

Prilog I.

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

Znanstveni zaključci

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

- Sindrom ustezanja od agonista dopamina (engl. *dopamine agonist withdrawal syndrome*, DAWS)

Pojava sindroma ustezanja od agonista dopamina opisana je kod primjene drugih agonista dopamina (rotigotin, pramipeksol): čini se da je taj sindrom farmakološki učinak skupine neergolinskih agonista dopaminskih receptora D2/D3 i opsežno je opisan u literaturi. Ovaj se sindrom očituje kliničkim manifestacijama koje mogu biti psihijatrijske, senzorne te manifestacije u autonomnom živčanom sustavu i probavnom sustavu. Budući da DAWS ne postoji kao MedDRA preporučeni pojam, teško je pronaći slučajeve tog sindroma. Može se pretraživati po preporučenim pojmovima kao što su „sindrom ustezanja od lijeka”, „sindrom ustezanja” i „ovisnost o lijeku”. Prema podacima koje je dostavio nositelj odobrenja tijekom izvještajnog razdoblja, kod primjene ropinirola prijavljena su najmanje 23 slučaja „sindroma ustezanja od lijeka”, „sindroma ustezanja” i „ovisnosti o lijeku”. S obzirom na navedeno, smatra se da je DAWS identificirani rizik kod primjene ropinirola. Stoga je potrebno izmijeniti dijelove 4.4 i 4.8 Sažetka opisa svojstava lijeka za ropinirol kako bi se uvrstio taj rizik. Nadalje, u dijelu 4.2 potrebno je dodati križnu referencu na dio 4.4. Potrebno je na odgovarajući način ažurirati i uputu o lijeku.

- Halucinacije

Halucinacije su navedene kao nuspojava u dijelu 4.8 Sažetka opisa svojstava lijeka (učestalost: „često”). Tijekom izvještajnog razdoblja nositeljima odobrenja prijavljeno je ukupno 227 slučajeva, uključujući slučajeve iz literature. Štoviše, halucinacije su farmakološki učinak razreda agonista dopamina i dobro su dokumentirane u literaturi. Stoga, kao i u slučaju drugih agonista dopaminergičkih receptora, PRAC preporučuje da se u dio 4.4 Sažetka opisa svojstava lijeka uvrsti upozorenje kojim bi se propisivače upozorilo da obavijeste bolesnike o tom riziku. Sukladno tome potrebno je ažurirati i uputu o lijeku, uz upozorenje da bolesnik ne smije upravljati vozilima ni raditi sa strojevima ako pati od halucinacija.

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 ropinirol, CMDh smatra da je omjer koristi i rizika lijeka(ova) koji sadrže djelatnu tvar ropinirol nepromijenjen, uz predložene izmjene informacija o lijeku.

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

Prilog II.

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

Izmjene koje treba unijeti u odgovarajuće dijelove informacija o lijeku (**novi tekst je potcrtan s podebljanim slovima, obrisani tekst je precrtan**)

Sažetak opisa svojstava lijeka

- Dio 4.4

Potrebno je dodati sljedeće upozorenje:

Sindrom ustezanja od agonista dopamina

Kod prekida liječenja u bolesnika s Parkinsonovom bolešću, doza ropinirola mora se postupno smanjivati (vidjeti dio 4.2). Kada se postupno smanjuje doza ili prekida primjena agonista dopamina, uključujući ropinirol, mogu se pojaviti nemotoričke nuspojave. Simptomi uključuju apatiju, anksioznost, depresiju, umor, znojenje i bol, koja može biti jaka. Bolesnike treba o tome obavijestiti prije postupnog smanjivanja doze agonista dopamina te ih nakon toga redovito pratiti. U slučaju da simptomi potraju, možda će biti neophodno privremeno povećati dozu ropinirola (vidjeti dio 4.8).

(...)

Halucinacije:

Halucinacije su poznata nuspojava liječenja agonistima dopamina i levodopom. Potrebno je obavijestiti bolesnike da se mogu javiti halucinacije.

- Dio 4.8

Sljedeće nuspojave treba dodati u obje tablice s nuspojavama, pod organski sustav „Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene”, uz kategoriju učestalosti „nepozato”:

Sindrom ustezanja od agonista dopamina, uključujući apatiju, anksioznost, depresiju, umor, znojenje i bol.

(...)

Dio 4.8 (ispod tablica s nuspojavama)

Sindrom ustezanja od agonista dopamina

Kod postupnog smanjivanja doze ili prekida primjene agonista dopamina, uključujući ropinirol, mogu nastupiti nemotoričke nuspojave (vidjeti dio 4.4).

Nadalje, u dijelu 4.2 potrebno je dodati križnu referencu na dio 4.4:

“Kao i kod drugih agonista dopamina, ropinirol je potrebno ukidati postupno, smanjujući dnevnu dozu tijekom razdoblja od jednog tjedna (**vidjeti dio 4.4**).”

Uputa o lijeku

Dio 2, Što morate znati prije nego počnete uzimati [TRADENAME]

Upozorenja i mjere opreza

Obavijestite svog liječnika ako nakon prestanka primjene ili smanjenja doze ropinirola primijetite simptome kao što su depresija, ravnodušnost, tjeskoba, umor, znojenje ili bol.

Ako te tegobe potraju dulje od nekoliko tjedana, liječnik će Vam možda morati prilagoditi liječenje.

(...)

Upravljanje vozilima i strojevima

Ropinirol može izazvati halucinacije (kada vidite, čujete ili osjećate stvari koje nisu prisutne). Ako patite od halucinacija, nemojte upravljati vozilima ni raditi sa strojevima.

Dio 4, Moguće nuspojave

(...)

Nepoznata učestalost:

Nakon prestanka primjene ili smanjenja doze lijeka [TRADENAME]: mogu se pojaviti depresija, ravnodušnost, tjeskoba, umor, znojenje ili bol (to se zove sindrom ustezanja od agonista dopamina, engl. *dopamine agonist withdrawal syndrome, DAWS*).

Prilog III.

Raspored provedbe ovog stajališta

Raspored provedbe ovog stajališta

Usvajanje stajališta CMDh-a:	sastanak CMDh-a u ožujku
Dostava prijevoda priloga stajalištu nadležnim nacionalnim tijelima:	6. svibnja 2017.
Provedba stajališta u državama članicama (nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet predaje izmjeni):	5. srpnja 2017.

DODATAK I.

PRAC-ovo izvješće o ocjeni PSUR-a