuropsychiatric disturbances are common in parkinsonian patients. Apomorphine should be used with special caution in these patients.~~

Amendments to be included in the relevant sections of the Package Leaflet (new text underlined and in bold, deleted text ~~strike through~~) >

2. Warnings and precautions

Before you use <apomorphine>, your doctor will obtain an ECG (electrocardiogram) and will ask for a list of all other medicines you take. This ECG will be repeated in the first days of your treatment and at any point if your doctor thinks this is needed. He or she will also ask you about other diseases you may have, in particular concerning your heart. Some of the questions and investigations may be repeated at each medical visit. If you experience symptoms which may come from the heart, e.g. palpitations, fainting, or near-fainting, you should report this to your doctor immediately. Also if you experience diarrhoea or start a new medication, this should be reported to your doctor.

3. How you take <apomorphine>

Before you use <apomorphine>, your doctor will ensure that you tolerate the medicine and an antiemetic medicine that you need to use simultaneously.

4. Possible side effects

Side effect of very common frequency: **Hallucinations (seeing, hearing or feeling things that are not there)**

Side effect of unknown frequency: **Fainting**

Annex III

Timetable for the implementation of this position

Timetable for the implementation of the agreement

| | |
|---|---------------------------|
| Adoption of CMDh agreement: | January 2016 CMDh meeting |
| Transmission to National Competent Authorities of the translations of the annexes to the agreement: | 12 March 2016 |
| Implementation of the agreement by the Member States (submission of the variation by the Marketing Authorisation Holder): | 11 May 2016 |

Приложение I

Научни заключения и основания за промяна на условията на разрешенията за употреба

Научни заключения

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

За притежатели на разрешения за употреба на продукти, съдържащи апоморфин, с показанието болест на Паркинсон

Комитетът за оценка на риска при проследяване на лекарствената безопасност (PRAC) се съгласи за включването на нежелана лекарствена реакция (НЛР) „халюцинации“ в точка 4.8 на кратката характеристика на продукта (КХП) с честота „много чести“ въз основа на общо 133 случая в обобщените таблици, 89 случая от базата данни EudraVigilance (EV) с коефициент на пропорционалност на съобщаване (PRR)(-) 11,97 и подкрепяща информация от научната литература.

В обобщените таблици има общо 26 случая на синкоп. Добре известно е, че допаминовите агонисти понижават кръвното налягане, основно чрез инхибиране на симпатиковата нервна система. От друга страна постуралната нестабилност, един от основните симптоми при болест на Паркинсон (БП), може сама по себе си да доведе до падания. Причинно-следствената връзка с болестта на Паркинсон или апоморфин трудно може да се определи, въпреки това предвид броя на случаите на синкоп при приложение на апоморфин и фактът, че паданията продължават да са значима причина за заболяемост при пациенти с БП, PRAC препоръчва включването на „синкоп“ като НЛР в КХП с честота „неизвестна“.

По време на процедурата е разгледан рискът от удължаване на QT интервала при едновременно лечение с домперидон. Прегледът включва информацията, представена в настоящата КХП за апоморфин и домперидон, и обратната връзка от Научната консултативна група (SAG) по неврология към ЕМА, представена в основния доклад, включващ научни указания. Заключение е, че ползите от употребата на домперидон за профилактика и лечение на гадене и повръщане надвишават рисковете, при условие че се извърши индивидуална оценка на риска, за да се оцени потенциалният риск от удължаване на QT интервала преди и по време на началната фаза и след това, ако има клинична необходимост. С тази цел продуктовата информация за апоморфин трябва да се измени. В допълнение към това относно риска за удължаване на QT интервала информацията за прилагане на домперидон трябва да се премахне от КХП за апоморфин съгласно препоръките в ръководството за КХП.

Също така PRAC се съгласи, че следният текст в точка 4.8 на КХП трябва да се премахне, тъй като не отговаря на данните в обобщените таблици или ръководството за КХП. Тази информация е вече налична в точката с предупрежденията на продуктовата информация:

„Невропсихичните нарушения са чести при пациенти с болест на Паркинсон. Апоморфин трябва да се използва особено внимателно при тези пациенти.“

Поради това с оглед на данните, представени в разгледаните ПАДБ, PRAC счита, че промените в продуктовата информация за лекарствените продукти, съдържащи апоморфин, са основателни.

CMDh се съгласява с научните заключения на PRAC.

Основания за промяната в 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, не се променя с предложените промени в продуктовата информация.

CMDh достигна до становище, че разрешението(ята) за употреба на продукта(ите), 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),
разрешени по национални процедури**

Изменения, които трябва да бъдат включени в съответните точки на кратката характеристика на продукта (новият текст е подчертан и изпъкнал, изтритият текст е задраскан)

- Точка 4.2

Текста трябва да се ревизира, както следва:

От съществено значение е пациентът да е започнал прием на домперидон, обикновено 20 mg x 3 пъти дневно, поне два дни преди начало на терапията. **При пациенти, лекувани с апоморфин, обикновено трябва да се започне приложение на домперидон поне два дни преди началото на терапията. Дозата домперидон трябва да се титрира до най-ниската ефективна доза и приложението ѝ да бъде прекратено възможно най-скоро. Преди решението за започване на лечение с домперидон и апоморфин внимателно трябва да се оценят рисковите фактори за удължаване на QT интервала при отделния пациент, за да се гарантира, че ползата надвишава риска (вж. точка 4.4).**

- Точка 4.4

Предупреждението трябва да се измени, както следва:

Тъй като апоморфин, особено при високи дози, може да увеличи риска от удължаване на QT интервала, трябва да се внимава при лечение на пациенти с риск за аритмия „torsade de pointes“.

При употреба в комбинация с домперидон трябва внимателно да се оценят рисковите фактори при отделния пациент. Това трябва да се изпълни преди започване на лечение и по време на лечение. Важните рискови фактори включват сериозни подлежащи сърдечни заболявания като застойна сърдечна недостатъчност, тежко чернодробно увреждане или значимо електролитно нарушение. Трябва да се оцени също всяко едно лечение, което е възможно да повлияе на електролитния баланс, CYP3A4 метаболизма или QT интервала. Препоръчва се наблюдение за ефект върху QTc интервала. Трябва да се направи ЕКГ:

- **преди лечение с допмеридон**
- **по време на началната фаза на лечение**
- **както е клинично показано след това**

Пациентът трябва да бъде инструктиран да съобщава възможните сърдечни симптоми, включително сърцебиене, синкоп или състояние, близко до синкоп. Също така пациентът трябва да съобщава клинични промени, които може да доведат до хипокалиемия, като гастроентерит или започване на терапия с диуретици.

Рисковите фактори трябва да се преразглеждат при всяко посещение при лекар.

- Точка 4.8

Следната нежелана реакция трябва да се добави в СОК „Психични нарушения“ с честота „много чести“: **Халюцинации**

Следната нежелана реакция трябва да се добави в СОК „Нарушения на нервната система“ с честота „неизвестна“: **Синкоп**

От тази точка трябва да се премахне следният текст:

Невропсихичните нарушения са чести при пациенти с болест на Паркинсон. Апоморфин трябва да се използва особено внимателно при тези пациенти.

Изменения, които трябва да бъдат включени в съответните точки на листовката (новият текст е **подчертан и изпъкнал**, изтритият текст е задраскан)

2. Предупреждения и предпазни мерки

Преди да използвате <апоморфин>, Вашият лекар ще направи ЕКГ (електрокардиограма) и ще помоли за списък на всички други лекарства, които приемате. Тази ЕКГ ще се прави многократно през първите дни на лечение и във всеки един момент, когато Вашият лекар счете, че това е необходимо. Лекарят ще Ви попита и за други заболявания, които може да имате, по-конкретно засягащи сърцето Ви. Някои от въпросите и изследванията може да се повтарят при всяко посещение при лекаря. Ако получите симптоми, които може да произхождат от сърцето, например сърцебиене, припадък или състояние, близко до припадък, трябва веднага да съобщите това на Вашия лекар. Трябва да съобщите на Вашия лекар и ако получите диария или започнете прием на ново лекарство.

3. Как да приемате <апоморфин>

Преди да използвате <апоморфин>, Вашият лекар ще се увери, че имате поносимост към това лекарство и лекарството срещу повръщане, което трябва да използвате едновременно.

4. Възможни нежелани реакции

Много честа нежелана реакция: **Халюцинации (виждане, чуване или усещане на неща, които не са реални)**

Нежелана реакция с неизвестна честота: **Припадък**

Приложение III

График за прилагане на настоящото становище

График за изпълнение на решението

| | |
|--|--------------------------------------|
| Приемане на решението от CMDh: | януари 2016 г., на заседание на CMDh |
| Предаване на преводите на приложенията към решението на националните компетентни органи: | 12 март 2016 г. |
| Изпълнение на решението от държавите членки (подаване на заявление за промяна от притежателя на разрешението за употреба): | 11 май 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:

Pro držitele rozhodnutí o registraci přípravků obsahujících apomorfin s indikací Parkinsonovy nemoci

Výbor PRAC rozhodl o zařazení halucinací, jako nežádoucího účinku (NÚ), do bodu 4.8 SmPC s frekvencí velmi časté na základě 133 kumulativních případů v souhrnných tabulkách, 89 případů v databázi EudraVigilance (EV) s proporcionálním poměrem hlášení (PRR) (-) 11,97 a na základě podpůrné literatury.

V souhrnných tabulkách se vyskytlo 26 kumulativních případů synkop. Je dobře známo, že agonisté dopaminu snižují krevní tlak primárně inhibicí sympatického nervového systému. Na druhou stranu by mohla k pádům vést samostatně posturální nestabilita, která je jedním z klíčových příznaků Parkinsonovy nemoci (PD). Kausalita k Parkinsonově nemoci nebo apomorfinu se těžko stanovuje, nicméně při zohlednění počtu případů synkopy při podávání apomorfinu a faktu, že pády zůstávají významnou příčinou morbidit u pacientů s PD, doporučuje výbor PRAC zařazení synkopy jako NÚ v SmPC s frekvencí „není známo“.

Riziko prodloužení QT intervalu při souběžné léčbě domperidonem bylo zhodnoceno během procedury zhodnoceno i ve spolupráci s EMA Scientific Advisory Group (SAG) pro neurologii. Analýza zahrnovala informace uvedené v současném SmPC pro apomorfin a domperidon. Závěrem je, že přínosy z použití domperidonu k prevenci a léčbě nauzey a zvracení převyšují rizika za předpokladu, že bude provedeno zhodnocení individuálního rizika prodloužení QT intervalu před a během iniciační fáze a následně, pokud je to klinicky významné. Pro tento účel se musí údaje o přípravku pro apomorfin upravit. Vedle této úpravy týkající se rizika prodloužení QT intervalu se musí z SmPC pro apomorfin odstranit dávkování domperidonu, v souladu s pokynem pro SmPC.

Výbor PRAC také souhlasil, že se má z bodu 4.8 SmPC odstranit následující text, protože není v souladu s údaji v souhrnných tabulkách a s pokynem pro SmPC a informace je již přítomná v bodu 4.4 SmPC:

„Neuropsychiatrické poruchy jsou u pacientů s parkinsonismem časté. Apomorfin je nutné u těchto pacientů používat se zvláštní opatrností.“

Výbor PRAC je s ohledem na údaje prezentované v revidovaných zprávách PSUR toho názoru, že změny v údajích o léčivých přípravcích obsahujících apomorfin jsou oprávněné.

Skupina CMDh souhlasí s vědeckými závěry výboru PRAC.

Zdůvodnění změny v registraci

Na základě vědeckých závěrů týkajících se apomorfinu zastává skupina CMDh stanovisko, že poměr přínosů a rizik léčivého přípravku obsahujícího léčivou látku apomorfin je nezměněn pod podmínkou, že v údajích o přípravku budou provedeny navrhované změny.

Skupina CMDh dospěla ke stanovisku, že je nezbytná změna registrace 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 textech doprovázejících léčivé přípravky

Změny, které mají být vloženy do příslušných bodů souhrnu údajů o přípravku (nový text **podtržený a tučným písmem**, vymazaný text přeškrtnutý)

- Bod 4.2

Text má být revidován následujícím způsobem:

Je nezbytné, aby pacient dostával domperidon, obvykle 20 mg třikrát denně, po dobu alespoň dvou dnů před zahájením léčby. U **pacientů léčených apomorfinem bude obvykle potřebné zahájit podávání domperidonu minimálně dva dny před zahájením léčby. Dávka domperidonu se má titrovat na nejnižší efektivní dávku a podávání se má co nejdříve ukončit. Před rozhodnutím zahájit léčbu domperidonem a apomorfinem se mají důkladně zvážít rizikové faktory pro prodloužení intervalu QT u konkrétního pacienta, aby bylo zajištěno, že přínos převyšuje riziko (viz bod 4.4).**

- Bod 4.4

Varování se má revidovat následujícím způsobem:

Vzhledem k tomu, že apomorfin, zejména ve vysokých dávkách, může zvýšit riziko prodloužení QT intervalu, je třeba při léčbě pacientů s rizikem arytmie typu torsade de pointes opatrnosti.

Pokud se používá v kombinaci s domperidonem, mají se důkladně zhodnotit rizikové faktory každého pacienta. To se má provést před zahájením léčby a během léčby. Důležité rizikové faktory zahrnují závažné základní srdeční onemocnění, jako je městnavé srdeční selhání, těžká porucha funkce jater nebo významná elektrolytová porucha. Dále je třeba zhodnotit léky, které mohou ovlivňovat elektrolytovou rovnováhu, metabolismus CYP3A4 nebo QT interval. Doporučuje se monitorování vlivu na QTc interval. EKG má být provedeno:

- **před zahájením léčby domperidonem**
- **během fáze zahájení léčby**
- **dle následné klinické potřeby**

Pacienta je třeba poučit, aby hlásil možné srdeční symptomy včetně palpitací, synkopy nebo presynkopy. Také se mají hlásit klinické změny, které mohou vést k hypokalémii, jako je gastroenteritida nebo zahájení diuretické léčby.

Při každé lékařské návštěvě se mají znovu zhodnotit rizikové faktory.

- Bod 4.8

Následující nežádoucí účinek se má přidat do třídy orgánových systémů Psychiatrické poruchy s frekvencí velmi časté: **Halucinace**

Následující nežádoucí účinek se má přidat do třídy orgánových systémů Poruchy nervového systému s frekvencí není známo: **Synkopa**

Následující text se má z tohoto bodu odstranit:

~~Neuropsychiatrické poruchy jsou časté u pacientů s parkinsonismem. Apomorfin by se měl u těchto pacientů používat se zvláštní opatrností.~~

Změny, které mají být vloženy do příslušných bodů příbalové informace (nový text **podtržený a tučným písmem**, vymazaný text ~~přeškrtnutý~~) >

2. Upozornění a opatření

Než začnete používat <apomorfin>, lékař získá záznam EKG (elektrokardiogram) a požádá Vás o seznam všech léků, které užíváte. EKG se bude následně opakovat v prvních dnech léčby a kdykoliv, pokud si lékař bude myslet, že je to třeba. Zeptá se Vás také na další nemoci, zejména na srdeční onemocnění. Některé z těchto otázek a vyšetření se mohou opakovat při další lékařské návštěvě. Pokud se u Vás vyskytnou příznaky, které mohou být srdečního původu, například pocit bušení srdce (palpitace), omdlávání nebo mdloby, měl(a) byste to okamžitě nahlásit svému lékaři. Pokud se u Vás vyskytne průjem nebo začnete užívat nový lék, měl(a) byste to nahlásit svému lékaři.

3. Jak se apomorfin užívá

Než začnete používat <apomorfin>, lékař se ujistí, že tolerujete jak apomorfin, tak i přípravek tlumící zvracení, který budete užívat souběžně.

4. Možné nežádoucí účinky

Nežádoucí účinek s velmi častou frekvencí: **Halucinace (vidění, slyšení nebo cítění věcí, které neexistují)**

Nežádoucí účinek s frekvencí není známo: **Mdloby**

Příloha III

Harmonogram pro implementaci závěrů

Harmonogram pro implementaci závěrů

| | |
|---|---------------------------------------|
| Schválení závěrů skupinou CMDh: | na zasedání skupiny CMDh v lednu 2016 |
| Předání přeložených příloh těchto závěrů příslušným národním orgánům: | 12. března 2016 |
| Implementace závěrů členskými státy (předložení změny držitelem rozhodnutí o registraci): | 11. května 2016 |

Bilag I

**Videnskabelige konklusioner og begrundelser for ændring af betingelserne
for markedsføringstilladelse**

Videnskabelige konklusioner

Under hensyntagen til PRAC's vurderingsrapport om PSUR'erne for apomorfin er der nået frem til følgende videnskabelige konklusioner:

For indehaverne af markedsføringstilladelsen til apomorfin-holdige produkter med indikationen Parkinsons sygdom

Det Europæiske Lægemiddelagenturs Bivirkningskomité (PRAC) indgik aftale om at inkludere bivirkningen (ADR) hallucination i punkt 4.8 i produktresuméet (SmPC) med hyppigheden meget almindelig på baggrund af 133 kumulative tilfælde i oversigtstabellerne og 89 tilfælde i EudraVigilance-databasen (EV-databasen) med et proportionalt indberetningsforhold (PRR)(-) på 11,97 og underbyggende litteratur.

Der var 26 kumulative tilfælde af synkope i oversigtstabellerne. Det er velkendt, at dopaminagonister sænker blodtrykket, primært ved at hæmme det sympatiske nervesystem. Postural ustabilitet, et af de mest fremtrædende symptomer på Parkinsons sygdom, kan på den anden side også føre til fald i sig selv. Det er vanskeligt at fastlægge en kausalitet med enten Parkinsons sygdom eller apomorfin. I lyset af antallet af synkopetilfælde med apomorfin og det faktum, at fald stadig er en signifikant årsag til morbiditet hos Parkinson-patienter, anbefaler PRAC imidlertid, at "synkope" inkluderes som en bivirkning i produktresuméet med hyppigheden "ukendt".

Risikoen for QT-forlængelse ved samtidig behandling med domperidon blev gennemgået under proceduren. Gennemgangen omfattede informationer, der findes i de aktuelle produktresuméer for apomorfin og domperidon; tilbakemeldinger fra EMA's Scientific Advisory Group (SAG), neurologi, der er præsenteret i hovedrapporten, inklusive videnskabelige retningslinjer. Konklusionen er, at fordelene ved at bruge domperidon til forebyggelse og behandling af nausea og opkastning er større end risiciene, forudsat at der laves en individuel vurdering af den potentielle risiko for forlængelse af QT-intervallet inden og under initieringsfasen og derefter ved klinisk behov. I denne henseende skal produktinformationen for apomorfin ændres. Udover denne ændring, der vedrører risikoen for QT-forlængelse, skal doseringen af domperidon fjernes fra produktresuméet for apomorfin i overensstemmelse med anbefalingerne i produktresuméets retningslinjer.

PRAC indgik desuden aftale om, at følgende tekst i produktresuméets punkt 4.8 skal fjernes, da det ikke stemmer overens med dataene i oversigtstabellerne eller produktresuméets retningslinjer, og da informationerne allerede findes i produktinformationens punkt om advarsler:

"Neuropsykiatriske forstyrrelser er almindelige hos Parkinson-patienter. Apomorfin skal anvendes med forsigtighed til disse patienter."

I lyset af de data, der præsenteres i de gennemgåede PSUR'er, anså PRAC derfor, at ændringer i produktinformationen for lægemidler, der indeholder apomorfin, var berettigede.

CMDh tilslutter sig PRAC's videnskabelige konklusioner.

Begrundelser for ændring af betingelserne for markedsføringstilladelsen/-tilladelse

På baggrund af de videnskabelige konklusioner for apomorfin er CMDh af den opfattelse, at benefit/risk-forholdet for det/de lægemiddel/-midler, der indeholder det/de aktive stof/stoffer apomorfin, er uændret under forudsætning af, at de foreslåede ændringer indføres i produktinformationen.

Det er CMDh's opfattelse, at markedsføringstilladelsen/-tilladelse omfattet af denne PSUR-vurdering bør ændres. I det omfang andre lægemidler indeholdende apomorfin aktuelt er godkendt eller i fremtiden søges godkendt i EU, anbefaler CMDh tilsvarende ændring/ændringer i disse markedsføringstilladelse.

Bilag II

**Ændringer i produktinformationen for det/de nationalt godkendte
lægemiddel/-midler**

Ændringer, der skal inkluderes i de relevante punkter i produktresuméet (ny tekst understreget og med fed skrift, slettet tekst ~~streges ud~~)

- Punkt 4.2

Teksten skal ændres således:

~~Det er afgørende, at patienten starter på domperidon — normalt 20 mg x 3 pr. dag i mindst to dage inden initiering af behandlingen.~~ **Patienter, der behandles med apomorfin, vil normalt skulle starte på domperidon mindst to dage inden initiering af behandlingen. Dosis af domperidon skal titreres til den laveste effektive dosis og seponeres, så snart det er muligt. Inden beslutningen om at initiere behandling med domperidon og apomorfin skal risikofaktorerne for forlængelse af QT-intervallet vurderes nøje hos den enkelte patient for at sikre, at fordelene opvejer risikoen (se pkt. 4.4).**

- Punkt 4.4

En advarsel skal ændres således:

Da apomorfin, især i høje doser, kan forhøje risikoen for QT-forlængelse, skal der udvises forsigtighed i forbindelse med behandling af patienter med risiko for torsades de pointes-arytmi.

Ved anvendelse i kombination med domperidon skal risikofaktorerne hos den enkelte patient vurderes nøje. Dette skal ske inden initiering af behandlingen og under behandlingen. Vigtige risikofaktorer inkluderer alvorlige underliggende hjertelidelser såsom kongestiv hjerteinsufficiens, alvorlig leversvækkelse eller signifikante elektrolytforstyrrelser. Desuden bør man vurdere medicineringer, der kan påvirke elektrolytbalancen, CYP3A4-metabolismen eller QT-intervallet. Monitorering for indvirkning på QTc-intervallet tilrådes. Et ekg bør laves:

- **inden behandling med domperidon**
- **i behandlingens initieringsfase**
- **efterfølgende efter klinisk behov**

Patienterne skal anmodes om at indberette eventuelle hjertesymptomer, herunder palpitationer, synkope eller nærsynkope. De skal også indberette kliniske ændringer, som kan føre til hypokaliæmi, for eksempel gastroenteritis eller initiering af behandling med diuretika.

Risikofaktorerne skal tages op igen ved hver konsultation.

- Punkt 4.8

Følgende bivirkning skal tilføjes under systemorganklassen Psykiske forstyrrelser med hyppigheden meget almindelig: **Hallucinationer**

Følgende bivirkning skal tilføjes under systemorganklassen Nervesystemet med hyppigheden ukendt: **Synkope**

Følgende tekst skal fjernes fra dette punkt:

~~Neuropsykiatriske forstyrrelser er almindelige hos Parkinson-patienter. Apomorfin skal anvendes med forsigtighed til disse patienter.~~

Ændringer, der skal inkluderes i de relevante punkter i indlægssedlen (ny tekst understreget og med fed skrift, slettet tekst ~~streges ud~~)

2. Advarsler og forsigtighedsregler

Inden du bruger <apomorfin>, vil din læge lave et ekg (elektrokardiogram) og bede dig om en liste over alle andre lægemidler, du tager. Dette ekg vil blive gentaget inden for de første dage af din behandling og ellers når som helst din læge mener, at det er nødvendigt. Han eller hun vil spørge dig om andre sygdomme, du eventuelt har. Det gælder især hjertesygdomme. Nogle af spørgsmålene og undersøgelserne vil muligvis blive gentaget ved hver konsultation. Fortæl det straks til din læge, hvis du får symptomer, der kan komme fra hjertet, for eksempel hjertebanken, eller hvis du besvimer eller er tæt på at besvime. Fortæl det også til lægen, hvis du får diaré eller starter i en ny medicinsk behandling.

3. Sådan skal du tage <apomorfin>

Inden du bruger <apomorfin>, vil din læge sikre, at du kan tåle medicinen og det middel mod kvalme og opkastning, du skal bruge samtidigt.

4. Bivirkninger

Bivirkning med hyppigheden meget almindelig: **Hallucinationer (man ser, hører eller mærker ting, der ikke findes i virkeligheden)**

Bivirkning med hyppigheden ukendt: **Besvimelse**

Bilag III

Tidsplan for implementering af denne aftale

Tidsplan for implementering af aftalen

| | |
|---|-----------------------|
| CMDh-aftalen vedtages: | CMDh-møde januar 2016 |
| Oversættelserne af aftalens bilag fremsendes til de relevante nationale myndigheder: | 12 marts 2016 |
| Aftalen implementeres i medlemsstaterne (indehaveren af markedsføringstilladelsen indsender variationsansøgning): | 11. maj 2016 |

Anhang I

Wissenschaftliche Schlussfolgerungen und Gründe für die Änderung der Bedingungen der Genehmigungen für das Inverkehrbringen

Wissenschaftliche Schlussfolgerungen

Unter Berücksichtigung des Beurteilungsberichts des PRAC im PSUR-Bewertungsverfahren für Apomorphin wurden folgende wissenschaftlichen Schlussfolgerungen gezogen:

Für Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen von Apomorphin enthaltenden Produkten für die Indikation Morbus Parkinson

Auf der Grundlage der Gesamtzahl von 133 Fällen aus den Übersichtsauswertungen und 89 Fällen aus der EudraVigilance- (EV) Datenbank mit einem PRR (-) (Proportional Reporting Ratio) von 11,97 sowie unterstützender Literatur hat der Ausschuss für Risikobewertung im Bereich der Pharmakovigilanz (PRAC) zugestimmt, die unerwünschte Arzneimittelwirkung (UAW) „Halluzination“ mit der Häufigkeitsangabe „sehr häufig“ in Abschnitt 4.8 der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels (SmPC) aufzunehmen.

In den Übersichtsauswertungen gab es insgesamt 26 Fälle von Synkopen. Es ist bekannt, dass Dopamin-Agonisten den Blutdruck senken, hauptsächlich durch eine Hemmung des sympathischen Nervensystems. Andererseits könnte eine Störung der aufrechten Körperhaltung (posturale Instabilität) – eines der Hauptsymptome bei Morbus Parkinson (MP) – für sich selbst ebenfalls zu Stürzen führen. Das Herstellen einer Kausalitätsbeziehung, entweder zu Morbus Parkinson oder zu Apomorphin, ist schwierig. Angesichts der Anzahl der Fälle von Synkopen unter Apomorphin und der Tatsache, dass Stürze eine erhebliche Morbiditätsursache bei Parkinsonpatienten darstellen, empfiehlt der PRAC, „Synkope“ als UAW mit der Häufigkeitsangabe „nicht bekannt“ in die Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels aufzunehmen.

Im Verfahren wurde das Risiko einer QT-Intervall-Verlängerung bei begleitender Therapie mit Domperidon geprüft. Bei der Prüfung wurden die Angaben in den aktuellen Zusammenfassungen der Merkmale des Arzneimittels für Apomorphin und Domperidon und die Stellungnahme der wissenschaftlichen Beratergruppe (SAG) Neurologie der EMA einschließlich der wissenschaftlichen Leitlinien berücksichtigt. Es wurde geschlussfolgert, dass die Vorteile der Anwendung von Domperidon zur Prävention und Therapie von Übelkeit und Erbrechen die Risiken überwiegen, sofern vor und während, und sofern klinisch erforderlich auch nach der Einleitungsphase eine individuelle Risikobeurteilung zur Bestimmung des potenziellen Risikos einer QT-Intervall-Verlängerung erfolgt. In diesem Sinne ist die Produktinformation von Apomorphin zu ändern. Zusätzlich zu dieser Änderung bezüglich des Risikos der QT-Intervall-Verlängerung ist die Dosierung von Domperidon entsprechend den Empfehlungen der SmPC-Richtlinie aus der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels von Apomorphin zu entfernen.

Der PRAC stimmte außerdem zu, den folgenden Text in Abschnitt 4.8 der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels zu löschen, da er den Daten in den Übersichtsauswertungen und der SmPC-Richtlinie nicht entspricht und die Informationen bereits im Abschnitt Warnhinweise der Produktinformation enthalten sind:

„Neuropsychiatrische Störungen sind bei Parkinson-Patienten häufig. Apomorphin darf bei diesen Patienten nur mit besonderer Vorsicht angewendet werden.“

In Anbetracht der in den geprüften PSURs 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 den

Wirkstoff/die Wirkstoffe Apomorphin enthält/enthalten, vorbehaltlich der vorgeschlagenen Änderungen der Produktinformationen unverändert ist.

Die CMDh nimmt die Position ein, dass die Genehmigung(en) für das Inverkehrbringen der Arzneimittel, die Gegenstand dieses PSUR-Bewertungsverfahrens (PSUSA) sind, geändert werden soll(en). Sofern weitere Arzneimittel, die 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 Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels aufzunehmende Änderungen (neuer Text **ist unterstrichen und fett**, gelöschter Text ist durchgestrichen)

- Abschnitt 4.2

Der Wortlaut soll wie folgt neu gefasst werden:

~~Der Patient muss unbedingt auf Domperidon eingestellt sein, und zwar in der Regel auf dreimal täglich 20 mg seit mindestens zwei Tagen vor Therapiebeginn.~~ **Die mit Apomorphin behandelten Patienten müssen normalerweise mindestens zwei Tage vor Einleitung der Therapie mit der Anwendung von Domperidon begonnen haben. Die Dosis für Domperidon soll auf die niedrigste Wirkdosis titriert und sobald wie möglich abgesetzt werden. Bevor eine Entscheidung zur Einleitung einer Therapie mit Domperidon und Apomorphin getroffen wird, müssen bei dem einzelnen Patienten die Risikofaktoren für eine Verlängerung des QT-Intervalls sorgfältig bewertet werden um sicherzustellen, dass der Nutzen das Risiko übersteigt (siehe Abschnitt 4.4).**

- Abschnitt 4.4

Ein Warnhinweis soll wie folgt neu formuliert werden:

Da Apomorphin insbesondere in hoher Dosis das Risiko einer Verlängerung des QT-Intervalls erhöhen kann, ist bei der Behandlung von Patienten mit einem Risiko für Torsades-de-Pointes-Arrhythmien Vorsicht geboten.

Bei Anwendung in Kombination mit Domperidon müssen die Risikofaktoren beim einzelnen Patienten sorgfältig beurteilt werden. Dies muss vor Therapiebeginn und während der Therapie geschehen. Wichtige Risikofaktoren sind schwerwiegende zugrunde liegende Herzerkrankungen wie kongestives Herzversagen, schwere Leberfunktionsstörung oder erhebliche Elektrolytstörung. Außerdem sollte eine Beurteilung solcher Arzneimitteln erfolgen, die einen Einfluss auf den Elektrolythaushalt, den CYP3A4-Metabolismus oder das QT-Intervall haben können. Die Überwachung des Patienten in Bezug auf Auswirkungen auf das QTc-Intervall ist anzuraten. Ein EKG sollte zu folgenden Zeitpunkten durchgeführt werden:

- **vor der Behandlung mit Domperidon**
- **in der Therapieeinleitungsphase**
- **danach wie klinisch angezeigt**

Der Patient sollte angewiesen werden, mögliche kardiale Symptome wie Palpitationen, Synkopen oder Präsynkopen zu melden. Außerdem sollten klinische Veränderungen gemeldet werden, die eine Hypokaliämie zur Folge haben können, wie Gastroenteritis oder die Einleitung einer Diuretikatherapie.

Bei jeder Kontrolluntersuchung sollten die Risikofaktoren erneut geprüft werden.

- Abschnitt 4.8

Die folgende Nebenwirkung soll mit der Häufigkeitsangabe „sehr häufig“ unter der SOK „Psychiatrische Erkrankungen“ hinzugefügt werden: **Halluzinationen**

Die folgende Nebenwirkung soll mit der Häufigkeitsangabe „nicht bekannt“ unter der SOK „Erkrankungen des Nervensystems“ hinzugefügt werden: **Synkope**

Der folgende Wortlaut soll aus diesem Abschnitt gestrichen werden:

~~Neuropsychiatrische Störungen sind bei Parkinson-Patienten häufig. Apomorphin darf bei diesen Patienten nur mit besonderer Vorsicht angewendet werden.~~

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

2. Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen

Bevor Sie <Apomorphin> anwenden, wird Ihr Arzt bei Ihnen ein EKG (Elektrokardiogramm) durchführen und Sie um eine Liste aller sonstigen Medikamente bitten, die Sie anwenden. Die EKG-Untersuchung wird in den ersten Behandlungstagen und immer dann, wenn Ihr Arzt es für notwendig hält, wiederholt werden. Ihr Arzt fragt Sie außerdem nach möglichen anderen Erkrankungen, besonders solchen, die das Herz betreffen. Einige Befragungen und Untersuchungen werden möglicherweise bei jeder Kontrolluntersuchung wiederholt. Wenn Sie Symptome feststellen, die vom Herzen herrühren können, z. B. Herzklopfen, Ohnmacht oder Beinahe-Ohnmacht, müssen Sie dies unverzüglich Ihrem Arzt melden. Auch wenn Sie Durchfall bekommen oder mit der Anwendung eines neuen Arzneimittels beginnen, müssen Sie dies Ihrem Arzt mitteilen.

3. Wie ist <Apomorphin> anzuwenden?

Bevor Sie <Apomorphin> anwenden, wird Ihr Arzt sicherstellen, dass das Arzneimittel und ein gleichzeitig anzuwendendes Mittel gegen Übelkeit und Erbrechen (Antiemetikum) für Sie verträglich sind.

4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?

Nebenwirkung mit der Häufigkeitsangabe „sehr häufig“: **Halluzinationen (Sehen, Hören oder Fühlen von Dingen, die in Wirklichkeit nicht vorhanden sind)**

Nebenwirkung mit der Häufigkeitsangabe „nicht bekannt“: **Ohnmacht**

Anhang III

Zeitplan für die Umsetzung dieser Stellungnahme

Zeitplan für die Umsetzung der Vereinbarung

| | |
|---|--|
| Annahme der Vereinbarung der CMDh: | <i>Sitzung der CMDh im Januar 2016</i> |
| Übermittlung der Übersetzungen der Anhänge der Vereinbarung an die zuständigen nationalen Behörden: | 12. März 2016 |
| Umsetzung der Vereinbarung durch die Mitgliedstaaten (Einreichung der Änderung durch den Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen): | 11. Mai 2016 |

Παράρτημα Ι

**Επιστημονικά πορίσματα και λόγοι για την τροποποίηση των όρων αδειών
κυκλοφορίας**

Επιστημονικά πορίσματα

Λαμβάνοντας υπόψη την Έκθεσης Αξιολόγησης της Επιτροπής Φαρμακοεπαγρύπνησης-Αξιολόγησης Κινδύνου (PRAC) σχετικά με τις Εκθέσεις Περιοδικής Παρακολούθησης της Ασφάλειας (PSURs) για την απομορφίνη, τα επιστημονικά πορίσματα είναι τα εξής:

Για τον κάτοχο της άδειας κυκλοφορίας προϊόντων που περιέχουν απομορφίνη με την ένδειξη για νόσο του Πάρκινσον

Η Επιτροπή Φαρμακοεπαγρύπνησης-Αξιολόγησης Κινδύνου (PRAC) συμφώνησε για τη συμπερίληψη της ψευδαίσθησης ως ανεπιθύμητη ενέργεια φαρμάκου (ΑΕΦ) στην παράγραφο 4.8 της Περίληψης των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος (ΠΧΠ) βάσει 133 συνολικών περιπτώσεων σε συγκεντρωτικούς πίνακες, και 89 περιπτώσεων στη βάση δεδομένων EudraVigilance (EV) με αναλογικό ρυθμό αναφορών (PRR)(-) 11,97 και υποστηρικτική βιβλιογραφία με συχνότητα «πολύ συχνές».

Υπήρξαν 26 συνολικές περιπτώσεις σε συγκεντρωτικούς πίνακες συγκοπής. Είναι ευρέως γνωστό ότι οι αγωνιστές ντοπαμίνης μειώνουν την αρτηριακή πίεση, κυρίως αναστέλλοντας το συμπαθητικό νευρικό σύστημα. Αφετέρου, η ορθοστατική αστάθεια, ένα από τα βασικά συμπτώματα της νόσου του Πάρκινσον (ΝΠ), μπορεί από μόνη της να οδηγήσει σε πτώσεις. Η αιτιώδης συνάφεια είτε της νόσου του Πάρκινσον είτε της απομορφίνης είναι δύσκολο να καθορισθεί, ωστόσο, λαμβάνοντας υπόψη τον αριθμό των περιπτώσεων συγκοπής με απομορφίνη και το γεγονός ότι οι πτώσεις παραμένουν μια σημαντική αιτία νοσηρότητα σε ασθενείς με ΝΠ, η PRAC συνιστά τη συμπερίληψη της «συγκοπής» ως ΑΕΦ στην ΠΧΠ με συχνότητα «άγνωστη».

Ο κίνδυνος παράτασης του QT με ταυτόχρονη θεραπεία με δομπεριδόνη αξιολογήθηκε κατά τη διάρκεια της διαδικασίας. Η αξιολόγηση περιλάμβανε πληροφορίες που δίνονται στην τρέχουσα ΠΧΠ για την απομορφίνη και τη δομπεριδόνη. Ανατροφοδότηση από την Επιστημονική Συμβουλευτική Ομάδα (SAG) του EMA για τη νευρολογία παρουσιάστηκε στην κύρια αναφορά, συμπεριλαμβανομένων επιστημονικών κατευθυντήριων γραμμών. Το πόρισμα είναι ότι τα οφέλη από τη χρήση δομπεριδόνης για την πρόληψη και την αντιμετώπιση της ναυτίας και του εμέτου υπερβαίνει τους κινδύνους, υπό την προϋπόθεση ότι μια μεμονωμένη αξιολόγηση κινδύνου ώστε να αξιολογηθεί ο πιθανός κίνδυνος της παράτασης του διαστήματος QT θα πραγματοποιηθεί πριν από τη φάση έναρξης και κατά τη διάρκεια αυτής, και εάν κρίνεται κλινικά απαραίτητα μετέπειτα. Για το σκοπό αυτό οι πληροφορίες προϊόντος της απομορφίνης πρέπει να τροποποιηθούν. Επιπρόσθετα αυτής της τροποποίησης για τον κίνδυνο παράτασης του QT, η χορήγηση δόσης της δομπεριδόνης πρέπει να αφαιρεθεί από την ΠΧΠ της απομορφίνης σύμφωνα με τις συστάσεις της κατευθυντήριας γραμμής της ΠΧΠ.

Η PRAC επίσης συμφώνησε ότι το ακόλουθο κείμενο στην παράγραφο 4.8 της ΠΧΠ θα πρέπει να αφαιρεθεί καθώς δεν είναι σε συμφωνία με τα δεδομένα στους συγκεντρωτικούς πίνακες ή την κατευθυντήρια γραμμή της ΠΧΠ, και οι πληροφορίες υπάρχουν ήδη στην παράγραφο προειδοποιήσεων των πληροφοριών του προϊόντος:

«Νευροψυχιατρικές διαταραχές είναι συχνές σε παρκινσονικούς ασθενείς. Η απομορφίνη πρέπει να χρησιμοποιείται με ιδιαίτερη προσοχή σε αυτούς τους ασθενείς.»

Για τον λόγο αυτό, λαμβάνοντας υπόψη τα δεδομένα που παρουσιάστηκαν στις αναθεωρημένες ΕΠΠΑ, η PRAC θεώρησε ότι οι αλλαγές στις πληροφορίες προϊόντος των φαρμακευτικών προϊόντων που περιέχουν δικαιολογήθηκαν.

Η CMDh συμφωνεί με τα επιστημονικά πορίσματα της PRAC.

Λόγοι για την τροποποίηση των όρων άδειας (αδειών) κυκλοφορίας

Με βάση τα επιστημονικά πορίσματα για την απομορφίνη, η CMDh έκρινε ότι η σχέση οφέλους-κινδύνου του (των) φαρμακευτικού (-ών) προϊόντος (-ντων) που περιέχει (-ουν) την (τις) δραστική (-ές) ουσία (-ες) απομορφίνη είναι αμετάβλητη, υπό την επιφύλαξη των προτεινόμενων αλλαγών στις πληροφορίες προϊόντος.

Η CMDh καταλήγει στο συμπέρασμα ότι οι άδειες κυκλοφορίας των προϊόντων, που εμπίπτουν στο πλαίσιο εφαρμογής της παρούσας διαδικασίας αξιολόγησης PSUR, πρέπει να τροποποιηθούν. Στο 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 ΙΙ

Τροποποιήσεις στις πληροφορίες προϊόντος των εγκεκριμένων σε εθνικό επίπεδο φαρμακευτικών προϊόντων

Τροποποιήσεις που πρέπει να συμπεριληφθούν στις αντίστοιχες παραγράφους της Περίληψης των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος (το καινούργιο κείμενο είναι υπογραμμισμένο και με έντονους χαρακτήρες, το κείμενο προς διαγραφή με γραμμή διαγράμμισης)

- Παράγραφος 4.2

Η διατύπωση θα πρέπει να αναθεωρηθεί ως εξής:

Είναι σημαντικό να καθιερωθεί ο ασθενής στη δομπεριδόνη, φυσιολογικά 20 mg x 3 την ημέρα, για τουλάχιστον δύο ημέρες πριν από την έναρξη της θεραπείας. **Οι ασθενείς που λαμβάνουν θεραπεία με απομορφίνη θα χρειαστεί συνήθως να ξεκινήσουν τη δομπεριδόνη τουλάχιστον δύο ημέρες πριν από την έναρξη της θεραπείας. Η δόση της δομπεριδόνης θα πρέπει να τιτλοδοτείται στη χαμηλότερη αποτελεσματική δόση και να διακόπτεται το συντομότερο δυνατόν. Πριν παρθεί η απόφαση για έναρξη θεραπείας με δομπεριδόνη και απομορφίνη, θα πρέπει να αξιολογηθούν προσεκτικά οι παράγοντες κινδύνου για την παράταση του διαστήματος QT στο μεμονωμένο ασθενή προκειμένου να διασφαλιστεί ότι το όφελος υπερέχει του κινδύνου (βλ. παράγραφο 4.4).**

- Παράγραφος 4.4

Μια προειδοποίηση θα πρέπει να αναθεωρηθεί ως εξής:

Καθώς η απομορφίνη, ιδίως σε υψηλές δόσεις, μπορεί να αυξήσει τον κίνδυνο παράτασης του QT, πρέπει να καταβληθεί προσοχή με τη θεραπεία ασθενών με κίνδυνο κοιλιακής ταχυκαρδίας δίκην ριπιδίου.

Όταν χρησιμοποιείται σε συνδυασμό με δομπεριδόνη, οι παράγοντες κινδύνου στο μεμονωμένο ασθενή θα πρέπει να αξιολογούνται προσεκτικά. Αυτό πρέπει να γίνεται πριν την έναρξη της θεραπείας και κατά τη διάρκεια αυτής. Οι σημαντικοί παράγοντες κινδύνου περιλαμβάνουν σοβαρές υποκείμενες καρδιοπάθειες όπως συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια, βαριά ηπατική δυσλειτουργία ή σημαντική διαταραχή των ηλεκτρολυτών. Επίσης θα πρέπει να αξιολογούνται φαρμακευτικές αγωγές που πιθανώς επηρεάζουν την ισορροπία των ηλεκτρολυτών, το μεταβολισμό του CYP3A4 ή το διάστημα QT. Συνιστάται παρακολούθηση για τυχόν επίδραση στο διάστημα QTc. Θα πρέπει να πραγματοποιείται ΗΚΓ:

- **πριν τη θεραπεία με δομπεριδόνη**
- **κατά τη διάρκεια της φάσης έναρξης της θεραπείας**
- **όπως ενδείκνυται κλινικά στη συνέχεια**

Ο ασθενής θα πρέπει να λάβει οδηγία να αναφέρει πιθανά καρδιακά συμπτώματα, συμπεριλαμβανομένου του αισθήματος παλμών, συγκοπής ή παρ' ολίγον συγκοπής. Θα πρέπει επίσης να αναφέρουν κλινικές αλλαγές οι οποίες θα μπορούσαν να οδηγήσουν σε υποκαλαιμία, όπως γαστρεντερίτιδα ή έναρξης διουρητικής θεραπείας.

Σε κάθε ιατρική επίσκεψη, οι παράγοντες κινδύνου θα πρέπει να επανεξετάζονται.

- Παράγραφος 4.8

Η ακόλουθη ανεπιθύμητη ενέργεια πρέπει να προστεθεί στις κατά κατηγορία /οργανικό σύστημα (SOC) ψυχιατρικές διαταραχές με συχνότητα «πολύ συχνές»: **Ψευδαισθήσεις**

Η ακόλουθη ανεπιθύμητη ενέργεια πρέπει να προστεθεί στις κατά κατηγορία /οργανικό σύστημα (SOC) διαταραχές του νευρικού συστήματος με συχνότητα «άγνωστη»: **Συγκοπή**

Η ακόλουθη διατύπωση θα πρέπει να αφαιρεθεί από αυτή την παράγραφο:

Νευροψυχιατρικές διαταραχές είναι συχνές σε παρκινσονικούς ασθενείς. Η απομορφίνη πρέπει να χρησιμοποιείται με ιδιαίτερη προσοχή σε αυτούς τους ασθενείς.

Τροποποιήσεις που πρέπει να συμπεριληφθούν στις αντίστοιχες παραγράφους του Φύλλου Οδηγιών Χρήσης (το καινούργιο κείμενο είναι υπογραμμισμένους και με έντονους χαρακτήρες, το κείμενο προς διαγραφή με γραμμή διαγράμμισης) >

2. Προειδοποιήσεις και προφυλάξεις

Πριν χρησιμοποιήσετε την <απομορφίνη>, ο γιατρός σας θα πραγματοποιήσει ένα ΗΚΓ (ηλεκτροκαρδιογράφημα) και θα ζητήσει μια λίστα με όλα τα άλλα φάρμακα που παίρνετε. Αυτό το ΗΚΓ θα επαναληφθεί τις πρώτες ημέρες της θεραπείας σας και οποιαδήποτε άλλη στιγμή εάν ο γιατρός σας πιστεύει ότι χρειάζεται. Θα σας ρωτήσει επίσης σχετικά με άλλες ασθένειες τυχόν έχετε, συγκεκριμένα σχετικά με την καρδιά σας. Ορισμένες από τις ερωτήσεις και τις διερευνήσεις μπορεί να επαναλαμβάνονται σε κάθε ιατρική επίσκεψη. Εάν παρουσιάσετε συμπτώματα τα οποία ενδέχεται να προέρχονται από την καρδιά, π.χ. αίσθημα παλμών, λιποθυμία ή παρ' ολίγον λιποθυμία, θα πρέπει να τα αναφέρετε αμέσως στο γιατρό σας. Επίσης, εάν παρουσιάσετε διάρροια ή ξεκινήσετε μια καινούργια φαρμακευτική αγωγή, αυτό θα πρέπει να αναφερθεί στο γιατρό σας.

3. Πώς να πάρετε την <απομορφίνη>

Πριν χρησιμοποιήσετε την <απομορφίνη>, ο γιατρός σας θα διασφαλίσει ότι αντέχετε το φάρμακο και ένα αντιεμετικό φάρμακο που χρειάζεται να χρησιμοποιείτε ταυτόχρονα.

4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες

Ανεπιθύμητη ενέργεια πολύ συχνής συχνότητας: **Ψευδαισθήσεις (να βλέπει, να ακούει ή να αισθάνεται κάποιος πράγματα που δεν υπάρχουν)**

Ανεπιθύμητη ενέργεια άγνωστης συχνότητας: **Λιποθυμία**

Παράρτημα ΙΙΙ

Χρονοδιάγραμμα για την εφαρμογή της παρούσας σύστασης

Χρονοδιάγραμμα για την εφαρμογή της συμφωνίας

| | |
|--|---|
| Έγκριση της συμφωνίας της CMDh: | Συνεδρίαση της CMDh τον Ιανουάριου του 2016 |
| Διαβίβαση των μεταφράσεων των παραρτημάτων της συμφωνίας στις Εθνικές Αρμόδιες Αρχές: | 12 Μαρτίου 2016 |
| Εφαρμογή της συμφωνίας από τα Κράτη Μέλη (υποβολή της τροποποίησης από τον Κάτοχο της Άδειας Κυκλοφορίας): | 11 Μαΐου 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 son las siguientes:

Para Titulares de la Autorización de Comercialización de medicamentos que contienen apomorfina con la indicación de enfermedad de Parkinson

El Comité para la Evaluación de Riesgos en Farmacovigilancia (PRAC) acordó la inclusión de la reacción adversa a medicamento (RAM) "alucinaciones" en la sección 4.8 de la Ficha Técnica o Resumen de las Características del Producto, basada en 133 casos acumulados descritos en las tablas resumen, 89 casos en la base de datos EudraVigilance (EV) con una razón de notificación proporcional (PRR)(-) de 11,97 y datos bibliográficos con una frecuencia de "muy frecuente".

Se identificaron 26 casos acumulados de síncope en las tablas resumen. Los agonistas de la dopamina disminuyen la presión arterial, principalmente inhibiendo el sistema nervioso simpático. Por otro lado, la inestabilidad postural, uno de los síntomas cruciales de la enfermedad de Parkinson (EP), podría en sí misma provocar caídas. Es difícil determinar si la causalidad obedece a la enfermedad de Parkinson o a la apomorfina; no obstante, considerando la cantidad de casos de síncope con el uso de apomorfina y el hecho de que las caídas siguen siendo una causa significativa de morbilidad en los pacientes con EP, el PRAC recomienda la inclusión de "síncope" como RAM en la ficha técnica, con frecuencia "no conocida".

Durante el procedimiento se revisó el riesgo de prolongación del intervalo QT con el tratamiento concomitante con domperidona. La revisión incluyó información proporcionada en las fichas técnicas actuales para apomorfina y domperidona; la opinión del Grupo Asesor Científico (GAC) en Neurología de la EMA se presenta en el informe principal, incluyendo directrices científicas. La conclusión es que los beneficios del uso de domperidona para prevenir y tratar náuseas y vómitos superan los riesgos, siempre que se haga una evaluación de riesgo individual para estimar el riesgo potencial de prolongación del intervalo QT antes y durante el curso de la fase de inicio, y con posterioridad si fuera clínicamente necesario. Con este fin, se debe modificar la información relativa a la apomorfina. Además de esta modificación por el riesgo de prolongación del intervalo QT, se debe eliminar la posología de la domperidona de la ficha técnica de la apomorfina, en línea con las recomendaciones de la directriz para la ficha técnica.

El PRAC acordó también que se debe eliminar el siguiente texto en la sección 4.8 de la ficha técnica, ya que no concuerda con los datos en las tablas resumen ni la directriz para la ficha técnica, y la información ya está incluida en la sección de advertencias de la información del producto:

"Los trastornos neuropsiquiátricos son frecuentes en los pacientes con enfermedad de Parkinson. La apomorfina se debe usar con especial precaución en estos pacientes."

Por tanto, en vista de los datos presentados en los IPs revisados, el PRAC consideró que las modificaciones a la información del producto de los medicamentos con apomorfina están justificadas.

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

Motivos para la modificación de las condiciones de la(s) Autorización(es) de Comercialización

De acuerdo con las conclusiones científicas para apomorfina, el CMDh considera que el balance beneficio-riesgo del medicamento o medicamentos que contienen el (los) principio activo(s) apomorfina no se modifica sujeto a los cambios propuestos en la información del producto.

El CMDh concluye que se debe(n) modificar la autorización/las autorizaciones de comercialización de los medicamentos en el ámbito de la evaluación única de este IPS. Por lo que se refiere a otros

medicamentos que contienen apomorfina y que están actualmente autorizados en la UE o vayan a ser objeto de futuros procedimientos de autorización en la UE, el CMDh recomienda que las correspondientes autorizaciones de comercialización se modifiquen en consecuencia.

Anexo II

**Modificaciones de la información del producto para el (los) medicamento(s) autorizado(s) por
procedimiento nacional**

Modificaciones que se deben incluir en las secciones relevantes de la Ficha Técnica o Resumen de las Características del Producto (texto nuevo **subrayado y negrita**, texto eliminado ~~tachado~~)

- Sección 4.2

La redacción se debe revisar conforme a lo siguiente:

~~Es esencial que el paciente reciba domperidona, generalmente 20 mg tres veces al día, durante al menos dos días antes de comenzar el tratamiento.~~ **Los pacientes tratados con apomorfina por lo general deben empezar a recibir domperidona durante al menos dos días antes de comenzar el tratamiento. La dosis de domperidona se debe graduar hasta alcanzar la dosis mínima eficaz, y se suspenderá la administración lo más pronto posible. Antes de iniciar el tratamiento con domperidona y apomorfina, se deben evaluar cuidadosamente los factores de riesgo para la prolongación del intervalo QT en el paciente individual, para asegurar que los beneficios superan el riesgo (ver sección 4.4).**

- Sección 4.4

Se debe revisar una advertencia conforme a lo siguiente:

Dado que la apomorfina, especialmente a altas dosis, puede aumentar el riesgo de prolongación del intervalo QT, se deben tomar precauciones con el tratamiento de pacientes con riesgo de torsade de pointes.

Cuando se utiliza en combinación con domperidona, se deben evaluar cuidadosamente los factores de riesgo en cada paciente.. Esto se debe llevar a cabo antes de iniciar el tratamiento, y durante su transcurso. Los factores de riesgo importantes incluyen cardiopatías subyacentes graves, como insuficiencia cardíaca congestiva, insuficiencia hepática grave o alteraciones electrolíticas significativas. También se deben evaluar los medicamentos que afectan el equilibrio electrolítico, el metabolismo de la CYP3A4 o el intervalo QT. Es aconsejable la vigilancia para detectar cualquier efecto sobre el intervalo QTc. Se debe hacer un ECG:

- **antes del tratamiento con domperidona**
- **durante la fase de inicio del tratamiento**
- **según indicaciones clínicas durante el tratamiento**

Se debe indicar al paciente que comunique los posibles síntomas cardíacos, entre ellos palpitaciones, síncope o estado presincopeal. También deben notificar los cambios clínicos que podrían provocar hipocaliemia, como gastroenteritis o el inicio de un tratamiento con diuréticos.

En cada visita médica se deben reevaluar los factores de riesgo.

- Sección 4.8

Se debe añadir la siguiente reacción adversa en el apartado "Trastornos psiquiátricos" del sistema de clasificación de órganos, con una frecuencia "muy frecuente": **Alucinaciones**

Se debe añadir la siguiente reacción adversa en el apartado "Trastornos del sistema nervioso" del sistema de clasificación de órganos, con una frecuencia "no conocida": **Síncope**

En esta sección se debe eliminar el siguiente texto:

~~"Los trastornos neuropsiquiátricos son frecuentes en los pacientes con enfermedad de Parkinson. La apomorfina se debe usar con especial precaución en estos pacientes."~~

Modificaciones que se deben incluir en las secciones relevantes del Prospecto (introducir texto nuevo subrayado y en negrita, texto borrado ~~tachado~~)

2. Advertencias y precauciones

Antes de usar <apomorfina>, su médico le hará un ECG (electrocardiograma), y le pedirá una lista de todos los demás medicamentos que toma. Este ECG se repetirá en los primeros días del tratamiento, y en cualquier momento en que su médico lo considere necesario. También le preguntará sobre otras enfermedades que pueda tener, en especial relacionadas con el corazón. Puede que algunas de las preguntas y exploraciones complementarias se repitan en cada visita médica. Si tiene síntomas que pueden proceder del corazón, por ejemplo palpitaciones, desmayo o mareos, debe comunicárselo a su médico de inmediato. Si tiene diarrea o comienza a usar un medicamento nuevo, también debe comunicárselo a su médico.

3. Cómo usar <apomorfina>

Antes de usar <apomorfina>, su médico verificará que tolera este medicamento y un medicamento antiemético que debe tomar simultáneamente.

4. Posibles efectos adversos

Efecto adverso muy frecuente: Alucinaciones (ver, oír o sentir cosas inexistentes)

Efecto adverso de frecuencia no conocida: Desmayo

Anexo III

Calendario para la implementación de este dictamen

Calendario para la implementación del acuerdo

| | |
|---|-----------------------------------|
| Adopción del acuerdo del CMDh: | Reunión del CMDh en enero de 2016 |
| Envío a las Autoridades Nacionales Competentes de las traducciones de los anexos del acuerdo: | 12/03/2016 |
| Implementación del acuerdo por parte de los Estados Miembros (presentación de la variación por parte del Titular de la Autorización de Comercialización): | 11/05/2016 |

I lisa

Teaduslikud järeldused ja müügilubade tingimuste muutmise alused

Teaduslikud järeldused

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

Parkinsoni tõve näidustusega apomorfiini sisaldavate ravimite müügiloa hoidjatele

Võttes aluseks 133 kumulatiivset juhtu kokkuvõtlikes tabelites ja 89 juhtu andmebaasis EudraVigilance (EV) proportsionaalse teatamise suhtega (PRR)(-) 11,97 ning toetava kirjanduse leidis ravimiohutuse riskihindamise komitee, et hallutsinatsioonid tuleb lisada kõrvaltoimena ravimi omaduste kokkuvõtte lõiku 4.8 esinemissagedusega „väga sage“.

Kokkuvõtlikes tabelites esines kumulatiivselt 26 süngoobi juhtu. Teatavasti alandavad dopamiini agonistid vererõhku, eelkõige sümpaatilise närvisüsteemi inhibeerimise teel. Samas võib kukkumisi põhjustada ka ebastabiilne kehahoid, mis on üks Parkinsoni tõve põhisümpptomeid. Seega, raske on kindlaks määrata, kas kukkumise põhjuseks on Parkinsoni tõbi või apomorfiini kasutamine, kuid võttes arvesse apomorfiini kasutamisel esinenud süngoobijuhtude arvu ning kukkumist Parkinsoni tõvega patsientide haigestumuse olulise põhjusena, soovib ravimiohutuse riskihindamise komitee lisada süngoobi kõrvaltoimena ravimi omaduste kokkuvõttesse sagedusega „teadmata“.

Protseduuri käigus vaadati läbi domperidooni samaaegse kasutamisega kaasnev QT-intervalli pikenemise risk. Läbivaatamisel võeti arvesse praegu apomorfiini ja domperidooni ravimi omaduste kokkuvõtetes esitatud teavet, tagasisidet Euroopa Raviameti neuroloogia teaduslikult töögrupilt (Scientific Advisory Group on Neurology – SAG-N), sh teaduslikke juhiseid, ning jõuti otsusele, et domperidooni kasutamise kasu iivelduse ja oksendamise ennetamisel ja ravis ületab sellega seotud riske juhul, kui enne ravi ja ravi alustamise etapil ja kliinilise vajaduse korral ka hiljem hinnatakse patsiendil individuaalselt võimalikku QT-intervalli pikenemise riski. Seetõttu tuleb apomorfiini ravimiteavet uuendada lisades sellesse QT-intervalli pikenemise riski. Lisaks tuleb vastavalt ravimi omaduste kokkuvõtte koostamise juhisele domperidooni annustamine apomorfiini ravimi omaduste kokkuvõttest välja jätta.

Ravimiohutuse riskihindamise otsustas ka, et järgmine tekst jätta välja ravimi omaduste kokkuvõtte lõigust 4.8, sest see ei vasta kokkuvõtliku tabeli andmetele ega ravimi omaduste kokkuvõtte koostamise juhisele ning selles sisalduv teave on juba toodud ravimiteabe hoiatuste lõigus:

„Parkinsoni tõvega patsientidel esineb sageli neuropsühhiaatrilisi häireid. Apomorfiini kasutamisel neil patsientidel tuleb olla eriti ettevaatlik.“

Seega peab ravimiohutuse riskihindamise komitee läbivaadatud perioodilistes ohutusaruannetes esitatud andmete põhjal vajalikuks teha apomorfiini sisaldavate ravimite ravimiteabes muudatused.

Euroopa raviametite koordineerimisgrupp nõustub ravimiohutuse riskihindamise komitee teaduslike järeldustega.

Müügiloa (müügilubade) tingimuste muutmise alused

Apomorfiini kohta tehtud teaduslike järelduste põhjal on Euroopa raviametite koordineerimisgrupp arvamusel, et toimeainet (toimeaineid) apomorfiin sisaldava(te) ravimi(te) kasu/riski suhe ei ole muutunud juhul, kui ravimiteabes tehakse vastavad muudatused.

Euroopa raviametite koordineerimisgrupp 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 Euroopa raviametite koordineerimisgrupp ka nende müügilube vastavalt muuta.

II lisa

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

Muudatused, mis tuleb teha ravimi omaduste kokkuvõtte asjakohastesse lõikudesse (uus tekst alla tõmmatud ja poolpaksus kirjas, kustutatud tekst läbi kriipsutatud)

- Lõik 4.2

Teksti tuleb muuta järgmiselt.

~~Oluline on alustada patsiendil vähemalt kaks päeva enne ravi alustamist ravi domperidooniga, üldjuhul 20 mg 3 korda päevas.~~ **Apomorfiiniga ravitavatel patsientidel on tavaliselt vaja alustada vähemalt kaks päeva enne ravi alustamist ravi domperidooniga. Domperidooni annus tuleb kohandada väikseima efektiivse annuseni ja see ravi tuleb niipea kui võimalik lõpetada. Enne otsust alustada ravi domperidooni ja apomorfiiniga tuleb hoolikalt hinnata patsiendi individuaalseid QT-intervalli pikenemise riski tegureid, et tagada positiivne kasu/riski suhe (vt lõik 4.4).**

- Lõik 4.4

Hoiatust tuleb muuta järgmiselt.

Kuna apomorfiin, eriti suurtes annustes, võib suurendada QT-intervalli pikenemise riski, tuleb olla ettevaatlik *torsades de pointes* arütmia riskiga patsientide ravimisel.

Kasutamisel kombinatsioonis domperidooniga tuleb hoolikalt hinnata patsiendi individuaalseid riskitegureid. Seda tuleb teha enne ravi alustamist ja ravi ajal. Tähtsad riskitegurid on olemasolevad tõsised südamehaigused, näiteks südame paispuudulikkus, raske maksakahjustus või oluline elektrolüütide häire. Hinnata tuleb ka ravimite kasutamist, mis võivad mõjutada elektrolüütide tasakaalu, CYP3A4 metabolismi või QT-intervalli. Soovitav on jälgida toimet QTc-intervallile. EKG tuleb teha:

- **enne ravi alustamist domperidooniga**
- **ravi alustamisjärgus**
- **edaspidi juhul, kui on kliiniliselt näidustatud**

Patsiente tuleb juhendada teatama võimalikest südamega seotud sümptomitest, sealhulgas südamepekslemisest, süngoobist või minestamiseelse seisundi tekkimisest. Samuti peavad nad teatama kliinilistest muutustest, mis võivad põhjustada hüpokaleemiat, näiteks gastroenteriidist või diureetilise ravi alustamisest.

Riskitegurid tuleb igal arstivisiidil uuesti üle vaadata.

- Lõik 4.8

Psüühiliste häirete organsüsteemi klassi alla tuleb lisada väga sageda esinemissagedusega järgmine kõrvaltoime: **hallutsinatsioonid**

Närvisüsteemi häirete organsüsteemi klassi alla tuleb lisada teadmata esinemissagedusega järgmine kõrvaltoime: **sünkoop**

Sellest lõigust tuleb välja jätta järgmine tekst:

~~Parkinsoni tõvega patsientidel esineb sageli neuropsühhiaatrilisi häireid. Apomorfiini kasutamisel neil patsientidel tuleb olla eriti ettevaatlik.~~

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

2. Hoiatused ja ettevaatusabinõud

Enne apomorfiini kasutamise alustamist teeb teie arst teile EKG (elektrokardiogrammi) ja küsib kõigi teiste ravimite kohta, mida kasutate. Seda EKG-d korratakse teie ravi esimestel päevadel ja edaspidi, kui teie arst seda vajalikuks peab. Ta küsib teilt ka teie teiste võimalike haiguste, eriti südamehaiguste kohta. Mõningaid küsimusi ja uuringuid võidakse korrata igal arstivisiidil. Teatage kohe arstile, kui teil tekib sümptomeid, mis võivad olla südamega seotud, nt südamepekslemine, minestus või minestamiseelne seisund. Samuti, kui teil tekib kõhulahtisus või alustate mõne uue ravimi kasutamist, peate seda oma arstile teatama.

3. Kuidas apomorfiini võtta

Enne apomorfiini kasutamist peab arst veenduma, et talute seda ravimit ja oksendamisevastast ravimit, mida teil on vaja samaaegselt võtta.

4. Võimalikud kõrvaltoimed

Väga sage kõrvaltoime: **hallutsinatsioonid (ebareaalsete asjade nägemine, kuulmine või tundmine)**

Teadmata esinemissagedusega kõrvaltoime: **minestamine**

III lisa

Seisukoha rakendamise ajakava

Kokkuleppe rakendamise ajakava

| | |
|---|---|
| Euroopa ravimiametite koordineerimisgrupi kokkuleppe vastuvõtmine: | Euroopa ravimiametite koordineerimisgrupi koosolek jaanuaris 2016 |
| Kokkuleppe lisade tõlgete edastamine liikmesriikide pädevatele asutustele: | 12. märts 2016 |
| Kokkuleppe rakendamine liikmesriikides (müügiloa hoidja esitab muudatuse taotluse): | 11. mai 2016 |

Liite I

**Tieteelliset johtopäätökset ja perusteet myyntilupien ehtojen
muuttamiselle**

Tieteelliset johtopäätökset

Ottaen huomioon arviointiraportin, jonka Lääketurvatoiminnan riskinarviointikomitea (PRAC) on tehnyt apomorfiinia koskevista määräaikaista turvallisuusraporteista (PSUR), tieteelliset johtopäätökset ovat seuraavat:

Parkinson tautiin indisoitujen apomorfiinia sisältävien tuotteiden myyntiluvan haltijoille

Lääketurvatoiminnan riskinarviointikomitea (PRAC) oli yhtä mieltä lääkkeen haittavaikutuksen, hallusinaation, lisäämisestä valmisteyhteenvedon kohtaan 4.8 esiintymistiheydellä "hyvin yleinen" yhteenvedotaulukoissa olevien 133 kumulatiivisen tapauksen ja EudraVigilance-tietokannassa olevien 89 tapauksen, joiden suhteellinen raportointimäärä (PRR)(-) oli 11,97, ja tätä tukevan kirjallisuuden perusteella.

Yhteenvedotaulukoissa oli 26 kumulatiivista pyörtymistapausta. On hyvin tiedettyä, että dopamiiniagonistit alentavat verenpainetta pääasiassa estämällä sympaattisen hermoston toimintaa. Toisaalta asennon epävakaus, yksi Parkinsonin taudin keskeisistä oireista, saattaa myös itsessään aiheuttaa kaatumisia. Syy-yhteyttä Parkinsonin tautiin tai apomorfiiniin on vaikea selvittää, mutta kun otetaan huomioon pyörtymistapausten määrä apomorfiinin yhteydessä ja se, että kaatumiset ovat merkittävä Parkinson-potilaiden sairastuvuuden syy, PRAC suosittelee, että "pyörtyminen" lisätään valmisteyhteenvedon haittavaikutuksena, jonka esiintymistiheys on "tuntematon".

QT-ajan pidentymisen riskiä samanaikaisen domperidonihoidon aikana arvioitiin menettelyn aikana. Arviointiin sisältyivät apomorfiinin ja domperidonin nykyisissä valmisteyhteenvedoissa annetut tiedot; EMA:n neurologian tieteellisen neuvon-antavan ryhmän palaute, mukaan lukien tieteelliset ohjeet, on esitetty pääraportissa. Johtopäätös on, että domperidonin käytön hyödyt pahoinvoinnin ja oksentelun estämiseksi ja hoitamiseksi ylittävät haitat, mikäli erillinen riskinarviointi QT-ajan pidentymisen mahdollisen riskin arvioimiseksi tehdään ennen aloitusvaihetta ja sen aikana sekä sen jälkeen, jos se on kliinisesti tarpeen. Näin ollen apomorfiinin tuotetietoja on muutettava. Tämän QT-ajan pidentymisen riskiin liittyvän muutoksen lisäksi domperidonin annostus on poistettava apomorfiinin valmisteyhteenvedosta valmisteyhteenvedon ohjeissa annettujen suositusten mukaisesti.

PRAC oli yhtä mieltä myös siitä, että seuraava valmisteyhteenvedon kohdan 4.8 teksti on poistettava, koska se ei vastaa yhteenvedotaulukoissa eikä valmisteyhteenvedon ohjeissa olevia tietoja, ja tieto on jo tuotetietojen varoitukset sisältävässä osassa:

"Neuropsykiatriset häiriöt ovat yleisiä Parkinson-potilailla. Näille potilaille apomorfiinia on annettava erityistä varovaisuutta noudattaen."

Tästä syystä ja arvioiduissa määräaikaista turvallisuusraporteissa esitettyjen tietojen perusteella PRAC katsoi, että apomorfiinia sisältävien lääkevalmisteiden tuotetietoihin on tehtävä muutoksia.

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

Myyntilupien ehtojen muuttamisen perusteet

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

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

Liite II

Kansallisesti hyväksytyjen lääkkeiden valmistetietoja koskevat muutokset

Valmisteyhteenvedon asianmukaisten kohtien muutokset (lisätty teksti on alleviivattu ja lihavoitu, poistettu teksti on viivattu yllä)

- Kohta 4.2

Sanamuoto on muutettava seuraavasti:

On tärkeää, että potilas saa domperidonia, yleensä 20 mg kolmesti päivässä vähintään kahden päivän ajan ennen hoidon aloittamista. Apomorfiinilla hoidettavien potilaiden on yleensä aloitettava domperidonin käyttö vähintään kaksi päivää ennen hoidon alkua. Domperidoniannos on titrattava pienimpään vaikuttavaan annokseen ja anto on lopetettava mahdollisimman pian. Ennen kuin domperidoni- ja apomorfiinihoidon aloittamisesta päätetään, QT-ajan pitenemisen riskitekijät yksittäiselle potilaalle on arvioitava tarkoin, jotta varmistetaan, että hyöty on haittaa suurempi (ks. kohta 4.4).

- Kohta 4.4

Varoitus on muutettava seuraavasti:

Apomorfiini voi etenkin suurina annoksina suurentaa QT-ajan pidentymisen riskiä. Siksi sitä on annettava varoen potilaille, joilla on kääntyvien kärkien kammiotakykardia -rytmihäiriön riski.

Kun sitä käytetään yhdessä domperidonin kanssa, yksittäisen potilaan riskitekijät on arvioitava tarkoin. Tämä on tehtävä ennen hoidon aloittamista ja hoidon aikana. Tärkeisiin riskitekijöihin kuuluvat vakavat taustalla olevat sydänsairaudet, kuten sydämen kongestiivinen vajaatoiminta, vaikea maksan vajaatoiminta tai merkittävä elektrolyyttihäiriö. Myös elektrolyyttitasapainoon, CYP3A4-välitteiseen metaboliaan tai QT-aikaan mahdollisesti vaikuttava lääkitys on arvioitava. QTc-aikaan kohdistuvan vaikutuksen seuranta on suositeltavaa. EKG on otettava

- ennen domperidonihoitoa
- hoidon aloitusvaiheen aikana
- tämän jälkeen silloin, kun se on kliinisesti indisoitua.

Potilaita on neuvottava ilmoittamaan mahdollisista sydänoireista, kuten sydämentykytyksistä, pyörtymisestä tai presynkopeesta. Heidän tulee ilmoittaa myös kliinisistä muutoksista, jotka voivat johtaa hypokalemiaan, kuten maha-suolitulehduksesta tai diureettilääkityksen aloittamisesta.

Riskitekijät on arvioitava uudelleen jokaisella hoitokäynnillä.

- Kohta 4.8

Seuraava haittavaikutus on lisättävä elinjärjestelmäluokkaan (SOC) Psykkiset häiriöt, esiintymistiheys hyvin yleinen: Hallusinaatiot

Seuraava haittavaikutus on lisättävä elinjärjestelmäluokkaan (SOC) Hermosto, esiintymistiheys tuntematon: Pyörtyminen

Seuraava sanamuoto on poistettava tästä kohdasta:

Neuropsykiatriset häiriöt ovat yleisiä Parkinson-potilailla. Näille potilaille apomorfiinia on annettava erityistä varovaisuutta noudattaen.

Pakkausselosteen asianmukaisten kohtien muutokset (lisätty teksti on alleviivattu ja lihavoitu, poistettu teksti on viivattu yll) >

2. Varoitukset ja varotoimet

Ennen kuin käytät <apomorfiinia>, lääkäri ottaa sinulta EKG:n (sydänsähkökäyrän) ja pyytää luettelon kaikista muista ottamistasi lääkkeistä. Tämä EKG otetaan uudelleen hoidon ensimmäisinä päivinä ja aina, kun se on lääkärin mielestä tarpeellista. Hän kysyy myös muista, erityisesti sydämeen liittyvistä sairauksista, joita sinulla saattaa olla. Jotkin kysymykset ja tutkimukset saatetaan toistaa jokaisella hoitokäynnillä. Jos sinulla esiintyy oireita, jotka voivat johtua sydäimestä, esimerkiksi sydämentykytyksiä, pyörtymistä tai pyörtymistä enteileviä oireita (presynkopeetä), ilmoita niistä heti lääkärille. Samoin jos sinulla on ripulia tai jos aloitat uuden lääkkeen käyttämisen, ilmoita siitä lääkärille.

3. Miten <apomorfiinia> otetaan

Ennen kuin käytät <apomorfiinia>, lääkäri varmistaa, että siedät lääkettä ja pahoinvointilääkettä, jota sinun täytyy käyttää samanaikaisesti.

4. Mahdolliset haittavaikutukset

Hyvin yleinen haittavaikutus: Hallusinaatiot (sellaisten asioiden näkeminen, kuuleminen tai tunteminen, joita ei todellisuudessa ole)

Haittavaikutus, jonka yleisyys on tuntematon: Pyörtyminen

Liite III

Tämän lausunnon toteuttamisaikataulu

Sopimuksen toteuttamisaikataulu

| | |
|---|-----------------------------|
| CMDh:n päätöksen hyväksyminen: | CMDh:n kokous tammikuu 2016 |
| Sopimuksen liitteiden käännosten välittäminen kansallisille toimivaltaisille viranomaisille: | 12. maaliskuuta 2016 |
| Sopimuksen täytäntöönpano jäsenvaltioissa (myyntiluvan haltijan on toimitettava muutoshakemus): | 11. toukokuuta 2016 |

Annexe I

Conclusions scientifiques et motifs de modification des termes des autorisations 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 :

Pour les titulaires d'autorisation de mise sur le marché de médicaments contenant l'apomorphine avec l'indication de maladie de Parkinson

Le Comité pour l'évaluation des risques en matière de pharmacovigilance (PRAC) a adopté l'inclusion de l'effet indésirable (EI) d'hallucinations dans la rubrique 4.8 du Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP) avec une fréquence de « très fréquent » sur la base de 133 cas cumulatifs dans les tableaux de synthèse et de 89 cas dans la base de données EudraVigilance (EV) avec un rapport proportionnel de déclarations (RPD)(-) de 11,97 et sur la base de la littérature de confirmation.

Il y avait 26 cas cumulatifs dans les tableaux de synthèse des syncopes. Il est bien connu que les agonistes dopaminergiques diminuent la pression artérielle, essentiellement en inhibant le système nerveux sympathique. D'autre part, l'instabilité posturale, l'un des principaux symptômes de la maladie de Parkinson (MP), peut elle-même entraîner des chutes. La relation causale avec la maladie de Parkinson ou avec l'apomorphine est difficile à déterminer ; cependant, en prenant en compte le nombre de cas de syncope rapportés avec l'apomorphine et le fait que les chutes restent une cause de morbidité significative chez les patients atteints de la MP, le PRAC recommande l'inclusion de « syncope » en tant qu'effet indésirable dans le RCP avec une fréquence « indéterminée ».

Le risque d'allongement de l'intervalle QT en cas de traitement concomitant par la dompéridone a été examiné pendant la procédure. L'examen incluait les informations figurant dans les RCP actuels de l'apomorphine et de la dompéridone ; les commentaires du Scientific Advisory Group on Neurology (SAG-N) de l'EMA [sont] présentés dans le rapport principal avec les recommandations scientifiques. La conclusion est que les bénéfices de l'administration de dompéridone pour prévenir et traiter les nausées et vomissements sont supérieurs aux risques, sous réserve d'effectuer une évaluation du risque individuel pour déterminer le risque potentiel d'allongement de l'intervalle QT avant le traitement et pendant la phase d'instauration du traitement, et par la suite si cela est cliniquement indiqué. À cet effet, les informations sur le produit de l'apomorphine doivent être modifiées. En plus de cette modification concernant le risque d'allongement de l'intervalle QT, la posologie de dompéridone doit être supprimée du RCP de l'apomorphine conformément aux recommandations de la ligne directrice pour le RCP.

Le PRAC a également convenu que le texte ci-dessous à la rubrique 4.8 du RCP doit être supprimé car il n'est pas conforme aux données figurant dans les tableaux de synthèse ou à la ligne directrice pour le RCP et les informations sont déjà présentes à la rubrique Mises en garde des informations sur le produit :

« Les troubles neuropsychiatriques sont fréquents chez les patients atteints de la maladie de Parkinson. L'apomorphine doit être utilisée avec une prudence particulière chez ces patients. »

Par conséquent, au vu des données présentées dans les PSUR évalués, le PRAC a considéré que les modifications des informations sur le produit des médicaments contenant l'apomorphine étaient justifiées.

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 la/les substance(s) active(s) apomorphine n'est pas modifié sous réserve des modifications proposées des informations sur le produit.

Le CMDh a abouti à la conclusion que la ou les autorisations de mise sur le marché des médicaments, dans le cadre de cette évaluation unique des PSURs doivent être modifiées. Dans la mesure où d'autres médicaments contenant l'apomorphine sont actuellement autorisés dans l'UE ou feront 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 du résumé des caractéristiques du produit (le nouveau texte est **souligné et en gras**, le texte supprimé est ~~barré~~).

- Rubrique 4.2.

Le texte doit être modifié comme suit :

Il est essentiel que le patient soit traité par dompéridone, généralement 20 mg trois fois par jour pendant au moins deux jours avant le début du traitement. **Chez les patients traités par l'apomorphine, l'administration de dompéridone doit généralement débiter au moins deux jours avant le début du traitement. La dose de dompéridone doit être ajustée à la dose minimale efficace et le traitement arrêté dès que possible. Avant la décision d'instaurer le traitement par dompéridone et apomorphine, les facteurs de risque d'allongement de l'intervalle QT doivent être évalués soigneusement chez chaque patient afin de s'assurer que le bénéfice est supérieur au risque (voir rubrique 4.4).**

- Rubrique 4.4.

Une mise en garde doit être modifiée comme suit :

L'apomorphine, en particulier à doses élevées, pouvant augmenter le risque d'allongement de l'intervalle QT, la prudence s'impose lors du traitement de patients présentant un risque d'arythmie de type torsades de pointe.

En cas d'utilisation en association avec la dompéridone, les facteurs de risque doivent être évalués soigneusement chez chaque patient. Cela doit être fait avant le début du traitement et pendant le traitement. Les facteurs de risque importants comprennent les affections cardiaques sous-jacentes telles que l'insuffisance cardiaque congestive, l'insuffisance hépatique sévère ou les déséquilibres électrolytiques significatifs. De plus, un traitement ayant un effet possible sur l'équilibre électrolytique, le métabolisme par le CYP3A4 ou l'intervalle QT doit être évalué. La surveillance d'un effet sur l'intervalle QTc est recommandée. Un ECG doit être réalisé :

- **avant le traitement par la dompéridone ;**
- **pendant la phase d'instauration du traitement ;**
- **lorsqu'il est cliniquement indiqué par la suite.**

Le patient doit être informé qu'il doit signaler les symptômes cardiaques éventuels incluant palpitations, syncope ou lipothymie. Ils doivent également signaler les modifications cliniques susceptibles d'entraîner une hypokaliémie telles que gastro-entérite ou instauration d'un traitement diurétique.

Lors de chaque consultation, les facteurs de risque doivent être réévalués.

- Rubrique 4.8.

L'effet indésirable suivant doit être ajouté dans la SOC Affections psychiatriques avec une fréquence de « très fréquent » : **Hallucinations.**

L'effet indésirable suivant doit être ajouté dans la SOC Affections du système nerveux avec une fréquence « indéterminée » : **Syncope.**

Le texte suivant doit être supprimé de cette rubrique :

~~Les troubles neuropsychiatriques sont fréquents chez les patients atteints de la maladie de Parkinson. L'apomorphine doit être utilisée avec une prudence particulière chez ces patients.~~

Modifications à apporter aux rubriques concernées de la notice (le nouveau texte est **souligné et en gras**, le texte supprimé est ~~barré~~).

2. Avertissements et précautions

Avant le début du traitement par <apomorphine>, votre médecin fera réaliser un ECG (électrocardiogramme) et vous demandera la liste de tous les autres médicaments que vous prenez. Cet ECG sera répété au cours des premiers jours de votre traitement et à tout moment si votre médecin le juge nécessaire. Il vous interrogera également sur les autres maladies que vous pouvez présenter, en particulier les affections cardiaques. Certaines questions et investigations pourront être répétées lors de chaque consultation. Si vous présentez des symptômes pouvant être d'origine cardiaque, par exemple palpitations, évanouissement ou malaise avec sensation de perte de connaissance imminente, vous devez le signaler immédiatement à votre médecin. De plus, en cas de diarrhée ou si vous commencez un nouveau traitement, cela doit être signalé à votre médecin.

3. Comment prendre <apomorphine> ?

Avant votre traitement par <apomorphine>, votre médecin s'assurera que vous tolérez le médicament et un médicament antiémétique que vous devrez prendre en même temps.

4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?

Effets indésirables très fréquents : **Hallucinations (voir, entendre ou sentir des choses qui n'existent pas)**

Effets indésirables dont la fréquence est indéterminée : **Évanouissement**

Annexe III

Calendrier de mise en œuvre de cet avis

Calendrier de mise en œuvre de l'accord

| | |
|--|------------------------------|
| Adoption de l'accord du CMDh : | Janvier 2016 Réunion du CMDh |
| Transmission des traductions des annexes de l'accord aux autorités nationales compétentes : | 12 mars 2016 |
| Mise en œuvre de l'accord par les États membres (soumission de la modification par le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché) : | 11 mai 2016 |

Dodatak I

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

Znanstveni zaključci

Uzimajući u obzir PRAC-ovo Izvješće o ocjeni periodičkih izvješća o neškodljivosti (PSUR) za apomorfin, znanstveni zaključci su sljedeći:

Za nositelje odobrenja za stavljanje lijekova u promet koji sadrže apomorfin s indikacijom za Parkinsonovu bolest

Povjerenstvo za ocjenu rizika na području farmakovigilancije (PRAC) je suglasan da se dodaju „halucinacije“ kao nuspojava u dijelu 4.8 Sažetka opisa svojstava lijeka (SmPC-a) s „vrlo čestom“ učestalošću na temelju 133 kumulativnih slučajeva u zbirnim tablicama te 89 slučajeva u bazi podataka EudraVigilance (EV) s PRR-om (od engl. *proportional reporting ratio*)(-) od 11,97 te znanstvene literature.

Bilo je 26 kumulativnih slučajeva sinkope u zbirnim tablicama. Poznato je da agonisti dopamina smanjuju krvni tlak, primarno tako što inhibiraju simpatički živčani sustav. S druge strane, posturalna nestabilnost, jedan od ključnih simptoma Parkinsonove bolesti, sama po sebi može također izazvati padove. Teško je odrediti je li uzrok Parkinsonova bolest ili apomorfin, međutim, uzimajući u obzir broj slučajeva sinkope s apomorfinom i činjenicu da padovi ostaju značajan uzrok morbiditeta u bolesnika s Parkinsonovom bolesti, PRAC preporučuje dodavanje „sinkope“ kao nuspojavu u Sažetku opisa svojstava lijeka s „nepoznatom“ učestalošću.

Tijekom tog postupka, razmotren je rizik produljenja QT intervala kod istodobnog liječenja domperidonom. Razmatranje je obuhvatilo informacije navedene u važećim Sažecima opisa svojstava lijeka apomorfin i domperidona, povratnu informaciju Znanstveno- savjetodavne skupine (od engl. *Scientific Advisory Group - SAG*) o neurologiji pri EMA-i predstavljenu u glavnom izvješću, uključujući znanstvene smjernice. Zaključak je da je korist primjene domperidona radi sprječavanja i liječenja mučnine i povraćanja veća od rizika, uz uvjet da se obavi individualna procjena rizika kako bi se procijenio mogući rizik od produljenja QT intervala prije, i tijekom početne faze liječenja i nakon toga ako je klinički potrebno. Stoga je potrebno izmijeniti informacije o lijeku apomorfinu. Nadalje, osim navedene izmjene u vezi rizika produljenja QT intervala, treba ukloniti doziranje domperidona iz Sažetka opisa svojstava lijeka za apomorfin u skladu s preporukama smjernica za Sažetke opisa svojstava lijeka.

PRAC je također suglasan da se sljedeći tekst ukloni iz dijela 4.8 Sažetka opisa svojstava lijeka jer nije u skladu s podacima iz zbirnih tablica ili smjernica za Sažetke opisa svojstava lijeka, a informacija je već prisutna u dijelu upozorenja u informacijama o lijeku:

„Neuropsihijatrijske smetnje česte su u bolesnika s Parkinsonovom bolešću. Apomorfin treba primjenjivati uz poseban oprez u tih bolesnika.“

Stoga, uzimajući u obzir podatke navedene u razmotrenim PSUR-evima, PRAC smatra da su izmjene informacija o lijekovima koji sadrže 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/lijekova koji sadrže djelatnu tvar/djelatne tvari apomorfin neizmijenjen, uz predložene izmjene informacija o lijeku.

CMDh je usvojio mišljenje 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 trenutno odobrene u EU-u ili koji će biti predmetom budućeg postupka odobravanja u EU-u, a koji sadrže apomorfin.

Dodatak II

Izmjene informacija o lijeku nacionalno odobrenog(ih) lijeka/lijekova

Izmjene koje treba unijeti u odgovarajuće dijelove sažetka opisa svojstava lijeka (novi tekst je podcrtan sa podebljanim slovima, izbrisani tekst je precrtan)

- Dio 4.2

Tekst treba revidirati kako slijedi:

Od ključne je važnosti da bolesnik uzima domperidon, obično 20 mg x 3 na dan, najmanje dva dana prije početka liječenja. **Bolesnici liječeni apomorfinom obično trebaju započeti primjenu domperidona najmanje dva dana prije početka liječenja. Dozu domperidona treba titrirati do najniže učinkovite doze i prekinuti primjenu što prije. Prije donošenja odluke o početku liječenja domperidonom i apomorfinom, potrebno je pažljivo procijeniti čimbenike rizika za produljenje QT intervala kod pojedinog bolesnika kako bi se osiguralo da korist liječenja nadmašuje rizik (vidjeti dio 4.4).**

- Dio 4.4

Upozorenje treba revidirati kako slijedi:

Budući da apomorfin, naročito pri visokim dozama, može povećati rizik od produljenja QT intervala, potrebno je primijeniti oprez kod liječenja bolesnika s rizikom od aritmija *torsade de pointes*.

Kada se koristi u kombinaciji s domperidonom, potrebno je pomno procijeniti čimbenike rizika kod pojedinog bolesnika. To treba učiniti prije početka liječenja i tijekom liječenja. Važni čimbenici rizika uključuju ozbiljna podležeca srčana stanja kao što su kongestivno zatajenje srca, teško oštećenje funkcije jetre ili značajan poremećaj elektrolita. Potrebno je također procijeniti lijekove koji mogu utjecati na ravnotežu elektrolita, metabolizam CYP3A4 ili QT interval. Savjetuje se praćenje učinaka na QT interval. Potreban je EKG:

- **prije liječenja domperidonom**
- **tijekom početne faze liječenja**
- **nakon toga, kada je to klinički indicirano**

Bolesnike treba upozoriti da prijave moguće srčane simptome, uključujući palpitacije, sinkopu ili presinkopu. Trebaju također prijaviti kliničke promjene koje bi mogle dovesti do hipokalemije, kao što su gastroenteritis ili početak terapije diureticima.

Prilikom svakog liječničkog pregleda potrebno je ponovno razmotriti čimbenike rizika.

- Dio 4.8

Pod psihijatrijske poremećaje u klasifikaciji organskih sustava potrebno je dodati sljedeću nuspojavu s vrlo čestom učestalošću: **halucinacije**

Pod poremećaje živčanog sustava u klasifikaciji organskih sustava potrebno je dodati sljedeću nuspojavu s nepoznatom učestalošću: **sinkopa**

Iz tog dijela treba ukloniti sljedeći tekst:

Neuropsihijatrijske smetnje česte su u bolesnika s Parkinsonovom bolešću. Apomorfin treba primjenjivati uz poseban oprez u tih bolesnika.

Izmjene koje treba unijeti u odgovarajuće dijelove upute o lijeku (novi tekst je podcrtan sa podebljanim slovima, izbrisani tekst je ~~precrtan~~)

2. Upozorenja i mjere opreza

Prije primjenjivanja <apomorfina>, Vaš liječnik će zatražiti EKG (elektrokardiogram) i upitat će Vas koje druge lijekove uzimate. EKG ćete ponoviti tijekom prvih dana liječenja i u bilo kojem trenutku kad Vaš liječnik misli da je potrebno. Također će Vas pitati o drugim bolestima koje možda imate, naročito o onima koje se odnose na srce. Možda bude potrebno ponoviti neka pitanja i pretrage pri svakom liječničkom pregledu. Ako imate simptome čiji uzrok može biti srce, npr. osjećaj lupanja srca, nesvjestica ili osjećaj skorog gubitka svijesti, trebate odmah obavijestiti svog liječnika. Ako imate proljev ili počinjete uzimati novi lijek, to također trebate prijaviti svom liječniku.

3. Kako uzimati <apomorfin>

Prije nego uzmete <apomorfin>, Vaš liječnik će provjeriti podnosite li taj lijek i lijek protiv povraćanja koji ćete trebati uzimati istodobno.

4. Moguće nuspojave

Nuspojave vrlo česte učestalosti: **halucinacije (kada se vide, čuju ili osjećaju stvari koje ne postoje)**

Nuspojave nepoznate učestalosti: **nesvjestica**

Dodatak III

Raspored provedbe mišljenja

Raspored provedbe sporazuma

| | |
|--|----------------------------------|
| Usvajanje sporazuma CMDh-a: | sastanak CMDh-a u siječnju 2016. |
| Dostavljanje prijevoda dodataka sporazumu nadležnim nacionalnim tijelima: | 12. ožujka 2016. |
| Provedba sporazuma u državama članicama (nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet predaje izmjenju): | 11. svibnja 2016. |

I. melléklet

Tudományos következtetések és a forgalomba hozatali engedélyek feltételeit érintő módosítások javasló indoklása

Tudományos következtetések

Figyelembe véve a Farmakovigilanciái Kockázatértékelési Bizottságnak (PRAC) az apomorfinra vonatkozó időszakos gyógyszerbiztonsági jelentésekkel (PSUR) kapcsolatos értékelő jelentését, a tudományos következtetések az alábbiak:

Az apomorfint tartalmazó készítmények Parkinson-kór indikációval történő forgalomba hozatali engedélyének jogosultjai számára

A farmakovigilanciái kockázatértékelő bizottság (PRAC) egyetértett azzal, hogy a hallucináció bekerüljön nemkívánatos gyógyszerhatásként (ADR) az Alkalmazási előírás 4.8 pontjába a „nagyon gyakori” előfordulási kategóriában, az összefoglaló táblázatokban szereplő 133 kumulatív incidenciájú eset, valamint a EudraVigilance (EV) adatbázisban (a gyógyszerek mellékhatásaira vonatkozó uniós adatbázis) 89 eset 11,97-es arányos jelentési aránnyal (PRR)(-), illetve az alátámasztó szakirodalom alapján.

Az összefoglaló táblázatokban 26 kumulatív incidenciájú syncope -eset fordult elő. Köztudott, hogy a dopaminagonisták csökkentik a vérnyomást, elsősorban a szimpatikus idegrendszer gátlása révén. Másrészt a posturalis instabilitás mint a Parkinson-kór egyik fő tünete, önmagában is vezethet eleséshez. Nehéz meghatározni, hogy a Parkinson-kór vagy az apomorfin a kiváltó ok, figyelembe véve azonban az apomorfin mellett bekövetkezett syncope -eseteket, valamint a tényt, hogy az elesés továbbra is a morbiditás egyik jelentős oka a parkinsonos betegek körében, a PRAC javasolja, hogy az „ájulás” bekerüljön az Alkalmazási előírásba nemkívánatos gyógyszerhatásként (ADR-ként), „ismeretlen” előfordulási gyakorisággal.

Az eljárás folyamán felülvizsgálták az egyidejűleg alkalmazott domperidonkezelés mellett bekövetkező QT-szakasz megnyúlásának kockázatát. A felülvizsgálat során figyelembe vették az apomorfin és a domperidon aktuális Alkalmazási előírásaiban szereplő adatokat, az EMA Neurológiai Tudományos Tanácsadó Csoportjától származó, a fő jelentésben bemutatott visszajelzést, ideértve a tudományos útmutatókat is. A PRAC arra a következtetésre jutott, hogy a domperidon előnye a hányinger és a hányás megelőzésében és kezelésében meghaladja a kockázatokat, feltéve, hogy a bevezetési szakasz előtt és alatt (illetve, ha klinikailag indokolt, ezt követően is) egyéni kockázatfelmérést végeznek a QT-szakasz megnyúlásának potenciális kockázata tekintetében. Az apomorfin alkalmazási előírását módosítani kell ezzel kapcsolatosan. A QT-szakasz megnyúlásának kockázatával kapcsolatos módosításon kívül a domperidon adagolási sémáját törölni kell az apomorfin Alkalmazási előírásából az alkalmazási előírásokra vonatkozó irányelvek ajánlásainak megfelelően.

A PRAC abban is egyetértett, hogy az Alkalmazási előírás 4.8 pontjában szereplő következő szöveget törölni kell, mivel az nincs összhangban az összefoglaló táblázatokban, illetve az alkalmazási előírásokra vonatkozó irányelvekben szereplő adatokkal, továbbá ez az információ már szerepel a terméktájékoztató figyelmeztetések pontjában:

„Parkinson-kórban szenvedő betegeknél gyakoriak a neuropszichiátriai rendellenességek. Ha ezeknél a betegeknél alkalmaznak apomorfint, különleges gondossággal kell eljárni.”

Ezért, figyelembe véve a felülvizsgált időszakos gyógyszerbiztonsági jelentésekben bemutatott adatokat, a PRAC úgy véli, hogy az apomorfint tartalmazó gyógyszerek alkalmazási előírásaiban alkalmazott módosítások indokoltak voltak.

A CMDh egyetért a PRAC tudományos következtetéseivel.

A forgalomba hozatali engedély(ek) feltételeit érintő módosításokat javasló indoklás

Az apomorfina vonatkozó tudományos következtetések alapján a CMDh-nak az a véleménye, hogy az apomorfina hatóanyag(ka)t tartalmazó gyógyszer(ek) előny-kockázat profilja változatlan, feltéve, hogy a kísérőiratokat a javasoltaknak megfelelően módosítják.

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

II. melléklet

A nemzeti szinten engedélyezett gyógyszer(ek) kísérőiratainak módosításai

Az Alkalmazási előírás vonatkozó pontjaiba bevezetendő módosítások (az új szöveg aláhúzva és vastag betűvel kiemelve, a törölt szöveg áthúzva)

- 4.2 pont

A szöveget az alábbiak szerint kell átdolgozni:

Elengedhetetlen, hogy a beteget a kezelés megkezdése előtt legalább két nappal domperidonra állítsák, rendszerint naponta háromszor 20 mg adagra. **Az apomorfinnal kezelt betegeknel rendszerint a kezelés megkezdése előtt legalább két nappal el kell kezdeni a domperidon alkalmazását. Ki kell titrálni a legkisebb hatásos domperidon-adagot, majd – amint lehetséges – abba kell hagyni az alkalmazását. A domperidon- és az apomorfin kezelés megkezdésére vonatkozó döntést megelőzően minden egyes betegnél körültekintően fel kell mérni a QT-szakasz megnyúlásának kockázati tényezőit, meggyőződve arról, hogy az előnyök meghaladják a kockázatokat (lásd: 4.4 pont).**

- 4.4 pont

Az egyik figyelmeztetést az alábbiak szerint kell átdolgozni:

Mivel az apomorfin – különösen nagy dózisban – esetlegesen a QT-szakasz megnyúlását okozhatja, óvatosan kell eljárni a kezelés során, ha a betegnél fennáll a torsades de pointes arrhythmia kockázata.

A domperidon egyidejű alkalmazásakor körültekintően fel kell mérni a kockázati tényezőket az egyes betegeknel. A kockázati tényezőket a kezelés elindítása előtt és a kezelés alatt is fel kell mérni. Fontos kockázati tényezők többek között a fennálló súlyos szívbetegek, mint például a pangásos szívelégtelenség, a súlyos májkárosodás vagy a jelentős elektrolitzavar. Fel kell mérni továbbá az elektrolit-egyensúlyt, a CYP3A4-anyagcserét vagy a QT-szakaszt esetlegesen befolyásoló gyógyszerek szedését is. A QTc-szakaszra kifejtett hatást ajánlott monitorozni. EKG-vizsgálatot kell végezni:

- **a domperidon-kezelés előtt,**
- **a kezelés bevezetési szakaszában,**
- **később pedig, ha ez klinikailag indokolt.**

Fel kell hívni a beteg figyelmét arra, hogy be kell számolnia az esetleges szívtünetekről, mint például a palpítatio, ájulás vagy ájulásközeli állapot. Be kell számolniuk továbbá olyan klinikai változásokról is, amelyek hypokalaemiához vezethetnek, mint például a gastroenteritis vagy diuretikus kezelés bevezetése.

Minden vizit alkalmával újra kell értékelni a kockázati tényezőket.

- 4.8 pont

A Pszichiátriai kórképek szervrendszeri kategória (SOC) részt a következő mellékhatásokkal kell kiegészíteni a „nagyon gyakori” előfordulási kategóriában: **Hallucinációk**

Az Idegrendszeri betegségek és tünetek szervrendszeri kategória (SOC) részt a következő mellékhatásokkal kell kiegészíteni a „nem ismert” előfordulási gyakoriság kategóriában: ájulás

A következő szöveget törölni kell ebből a pontból:

Parkinson-kórban szenvedő betegeknel gyakoriak a neuropszichiátriai rendellenességek. Ha ezeknel a betegeknel alkalmaznak apomorfint, különleges gondossággal kell eljárni.”

A betegtájékoztató vonatkozó pontjaiba bevezetendő módosítások (az új szöveg aláhúzva és vastag betűvel kiemelve, a törölt szöveg áthúzva)

2. Figyelmeztetések és óvintézkedések

A(z) <apomorfin> alkalmazása előtt orvosa EKG- (elektrokardiográfiás) felvételt készít, és elkéri az Ön által szedett összes többi gyógyszer listáját, Az EKG-t megismétlik a kezelés első napjaiban, illetve olyan időpontokban, amikor az orvos ezt szükségesnek tartja. Ezenkívül az orvos kikérdezi Önt az esetlegesen fennálló további betegségeiről, különösen, ami a szívproblémákat illeti. Előfordulhat, hogy az egyes kérdéseket és vizsgálatokat minden orvosi vizit alkalmával megismétlik. Ha Ön olyan tüneteket tapasztal, amelyek szív eredetűek lehetnek, mint például szívdobogásérzés, ájulás vagy ájulásközeli állapot, azonnal tájékoztatnia kell erről orvosát. Arról is be kell számolnia az orvosnak, ha hasmenése van, vagy új gyógyszert kezd el szedni.

3. Hogyan kell szedni a(z) <apomorfin>-t

A(z) <apomorfin> alkalmazása előtt orvosa gondoskodik arról, hogy Ön tolerálja a gyógyszert és rendel hányáscsillapító gyógyszert is, amelyet egyidejűleg kell majd szednie.

4. Lehetséges mellékhatások

Nagyon gyakori előfordulású mellékhatások: **Hallucinációk (olyan dolgokat lát, hall vagy érez, amelyek nincsenek ott)**

Ismeretlen gyakoriságú mellékhatások: **Ájulás**

III. melléklet

Ütemterv az álláspont végrehajtásához

Ütemterv a megállapodás végrehajtásához

| | |
|---|------------------------|
| A CMDh megállapodás elfogadása: | 2016. január CMDh ülés |
| A megállapodás lefordított mellékleteinek a továbbítása a nemzeti illetékes hatóságokhoz: | 2016. március 12. |
| A megállapodás tagállamok általi végrehajtása (a módosítás benyújtása a forgalomba hozatali engedély jogosultja által): | 2016. május 11. |

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:

Fyrir markaðsleyfishafa lyfja sem innihalda apómorfín með ábendinguna parkinsonsveiki

Lyfjagátarnefnd (PRAC) hefur fallist á að aukaverkunin ofskynjanir verði talin upp í kafla 4.8 í samantekt á eiginleikum lyfs með tíðnina mjög algengar, á grundvelli 133 uppsafnaðra tilvika í samantektartöflum og 89 tilvika í EudraVigilance gagnagrunninum (EV) með hlutfallslegri tíðni tilkynninga 11,97 og útgefnu efni því til stuðnings.

Í samantektartöflum voru 26 uppsöfnuð tilvik um yfirlið. Það er vel þekkt að dópamínviðtakaörvar lækka blóðþrýsting, aðallega með því að hamla sympatiska taugakerfinu. Á hinn bóginn, gæti skert jafnvægi, sem er eitt aðaleinkenni parkinsonsveiki, í sjálfu sér einnig leitt til falls. Erfitt er að greina orsakatengsl við annað hvort parkinsonsveiki eða apómorfín, hins vegar, með tilliti til fjölda yfirliðstilvika með apómorfíni og þess að fall er áfram mikilvæg orsök sjúkdómstilvika hjá parkinsonssjúklingum, mælir PRAC með því að „yfirlið“ verði talið upp meðal aukaverkana í samantekt á eiginleikum lyfs með tíðnina „tíðni ekki þekkt“.

Skoðuð var hættu á lengingu QT-bils við samhliða meðferð með domperidóni. Skoðunin fól í sér upplýsingar sem fram koma í gildandi samantekt á eiginleikum lyfs fyrir apómorfín og domperidón, viðbrögð sérfræðihóps EMA (SAG) í taugalækningum sem fram komu í meginskýrslunni, ásamt vísindalegum leiðbeiningum. Niðurstaðan er að ávinningur af notkun domperidóns til að koma í veg fyrir og meðhöndla ógleði og uppköst er meiri en áhættan, að því gefnu að einstaklingsbundið áhættumat til að meta mögulega hættu á lengingu QT-bils sé gert fyrir og á meðan á upphafsmeðferð stendur, og ef klínísk þörf er á því eftir það. Í því skyni skal breyta upplýsingum um lyfið apómorfín. Auk þessarar breytingar varðandi hættuna á lengingu QT-bils, skal fjarlægja skömmtun domperidóns úr samantektinni á eiginleikum apómorfíns í samræmi við tilmæli í leiðbeiningum um gerð samantektar á eiginleikum lyfs.

PRAC hefur einnig fallist á að eftirfarandi texta í kafla 4.8 í samantekt á eiginleikum lyfsins verði eytt þar sem hann er hvorki í samræmi við gögn í samantektartöflum né í leiðbeiningum um gerð samantektar á eiginleikum lyfs og upplýsingarnar koma nú þegar fram í kaflanum með varnaðarorðum í lyfjaupplýsingunum:

„Taugasálfræðilegar truflanir eru algengar hjá parkinsonssjúklingum. Gæta skal sérstakrar varúðar við notkun apómorfíns hjá þessum sjúklingum.“

Því telur PRAC, með hliðsjón af þeim gögnum sem fram koma í endurskoðuðum PSUR skýrslum, að breytingar á upplýsingum um lyf sem innihalda apómorfín séu réttlætanlegar.

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 virka efnið 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 samantekt á eiginleikum lyfs (nýr texti er **undirstrikaður og feitletraður**, texti sem á að eyða er gegnumstrikaður)

- Kafli 4.2

Breyta skal orðalagi með eftirfarandi hætti:

Áriðandi er að staðfest sé að sjúklingur taki domperidón, yfirleitt 20 mg x 3 á dag, í minnst tvo daga áður en meðferð er hafin. **Sjúklingar sem fá meðferð með apómorfíni þurfa yfirleitt að byrja að taka domperidón minnst tveimur dögum áður en meðferð er hafin. Domperidón skammtinn skal aðlaga í minnsta virka skammtinn og hætta gjöf þess eins fljótt og mögulegt er. Áður en ákvörðun er tekin um að hefja meðferð með domperidóni og apómorfíni skal meta vandlega áhættuþætti fyrir lengingu QT-bils hjá viðkomandi sjúklingi til að tryggja að ávinningurinn sé meiri en áhættan (sjá kafla 4.4).**

- Kafli 4.4

Breyta skal varnaðarorðum með eftirfarandi hætti:

Þar sem apómorfín, einkum í stórum skömmtum, getur aukið hættuna á lengingu QT-bils skal gæta varúðar við meðferð sjúklinga sem eiga á hættu að fá torsade de pointes hjartsláttartruflanir.

Þegar lyfið er notað samtímis domperidóni skal meta vandlega áhættuþætti hjá viðkomandi sjúklingi. Það skal gera áður en meðferð er hafin og meðan á meðferð stendur. Mikilvægir áhættuþættir eru meðal annars alvarlegir undirliggjandi hjartasjúkdómar eins og blóðríkishjartabilun, alvarlega skert lifrarstarfsemi eða miklar truflanir á elektrólýtum. Einnig skal meta lyf sem hugsanlega geta haft áhrif á elektrólýtajafnvægi, CYP3A4 efnaskipti eða QT-bil. Ráðlaqt er að fylgjast með áhrifum á QTc-bil. Taka skal hjartalínurit:

- **fyrir meðferð með domperidóni**
- **í upphafsfasa meðferðar**
- **eins og klínísk þörf er á eftir það**

Leiðbeina skal sjúklingi að tilkynna um hugsanleg einkenni frá hjarta, þar með talið hjartsláttarónot, yfirlið eða aðsvif. Þeir skulu einnig tilkynna um klínískar breytingar sem gætu leitt til blóðkalíumlækkunar, svo sem maga- og garnabólga eða ef þvagræsimeðferð er hafin.

Við hverja læknisheimsókn skal endurmeta áhættuþætti.

- Kafli 4.8

Bæta skal við eftirfarandi aukaverkun undir líffæraflokkuninni geðræn vandamál með tíðnina mjög algengar: **Ofskynjanir**

Bæta skal við eftirfarandi aukaverkun undir líffæraflokknum taugakerfi með tíðni ekki þekkt: **Yfirlið**

Eyða skal eftirfarandi orðalagi úr þessum kafla:

Taugasálfræðilegar truflanir eru algengar hjá parkísonssjúklingum. Gæta skal sérstakrar varúðar við notkun apómorfíns hjá þessum sjúklingum.

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

2. Varnaðarorð og varúðarreglur

Áður en þú notar <apómorfín>, tekur læknirinn hjartalínurit og biður þig um lista yfir öllu þau lyf sem þú tekur. Annað hjartalínurit verður tekið á fyrstu dögum meðferðarinnar og hvenær sem læknirinn telur þörf á því. Hann eða hún mun einnig spyrja þig um aðra sjúkdóma sem þú kannt að vera með, einkum sem snerta hjartað. Verið getur að sumar spurningar og rannsóknir verði endurteknar við hverja læknisheimsókn. Ef vart verður við einkenni sem kunna að koma frá hjartanu, t.d. hjartsláttarónot, yfirlið eða aðsvif, skaltu láta lækninn tafarlaust vita. Einnig skal láta lækninn vita ef þú færð niðurgang eða byrjar að nota nýtt lyf.

3. Hvernig á að nota <apómorfín>

Áður en þú notar <apómorfín> mun læknirinn ganga úr skugga um að þú þolir lyfið og ógleðistillandi lyf sem þú þarft að nota samhliða.

4. Hugsanlegar aukaverkanir

Aukaverkanir með tíðnina mjög algengar: Ofskynjanir (sjá, heyra eða finna hluti sem ekki eru til staðar)

Aukaverkanir með óþekkta tíðni: Yfirlið

Viðauki III

Tímaáætlun fyrir innleiðingu þessarar niðurstöðu

Tímaáætlun fyrir innleiðingu á niðurstöðunni

| | |
|---|-------------------------|
| Samþykki CMDh á niðurstöðunni: | Janúar 2016 CMDh fundur |
| Þýðingar á viðaukum niðurstöðunnar sendar til yfirvalda í viðkomandi löndum: | 12. mars 2016 |
| Innleiðing aðildarríkjanna á niðurstöðunni (umsókn um breytingu frá markaðsleyfishafa): | 11. maí 2016 |

Allegato I

**Conclusioni scientifiche e motivazioni per la variazione dei termini della(e)
autorizzazione(i) all'immissione in commercio**

Conclusioni scientifiche

Tenendo conto della valutazione del Comitato per la valutazione dei rischi in farmacovigilanza (PRAC) sui Rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza (PSUR) per apomorfina, le conclusioni scientifiche sono le seguenti:

Per i titolari dell'autorizzazione all'immissione in commercio di prodotti contenenti apomorfina con l'indicazione del morbo di Parkinson

Il Comitato per la valutazione dei rischi in farmacovigilanza (PRAC) ha convenuto sull'inclusione della reazione avversa al farmaco (ADR) 'allucinazione' nel paragrafo 4.8 del Riassunto delle caratteristiche del prodotto (RCP), sulla base di 133 casi cumulativi riportati nelle tabelle riepilogative e di 89 casi registrati nel database EudraVigilance (EV) con rapporto di segnalazione proporzionale (PRR)(-) di 11,97 e letteratura di supporto, con frequenza 'molto comune'.

Le tabelle riepilogative hanno evidenziato 26 casi cumulativi di sincope. È ben noto che gli agonisti della dopamina abbassano la pressione arteriosa, principalmente attraverso l'inibizione del sistema nervoso simpatico. D'altro lato, anche l'instabilità posturale, uno dei sintomi primari del morbo di Parkinson (PD), potrebbe di per sé provocare cadute. È difficile determinare il rapporto di causalità con il morbo di Parkinson o apomorfina. Tuttavia, tenendo conto del numero dei casi di sincope nei pazienti in terapia con apomorfina e del fatto che le cadute restano una causa significativa di morbilità nei pazienti con PD, il PRAC raccomanda l'inclusione nel RCP della "sincope" tra le reazioni avverse al farmaco con frequenza "non nota".

Il rischio di un prolungamento dell'intervallo QT associato al trattamento concomitante con domperidone è stato valutato durante la procedura sulla base delle informazioni riportate nelle versioni correnti degli RCP di apomorfina e domperidone; il feedback del Gruppo scientifico consultivo (SAG) in neurologia dell'EMA è presentato nel rapporto principale, incluse le linee guida scientifiche. La conclusione è che i benefici di domperidone nella prevenzione e nel trattamento della nausea e del vomito sono superiori ai rischi, purché una valutazione del rischio individuale per valutare il rischio potenziale di un prolungamento dell'intervallo QT sia effettuato prima e durante la fase di avvio e successivamente, se clinicamente necessario. A tale scopo è necessario modificare le informazioni sul prodotto per apomorfina. Oltre a questa modifica relativa al rischio di prolungamento dell'intervallo QT, dal RCP di apomorfina è necessario eliminare la posologia di domperidone, coerentemente con quanto raccomandato nelle linee guida sul RCP.

Il PRAC ha inoltre convenuto che il testo indicato di seguito, inserito nel paragrafo 4.8 del RCP, debba essere eliminato in quanto non coerente con i dati delle tabelle riepilogative o con le linee guida sul RCP e poiché tali informazioni sono già presenti nel paragrafo Avvertenze delle informazioni sul prodotto.

"Nei pazienti con Parkinson, i disturbi neuropsichiatrici sono comuni. In questi pazienti l'uso di apomorfina richiede particolare prudenza".

Pertanto, a fronte dei dati presentati nei PSUR rivisti, il PRAC ritiene giustificate le modifiche alle informazioni sul prodotto per i medicinali contenenti apomorfina.

Il CMDh concorda con le conclusioni scientifiche del PRAC.

Motivazioni per la variazione dei termini della(e) autorizzazione(i) all'immissione in commercio

Sulla base delle conclusioni scientifiche su apomorfina il CMDh ritiene che il rapporto beneficio/rischio del(i) medicinale(i) contenente(i) il(i) principio(i) attivo(i) apomorfina sia immutato, purché siano apportate le modifiche proposte alle informazioni sul medicinale.

Il CMDh è giunto alla conclusione che l'(e) autorizzazione(i) all'immissione in commercio dei medicinali oggetto della valutazione di questo singolo PSUR debba(no) essere modificata(e). Il CMDh raccomanda che le autorizzazioni all'immissione in commercio, relative ad ulteriori medicinali contenenti apomorfina, attualmente autorizzati o che saranno autorizzati nella UE siano modificate di conseguenza.

Allegato II

Modifiche alle informazioni sul prodotto del(i) medicinale(i) autorizzato(i) a livello nazionale

Modifiche da inserire nei paragrafi pertinenti del riassunto delle caratteristiche del prodotto
(testo nuovo sottolineato e in grassetto, testo eliminato ~~barrato~~)

- Paragrafo 4.2

Modificare come segue:

~~È essenziale che il paziente sia posto in terapia con domperidone, di norma alla dose di 20 mg tre volte al giorno, per almeno due giorni prima dell'inizio del trattamento.~~ **I pazienti in terapia con apomorfina dovranno generalmente iniziare ad assumere domperidone almeno due giorni prima dell'inizio della terapia. La dose di domperidone deve essere titolata alla dose minima efficace e interrotta appena possibile. Prima di decidere di iniziare il trattamento con domperidone e apomorfina occorre valutare attentamente nel singolo paziente i fattori di rischio per un prolungamento dell'intervallo QT, per assicurare che il beneficio sia superiore al rischio (vedere paragrafo 4.4).**

- Paragrafo 4.4

Modificare un'avvertenza come segue:

Poiché apomorfina, in particolare a dosi elevate, può aumentare il rischio di un prolungamento del QT, occorre prudenza nel trattamento di pazienti a rischio di aritmia con torsioni di punta.

In associazione con domperidone, è necessario valutare attentamente i fattori di rischio nel singolo paziente prima di iniziare il trattamento e durante il trattamento. I fattori di rischio importanti includono gravi patologie cardiache di base quali insufficienza cardiaca congestizia, grave insufficienza epatica o significative alterazioni elettrolitiche. Occorre valutare anche gli eventuali farmaci in grado di interferire con l'equilibrio elettrolitico, il metabolismo del CYP3A4 o l'intervallo QT. È consigliabile monitorare l'effetto sull'intervallo QTc. Si deve effettuare un ECG:

- **prima del trattamento con domperidone**
- **durante la fase iniziale del trattamento e**
- **successivamente, secondo quanto clinicamente indicato.**

Il paziente deve essere avvisato che deve segnalare possibili sintomi cardiaci quali palpitazioni, sincope o quasi-sincope. Deve inoltre segnalare alterazioni cliniche che potrebbero provocare ipokaliemia, quali gastroenterite o l'avvio di una terapia diuretica.

A ogni visita medica, i fattori di rischio devono essere rivalutati.

- Paragrafo 4.8

La seguente reazione avversa deve essere aggiunta alla SOC 'Disturbi psichiatrici' con frequenza 'molto comune': **Allucinazioni**

La seguente reazione avversa deve essere aggiunta alla SOC 'Patologie del sistema nervoso' con frequenza 'non nota': **Sincope**

Rimuovere la seguente frase da questo paragrafo:

~~Nei pazienti con Parkinson, i disturbi neuropsichiatrici sono comuni. In questi pazienti l'uso di apomorfina richiede particolare prudenza.~~

Modifiche da inserire nei paragrafi pertinenti del foglio illustrativo (testo nuovo sottolineato e in grassetto, testo eliminato ~~barrato~~)

2. Avvertenze e precauzioni

Prima di usare <apomorfina>, il medico la sottoporrà a un ECG (elettrocardiogramma) e le chiederà di elencare tutti gli altri medicinali che assume. Ripeterà questo ECG nei primi giorni di trattamento e in qualsiasi momento il medico lo ritenga necessario. Il medico potrà inoltre porle domande su eventuali altre malattie di cui soffre, in particolare malattie cardiache. Alcune di queste domande e alcuni esami potranno essere ripetuti a ogni visita medica. Se sviluppa sintomi cardiaci, p. es. palpitazioni, svenimenti o quasi-svenimenti, avvisi immediatamente il medico. Dovrà informare il medico anche nel caso in cui sviluppi diarrea o inizi un nuovo trattamento.

3. Come prendere <apomorfina>

Prima di usare <apomorfina>, il medico si assicurerà che lei tolleri questo medicinale e un farmaco antiemetico che dovrà assumere in concomitanza.

4. Possibili effetti indesiderati

Effetti indesiderati con frequenza molto comune: **Allucinazioni (vedere, sentire o percepire cose inesistenti)**

Effetti indesiderati con frequenza non nota: **Svenimenti**

Allegato III

Calendario per l'attuazione del presente parere

Calendario per l'attuazione del parere

| | |
|---|-----------------------------------|
| Adozione del parere del CMDh: | Riunione del CMDh di gennaio 2016 |
| Trasmissione delle traduzioni degli allegati del parere alle autorità nazionali competenti: | 12 marzo 2016 |
| Attuazione del parere da parte degli Stati membri (presentazione della variazione da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio): | 11 maggio 2016 |

I priedas

Mokslinės išvados ir pagrindas keisti registracijos pažymėjimų sąlygas

Mokslinės išvados

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

Vaistinių preparatų, registruotų Parkinsono ligai gydyti, kurių sudėtyje yra apomorfino, registruotojų dėmesiui

Remdamasis iš viso 133 atvejais, nurodytais nepageidaujamų reakcijų santraukos lentelėse, 89 atvejais EudraVigilance (*EV*) sistemoje, kurių santykinis pranešimo dažnis (angl. *proportional reporting ratio*, *PRR*) (-) buvo 11,97, ir literatūros duomenimis, Farmakologinio budrumo rizikos vertinimo komitetas (*PRAC*) sutiko, kad haliucinacijos kaip nepageidaujama reakcija (*NR*) būtų įtraukta į Preparato charakteristikų santraukos (*PCS*) 4.8 skyrių, nurodant, kad jų pasireiškimo dažnis labai dažnas.

Nepageidaujamų reakcijų santraukos lentelėse nurodyti iš viso 26 apalpimo (sinkopės) atvejai. Gerai žinoma, kad dopamino agonistai mažina kraujospūdį pirmiausia slopindami simpatinę nervų sistemą. Kita vertus, griuvimus taip pat gali sukelti ortostatinis (pozicinis) nestabilumas, vienas pagrindinių Parkinsono ligos (*PL*) simptomų. Nors sunku įrodyti jų priešastinį ryšį su Parkinsono liga ar apomorfinu, atsižvelgiant į sinkopių pasireiškimo dažnį vartojant apomorfiną ir tai, kad griuvimai išlieka reikšminga *PL* sergančių pacientų sergamumo priežastimi, *PRAC* rekomenduoja įtraukti sinkopę kaip *NR* į *PCS*, nurodant, kad jos pasireiškimo dažnis nežinomas.

Procedūros metu vertinta *QT* intervalo pailgėjimo rizika kartu su apomorfinu skiriant domperidono. Buvo įvertinta patvirtintose apomorfino ir domperidono *PCS* pateikta informacija; Europos vaistų agentūros (*EMA*) Neurologijos mokslinio konsultacijų komiteto (angl. *Scientific Advisory Group*, *SAG*) atsakymas pateiktas pagrindiniame pranešime kartu su mokslinėmis rekomendacijomis. Padaryta išvada, kad pykinimo ir vėmimo profilaktikai ir gydymui skiriamo domperidono nauda viršija riziką, jeigu prieš pradedant gydymą, gydymo pradžioje ir vėliau, jeigu tai kliniškai būtina, atliekamas individualus galimos *QT* intervalo pailgėjimo rizikos vertinimas. Atsižvelgiant į tai, turi būti papildyti apomorfino vaistinio preparato informaciniai dokumentai. Apomorfino *PCS*, be pateikiamo papildymo apie *QT* intervalo pailgėjimo riziką, taip pat turi būti išbraukta informacija apie domperidono dozę pagal *PCS* gairėse pateikiamas rekomendacijas.

PRAC taip pat sutiko, kad *PCS* 4.8 skyriuje būtų išbrauktas toliau nurodytas tekstas, kadangi jis neatitinka duomenų, pateiktų *NR* santraukos lentelėse, arba *PCS* gairių ir ši informacija jau yra pateikta informacijos apie preparatą įspėjimų skyriuje:

„Neuropsichiatriinių sutrikimų dažnai pasitaiko Parkinsono liga sergantiems pacientams. Šiems pacientams apomorfiną reikia vartoti ypač atsargiai.“

Atsižvelgdamas į peržiūrėtuose *PASP* pateiktus duomenis, *PRAC* nusprendė, kad informacijos apie vaistinius preparatus, kurių sudėtyje yra apomorfino, pakeitimai yra pagrįsti.

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

Registracijos pažymėjimo (-ų) sąlygų keitimo pagrindas

Remdamasi mokslinėmis išvadomis dėl apomorfino, *CMD(h)* laikosi nuomonės, kad vaistinio (-ių) preparato (-ų), kurio (-ių) sudėtyje yra veikliosios (-ių) medžiagos (-ų) apomorfino, naudos ir rizikos santykis išlieka nepakitęs su sąlyga, kad bus įgyvendinti 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

**Pagal nacionalinę procedūrą registruoto (-ų) vaistinio (-ių) preparato (-ų)
informacinių dokumentų pakeitimai**

Pakeitimai, kuriuos reikia įtraukti į atitinkamus preparato charakteristikų santraukos skyrius (naujas tekstas pabrauktas ir paryškintas, ištrintas tekstas – ~~perbrauktas~~)

- 4.2 skyrius

Tekstas turi būti pakeistas, kaip nurodyta toliau.

Svarbu, kad pacientui būtų paskirtas gydymas domperidonu, paprastai po 20 mg tris kartus per parą, mažiausiai dvi paras prieš pradėdant gydymą. **Pacientams, kurie gydomi apomorfinu, mažiausiai dvi paras prieš pradėdant juo gydymą paprastai reikia pradėti skirti gydymą domperidonu. Domperidono dozę reikia palaipsniui keisti iki mažiausios veiksmingos dozės, o vartojimą nutraukti kai tik tai galima padaryti. Prieš priimant sprendimą pradėti gydymą domperidonu ir apomorfinu, būtina kruopščiai įvertinti QT intervalo pailgėjimo riziką konkrečiam pacientui, siekiant įsitikinti, kad nauda viršija riziką (žr. 4.4 skyrių).**

- 4.4 skyrius

Įspėjimas turi būti pakeistas, kaip nurodyta toliau.

Kadangi apomorfinas, ypač didelės jo dozės, gali padidinti QT intervalo pailgėjimo riziką, gydant sergančius pacientus, kuriems yra *torsades de pointes* aritmijos rizika, reikia būti atsargiems.

Skiriant kartu su domperidonu, būtina atidžiai įvertinti rizikos veiksnius konkrečiam pacientui. Tai daroma prieš pradėdant gydymą ir gydymo metu. Svarbūs rizikos veiksniai: gretutinės sunkios širdies ligos, pavyzdžiui, stazinis širdies nepakankamumas, sunkus kepenų funkcijos sutrikimas arba reikšmingas elektrolitų pusiausvyros sutrikimas. Taip pat reikia įvertinti vaistinių preparatų, kurie gali turėti įtakos elektrolitų pusiausvyrai, CYP3A4 metabolizmui arba QT intervalui, poveikį. Rekomenduojama stebėti poveikį QTc intervalui. EKG atliekama:

- **prieš pradėdant gydymą domperidonu,**
- **gydymo pradžioje,**
- **vėliau, esant klinikinėms indikacijoms.**

Pacientui reikia paaiškinti, kad jis turi pranešti apie galimus kardiologinius simptomus, įskaitant palpitaciją, sinkopę arba presinkopę. Jie taip pat turi pranešti apie klinikinį pokyčius, kurie sukelia hipokalemiją, pavyzdžiui, gastroenteritą ar pradėtą gydymą diuretikais.

Rizikos veiksniai peržiūrimi kiekvieno vizito metu.

- 4.8 skyrius

OSK Psichikos sutrikimai, kurie yra labai dažni, turi būti papildyti nepageidaujama reakcija:

Haliucinacijos

OSK Nervų sistemos sutrikimai, kurių dažnis nežinomas, turi būti papildyti nepageidaujama reakcija:

Apalpinimas (**sinkopė**)

Iš šio skyriaus turi būti išbrauktas tekstas:

~~Nervų sistemos ir psichikos sutrikimų dažnai pasitaiko Parkinsono liga sergantiems pacientams. Šiems pacientams apomorfiną reikia vartoti ypač atsargiai.~~

Pakeitimai, kuriuos reikia įtraukti į atitinkamus pakuotės lapelio skyrius (naujas tekstas **pabrauktas ir paryškintas**, ištrintas tekstas – ~~perbrauktas~~)

2. Įspėjimai ir atsargumo priemonės

Prieš skirdamas <apomorfiną>, gydytojas užrašys EKG (elektrokardiogramą) ir paprašys išvardyti visus kitus jūsų vartojamus vaistus. Ši EKG bus pakartota pirmomis jūsų gydymo dienomis ir bet kuriuo kitu metu, kai, gydytojo nuomone, tai bus reikalinga. Jis taip pat pasiteiraus apie kitas ligas, kuriomis sergate, ypač širdies ligas. Kai kurie klausimai arba tyrimai gali būti kartojami kiekvieno vizito metu. Jeigu pajusite simptomus, susijusius su širdies veikla, pvz., stiprų juntamą širdies plakimą, apalpimą ar alpimo būseną (pojūtį, kad tuoj apalpsi), nedelsdami praneškite gydytojui. Taip pat pasakykite gydytojui, jeigu pasireiškia viduriavimas ar pradėjote vartoti naujus vaistus.

3. Kaip vartoti <apomorfiną>

Prieš pradėdant vartoti <apomorfiną>, gydytojas įsitikins, kad toleruojate vaistą ir kartu skiriamą vaistą nuo vėmimo.

4. Galimas šalutinis poveikis

Labai dažnas šalutinis poveikis: **Haliucinacijos (matymas, girdėjimas ir jutimas to, ko nėra)**

Šalutinis poveikis, kurio dažnis nežinomas: **Apalpimas**

III priedas

Šio sutarimo įgyvendinimo tvarkaraštis

Sutarimo įgyvendinimo tvarkaraštis

| | |
|---|--------------------------------------|
| Sutarimo priėmimas <i>CMD(h)</i> | 2016 m. sausis <i>CMD(h)</i> posėdis |
| Sutarimo priedų vertimų perdavimas nacionalinėms kompetentingoms institucijoms | 2016 m. kovo 12 d. |
| Sutarimo įgyvendinimas valstybėse narėse (registruotojas pateikia paraišką keisti registracijos pažymėjimo sąlygas) | 2016 m. gegužės 11 d. |

I pielikums

Zinātniskie secinājumi un reģistrācijas nosacījumu izmaiņu pamatojums

Zinātniskie secinājumi

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

Apomorfinu saturošu zāļu, kas indicētas Parkinsona slimības ārstēšanai, reģistrācijas apliecību īpašniekiem

PRAC vienojās iekļaut halucinācijas kā zāļu blakusparādību zāļu apraksta 4.8. apakšpunktā ar biežuma iedalījumu "Joti bieži". Šī izmaiņa veikta, pamatojoties uz kopsavilkuma tabulās iekļautajiem 133 kumulatīviem gadījumiem un 89 gadījumiem *EudraVigilance* (EV) datubāzē ar proporcionālās ziņošanas koeficientu (*proportional reporting ratio – PRR*)(-) 11,97 un papildu literatūru.

Kopsavilkuma tabulās bija 26 kumulatīvi sinkopes gadījumi. Labi zināms, ka dopamīna agonisti pazemina asinsspiedienu, galvenokārt inhibējot simpātisko nervu sistēmu. No otras puses, krišanas cēlonis var būt posturālā nestabilitāte, kas ir viens no galvenajiem Parkinsona slimības (*Parkinson disease – PD*) simptomiem. Ir sarežģīti noteikt, vai sinkopes cēlonis ir Parkinsona slimība vai apomorfīns, tomēr, ņemot vērā ar apomorfinu lietošanu saistīto sinkopes gadījumu skaitu un to, ka kritieni ir nozīmīgs Parkinsona slimības pacientu saslimstības cēlonis, PRAC iesaka zāļu aprakstā ietvert "sinkope" kā blakusparādību, kuras biežuma iedalījums ir "nav zināms".

Procesa laikā tika pārskatīts QT intervāla pagarināšanās risks, ja tiek veikta vienlaicīga ārstēšana ar domperidonu. Tika pārskatīta apomorfinu un domperidona pašreizējās zāļu aprakstos iekļautā informācija un Eiropas Zāļu aģentūras Neiroloģijas zinātniski konsultatīvās grupas (*Scientific Advisory Group – SAG*) atsauksmes, kas sniegtas galvenajā ziņojumā, tostarp zinātniskās vadlīnijas. Tika secināts, ka ieguvumi, ko sniedz domperidona lietošana, lai novērstu un ārstētu sliktu dūšu un vemšanu, pārsniedz riskus, ja tiek veikts atsevišķs riska novērtējums, lai novērtētu iespējamo QT intervāla pagarināšanās risku pirms terapijas sākšanas un sākšanas fāzes laikā, kā arī pēc tam, ja klīniski nepieciešams. Šim nolūkam jālabo apomorfinu zāļu informācija. Papildus šim labojumam par QT intervāla pagarināšanās risku apomorfinu zāļu aprakstā jādzēš informācija par domperidona devām saskaņā ar zāļu apraksta vadlīnijas ieteikumiem.

PRAC arī vienojās, ka zāļu apraksta 4.8. apakšpunktā jādzēš tālāk norādītais teksts, jo tas neatbilst kopsavilkuma tabulu datiem vai zāļu apraksta vadlīnijai, turklāt informācija jau ir iekļauta zāļu informācijas brīdinājumu sadaļā:

"Parkinsona slimības pacientiem bieži ir neiropsihiski traucējumi. Ārstējot šos pacientus ar apomorfinu, jāievēro īpaša piesardzība."

Tādēļ, ņemot vērā pārskatītajos PADZ pieejamos datus, PRAC uzskatīja, ka izmaiņas apomorfinu saturošu zāļu informācijā bija nepieciešamas.

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

Reģistrācijas nosacījumu izmaiņu pamatojums

Pamatojoties uz zinātniskajiem secinājumiem par apomorfinu, CMDh uzskata, ka ieguvumu un riska līdzsvars zālēm, kas satur aktīvo vielu(-as) apomorfinu, ir nemainīgs, ja tiek veiktas ieteiktās izmaiņas zāļu informācijā.

CMDh ir vienojusies par nostāju, ka šī PADZ vienotā novērtējuma ietvaros ir jāmaina zāļu reģistrācijas nosacījumi. Tā kā ES pašlaik ir reģistrētas arī citas zāles, kas satur apomorfinu, vai tādas tiks reģistrētas nākotnē, CMDh iesaka attiecīgi mainīt arī šo zāļu reģistrācijas nosacījumus.

II pielikums

Grozījumi nacionāli reģistrēto zāļu informācijā

Grozījumi, kuri jāiekļauj atbilstošos zāļu apraksta apakšpunktos (jaunais teksts **ir pasvītrots un izcelts**, dzēstais teksts pārsvītrots)

- 4.2. apakšpunkts

Formulējums jālabo šādi:

Vismaz divas dienas pirms ārstēšanas sākšanas pacientam jādod domperidons — parasti 20 mg 3 reizes dienā. **Pacientiem, kas tiek ārstēti ar apomorfīnu, vismaz divas dienas pirms ārstēšanas sākšanas parasti būs jāsāk domperidona lietošana. Domperidona deva jātitrē līdz mazākajai efektīvajai devai, un tā lietošana jāpārtrauc iespējami drīz. Pirms tiek pieņemts lēmums par domperidona un apomorfīna ārstēšanas sākšanu, uzmanīgi jānovērtē individuālā pacienta QT intervāla pagarināšanās riska faktori, lai pārliecinātos, vai ieguvums ir lielāks par risku (skatīt 4.4. apakšpunktu).**

- 4.4. apakšpunkts

Brīdinājums jālabo šādi:

Tā kā apomorfīns, jo īpaši lielās devās, var palielināt QT intervāla pagarināšanās risku, jāievēro piesardzība, ārstējot pacientus, kam ir *Torsade de Pointes* tipa aritmijas risks.

Lietojot kombinācijā ar domperidonu, rūpīgi jānovērtē individuālā pacienta riska faktori. Tas jā dara pirms ārstēšanas sākšanas un ārstēšanas laikā. Svarīgi riska faktori ietver nopietnas sirds slimības, piemēram, sastrēguma sirds mazspēju, smagu aknu mazspēju vai nozīmīgus elektrolītu līdzsvara traucējumus. Jānovērtē arī tādu zāļu lietošana, kas, iespējams, ietekmē elektrolītu līdzsvaru, CYP3A4 metabolismu vai QT intervālu. Ieteicams novērot, vai netiek ietekmēts QTc intervāls. EKG jāveic šādos gadījumos:

- **pirms ārstēšanas ar domperidonu;**
- **ārstēšanas sākšanas fāzes laikā;**
- **pēc tam, ja tas ir klīniski indicēts.**

Pacientam jāpastāsta, ka viņam jāziņo par iespējamiem sirds slimību simptomiem, tostarp sirdsklauvēm, sinkopi vai sinkopei tuvu stāvokli. Pacientiem jāziņo arī par klīniskām izmaiņām, kas var izraisīt hipokaliēmiju, piemēram, gastroenterītu vai ārstēšanas sākšanu ar diurētiskiem līdzekļiem.

Riska faktori atkārtoti jāpārskata katrā ārsta apmeklējuma reizē.

- 4.8. apakšpunkts

Orgānu sistēmu klasifikācijas psihisko traucējumu sadaļā jāpievieno šāda blakusparādība ar biežuma iedalījumu "ļoti bieži": **halucinācijas**

Orgānu sistēmu klasifikācijas nervu sistēmas traucējumu sadaļā jāpievieno šāda blakusparādība ar biežuma iedalījumu "nav zināmi": **sinkope**

Šajā apakšpunktā jādzēš šāds formulējums:

Parkinsona slimības pacientiem bieži ir neiropsihiski traucējumi. Ārstējot šos pacientus ar apomorfīnu, jāievēro īpaša piesardzība.

Grozījumi, kuri jāiekļauj atbilstošajos lietošanas instrukcijas punktos (jaunais teksts ir pasvītrots un izcelts, dzēstais teksts pārsvītrots)>

2. Brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Pirms <apomorfina> lietošanas Jūsu ārsts veiks EKG (elektrokardiogrammu) un lūgs nosaukt visas zāles, ko lietojat. Šī EKG tiks atkārtoti veikta pirmajās ārstēšanas dienās un jebkurā citā reizē, ja ārsts uzskatīs, ka tā ir nepieciešama. Ārsts Jums arī jautās par citām slimībām, kas Jums, iespējams, ir, jo īpaši par slimībām, kas saistītas ar sirdi. Daži jautājumi un izmeklējumi var tikt atkārtoti katrā ārsta apmeklējuma reizē. Ja Jums ir simptomi, kas, iespējams, saistīti ar sirdi, piemēram, sirdsklauves, ģibonis vai ģibonim tuvs stāvoklis, nekavējoties ziņojiet par to savam ārstam. Jums jāziņo ārstam arī tad, ja Jums rodas caureja vai sākat lietot jaunas zāles.

3. Kā lietot <apomorfīnu>

Pirms <apomorfina> lietošanas Jūsu ārsts pārlicināsies, vai Jūs panesat šīs zāles un pretvemšanas līdzekli, kas jālieto vienlaikus ar apomorfīnu.

4. Iespējamās blakusparādības

Ļoti bieži sastopama blakusparādība: **halucinācijas (neesošu lietu redzēšana, dzirdēšana vai jušana)**

Blakusparādība, kuras biežums nav zināms: **ģibonis**

III pielikums

Šis nostājas ieviešanas grafiks

Vienošanās ieviešanas grafiks

| | |
|---|---|
| <i>CMDh</i> vienošanās pieņemšana | 2016. gada janvāra <i>CMDh</i> sanāksme |
| Vienošanās pielikumu tulkojumu nosūtīšana valstu kompetentajām iestādēm | 2016. gada 12. marts |
| Vienošanās ieviešana, kuru veic dalībvalstis (reģistrācijas apliecības īpašnieks iesniedz izmaiņu pieteikumu) | 2016. gada 11. maijs |

Anness I

Konkluzjonijiet xjentifiċi u raġunijiet għal varjazzjoni għat-termini tal-awtorizzazzjonijiet għat-tqeghid fis-suq

Konklużjonijiet xjentifiċi

Meta jiġi kkunsidrat ir-Rapport ta' Valutazzjoni tal-PRAC dwar il-PSURs għal apomorphine, il-konklużjonijiet xjentifiċi huma kif ġej:

Għal Detenturi tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqegħid fis-Suq ta' prodotti li fihom apomorphine bl-indikazzjoni tal-marda ta' Parkinson

Il-Kumitat tal-Evalwazzjoni tar-Riskju fil-qasam tal-Farmakoviġilanza (PRAC, Pharmacovigilance Risk Assessment Committee) qabel fuq l-inklużjoni tar-reazzjoni avversa tal-medicina (ADR, adverse drug reaction) alluċinazzjoni f'sezzjoni 4.8 tas-Sommarju tal-Karatteristiċi tal-Prodott (SmPC) abbażi ta' 133 każ kumulattiv fit-tabulazzjonijiet fil-qosor, u 89 każ fil-bażi tad-data tal-EudraVigilance (VE) bi proporzjon proporzjonali ta' rappurtar (PRR, proportional reporting ratio) (-) ta' 11,97 u letteratura ta' appoġġ, bi frekwenza ta' komuni ħafna.

Kien hemm 26 każ kumulattiv fit-tabulazzjonijiet fil-qosor ta' sinkope. Huwa magħruf sew li l-agonisti tad-dopamine jbaxxu l-pressjoni tad-demem, primarjament billi jinibixxu s-sistema nervuża simpatetika. Min-naħa l-oħra, l-instabilità posturali, waħda mis-sintomi ewlenin tal-Marda ta' Parkinson (PD), tista' minnha nnifisha twassal ukoll għall-waqgħat. Il-kawżalità jew għal marda ta' Parkinson jew apomorphine hija diffiċli sabiex tiġi ddeterminata, madankollu, meta wieħed iqis l-għadd ta' każijiet ta' sinkope ma' apomorphine u l-fatt li l-waqgħat għadhom kawża konsiderevoli ta' morbidità f'pazjenti bil-PD, il-PRAC jirrakkomanda l-inklużjoni ta' "sinkope" bħala ADR fl-SmPC bi frekwenza "mhux magħrufa".

Ir-riskju ta' titwil tal-QT b'kura konkormittanti ta' domperidone kien rivedut waqt il-proċedura. Ir-reviżjoni inkludiet tagħrif mogħti fl-SmPCs attwali għall apomorphine u domperidone; kummenti mill- Grupp Konsultattiv Xjentifiku (SAG) tan-Newroloġija tal-EMA pprezentati fir-rapport prinċipali, inklużi linji gwida xjentifiċi. Il-konklużjoni hija li l-benefiċċji tal-użu ta' domperidone biex jipprevjeni u jikkura d-dardir u r-rimettar jisbqu r-riskji, diment li ssir valutazzjoni tar-riskju individwali li tivvaluta r-riskju potenzjali ta' titwil tal-intervall tal-QT qabel, u matul il-fażi ta' bidu, u jekk klinikament meħtieġa wara. Minħabba f'hekk l-informazzjoni tal-prodott ta' apomorphine għandha tiġi emendata. Minbarra din l-emenda għar-riskju ta' titwil tal-QT, id-dożaġġ ta' domperidone għandu jitneħħa mill-SmPC ta' apomorphine f'konformità mar-rakkomandazzjonijiet tal-linja gwida tal-SmPC.

Il-PRAC qabel ukoll li t-test li ġej f'sezzjoni 4.8 tal-SmPC għandu jitneħħa peress li mhuwiex skont id-data fit-tabulazzjonijiet fil-qosor jew fil-linja gwida tal-SmPC, u l-informazzjoni hija diġà preżenti fis-sezzjoni tat-twissijiet tal-informazzjoni tal-prodott:

"Disturbi newropsikjatriċi huma komuni f'pazjenti li jbatu mill-marda ta' Parkinson. Apomorphine għandu jintuża b'kawtela speċjali f'dawn il-pazjenti."

Għalhekk, fid-dawl tad-dejta pprezentata fil-PSURs riveduti, il-PRAC qies li bidliet fl-informazzjoni tal-prodott ta' prodotti mediċinali li fihom apomorphine, kienu ġġustifikati.

Is-CMDh jaqbel mal-konklużjonijiet xjentifiċi magħmula mill-PRAC.

Raġunijiet għall-varjazzjoni għat-termini tal-Awtorizzazzjoni(jiet) għat-Tqegħid fis-Suq

Abbażi ta' konklużjonijiet xjentifiċi għal apomorphine is-CHMP huwa tal-opinjoni li l-bilanċ bejn benefiċċju u riskju tal-prodott(i) mediċinali li fihom is-sustanza(i) attiva(i) apomorphine mhuwiex mibdul soġġett għall-bidliet proposti fl-informazzjoni tal-prodott.

Is-CMDh wasal għad-deċiżjoni li l-awtorizzazzjoni(jiet) għat-tqegħid fis-suq tal-prodotti taħt is-skop ta' applikazzjoni ta' din il-valutazzjoni waħdanija tal-PSUR għandha tiġi varjata (għandhom jiġu varjati). Sa fejn il-prodotti mediċinali addizzjonali li fihom apomorphine huma awtorizzati attwalment fl-UE jew huma soġġetti għal proċeduri ta' awtorizzazzjoni futuri fl-UE, is-CMDh jirrakkomanda li awtorizzazzjonijiet għat-

tqegħid fis-suq bħal dawn jiġu varjati kif xieraq.

Anness II

**Emendi għall-informazzjoni dwar il-prodott tal-prodott(i) medicinali
awtorizzati fuq livell nazzjonali**

Emendi li għandhom ikunu inklużi fis-sezzjonijiet rilevanti tas-Sommarju tal-Karatteristiċi tal-Prodott (it-test ġdid huwa sottolinjat u b'tipa grassa, it-test imħassar huwa ~~ingassat~~)

- Sezzjoni 4.2

Il-kliem għandu jiġi rivedut kif ġej:

Huwa essenzjali li l-pazjent ikun stabbilit fuq domperidone, normalment 20 mg x 3 kuljum, għal mill-inqas jumejn qabel tinbeda t-terapija. **Pazjenti kkurati b'apomorphine normalment jehtieġu li jibdew domperidone mill-inqas jumejn qabel ma tinbeda t-terapija. Id-doża ta' domperidone għandha tkun ittitrata sa l-inqas doża effettiva u għandha titwaqqaf kemm jista' jkun malajr. Qabel id-deċiżjoni biex tinbeda l-kura b' domperidone u apomorphine, il-fatturi ta' riskju għat-titwil tal-intervall tal-QT fil-pazjent individwali għandhom jiġu evalwati b'attenzjoni sabiex ikun żgurat li l-benefiċċju huma akbar mir-riskju (ara sezzjoni 4.4)**

- Sezzjoni 4.4

It-twissija għandha tiġi riveduta kif ġej:

Peress li apomorphine, b'mod partikolari f'doži għoljin, jista' jżid ir-riskju tat-titwil tal-QT, għandha tiġi eżerċitata l-kawtela bil-kura ta' pazjenti b'riskju tal-arritmija torsade de pointes.

Meta jintuża f'kombinazzjoni ma' domperidone, il-fatturi ta' riskju fil-pazjent individwali għandhom jiġu vvalutati b'attenzjoni. Dan għandu jsir qabel tinbeda l-kura, u waqt il-kura. Fatturi ta' riskju importanti jinkludu kundizzjonijiet serji tal-qalb sottostanti bħal insuffiċjenza kardijaka kongestiva, indeboliment tal-fwied sever jew disturb sinifikanti tal-elettroliti. Barraminhekk, medikazzjoni li possibbilment taffettwa l-bilanċ tal-elettroliti, il-metaboliżmu tas-CYP3A4 jew l-intervall tal-QT għandha tiġi vvalutata. Huwa rakkomandabbli li jsir monitoraġġ għal effett fuq l-intervall QTc. Għandu jsir ECG:

- qabel il-kura b' domperidone
- waqt il-fażi tal-bidu tal-kura
- kif klinikament indikat minn hemm 'il quddiem

Il-pazjent għandu jingħata struzzjonijiet sabiex jirrapporta sintomi kardijaċi possibbli inkluż palpitazzjonijiet, sinkope, jew kważi sinkope. Huwa għandu jirrapporta wkoll bidliet kliniċi li jistgħu jwasslu għal ipokalimja, bħal gastroenterite jew il-bidu ta' terapija diuretika.

F'kull żjara medika, il-fatturi ta' riskju għandhom jiġu riveduti.

- Sezzjoni 4.8

Ir-reazzjoni avversa li ġejja għandha tiżdied mad-disturbi psikjatriċi tal-SOC bi frekwenza komuni ħafna: **Alluċinazzjonijiet**

Ir-reazzjoni avversa li ġejja għandha tiżdied mad-disturbi tas-sistema nervuża tal-SOC bi frekwenza mhux magħrufa: **Sinkope**

Il-kliem li ġej għandu jitneħħa minn din is-sezzjoni:

Disturbi newropsikjatriċi huma komuni f'pazjenti li jbatu mill-marda ta' Parkinson. Apomorphine għandu jintuża b'kawtela speċjali f'dawn il-pazjenti.

Emendi li għandhom jiġu inklużi fis-sezzjonijiet relevanti tal-Fuljett ta' Tagħrif (it-test ġdid huwa sottolinjat u b'tipa grassa, test imħassar huwa ingassat)>

2. Twissijiet u prekawzjonijiet

Qabel ma tuża <apomorphine>, it-tabib tiegħek ser jikseb ECG (elettrokardiogramma) u se jitolbok taġtih lista ta' kull mediċina oħra li qed tiegħu. Din l-ECG se tiġi ripetuta fl-ewwel jiem tal-kura tiegħek u fi kwalunkwe punt jekk it-tabib tiegħek jaħseb li dan huwa meħtieġ. Hu jew hi għandhom ukoll jistaqsuk dwar mard ieħor li jista' jkollok, li jikkonċernaw qalbek b'mod partikolari. Xi wħud mill-mistoqsijiet u investigazzjonijiet jistgħu jiġu ripetuti f'kull żjara medika. Jekk ikollok sintomi li jistgħu jiġu mill-qalb, eż palpitazzjonijiet, ħass ħażin, jew kważi ħass ħażin, inti għandek tirrapporta dan lit-tabib tiegħek immedjatament. Barraminhekk, jekk ikollok dijarea, jew tibda medikazzjoni ġdida, dan għandu jiġi rrapportat lill-tabib tiegħek.

3. Kif għandek tiegħu <apomorphine>

Qabel ma tuża <apomorphine>, it-tabib tiegħek se jiżgura li inti tittollera l-mediċina u mediċina antiemetika li għandek tuża fl-istess ħin.

4. Effetti sekondarji possibbli

Effett sekondarju ta' frekwenza komuni ħafna: **Alluċinazzjonijiet (tara, tisma' jew tħoss affarjiet li mhumiex hemm)**

Effett sekondarju ta' frekwenza mhux magħrufa: **ħass ħażin**

Anness III

Skeda ta' żmien għall-implimentazzjoni ta' din il-pożizzjoni

Skeda ta' żmien għall-implimentazzjoni ta' dan il-ftehim

| | |
|---|---------------------------------|
| Adozzjoni tal-ftehim tas-CMDh: | Laqgħa tas-CMDh ta' Jannar 2016 |
| Trażmissjoni lill-Awtoritajiet Nazzjonali Kompetenti tat-traduzzjonijiet tal-annessi tal-ftehim: | 12 ta' Marzu 2016 |
| Implimentazzjoni tal-ftehim mill-Istati Membri (sottomissjoni tal-varjazzjoni mid-Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqegħid fis-Suq): | 11 ta' Mejju 2016 |

Bijlage I

Wetenschappelijke conclusies en redenen voor de wijziging van de voorwaarden van de vergunningen voor het in de handel brengen

Wetenschappelijke conclusies

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

Voor houders van een vergunning voor het in de handel brengen van producten die apomorfine bevatten met als indicatie de ziekte van Parkinson

Het Risicobeoordelingscomité voor geneesmiddelenbewaking (PRAC) heeft ingestemd met de opname van de bijwerking 'hallucinaties' met 'zeer vaak' als frequentie in rubriek 4.8 van de Samenvatting van de productkenmerken (SPC) op basis van 133 cumulatieve gevallen in de overzichtstabellen en 89 gevallen in de EudraVigilance-databank (EV-databank) met een 'proportional reporting ratio' (PRR)(-) van 11,97 en ondersteunende literatuur.

Er waren 26 cumulatieve gevallen van syncope in de overzichtstabellen. Het is algemeen bekend dat dopamineagonisten de bloeddruk verlagen, voornamelijk door het sympathische zenuwstelsel te remmen. Anderzijds kan houdingsinstabiliteit, een van de belangrijkste symptomen van de ziekte van Parkinson, op zich ook tot vallen leiden. Het is moeilijk te bepalen of de ziekte van Parkinson dan wel apomorfine aan de oorsprong ligt, maar rekening houdend met het aantal gevallen van syncope met apomorfine en het feit dat vallen een belangrijke oorzaak van morbiditeit blijven bij patiënten met de ziekte van Parkinson, beveelt het PRAC aan om "syncope" als bijwerking op te nemen in de SPC met "niet bekend" als frequentie.

Het risico van verlenging van de QT-tijd bij gelijktijdige behandeling met domperidon werd tijdens deze procedure beoordeeld. Deze beoordeling omvatte informatie die in de huidige SPC's voor apomorfine en domperidon wordt gegeven alsook feedback van de Scientific Advisory Group (SAG) Neurology van het Europees Geneesmiddelenbureau weergegeven in het hoofdverslag, waaronder wetenschappelijke richtlijnen. De conclusie is dat de voordelen van het gebruik van domperidon ter voorkoming en behandeling van misselijkheid en braken opwegen tegen de risico's, op voorwaarde dat een individuele risicobeoordeling wordt uitgevoerd ter beoordeling van het mogelijke risico op verlenging van de QT-tijd vóór en tijdens de instelfase, en nadien indien klinisch aangewezen. Te dien einde moet de productinformatie van apomorfine worden aangepast. Naast deze aanpassing voor het risico op verlenging van de QT-tijd, moet de dosering van domperidon uit de SPC van apomorfine worden verwijderd in overeenstemming met de aanbevelingen van de SPC-richtlijn.

Het PRAC stemde er ook mee in dat de volgende tekst in rubriek 4.8 van de SPC moet worden verwijderd aangezien deze tekst niet overeenstemt met de gegevens in de overzichtstabellen of de SPC-richtlijn, en de informatie reeds aanwezig is in de waarschuwingrubriek van de productinformatie:

"Neuropsychiatrische stoornissen komen vaak voor bij parkinsonpatiënten. Apomorfine dient met bijzondere behoedzaamheid te worden gebruikt bij deze patiënten."

Rekening houdend met de gegevens in de beoordeelde PSUR's, is het PRAC daarom van mening dat de wijzigingen in de productinformatie van geneesmiddelen die apomorfine bevatten, geoorloofd zijn.

De CMD(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 CMD(h) van mening dat de verhouding tussen voordelen en risico's van het (de) geneesmiddel(en) dat (die) de werkzame stof(fen)

apomorfine bevat(ten) onveranderd is 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. Voor zover 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 Samenvatting van de productkenmerken (nieuwe tekst **onderstreept en vetgedrukt**, verwijderde tekst doorgehaald)

- Rubriek 4.2

De formulering moet als volgt worden aangepast:

~~Het is van essentieel belang dat de patiënt gedurende ten minste twee dagen voorafgaand aan het begin van de behandeling wordt behandeld met domperidon, gewoonlijk driemaal daags 20 mg.~~ **Patiënten die met apomorfine worden behandeld, moeten doorgaans ten minste twee dagen voorafgaand aan het begin van de behandeling op domperidon worden ingesteld. De dosis domperidon moet naar de laagste effectieve dosis worden getitreerd en zo snel mogelijk worden stopgezet. Alvorens wordt besloten om behandeling met domperidon en apomorfine in te stellen, moeten de risicofactoren voor verlenging van de QT-tijd bij elke patiënt afzonderlijk zorgvuldig worden beoordeeld om te verzekeren dat het voordeel opweegt tegen het risico (zie rubriek 4.4).**

- Rubriek 4.4

Een waarschuwing moet als volgt worden aangepast:

Aangezien apomorfine QT-verlenging kan veroorzaken, vooral bij hoge doseringen, dient voorzichtigheid te worden betracht bij het behandelen van patiënten met risico op torsade de pointes aritmieën.

Bij gebruik in combinatie met domperidon moeten de risicofactoren bij elke patiënt afzonderlijk zorgvuldig worden beoordeeld. Dit moet voorafgaand aan en tijdens de behandeling gebeuren. Belangrijke risicofactoren zijn ernstige onderliggende hartziekten zoals congestief hartfalen, ernstige leverinsufficiëntie of ernstige verstoring van de elektrolytenhuishouding. Ook medicatie die een invloed kan hebben op de elektrolytenbalans, het CYP3A4-metabolisme of de QT-tijd moet worden beoordeeld. Het is aanbevolen om monitoring uit te voeren voor een effect op de QTc-tijd. Er moet een ECG worden uitgevoerd:

- **vóór de behandeling met domperidon**
- **tijdens de instelfase van de behandeling**
- **nadien, wanneer dit klinisch is aangewezen.**

De patiënt moet de instructie krijgen om mogelijke hartsymptomen zoals hartkloppingen, syncope of bijna-syncope te melden. Patiënten moeten ook melding maken van klinische veranderingen die tot hypokaliëmie kunnen leiden, zoals gastro-enteritis of het instellen van behandeling met diuretica.

De risicofactoren moeten bij elk medisch consult worden herbeoordeeld.

- Rubriek 4.8

De volgende bijwerking moet onder de systeem/orgaanklasse (SOC) 'psychische stoornissen' met 'zeer vaak' als frequentie worden toegevoegd: **Hallucinaties**

De volgende bijwerking moet onder de SOC 'zenuwstelselaandoeningen' met 'niet bekend' als frequentie worden toegevoegd: **Syncope**

De volgende formulering moet uit deze rubriek worden verwijderd:

~~Neuropsychiatrische stoornissen komen vaak voor bij parkinsonpatiënten. Apomorfine dient met bijzondere behoedzaamheid te worden gebruikt bij deze patiënten.~~

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

2. Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?

Voordat u dit middel gebruikt, zal uw arts een ECG (elektrocardiogram) uitvoeren en u om een lijst vragen van alle andere medicatie die u gebruikt. Dit ECG wordt in de eerste dagen van uw behandeling herhaald en op elk ander moment als uw arts dit nodig vindt. Hij of zij zal u ook vragen stellen over andere ziekten die u eventueel heeft, vooral met betrekking tot uw hart. Sommige vragen en onderzoeken kunnen bij elk medisch consult worden herhaald. Als u symptomen ondervindt die met uw hart te maken kunnen hebben, bijv. hartkloppingen, flauwvallen of bijna flauwvallen, moet u dit onmiddellijk aan uw arts melden. Als u diarree heeft of met nieuwe medicatie begint, moet dit ook aan uw arts worden gemeld.

3. Hoe gebruikt u dit middel?

Voordat u dit middel gebruikt, zal uw arts nagaan of u dit geneesmiddel en een middel tegen braken dat u gelijktijdig moet gebruiken, verdraagt.

4. Mogelijke bijwerkingen

Bijwerking met 'zeer vaak' als frequentie: Hallucinaties (dingen zien, horen of voelen die er niet zijn)

Bijwerking met 'niet bekend' als frequentie: Flauwvallen

Bijlage III

Tijdschema voor de tenuitvoerlegging van deze aanbeveling

Tijdschema voor de tenuitvoerlegging van de overeenkomst

| | |
|--|---|
| Vaststelling van de CMD(h) overeenkomst: | Januari 2016, bijeenkomst van de CMD(h) |
| Overdracht van de vertalingen van de bijlagen bij de overeenkomst aan de nationale bevoegde instanties: | 12 maart 2016 |
| Tenuitvoerlegging van de overeenkomst door de lidstaten (indiening van de wijziging door de houder van de vergunning voor het in de handel brengen): | 11 mei 2016 |

Vedlegg I

Vitenskapelige konklusjoner og grunnlag for endring i vilkårene for markedsføringstillatelsen

Vitenskapelige konklusjoner

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

For innehavere av markedsføringstillatelser for apomorfinholdige legemidler indisert til behandling av Parkinsons sykdom

Det europeiske legemiddelkontorets komité for legemiddelovervåking (PRAC, «Pharmacovigilance Risk Assessment Committee») har samtykket i inkludering av bivirkningen hallusinasjon i avsnitt 4.8 i preparatomtalen (SmPC) med en frekvens på svært vanlig, basert på til sammen 133 tilfeller i sammendragstabeller, og 89 tilfeller i EudraVigilance (EV)-databasen med en PRR («proportional reporting ratio») (-) på 11,97 og støttende litteratur.

Det var til sammen 26 tilfeller av synkope i sammendragstabeller. Det er velkjent at dopaminagonister senker blodtrykket, hovedsakelig ved å hemme det sympatiske nervesystemet. På den andre siden kan postural instabilitet, et av de viktigste symptomene på Parkinsons sykdom, i seg selv føre til fall. Det er vanskelig å fastslå årsakssammenhengen med enten Parkinsons sykdom eller apomorfin, men basert på antall tilfeller av synkope ved apomorfinbehandling og faktumet at fall fortsatt er en viktig årsak til morbiditet hos pasienter med Parkinsons sykdom, anbefaler PRAC at «synkope» inkluderes som bivirkning i preparatomtalen med frekvensen «ikke kjent».

I prosedyren ble risikoen for forlenget QT-intervall ved samtidig behandling med domperidon vurdert. Vurderingen omfattet informasjon fra gjeldende preparatomtaler for apomorfin og domperidon; tilbakemelding fra EMA Scientific Advisory Group (SAG) for nevrologi fra hovedrapporten, med blant annet vitenskapelige retningslinjer. Konklusjonen er at fordelene av å bruke domperidon til forebygging og behandling av kvalme og oppkast er større enn risikoene, forutsatt at det utføres en individuell risikovurdering for å vurdere mulig risiko for forlenget QT-intervall før og under oppstartfasen, og deretter ved klinisk behov. Med det for øyet må produktinformasjonen for apomorfin endres. I tillegg til denne endringen vedrørende risiko for forlengelse av QT-intervallet skal dosering av domperidon fjernes fra preparatomtalen for apomorfin i henhold til anbefalingene i preparatomtalens retningslinje.

PRAC har også samtykket at følgende tekst i avsnitt 4.8 i preparatomtalen fjernes ettersom det ikke er i samsvar med dataene i sammendragstabellene eller retningslinjene i preparatomtalen samt at informasjonen allerede er tatt opp i advarselsavsnittet i produktinformasjonen:

«Nevropsykiatriske forstyrrelser er vanlig hos pasienter med Parkinsons sykdom. Apomorfin skal brukes med særlig forsiktighet hos disse pasientene.»

Med tanke på dataene i de vurderte PSUR-ene mente derfor PRAC at endringer i produktinformasjonen til apomorfinholdige legemidler var berettiget.

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 virkestoffet apomorfin er uendret, 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 preparatomtalen (ny tekst er understreket og i fet skrift, slettet tekst er gjennomstreket)

- Avsnitt 4.2

Ordlyden skal endres som følger:

Det er svært viktig at pasienten har fått domperidon, vanligvis 20 mg x 3 daglig, i minst to dager før behandlingsstart. Pasienter som skal behandles med apomorfin må vanligvis begynne med domperidon minst to dager før behandlingsstart. Dosen domperidon skal titreres til den laveste effektive dosen og seponeres så fort som mulig. Før det tas en beslutning om å starte behandling med domperidon og apomorfin skal risikofaktorene for forlengelse av QT-intervallet vurderes nøye hos den enkelte pasienten slik at man er sikker på at fordelene er større enn risikoen (se pkt. 4.4).

- Avsnitt 4.4

En advarsel skal endres som følger:

Ettersom apomorfin kan øke risikoen for forlengelse av QT-intervallet (spesielt ved høye doser) må det utøves forsiktighet ved behandling av pasienter med risiko for torsade de pointes-arytmi.

Når apomorfin skal brukes i kombinasjon med domperidon skal risikofaktorene vurderes nøye hos den enkelte pasienten. Dette skal gjøres før behandlingsstart samt i løpet av behandlingen. Viktige risikofaktorer er blant annet alvorlige underliggende hjertelidelser som for eksempel kongestiv hjertesvikt, alvorlig nedsatt leverfunksjon eller betydelig forstyrrelse i elektrolyttbalansen. Også legemidler som muligens påvirker elektrolyttbalansen, CYP3A4-metabolismen eller QT-intervallet bør vurderes. Det anbefales å kontrollere eventuell effekt på QTc-intervall. Det bør tas et EKG:

- før behandling med domperidon
- i løpet av behandlingens oppstartfase
- deretter ved klinisk behov

Pasienten skal få beskjed om å melde fra om mulige hjertesymptomer, som palpitasjoner, synkope eller nesten-synkope. De skal også melde fra om kliniske endringer som kan føre til hypokalemi, som gastroenteritt eller oppstart av diuretisk behandling.

Risikofaktorene skal vurderes på nytt ved hver legetime.

- Avsnitt 4.8

Følgende bivirkning skal tilføyes i organklasser Psykiatriske lidelser med frekvensen svært vanlig: Hallusinasjoner

Følgende bivirkning skal tilføyes i organklasser Neurologiske sykdommer med frekvensen ikke kjent: Synkope

Følgende tekst skal fjernes fra dette avsnittet:

~~Nevropsykiatriske forstyrrelser er vanlig hos pasienter med Parkinsons sykdom. Apomorfin skal brukes med særlig forsiktighet hos disse pasientene.~~

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

2. Advarsler og forsiktighetsregler

Før du bruker <apomorfin> skal legen ta et EKG (elektrokardiogram) og vil be deg å oppgi hvilke andre legemidler du bruker. Det tas et nytt EKG i løpet av de første dagene av behandlingen og ved behov når legen synes det er nødvendig. Legen vil også spørre deg om eventuelle andre sykdommer du måtte ha, spesielt om hjertelidelser. Noen av disse spørsmålene og undersøkelsene kan gjentas ved hver legetime. Dersom du får symptomer som muligens har med hjertet å gjøre, for eksempel hjertebank, besvimelse eller nesten-besvimelse, skal du si fra med en gang til legen din. Du skal også si fra til legen hvis du får diaré eller starter opp med nye legemidler.

3. Hvordan du bruker <apomorfin>

Før du bruker <apomorfin> vil legen din kontrollere om du tåler legemidlet og det kvalmestillende midlet som du skal bruke samtidig.

4. Mulige bivirkninger

Bivirkning med svært vanlig frekvens: Hallusinasjoner (se, høre eller føle ting som ikke finnes)

Bivirkning med ukjent frekvens: Besvimelse

Vedlegg III

Tidsplan for gjennomføring av dette vedtaket

Tidsplan for gjennomføring av vedtaket

| | |
|---|-----------------------|
| Godkjenning av CMDh-vedtak: | januar 2016 CMDh-møte |
| Oversettelsene av vedleggene til vedtaket oversendes til nasjonale myndigheter: | 12. mars 2016 |
| Medlemsstatene implementerer vedtaket (MT-innehaver sender inn endringsøknad): | 11. mai 2016 |

Aneks I

Wnioski naukowe i podstawy zmiany warunków pozwoleń na dopuszczenie do obrotu

Wnioski naukowe

Biorąc pod uwagę raport oceniający PRAC dotyczący raportów PSUR dla apomorfiny, wnioski naukowe są następujące:

Do podmiotów odpowiedzialnych posiadających pozwolenie na dopuszczenie do obrotu produktów zawierających apomorfine ze wskazaniem do stosowania w leczeniu choroby Parkinsona

Komitet ds. Oceny Ryzyka w Ramach Nadzoru nad Bezpieczeństwem Farmakoterapii (PRAC) wyraził zgodę, aby w punkcie 4.8 Charakterystyki Produktu Leczniczego (ChPL) dodać omamy, jako działanie niepożądane o częstotliwości występowania „bardzo często”, na podstawie łącznej liczby 133 przypadków zarejestrowanych w zestawieniu zbiorczym i 89 przypadków zarejestrowanych w bazie EudraVigilance (EV) o współczynniku raportowania (PRR)(-) wynoszącym 11,97 oraz na podstawie piśmiennictwa fachowego o tej tematyce.

W zestawieniu zbiorczym odnotowano łącznie 26 przypadków omdleń. Wiadomo powszechnie, że agoniści dopaminy obniżają ciśnienie krwi, głównie poprzez hamowanie działania części współczulnej układu nerwowego. Z drugiej strony, niestabilność postawy, jeden z głównych objawów choroby Parkinsona, może również powodować upadki. Trudno określić czy występuje związek przyczynowy z chorobą Parkinsona, czy z apomorfina, jednak biorąc pod uwagę liczbę przypadków omdleń podczas stosowania apomorfiny oraz to, że upadki stanowią istotny czynnik chorobowości pacjentów z chorobą Parkinsona, PRAC zaleca zamieszczenie w ChPL „omdlenia”, jako działania niepożądanego o częstotliwości występowania „częstość nieznana”.

W czasie procedury zweryfikowano ryzyko wydłużenia odstępu QT podczas jednoczesnego leczenia apomorfina i domperidonem. W czasie przeglądu danych brano pod uwagę informacje zawarte w aktualnych Charakterystykach Produktów Leczniczych zawierających apomorfina i domperidon; opinie naukowej grupy doradczej ds. neurologii (ang. *Scientific Advisory Group, SAG*) Europejskiej Agencji Leków wraz z wytycznymi naukowymi przedstawiono w raporcie głównym. Wnioskuje się, że korzyści wynikające ze stosowania domperidonu w celu zapobiegania nudnościom i wymiotom oraz ich leczenia, przewyższają ryzyko, pod warunkiem przeprowadzenia indywidualnej oceny ryzyka, w celu oceny możliwego ryzyka wydłużenia odstępu QT przed leczeniem, w początkowej fazie leczenia i w późniejszym czasie, o ile jest to uzasadnione klinicznie. Stosownie do powyższego, druki informacyjne apomorfiny należy odpowiednio zmienić. Oprócz zmiany zapisu dotyczącego ryzyka wydłużania odstępu QT, z ChPL apomorfiny należy usunąć zapis dotyczący dawkowania domperidonu, zgodnie z zaleceniami dotyczącymi przygotowywania ChPL.

PRAC zgodził się również na usunięcie poniższego zapisu z punktu 4.8 ChPL, gdyż nie jest on zgodny z danymi zawartymi w zestawieniach zbiorczych ani z zaleceniami dotyczącymi przygotowywania ChPL, a informacje te są już zawarte w drukach informacyjnych w punkcie dotyczącym ostrzeżeń:

„U pacjentów z chorobą Parkinsona zaburzenia neuropsychiczne występują często. U tych pacjentów apomorfina należy stosować z zachowaniem szczególnej ostrożności.”

W związku z powyższym, w świetle dostępnych danych przedstawionych w zweryfikowanych raportach PSUR, PRAC uznaje, że konieczne jest wprowadzenie zmian w drukach informacyjnych dotyczących produktów leczniczych zawierających apomorfina.

CMDh zgodziła się z wnioskami naukowymi PRAC.

Podstawy zmiany warunków pozwolenia (pozwoleń) na dopuszczenie do obrotu

Na podstawie wniosków naukowych dotyczących apomorfiny CMDh jest zdania, że stosunek korzyści do ryzyka stosowania produktów leczniczych zawierających substancję czynną apomorfinę nie ulega zmianie pod warunkiem wprowadzenia proponowanych zmian do druków informacyjnych.

CMDh przyjęła stanowisko, że pozwolenie na dopuszczenie do obrotu dla produktów objętych oceną niniejszego raportu PSUR powinno zostać zmienione. Zależnie od tego, czy dodatkowe produkty lecznicze zawierające apomorfinę są obecnie dopuszczone do obrotu w UE, czy są przedmiotem przyszłych procedur wydania pozwoleń na dopuszczenie do obrotu w UE, CMDh zaleca ich odpowiednią zmianę.

Aneks II

Zmiany w drukach informacyjnych produktów leczniczych dopuszczonych do obrotu w drodze procedur narodowych

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

- Punkt 4.2

Zapis należy poprawić w następujący sposób:

Niezbędne jest wcześniejsze rozpoczęcie stosowania domperidonu, zazwyczaj w dawce 20 mg trzy razy na dobę, na przynajmniej dwa dni przed rozpoczęciem leczenia. **Pacjenci leczeni apomorfina muszą zazwyczaj rozpocząć przyjmowanie domperidonu co najmniej dwa dni przed rozpoczęciem tego leczenia. Dawkę domperidonu należy zmniejszać stopniowo do najmniejszej skutecznej dawki i jak najszybciej zaprzestać stosowania. Przed podjęciem decyzji o rozpoczęciu leczenia domperidonem i apomorfina należy uważnie ocenić czynniki ryzyka wydłużenia odcinka QT indywidualnie dla każdego pacjenta, aby upewnić się, że korzyści z leczenia przeważają ryzyko (patrz punkt 4.4).**

- Punkt 4.4

Ostrzeżenie należy poprawić w następujący sposób:

Ponieważ apomorfina, szczególnie w dużych dawkach, może zwiększać ryzyko wydłużenia odstępu QT, należy zachować ostrożność podczas leczenia pacjentów narażonych na wystąpienie zaburzeń rytmu serca typu *torsade de pointes*.

Podczas jednoczesnego stosowania apomorfiny i domperidonu należy uważnie oceniać czynniki ryzyka indywidualnie dla każdego pacjenta. Ocena należy przeprowadzić przed leczeniem oraz w trakcie leczenia. Istotne czynniki ryzyka obejmują ciężkie, współistniejące choroby serca, takie jak zastoinowa niewydolność serca, ciężkie zaburzenia czynności wątroby lub istotne zaburzenia elektrolitowe. Należy również wziąć pod uwagę wpływ leków, które mogą zaburzać równowagę elektrolitową, metabolizm z udziałem CYP3A4 lub odstęp QT. Zaleca się obserwować wpływ na odstęp QTc. Badanie EKG należy przeprowadzić:

- **przed rozpoczęciem leczenia domperidonem**
- **w fazie leczenia początkowego**
- **w późniejszym terminie, jeśli jest to klinicznie uzasadnione.**

Pacjenta należy pouczyć, aby zgłaszał objawy mogące wystąpić ze strony serca, w tym kołatanie serca, omdlenia lub stany przedomdleniowe. Pacjent powinien również zgłaszać zmiany kliniczne, które mogą prowadzić do hipokaliemii, takie jak stany zapalne żołądka i jelit lub rozpoczęcie leczenia diuretykami.

Czynniki ryzyka należy ponownie oceniać podczas każdej wizyty lekarskiej.

- Punkt 4.8

Następujące działanie niepożądane o częstości występowania „bardzo często” należy dodać do punktu „zaburzenia psychiczne” w klasyfikacji układów i narządów: **omamy**

Następujące działanie niepożądane o częstości występowania „częstość nieznaną” należy dodać do punktu „zaburzenia układu nerwowego” w klasyfikacji układów i narządów: **omdlenie**

Z punktu tego należy usunąć następujący zapis:

U pacjentów z chorobą Parkinsona zaburzenia neuropsychiatryczne występują często. W tej grupie pacjentów apomorfina należy stosować z zachowaniem szczególnej ostrożności.

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

2. Ostrzeżenia i środki ostrożności

Przed rozpoczęciem stosowania <apomorfiny> lekarz przeprowadzi badanie EKG (elektrokardiogram) oraz zapyta o inne leki, które pacjent przyjmuje. Badanie EKG zostanie powtórzone w ciągu pierwszych kilku dni leczenia oraz w dowolnym czasie, gdy lekarz uzna to za konieczne. Lekarz zapyta, czy pacjent choruje na inne choroby, szczególnie choroby serca. Niektóre pytania i badania mogą być powtarzane podczas każdej wizyty lekarskiej. Jeśli u pacjenta występują objawy, które mogą być związane z sercem, np. kołatanie serca, omdlenia lub stany przedomdleniowe, należy natychmiast powiedzieć o nich lekarzowi. Należy również powiedzieć lekarzowi, jeśli pacjent ma biegunkę lub rozpoczyna stosowanie nowego leku.

3. Jak przyjmować <apomorfina>

Przed rozpoczęciem stosowania <apomorfiny> lekarz upewni się, że pacjent toleruje ten lek oraz lek przeciwwymiotny, który pacjent będzie musiał przyjmować jednocześnie.

4. Możliwe działania niepożądane

Działania niepożądane występujące bardzo często: **omamy (widzenie, słyszenie lub odczuwanie rzeczy, które nie istnieją)**

Działania niepożądane o nieznanym częstości występowania: **omdlenia**

Aneks III

Terminarz wdrażania niniejszego stanowiska

Terminarz wdrażania postanowienia

| | |
|---|-------------------------------------|
| Przyjęcie postanowienia przez CMDh: | posiedzenie CMDh w styczniu 2016 r. |
| Przekazanie tłumaczeń aneksów do postanowienia właściwym organom narodowym: | 12 marca 2016 r. |
| Wprowadzenie postanowienia w życie przez państwa członkowskie (przedłożenie zmiany przez podmiot odpowiedzialny): | 11 maja 2016 r. |

Anexo I

**Conclusões científicas e fundamentos para a alteração dos termos das
Autorizações 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:

Para os Titulares de Autorizações de Introdução no Mercado de medicamentos contendo apomorfina com indicação para a doença de Parkinson

O Comité de Avaliação do Risco em Farmacovigilância (PRAC) concordou com a inclusão da reação adversa medicamentosa (RAM) “alucinações” na secção 4.8 do Resumo das Características do Medicamento (RCM), com base em 133 casos cumulativos nas tabelas sumárias e em 89 casos da base de dados da EudraVigilance (EV), com uma taxa de notificação proporcional (PRR) (-) de 11,97 e literatura de apoio, com uma frequência de “muito frequente”.

Houve 26 casos cumulativos de síncope em tabelas sumárias. É bem conhecido que os agonistas da dopamina baixam a tensão arterial, principalmente ao inibir o sistema nervoso simpático. Por outro lado, a instabilidade postural, um dos principais sintomas da doença de Parkinson (DP), também pode dar origem a quedas. É difícil determinar se a causalidade se deve à doença de Parkinson ou à apomorfina, contudo, tendo em consideração o número de casos de síncope com a apomorfina e o facto de as quedas continuarem a ser uma causa de morbidade nos doentes com DP, o PRAC recomenda a inclusão de “síncope” como uma RAM no RCM com a frequência “desconhecida”.

O risco de prolongamento do intervalo QT com o tratamento concomitante com domperidona foi revisto durante o processo. A revisão incluiu informações dadas nos atuais RCM da apomorfina e domperidona; o parecer do Grupo de Aconselhamento Científico da EMA (SAG) sobre Neurologia é apresentado no relatório principal, incluindo diretivas científicas. A conclusão é que os benefícios da utilização da domperidona para prevenir e tratar as náuseas e os vómitos excedem os riscos, desde que seja feita uma avaliação individual para ponderar o potencial risco de prolongamento do intervalo QT antes e durante a fase inicial do tratamento, e, mais tarde, se for clinicamente necessário. Por conseguinte, a informação do medicamento de apomorfina tem de ser alterada. Além desta alteração sobre o risco de prolongamento do intervalo QT, a posologia da domperidona deve ser retirada do RCM da apomorfina, de acordo com as recomendações das normas do RCM.

O PRAC também concorda que o seguinte texto na secção 4.8 do RCM deve ser eliminado, uma vez que não está de acordo com os dados nas tabelas sumárias ou as normas do RCM, e a informação já está presente na secção de advertências da informação do medicamento:

“Os distúrbios neuropsiquiátricos são frequentes em doentes com Parkinson. A apomorfina deve ser utilizada com especial precaução nestes doentes.”

Por conseguinte, face aos dados apresentados nos RPS revistos, o PRAC considerou que as alterações à informação do medicamento dos medicamentos contendo apomorfina foram justificadas.

O CMDh concorda com as conclusões científicas do PRAC.

Fundamentos para a 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) contendo a(s) substância(s) ativa(s) apomorfina é inalterado na condição de serem introduzidas as alterações propostas na informação do medicamento.

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 outros medicamentos contendo apomorfina estão atualmente autorizados na UE ou serão objeto de procedimentos de autorização no

futuro, 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 Resumo das Características do Medicamento (o novo texto está sublinhado e a negrito, o texto a ser eliminado está ~~rasurado~~)

- Secção 4.2

O texto deve ser revisto da seguinte forma:

~~É essencial que o doente já esteja a tomar domperidona, normalmente 20 mg três vezes ao dia, no mínimo, dois dias antes do início da terapêutica.~~ **Os doentes tratado com apomorfina necessitarão normalmente de iniciar a toma de domperidona, no mínimo, dois dias antes do início da terapêutica. A dose de domperidona deve ser titulada até à dose eficaz mais baixa e descontinuada o mais cedo possível. Antes da decisão de iniciar a domperidona e o tratamento com apomorfina, os fatores de risco para prolongamento do intervalo QT em cada doente devem ser avaliados cuidadosamente para assegurar que o benefício supera o risco (ver secção 4.4).**

- Secção 4.4

Uma advertência deve ser revista da seguinte forma:

Como a apomorfina, em particular em doses elevadas, pode aumentar o risco de prolongamento do intervalo QT, deve ter-se precaução com o tratamento de doentes com risco de arritmia *torsade de pointes*.

Quando utilizada em associação com a domperidona, os fatores de risco de cada doente devem ser avaliados cuidadosamente. Esta avaliação deve ser feita antes do início e durante o tratamento. Fatores de risco importantes incluem problemas cardíacos graves subjacentes, tais como insuficiência cardíaca congestiva, compromisso hepático grave ou perturbação eletrolítica significativa. Além disso, deve ser avaliada a medicação passível de afetar o equilíbrio eletrolítico, o metabolismo do CYP3A4 ou o intervalo QT. Recomenda-se a monitorização de um efeito sobre o prolongamento do intervalo QTc. Deve ser realizado um ECG:

- **antes do tratamento com domperidona**
- **durante a fase inicial do tratamento**
- **posteriormente, como clinicamente indicado.**

O doente deve ser instruído a notificar possíveis sintomas cardíacos, incluindo palpitações, síncope ou ameaça de síncope. Também deve notificar alterações clínicas que possa levar a hipocalemia, como gastroenterite, ou o início de uma terapêutica diurética.

Em cada consulta médica, os fatores de risco devem ser reavaliados.

- Secção 4.8

A seguinte reação adversa deve ser adicionada à secção “perturbações do foro psiquiátrico” das Classes de Sistemas de Órgãos, com a frequência “muito frequente”: **Alucinações**

A seguinte reação adversa deve ser adicionada à secção “doenças do sistema nervoso” das Classes de Sistemas de Órgãos, com a frequência “desconhecida”: **Síncope**

O seguinte texto deve ser eliminado desta secção:

~~Os distúrbios neuropsiquiátricos são frequentes em doentes com Parkinson. A apomorfina deve ser utilizada com especial precaução nestes doentes.”~~

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

2. Advertências e precauções

Antes de utilizar <apomorfina>, o seu médico solicitará um ECG (eletrocardiograma) e a lista de toda a medicação que toma. O ECG será repetido nos primeiros dias do seu tratamento e em qualquer altura, se o seu médico considerar necessário. Ele ou ela também lhe fará perguntas sobre outras doenças que possa ter, em particular relacionadas com o coração. Algumas destas perguntas e exames podem ser repetidos em cada consulta médica. Se tiver sintomas que possam vir do coração, como palpitações, desmaio ou ameaça de desmaio, deve informar imediatamente o seu médico. Se também tiver diarreia ou iniciar um novo medicamento, deve comunicá-lo ao seu médico.

3. Como tomar <apomorfina>

Antes de utilizar <apomorfina>, o seu médico certificar-se-á de que tolera o medicamento e um medicamento antiemético que precisa de utilizar em simultâneo.

4. Efeitos secundários possíveis

Efeito secundário muito frequente: **Alucinações (ver, ouvir ou sentir coisas que não existem)**

Efeito secundário de frequência desconhecida: **Desmaio**

Anexo III

Calendário para a implementação da presente posição

Calendário para a implementação do acordo

| | |
|--|---------------------------------|
| Adoção do acordo do CMDh: | Reunião do CMDh em janeiro/2016 |
| Transmissão às Autoridades Nacionais Competentes das traduções dos anexos do acordo: | 12 de março de 2016 |
| Implementação do acordo pelos Estados-Membros (apresentação da alteração de tipo IA _{IN} pelo titular da Autorização de Introdução no Mercado): | 11 de maio de 2016 |

Anexa I

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

Concluzii științifice

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

Pentru deținătorii autorizațiilor de punere pe piață pentru produsele care conțin apomorfina, cu indicația boala Parkinson

Comitetul pentru evaluarea riscurilor în materie de farmacovigilență (PRAC) a fost de acord cu includerea reacției adverse la medicament (RAM) „halucinații” la punctul 4.8 din Rezumatul caracteristicilor produsului (RCP), pe baza a 133 de cazuri cumulative în rezumatele tabelare și a 89 de cazuri din baza de date EudraVigilance (EV), a nivelului proporțional de raportare (PRR)(-) de 11,97 și a literaturii științifice, cu frecvența „foarte frecvente”.

În rezumatele tabelare au fost raportate cumulativ 26 de cazuri de sincopă. Este un fapt bine cunoscut că agoniștii dopaminei scad tensiunea arterială, în primul rând prin inhibarea sistemului nervos simpatic. Pe de altă parte, instabilitatea posturală în sine, unul dintre simptomele esențiale ale bolii Parkinson (BP), ar putea determina căderile. Cauzalitatea în ce privește boala Parkinson sau apomorfina este dificil de stabilit; cu toate acestea, ținând cont de numărul de cazuri de sincopă asociată cu apomorfina și de faptul că o cauză semnificativă a morbidității la pacienții cu BP o constituie în continuare căderile, PRAC recomandă includerea „sincopelor” ca RAM în RCP, cu „frecvență necunoscută”.

Riscul de prelungire a intervalului QT în cazul tratamentului concomitent cu domperidonă a fost analizat în cadrul procedurii. Analiza a inclus informațiile furnizate în RCP curente pentru apomorfina și domperidonă; opinia Grupului științific consultativ (GSC) al EMA specializat în neurologie este prezentată în raportul principal, incluzând ghidurile științifice. Concluzia este că beneficiile utilizării domperidonei pentru a preveni și a trata greața și vărsăturile depășesc riscurile, cu condiția ca o evaluare individuală a riscului, care să evalueze riscul de prelungire a intervalului QT, să se efectueze înainte de faza de inițiere, în timpul fazei de inițiere și ulterior în funcție de necesitățile clinice. Informațiile referitoare la produs pentru apomorfina vor fi modificate în acest sens. În plus față de această modificare privind riscul de prelungire a intervalului QT, dozarea domperidonei va fi eliminată din RCP în conformitate cu recomandările din ghidul RCP.

De asemenea, PRAC a fost de acord cu eliminarea următorului text de la pct. 4.8 din RCP, deoarece nu corespunde cu datele din rezumatele tabelare și nici cu ghidul RCP, iar informațiile figurează deja la punctul „Atenționări și precauții” din informațiile despre produs:

„Tulburările neuropsihice sunt frecvente la pacienții cu parkinsonism. Apomorfina trebuie utilizată cu precauție la acești pacienți.”

Prin urmare, ținând cont de datele prezentate în RPAS analizate, PRAC a considerat că modificările informațiilor despre produs pentru medicamentele care conțin apomorfina sunt justificate.

CMDh este de acord cu concluziile științifice formulate de PRAC.

Motive care recomandă 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 substanța/substanțele activă/active apomorfina rămâne neschimbat, sub rezerva modificărilor propuse pentru informațiile referitoare la produs.

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 produs pentru medicamentul/medicamentele
autorizat/autorizate la nivel național**

Modificări care trebuie incluse la punctele relevante din Rezumatul caracteristicilor produsului (textul nou a fost **subliniat și îngrosat**, iar textul șters a fost tăiat)

- Pct. 4.2

Formularea trebuie revizuită astfel:

Este esențial ca pacientul să urmeze un tratament stabil cu domperidonă, de obicei în doză de 20 mg x 3 pe zi, timp de cel puțin două zile înainte de inițierea terapiei. **De regulă, va trebui ca pacienții tratați cu apomorfina să înceapă să ia domperidonă cu cel puțin două zile înainte de inițierea terapiei. Doza de domperidonă trebuie să fie titrată la doza minimă eficientă și întreruptă cât mai curând posibil. Înainte de a se decide inițierea tratamentului cu domperidonă și apomorfina, trebuie evaluați cu atenție factorii de risc pentru prelungirea intervalului QT la fiecare pacient, pentru a asigura faptul că beneficiile depășesc riscurile (vezi pct. 4.4).**

- Pct. 4.4

O avertizare trebuie revizuită astfel:

Deoarece apomorfina, în special la doze mari, poate crește riscul de prelungire a intervalului QT, este necesară precauția în tratamentul pacienților cu risc de aritmie cu torsada vârfurilor.

Atunci când se utilizează în asociere cu domperidona, trebuie să fie evaluați cu atenție factorii de risc ai fiecărui pacient. Evaluarea trebuie să se facă înainte de inițierea tratamentului, precum și în timpul tratamentului. Factorii de risc importanți includ afecțiuni cardiace subiacente grave, de exemplu insuficiență cardiacă congestivă, insuficiență hepatică gravă sau dezechilibre electrolitice semnificative. Trebuie evaluate, de asemenea, medicațiile care pot afecta echilibrul electrolitic, metabolismul CYP3A4 sau intervalul QT. Se recomandă monitorizarea pentru decelarea eventualelor efecte asupra intervalului QTc. Trebuie să se efectueze o electrocardiogramă:

- **înainte de tratamentul cu domperidonă**
- **în faza de inițiere a tratamentului**
- **ulterior, în funcție de necesitățile clinice**

Pacientului trebuie să i se spună să raporteze posibilele simptome cardiace, inclusiv palpitații, sincopă sau cvasi-sincopă. De asemenea, pacienții trebuie să raporteze modificările clinice care ar putea conduce la hipokaliemie, de exemplu gastroenterita sau inițierea terapiei cu diuretice.

La fiecare vizită medicală trebuie să fie reevaluați factorii de risc.

- Pct. 4.8

Următoarea reacție adversă trebuie adăugată la rubrica „Tulburări psihice” din clasificarea pe aparate, sisteme și organe, cu frecvența „foarte frecventă”: **Halucinații**

Următoarea reacție adversă trebuie adăugată la rubrica „Tulburări ale sistemului nervos” din clasificarea pe aparate, sisteme și organe, cu „frecvență necunoscută”: **Sincopă**

Următoarea formulare trebuie eliminată de la acest punct:

Tulburările neuropsihice sunt frecvente la pacienții cu parkinsonism. Apomorfina trebuie utilizată cu precauție la acești pacienți.

Modificări care trebuie incluse la punctele relevante din prospect (textul nou a fost **subliniat și îngrosat**, iar textul șters a fost tăiat) >

2. Atenționări și precauții

Înainte să utilizați <apomorfina>, medicul dumneavoastră va efectua un ECG (o electrocardiogramă) și vă va cere o listă cu toate celelalte medicamente pe care le luați. Electrocardiograma va fi repetată în primele zile de tratament și în oricare alt moment dacă medicul dumneavoastră consideră că este necesar. De asemenea, medicul dumneavoastră vă va întreba despre alte boli pe care le aveți, în special cele care afectează inima. Este posibil ca unele întrebări și investigații să se repete la fiecare vizită medicală. Dacă prezentați simptome care pot apărea din cauza inimii, de exemplu palpitații, leșin sau senzația de leșin, trebuie să le raportați imediat medicului dumneavoastră. De asemenea, dacă aveți diaree sau începeți un tratament cu un nou medicament, trebuie să îl informați pe medicul dumneavoastră.

3. Cum să luați <apomorfina>

Înainte să utilizați <apomorfina>, medicul dumneavoastră se va asigura că tolerați medicamentul și un medicament antiemetic pe care va trebui să îl utilizați în același timp.

4. Reacții adverse posibile

Reacție adversă foarte frecventă: **Halucinații (vederea, auzirea sau simțirea unor lucruri care nu există)**

Reacție adversă cu frecvență necunoscută: **Leșin**

Anexa III

Calendarul pentru punerea în aplicare a acestei poziții

Calendarul pentru punerea în aplicare a acordului

| | |
|---|------------------------------|
| Adoptarea acordului CMDh: | ianuarie 2016 reuniunea CMDh |
| Transmiterea traducerilor anexelor la acord către autoritățile naționale competente: | 12 martie 2016 |
| Punerea în aplicare a acordului de către statele membre (depunerea variației de tip IA _{IN} de către deținătorul autorizației de punere pe piață): | 11 mai 2016 |

Príloha I

Vedecké závery a dôvody zmeny podmienok rozhodnutia o registrácii

Vedecké závery

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

Pre držiteľov rozhodnutia o registrácii liekov obsahujúcich apomorfín s indikáciou Parkinsonovej choroby

Výbor pre hodnotenie rizík liekov (PRAC) súhlasil so zahrnutím nežiaducej reakcie lieku (adverse drug reaction, ADR) halucinácia do časti 4.8 Súhrnu charakteristických vlastností lieku (SPC) s výskytom "veľmi časté" na základe 133 kumulatívnych prípadov v súhrnných porovnaníach v tabuľkách a 89 prípadov v databáze EudraVigilance (EV), s proporcionálnym pomerom hlásenia (PRR)(-) 11,97 a podpornej literatúry.

V súhrnných porovnaníach v tabuľkách bolo 26 kumulatívnych prípadov synkopy. Je dobre známe, že agonisty dopamínu znižujú krvný tlak, predovšetkým inhibíciou sympatického nervového systému. Na druhej strane, posturálna instabilita, jeden z kľúčových príznakov Parkinsonovej choroby (Parkinson Disease, PD), môže sama osebe viesť k pádom. Je ťažké určiť, či je príčinou Parkinsonova choroba alebo apomorfín, avšak vzhľadom na počet prípadov synkopy u liečby apomorfínom a skutočnosť, že pády zostávajú významnou príčinou morbidít u pacientov s PD, PRAC odporúča zahrnúť nežiaducu reakciu synkopa do SPC, s výskytom "neznáme".

Počas postupu bolo posúdené riziko predĺženia intervalu QT pri súbežnej liečbe domperidónom. Posudzovanie zahrnovalo informácie poskytnuté v aktuálnom SPC pre apomorfín a domperidón; poznámky Vedeckej poradnej skupiny (Scientific Advisory Group, SAG) pre neurológiu pri EMA, ktoré boli prezentované v hlavnej správe, vrátane vedeckých usmernení. Záverom je, že prínosy používania domperidónu na prevenciu a liečbu nauzey a vracania prevyšujú riziká, za predpokladu, že sa potenciálne riziko predĺženia intervalu QT posúdi individuálne pred začiatočnou fázou a počas nej, a ak je to klinicky opodstatnené, i po nej. Za týmto účelom sa majú zmeniť informácie o lieku pre apomorfín. Okrem tejto zmeny týkajúcej sa rizika predĺženia intervalu QT, sa má z SPC pre apomorfín vymazať dávkovanie domperidónu, v súlade s odporúčaniami usmernenia o SPC.

PRAC tiež súhlasil s tým, že nasledovný text v časti 4.8 SPC sa má vymazať, keďže nie je v súlade s údajmi v súhrnných porovnaníach v tabuľkách alebo s usmernením o SPC, a informácia je už uvedená v časti o upozorneniach v informáciách o lieku:

"Neuropsychické poruchy sú časté u pacientov s parkinsonizmom. Apomorfín sa má u týchto pacientov používať so zvláštnou opatrnosťou."

Preto, vzhľadom na údaje uvedené v posudzovaných správach PSUR, PRAC usúdil, že zmeny v informáciách o lieku v prípade liekov obsahujúcich apomorfín sú oprávnené.

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

Dôvody zmeny podmienok rozhodnutia o registrácii

Na základe vedeckých záverov pre apomorfín je CMDh toho názoru, že pomer prínosu a rizika lieku obsahujúceho liečivo apomorfín je nezmenený za predpokladu, že budú prijaté navrhované zmeny v informáciách o lieku.

CMDh dospela k stanovisku, že rozhodnutie o registrácii liekov, ktorých sa týka jednotné hodnotenie PSUR, má byť zmenené. CMDh odporúča takúto zmenu rozhodnutí o registrácii aj pre ďalšie lieky obsahujúce apomorfín, 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

Do príslušných častí súhrnu charakteristických vlastností lieku majú byť zahrnuté uvedené zmeny (nový text podčiarknutý a zvýraznený, odstránený text ~~prečiarknutý~~)

- Časť 4.2

Text sa má upraviť nasledovne:

Je nevyhnutné, aby bola u pacienta ustanovená liečba domperidónom, obvyčajne 20 mg x 3 denne, aspoň dva dni pred začiatkom liečby. **Pacienti liečení apomorfínom budú obvyčajne potrebovať začať s užívaním domperidónu aspoň dva dni pred začiatkom liečby. Dávka domperidónu sa má titrovať na najnižšiu účinnú dávku a liečba sa má ukončiť akonáhle to bude možné. Pred rozhodnutím začať liečbu domperidónom a apomorfínom treba pozorne zvážiť rizikové faktory predĺženia intervalu QT u každého pacienta individuálne, aby sa zabezpečilo, že prínos prevyšuje riziko (pozri časť 4.4).**

- Časť 4.4

Upozornenie sa má upraviť nasledovne:

Keďže apomorfín, najmä vo vysokých dávkach, môže zvýšiť riziko predĺženia intervalu QT, s liečbou pacientov, u ktorých je riziko arytmie typu torsade de pointes, treba postupovať opatrne.

Keď sa používa v kombinácii s domperidónom, treba pozorne zvážiť rizikové faktory u každého pacienta individuálne. Toto sa má vykonať pred začatím liečby a počas jej trvania. Dôležité rizikové faktory zahŕňujú závažné základné srdcové ochorenia ako sú kongestívne srdcové zlyhávanie, ťažká porucha funkcie pečene alebo významná porucha rovnováhy elektrolytov. Tiež treba posúdiť vplyv liekov s možným vplyvom na rovnováhu elektrolytov, metabolizmus CYP3A4 alebo interval QT. Odporúča sa monitorovanie za účelom zistenia účinku na interval QTc. EKG vyšetrenie sa má vykonať:

- **pred liečbou domperidónom**
- **počas začiatkovej fázy liečby**
- **potom podľa klinickej indikácie**

Pacientov treba poučiť, aby hlásili možné srdcové príznaky vrátane palpitácií, synkopy alebo stavov blízkyh synkope. Tiež majú hlásiť klinické zmeny, ktoré by mohli viesť k hypokaliémii, ako sú gastroenteritída alebo začiatok liečby diuretikami.

Pri každej návšteve lekára treba prehodnotiť rizikové faktory.

- Časť 4.8

Nasledujúca nežiaduca reakcia sa má pridať do triedy orgánových systémov Psychické poruchy, s výskytom „veľmi časté“: **Halucinácie**

Nasledujúca nežiaduca reakcia sa má pridať do triedy orgánových systémov Poruchy nervového systému, s výskytom „neznáme“: **Synkopa**

Nasledujúci text sa má odstrániť z tejto časti:

Neuropsychické poruchy sú časté u pacientov s parkinsonizmom. Apomorfín sa má u týchto pacientov používať so zvláštnou opatrnosťou.

Do príslušných častí písomnej informácie pre používateľa majú byť zahrnuté uvedené zmeny
(nový text **podčiarknutý a zvýraznený**, odstránený text ~~prečiarknutý~~) >

2. Upozornenia a opatrenia

Predtým, ako použijete <apomorfín>, váš lekár zadováži EKG (elektrokardiogram) a vypýta si zoznam všetkých iných liekov, ktoré užívate. Toto EKG vyšetrenie sa bude opakovať v prvých dňoch liečby a kedykoľvek potom, ak to váš lekár bude považovať za potrebné. váš lekár sa vás tiež opýta na iné choroby, ktoré môžete mať, najmä na tie, ktoré sa týkajú srdca. Niektoré otázky a vyšetrenia sa môžu opakovať pri každej návšteve lekára. Ak sa u vás vyskytnú príznaky, ktoré môžu súvisieť so srdcom, napr. búšenie srdca, omdlievanie alebo stavy blízke omdlietiu, okamžite o tom informujte svojho lekára. Tiež treba informovať svojho lekára, ak sa u vás vyskytne hnačka alebo ak začnete užívať nový liek.

3. Ako užívať <apomorfín>

Predtým, ako užíjete <apomorfín>, váš lekár sa uistí, že znášate tento liek a liek proti vracaniu, ktoré potrebujete používať súbežne.

4. Možné vedľajšie účinky

Vedľajší účinok s veľmi častým výskytom: **Halucinácie (videnie, pocity alebo cítenie neexistujúcich vecí)**

Vedľajší účinok s neznámym výskytom: **Omdlievanie**

Príloha III

Časový harmonogram na vykonanie tohto stanoviska

Časový harmonogram na vykonanie dohody

| | |
|---|----------------------------------|
| Prijatie dohody CMDh: | Zasadnutie CMDh január 2016 |
| Zaslanie prekladov príloh k dohode príslušným vnútroštátnym orgánom: | 12. marca 2016 |
| Vykonanie dohody členskými štátmi (predloženie žiadosti o zmenu držiteľom rozhodnutia o registrácii): | 11. mája 2016 |

Priloga I

Znanstveni zaključki in podlaga za spremembo pogojev dovoljenj za promet z zdravilom

Znanstveni zaključki

Upoštevaajoč 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:

Za imetnike dovoljenj za promet z zdravili, ki vsebujejo apomorfin in imajo indikacijo Parkinsonove bolezni

Odbor za oceno tveganja na področju farmakovigilance (PRAC) se je dogovoril o vključitvi neželenega učinka zdravila »halucinacije« v poglavje 4.8 povzetka glavnih značilnosti zdravila (SmPC) s frekvenco »zelo pogosti« na podlagi 133 skupnih primerov v tabelaričnem prikazu povzetka in 89 primerov v podatkovni zbirki EudraVigilance (EV) s proporcionalnim razmerjem poročanja (PRR)(-) 11,97 in v podporni literaturi.

V tabelaričnem prikazu povzetka je bilo 26 skupnih primerov sinkope. Znano je, da dopaminski agonisti znižujejo krvni tlak, predvsem z zaviranjem simpatičnega živčnega sistema. Po drugi strani bi lahko težave z ravnotežjem, ki so eden ključnih simptomov Parkinsonove bolezni (PD), same po sebi pripeljale tudi do padcev. Vzročno povezanost s Parkinsonovo boleznijo ali apomorfinom je težko ugotoviti, vendar ob upoštevanju števila primerov sinkope pri apomorfinu in dejstva, da so padci še vedno pomemben vzrok obolevnosti pri bolnikih s Parkinsonovo boleznijo, odbor PRAC priporoča vključitev »sinkope« kot neželenega učinka zdravila v povzetek glavnih značilnosti zdravila s pogostnostjo »neznano«.

Med postopkom je bilo pregledano tudi tveganje za podaljšanje intervala QT pri sočasnem zdravljenju z domperidonom. Pregled je vključeval informacije, navedene v trenutnih povzetkih glavnih značilnosti apomorfin in domperidona; povratne informacije, vključno z znanstvenimi smernicami, znanstveno svetovalne skupine EMA za nevrologijo so predstavljene v glavnem poročilu. Zaključek je, da koristi uporabe domperidona za preprečevanje in zdravljenje navzee ter bruhanja presegajo tveganja, če se pri posamezniku ocenijo možna tveganja podaljšanja intervala QT pred uvedbo zdravljenja in med njo ter pozneje, če je klinično potrebno. V ta namen je treba spremeniti informacije o zdravilu apomorfin. Poleg te spremembe zaradi tveganja podaljšanja intervala QT je odmerjanje domperidona treba odstraniti iz povzetka glavnih značilnosti apomorfin skladno s smernicami za povzetke glavnih značilnosti zdravil.

Odbor PRAC se je tudi strinjal, da je treba odstraniti naslednje besedilo iz poglavja 4.8 povzetka glavnih značilnosti, saj se ne ujema s podatki v tabelaričnem prikazu povzetka ali s smernicami za povzetke glavnih značilnosti zdravil, informacije pa so že v poglavju z opozorili v informacijah o zdravilu:

»Nevropsihiatrične motnje so pogoste pri bolnikih s Parkinsonovo boleznijo. Apomorfin je treba pri takih bolnikih uporabljati previdno.«

Zato odbor PRAC glede na razpoložljive podatke v pregledanih poročilih o varnosti zdravila (PSUR) meni, da so spremembe informacij o zdravilih, ki vsebujejo apomorfin, utemeljene.

Skupina CMDh se strinja z znanstvenimi zaključki odbora PRAC.

Podlaga za spremembe pogojev dovoljenj(-a) 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) učinkovino(-e) apomorfin ugodno ob upoštevanju predlaganih sprememb v informacijah o zdravilu.

Skupina CMDh je sprejela stališče, da je potrebna sprememba dovoljenj(-a) za promet z zdravilom za zdravila, ki so zajeta v to enotno oceno PSUR. Če imajo dovoljenje za promet v EU 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 za promet po nacionalnem postopku

Spremembe, ki jih je treba vključiti v ustrezna poglavja povzetka glavnih značilnosti zdravila (novo besedilo je **podčrtano in v načinu krepko**, izbrisano besedilo je ~~prečrtano~~)

- Poglavlje 4.2

Besedilo je treba spremeniti, kot sledi:

Bistveno je, da se vsaj dva dni pred začetkom zdravljenja pri bolniku vzpostavi zdravljenje z domperidonom, navadno 20 mg x 3 dnevno. **Bolniki, ki se zdravijo z apomorfinom, bodo navadno morali začeti uporabljati domperidon vsaj dva dni pred začetkom zdravljenja. Odmerek domperidona je treba titrirati do najnižjega učinkovitega odmerka in uporabo prekiniti v najkrajšem možnem času. Pred odločitvijo o uvedbi zdravljenja z domperidonom in apomorfinom je treba za zagotovitev, da bo korist odtehtala tveganje, natančno oceniti dejavnike tveganja za podaljšanje intervala QT pri posameznem bolniku (glejte poglavje 4.4).**

- Poglavlje 4.4

Opozorilo bi bilo treba spremeniti, kot sledi:

Ker lahko apomorfin, zlasti v velikih odmerkih, poveča tveganje za podaljšanje intervala QT, je potrebna previdnost pri zdravljenju bolnikov s tveganjem za aritmijo torsade de pointes.

Pri uporabi v kombinaciji z domperidonom je treba skrbno oceniti dejavnike tveganja pri posameznem bolniku. To je treba narediti pred začetkom zdravljenja in med njim. Med pomembnimi dejavniki tveganja so resne osnovne bolezni srca, kot so kongestivno srčno popuščanje, huda okvara jeter ali večje motnje ravnovesja elektrolitov. Oceniti je treba tudi uporabo zdravil, ki lahko vplivajo na ravnovesje elektrolitov, presnovo prek CYP3A4 ali interval QT. Priporoča se spremljanje morebitnega učinka na interval QTc. Opraviti je treba pregled EKG:

- **pred zdravljenjem z domperidonom**
- **med začetno fazo zdravljenja**
- **pozneje, kot je klinično indicirano**

Bolniku je treba naročiti, naj poroča o morebitnih srčnih simptomih, vključno s palpitacijami, sinkopo ali skorajšnjo sinkopo. Poročati mora tudi o kliničnih spremembah, ki bi lahko pripeljale do hipokaliemije, kot sta gastroenteritis ali začetek zdravljenja z diuretiki.

Pri vsakem obisku zdravnika je treba dejavnike tveganja ponovno oceniti.

- Poglavlje 4.8

Naslednji neželeni učinek je treba dodati pod organski sistem psihiatrične motnje s frekvenco »zelo pogosti«: **Halucinacije**

Naslednji neželeni učinek je treba dodati pod organski sistem bolezni živčevja s frekvenco »ni znano«: **Sinkopa**

Naslednje besedilo je treba odstraniti iz tega poglavja:

~~Nevropsihiatrične motnje so pogoste pri bolnikih s Parkinsonovo boleznijo. Apomorfin je treba pri takih bolnikih uporabljati previdno.~~

Spremembe, ki jih je treba vključiti v ustrezna poglavja navodila za uporabo (novo besedilo je **podčrtano in v načinu krepko**, izbrisano besedilo je ~~prečrtano~~)

2. Opozorila in previdnostni ukrepi

Preden začnete uporabljati <apomorfin>, bo vaš zdravnik opravil pregled z elektrokardiogramom (EKG) in vas prosil za seznam vseh drugih zdravil, ki jih jemljete. Ta pregled EKG se bo ponovil v prvih dneh zdravljenja in kadar koli, ko bo to po zdravnikovem mnenju potrebno. Vprašal vas bo tudi o drugih boleznih, ki jih morda imate, zlasti povezanih s srcem. Nekatera vprašanja in preiskave se bodo morda ponovili ob vsakem obisku zdravnika. Če se pri vas pojavijo simptomi, ki so morda povezani s srcem, npr. palpitacije, omedlevica ali skorajšnja omedlevica, morate to takoj sporočiti svojemu zdravniku. Zdravnika morate obvestiti tudi, če imate drisko ali začnete uporabljati novo zdravilo.

3. Kako jemati <apomorfin>

Pred uporabo <apomorfina> se bo zdravnik prepričal, ali dobro prenašate to zdravilo in antiemetično zdravilo, ki ga morate uporabljati sočasno.

4. Možni neželeni učinki

Neželeni učinek s pogostnostjo »zelo pogosti«: **Halucinacije (videnje, občutenje ali slišanje stvari, ki jih ni)**

Neželeni učinek z neznano pogostnostjo: **Omedlevica**

Priloga III

Časovnica za uveljavitev tega stališča

Časovnica za uveljavitev odločitve

| | |
|---|--------------------------------------|
| Odločitev skupine CMDh: | Zasedanje skupine CMDh januarja 2016 |
| Posredovanje prevodov prilog k odločitvi pristojnim nacionalnim organom: | 12. marec 2016 |
| Uveljavitev s strani držav članic (predložitev spremembe s strani imetnika dovoljenja za promet z zdravilom): | 11. maj 2016 |

Bilaga I

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

Vetenskapliga slutsatser

Efter att ha beaktat utredningsrapporten från kommittén för säkerhetsövervakning och riskbedömning av läkemedel (PRAC) gällande de periodiska säkerhetsuppdateringarna (PSUR) för apomorfin dras följande vetenskapliga slutsatser:

För innehavare av godkännande för försäljning av läkemedel som innehåller apomorfin med indikationen Parkinsons sjukdom

Kommittén för säkerhetsövervakning och riskbedömning av läkemedel (PRAC) instämmer i att biverkningen hallucination ska inkluderas i avsnitt 4.8 i produktresumén med frekvensen mycket vanlig. Detta baseras på 133 kumulativa fall i summeringarna och 89 fall i EV-databasen (EudraVigilance) med "proportional reporting ratio" (PRR) (-) på 11,97 och stöd i litteraturen.

Det fanns 26 kumulativa fall av synkope i summeringarna. Det är välkänt att dopaminagonister sänker blodtrycket, i första hand genom att hämma det sympatiska nervsystemet. Å andra sidan kan postural instabilitet, ett av huvudsymtomen vid Parkinsons sjukdom, i sig själv också leda till fall.

Orsakssambandet med Parkinsons sjukdom eller apomorfin är svårt att fastställa, men om man tar hänsyn till antalet synkopefall med apomorfin och det faktum att fall är en signifikant orsak till morbiditet hos patienter med Parkinsons sjukdom, rekommenderar PRAC att "synkope" inkluderas som en biverkning i produktresumén med frekvensen "ingen känd frekvens".

Risken för QT-förlängning vid samtidig behandling med domperidon granskades under proceduren. Granskningen inkluderade information i de aktuella produktresuméerna för apomorfin och domperidon; feedback från EMA:s Vetenskapliga rådgivande grupp (SAG) för neurologi, presenterad i huvudrapporten, inklusive vetenskapliga riktlinjer. Slutsatsen är att fördelarna av att använda domperidon för att förebygga och behandla illamående och kräkningar överskrider riskerna, under förutsättning att en individuell riskbedömning för att bedöma eventuell risk för förlängning av QT-intervall sker före och under initieringsfasen och vid kliniskt behov därefter. I detta syfte ska produktinformationen för apomorfin ändras. Förutom tillägget om risken för QT-förlängning, ska doseringen av domperidon tas bort från produktresumén för apomorfin i enlighet med rekommendationerna i riktlinjerna för produktresumén.

PRAC anser också att följande text i avsnitt 4.8 i produktresumén bör tas bort eftersom den inte överensstämmer med data i summeringarna eller riktlinjerna för produktresumén, och att informationen redan finns i varningsavsnittet i produktinformationen:

"Neuropsykiatriska störningar är vanliga hos patienter med Parkinson. Apomorfin bör användas med särskild försiktighet hos dessa patienter."

Med tanke på de data som presenteras i de granskade periodiska säkerhetsuppdateringarna (PSUR) ansåg PRAC att förändringar i produktinformationen för läkemedel som innehåller apomorfin är motiverade.

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

Skäl att ändra villkoren för godkännande för försäljning

Baserat på de vetenskapliga slutsatserna för apomorfin anser CMD(h) att nytta-riskförhållandet för läkemedlet (läkemedlen) som innehåller den aktiva substansen (de aktiva substanserna) 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 till det nationellt godkända läkemedlet (de nationellt godkända läkemedlen)

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

- Avsnitt 4.2

Ordalydelsen ska ändras enligt följande:

Det är viktigt att patienten är inställd på domperidon, normalt 20 mg 3 gånger per dag, i minst två dagar innan behandling initieras. **Patienter behandlade med apomorfin behöver vanligtvis påbörja behandling med domperidon minst två dagar innan behandling initieras. Domperidondosen ska titreras till den lägsta effektiva dosen och sättas ut så snart som möjligt. Innan beslut om att initiera behandling med domperidon och apomorfin ska riskfaktorer för förlängt QT-intervall hos den enskilda patienten bedömas noggrant för att säkerställa att nyttan överväger risken (se avsnitt 4.4).**

- Avsnitt 4.4

En varning ska ändras enligt följande:

Eftersom apomorfin, särskilt vid höga doser, kan öka risken för QT-förlängning ska försiktighet iakttas vid behandling av patienter med risk för arytmier av typen torsade de pointes.

Vid användning i kombination med domperidon ska riskfaktorer hos den enskilda patienten bedömas noggrant. Detta ska göras innan behandling initieras och under behandling. Viktiga riskfaktorer inkluderar allvarliga underliggande hjärtsjukdomar som kronisk hjärtsvikt, gravt nedsatt leverfunktion eller signifikant elektrolyttrubbning. Även läkemedel som eventuellt kan påverka elektrolytbalans, CYP3A4-metabolism eller QT-intervall ska bedömas. Övervakning för en effekt på QTc-intervallet rekommenderas. Ett EKG bör tas:

- **före behandling med domperidon**
- **under behandlingens initieringsfas**
- **om kliniskt motiverat**

Patienten ska informeras att rapportera eventuella hjärtsymtom inklusive palpitationer, svimning eller svimningskänsla. De ska också rapportera kliniska förändringar som kan leda till hypokalemi, t.ex. gastroenterit eller initiering av behandling med diuretika.

Riskfaktorerna ska bedömas på nytt vid varje läkarbesök.

- Avsnitt 4.8

Följande biverkning ska läggas till under organsystemet psykiska störningar med frekvensen mycket vanlig: **Hallucinationer**

Följande biverkning ska läggas till under organsystemet centrala och perifer nervsystemet med frekvensen ingen känd frekvens: **Synkope**

Följande ordalydelse ska tas bort från det här avsnittet:

~~Neuropsykiatriska störningar är vanliga hos patienter med Parkinson. Apomorfin bör användas med särskild försiktighet hos dessa patienter.~~

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

2. Varningar och försiktighet

Innan du använder <apomorfin> kommer läkaren att ta ett EKG (elektrokardiogram) och efterfråga en lista med alla läkemedel du tar. EKG-undersökningen kommer att upprepas under de första behandlingsdagarna och vid de tillfällen som läkaren anser att det är nödvändigt. Han eller hon kommer också att fråga om du har några andra sjukdomar, framför allt med avseende på hjärtat. Vissa frågor och undersökningar kan komma att upprepas vid varje läkarbesök. Om du får symtom som kan komma från hjärtat, t.ex. hjärtklappning, svimning eller svimningskänsla, ska du omedelbart informera läkaren. Du ska också informera läkaren om du får diarré eller börjar använda ett nytt läkemedel.

3. Hur du tar <apomorfin>

Innan du använder <apomorfin> kommer läkaren att säkerställa att du tål detta läkemedel samt ett läkemedel mot illamående, som du behöver använda samtidigt.

4. Eventuella biverkningar

Biverkning som är mycket vanlig: Hallucinationer (att se, höra eller känna saker som inte är verkliga)

Biverkning med ingen känd frekvens: Svimning

Bilaga III

Tidtabell för implementering av detta ställningstagande

Tidtabell för implementering av överenskommelsen

| | |
|---|--------------------------|
| Antagande av CMD(h):s överenskommelse: | Januari 2016 CMD(h)-möte |
| Överföring av översättningarna av överenskommelsens bilagor till nationella behöriga myndigheter: | 12 mars 2016 |
| Medlemsstaternas implementering av överenskommelsen (inlämning av ändringen från innehavaren av godkännande för försäljning): | 11 maj 2016 |