

Allegato I

**Conclusioni scientifiche e motivazioni per la variazione dei termini delle autorizzazioni all'immissione
in commercio**

Conclusioni scientifiche

Tenendo conto della valutazione del Comitato per la valutazione dei rischi in farmacovigilanza (*Pharmacovigilance and Risk Assessment Committee*, PRAC) del Rapporto periodico di aggiornamento sulla sicurezza (*Periodic Safety Update Report*, PSUR) per carbidopa/levodopa (ad eccezione dei medicinali autorizzati con procedura centralizzata), le conclusioni scientifiche sono le seguenti:

Sindrome da disregolazione dopaminergica

La sindrome da disregolazione dopaminergica (DDS) è descritta come un modello compulsivo di uso improprio della dopamina al di sopra delle dosi adeguate per il controllo dei sintomi motori.

La DDS associata all'uso di levodopa/carbidopa è stata ben riconosciuta nella letteratura scientifica con oltre 30 report di letteratura pubblicati. Per la formulazione gel intestinale di levodopa/carbidopa (LCIG) sono stati riportati 36 casi, 6 dei quali con un dechallenge positivo e altri 4 erano relativi al passaggio dalla formulazione orale alla LCIG. Per le formulazioni orali sono stati riportati 5 casi spontanei non in letteratura, 3 dei quali con un dechallenge positivo; in aggiunta nei 13 articoli di letteratura presentati, sono stati identificati 31 pazienti con DDS, 8 dei quali hanno riportato un dechallenge positivo. La DDS viene già menzionata nelle informazioni sul medicinale di altri medicinali dopaminergici utilizzati per la malattia di Parkinson come apomorfina, levodopa/benserazide, rotigotina, ropinirolo e di medicinali autorizzati con procedura centralizzata contenenti carbidopa/levodopa.

Si propone di aggiungere il termine relativo alla sindrome da disregolazione dopaminergica all'interno del paragrafo 4.8 del RCP di carbidopa/levodopa con frequenza "non nota".

Inoltre, si propone l'aggiunta di ulteriori spiegazioni relative alla DDS nel paragrafo 4.8 per aumentare la consapevolezza e la comprensione della patologia e l'aggiunta della dicitura nel paragrafo 4.4 al fine di raccomandare le adeguate precauzioni.

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

Motivazioni per la variazione dei termini delle autorizzazioni all'immissione in commercio

Sulla base delle conclusioni scientifiche su carbidopa/levodopa (ad eccezione dei medicinali autorizzati con procedura centralizzata), il CMDh ritiene che il rapporto beneficio/rischio del medicinale contenente carbidopa/levodopa (ad eccezione dei medicinali autorizzati con procedura centralizzata) sia invariato fatte salve le modifiche proposte alle informazioni sul medicinale.

Il CMDh raccomanda la variazione dei termini delle autorizzazioni all'immissione in commercio dei medicinali oggetto della valutazione di questo singolo PSUR. Di conseguenza, il CMDh raccomanda la variazione dei termini delle autorizzazioni all'immissione in commercio relative a altri medicinali contenenti carbidopa/levodopa (ad eccezione dei medicinali autorizzati con procedura centralizzata), attualmente autorizzati o che saranno autorizzati nella UE.

Allegato II

Modifiche alle informazioni sul medicinale dei medicinali autorizzati a livello nazionale

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

Riassunto delle caratteristiche del prodotto

- Paragrafo 4.4: Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Un'avvertenza deve essere aggiunta come di seguito:

La sindrome da disregolazione dopaminergica (DDS) è un disturbo che crea dipendenza determinando un eccessivo uso del prodotto, osservato in alcuni pazienti trattati con carbidopa/levodopa. Prima di iniziare il trattamento, i pazienti e le persone che forniscono assistenza devono essere avvertiti del rischio potenziale di sviluppo della DDS (vedere anche paragrafo 4.8).

- Paragrafo 4.8: Effetti indesiderati

La seguente reazione avversa deve essere aggiunta nell'ambito della classificazione per organi e sistemi (SOC) disturbi psichiatrici con una frequenza "non nota":

Sindrome da disregolazione dopaminergica

Il seguente testo esplicativo deve essere aggiunto sotto la tabella delle reazioni avverse nel sottoparagrafo:

Descrizione di reazioni avverse selezionate

La sindrome da disregolazione dopaminergica (DDS) è un disturbo che crea dipendenza osservato in alcuni pazienti trattati con carbidopa/levodopa. I pazienti affetti presentano un modello compulsivo di uso improprio di farmaci dopaminergici al di sopra delle dosi adeguate per il controllo dei sintomi motori, che in alcuni casi può determinare una grave discinesia (vedere anche paragrafo 4.4).

Foglio illustrativo

Paragrafo 2: Avvertenze e precauzioni

Informi il medico se lei o un familiare/persona che si prende cura di lei nota lo sviluppo di sintomi simili alla dipendenza che determinano un desiderio di dosi elevate di <denominazione del medicinale> e di altri medicinali utilizzati per il trattamento della malattia di Parkinson.

Paragrafo 4: Possibili effetti indesiderati

La seguente reazione avversa deve essere aggiunta sotto la frequenza "non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili)":

Desiderio di dosi elevate di <denominazione del medicinale> in eccesso rispetto a quanto richiesto per controllare i sintomi motori, noto come sindrome da disregolazione dopaminergica. Alcuni pazienti manifestano gravi movimenti anormali involontari (discinesie), alterazioni dell'umore o altri effetti indesiderati dopo l'assunzione di dosi elevate di <denominazione del medicinale>.

Allegato III

Tempistica per l'attuazione del presente parere

Tempistica per l'attuazione del presente parere

Adozione del parere del CMDh:	riunione del CMDh di giugno 2017
Trasmissione delle traduzioni degli allegati del parere alle autorità nazionali competenti:	5 agosto 2017
Attuazione del parere da parte degli Stati membri (presentazione della variazione da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio):	4 ottobre 2017