

## **Liite I**

**Tieteelliset päätelmät ja perusteet myyntiluvan (-lupien) ehtojen muuttamiselle**

## **Tieteelliset päätelmät**

Ottaen huomioon arviointiraportin, jonka lääketurvallisuuden riskinarviointikomitea (PRAC) on tehnyt karbidopa-levodopaa (keskitetyn myyntiluvan saanutta valmistetta lukuun ottamatta) koskevista määräaikaista turvallisuusraporteista (PSUR), tieteelliset päätelmät ovat seuraavat:

### Dopamiinin säätelyhäiriöön liittyvä oireyhtymä

Dopamiinin säätelyhäiriöön liittyvällä oireyhtymällä (dopamiinidysregulaatio-oireyhtymä, DDS) tarkoitetaan dopaminergisten lääkkeiden pakonomaista väärinkäyttöä suurempina annoksina kuin on tarpeen motoristen oireiden lievittämiseksi.

Levodopa-karbidopan käyttöön liittyvä DDS on yleisesti tunnettu lääketieteellisessä kirjallisuudessa, ja siitä on julkaistu yli 30 kirjallisuusraporttia. Potilailla, jotka ovat saaneet levodopa-karbidopaa geelinä suoleen (LCIG), on raportoitu 36 tapausta, joista kuudessa oireet hävisivät, kun hoito lopetettiin, ja lisäksi neljän potilaan oireet hävisivät, kun siirryttiin suoleen annettavasta lääkemuo-  
dosta suun kautta annettavaan lääkemuo-  
toon. Suun kautta annettavaa lääkemuo-  
toa saaneilla potilailla on raportoitu spontaanisti 5 tapausta, joista kolmessa oireet hävisivät, kun hoito lopetettiin. Lisäksi esitetyissä 13 julkaistussa artikkelissa on kuvattu 31 tunnistettua DDS-tapausta, joista kahdeksassa oireet hävisivät, kun hoito lopetettiin. DDS mainitaan jo muiden Parkinsonin taudin hoidossa käytettävien dopaminergisten lääkkeiden valmistetiedoissa. Näitä ovat esimerkiksi apomorfiini, levodopa/benseratsidi, rotigotiini, ropiniroli ja keskitetyn myyntiluvan saaneet karbidopa-levodopaa sisältävät lääkevalmisteet.

Ehdotetaan, että termi ”dopamiinin säätelyhäiriöön liittyvä oireyhtymä” lisätään karbidopa-levodopan valmisteyhteenvedon kohtaan 4.8 ja yleisyydeksi merkitään ”tuntematon”.

Lisäksi ehdotetaan, että kohtaan 4.8 lisätään selitys dopamiinin säätelyhäiriöön liittyvästä oireyhtymästä, jotta voidaan lisätä tietoisuutta tästä sairaudesta ja auttaa ymmärtämään sitä paremmin, ja että kohtaan 4.4 lisätään asianmukaisia varotoimenpiteitä koskeva suositus.

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

## **Myyntilupien ehtojen muuttamista puoltavat perusteet**

Karbidopa-levodopaa (keskitetyn myyntiluvan saanutta valmistetta lukuun ottamatta) koskevien tieteellisten päätelmien perusteella CMDh katsoo, että karbidopa-levodopaa (keskitetyn myyntiluvan saanutta valmistetta lukuun ottamatta) sisältävien lääkevalmisteiden hyöty-haittasapaino on muuttumaton, mikäli valmistetietoja muutetaan ehdotetulla tavalla.

CMDh:n kanta on, että tämän yksittäisen määräaikaisen turvallisuuskatsauksen piiriin kuuluvien lääkevalmisteiden myyntilupia on muutettava. Siltä osin kuin EU:ssa on tällä hetkellä hyväksytty muitakin karbidopa-levodopaa sisältäviä lääkevalmisteita (keskitetyn myyntiluvan saanutta valmistetta lukuun ottamatta) sisältäviä lääkevalmisteita tai jos niitä käsitellään tulevaisuudessa hyväksymismenettelyissä EU:ssa, CMDh suosittelee, että kyseiset jäsenvaltiot ja hakija/myyntiluvan haltijat harkitsevat tätä CMDh:n lausuntoa.

## **Liite II**

**Kansallisesti hyväksytyjen lääkkeiden valmistetietoja koskevat muutokset**

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

## Valmisteyhteenveto

- Kohta 4.4: Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Seuraava varoitus on lisättävä:

**Dopamiinin säätelyhäiriöön liittyvä oireyhtymä (dopamiinidysregulaatio-oireyhtymä, DDS) on joillakin karbidopa-levodopahoitoa saaneilla potilailla todettu riippuvuushäiriö, joka johtaa valmisteen liialliseen käyttöön. Ennen hoidon aloittamista potilaita ja heistä huolehtivia henkilöitä on varoitettava mahdollisesta DDS:n riskistä (ks. myös kohta 4.8).**

- Kohta 4.8: Haittavaikutukset

Seuraava haittavaikutus on lisättävä elinjärjestelmäluokkaan Psykkiset häiriöt ja yleisyydeksi on merkittävä ”tuntematon”:

### **Dopamiinin säätelyhäiriöön liittyvä oireyhtymä**

Haittavaikutustaulukon alapuolelle on lisättävä alla oleva selittävä teksti seuraavan otsikon alle:

*Valikoitujen haittavaikutusten kuvaus*

**Dopamiinin säätelyhäiriöön liittyvä oireyhtymä (dopamiinidysregulaatio-oireyhtymä, DDS) on riippuvuushäiriö, jota on todettu joillakin karbidopa-levodopahoitoa saaneilla potilailla. Siihen liittyy pakonomaista dopaminergisen lääkkeen väärinkäyttöä ja suurempien lääkeannosten käyttöä kuin on tarpeen motoristen oireiden lievittämiseksi. Tämä voi joissakin tapauksissa johtaa vaikeisiin dyskinesioihin (ks. myös kohta 4.4).**

## Pakkausseloste

Kohta 2: Varoitukset ja varotoimet

**Kerro lääkäriille, jos huomaat tai jos perheenjäsenesi tai sinusta huolehtiva henkilö huomaa, että sinulle on kehittynyt riippuvuuden kaltaisia oireita, joihin liittyy pakonomainen tarve käyttää suuria annoksia <valmisteen nimi>-valmistetta ja muita Parkinsonin taudin hoidossa käytettäviä lääkkeitä.**

Kohta 4: Mahdolliset haittavaikutukset

Seuraavat haittavaikutukset on lisättävä yleisyydsluokkaan ”tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin)”:

**Pakonomainen tarve käyttää <valmisteen nimi>-valmistetta suurempina annoksina kuin on tarpeen motoristen oireiden lievittämiseksi. Tätä kutsutaan dopamiinin säätelyhäiriöön liittyväksi oireyhtymäksi. Joillekin potilaille suurten <valmisteen nimi>-annosten käyttö aiheuttaa tavanomaisesta poikkeavia vaikeita pakkoliikkeitä (dyskinesioita), mielialan vaihteluita tai muita haittavaikutuksia.**

### **Liite III**

#### **Tämän lausunnon toteuttamisaikataulu**

## Tämän lausunnon toteuttamisaikataulu

|                                                                                                |                            |
|------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------|
| CMDh:n lausunnon hyväksyminen:                                                                 | CMDh:n kokous kesäkuu 2017 |
| Lausunnon liitteiden käännösten toimittaminen kansallisille toimivaltaisille viranomaisille:   | 05.08.2017                 |
| Lausunnon täytäntöönpano jäsenvaltioissa (myyntiluvan haltijan on toimitettava muutoshakemus): | 04.10.2017                 |