

Bijlage I

Wetenschappelijke conclusies en redenen voor de wijziging van de voorwaarden van de vergunning(en) voor het in de handel brengen

Wetenschappelijke conclusies

Rekening houdend met het beoordelingsrapport van het Risicobeoordelingscomité voor geneesmiddelenbewaking (PRAC) over de periodieke veiligheidsupdate(s) (PSUR('s)) voor carbidopa / levodopa (behalve voor producten geregistreerd via de centrale procedure), zijn de wetenschappelijke conclusies als volgt:

Dopaminedysregulatiesyndroom

Dopaminedysregulatiesyndroom (DDS) wordt beschreven als een compulsief patroon van dopaminerg misbruik in hogere doses dan nodig om motorische symptomen onder controle te houden.

DDS dat in verband gebracht wordt met het gebruik van levodopa/carbidopa is goed bekend in de wetenschappelijke literatuur met meer dan 30 publicaties. Voor de levodopa/carbidopa intestinale gelformulering (LCIG) zijn 36 gevallen gerapporteerd, waarvan 6 met hernieuwd optreden bij hergebruik na eerdere stopzetting van de behandeling, en 4 additionele gevallen waren gerelateerd aan de omzetting van de orale naar de LCIG-formulering. Voor orale formuleringen zijn 5 spontane gevallen gerapporteerd die niet beschreven zijn in de literatuur, waarvan 3 met hernieuwd optreden bij hergebruik na eerdere stopzetting van de behandeling. Daarnaast zijn in de 13 gepresenteerde artikelen in de literatuur 31 patiënten met DDS geïdentificeerd, waarvan 8 een hernieuwd optreden bij hergebruik na eerdere stopzetting van de behandeling rapporteerden. DDS is al opgenomen in productinformatie van andere dopaminerge geneesmiddelen die gebruikt worden bij de ziekte van Parkinson, zoals apomorfine, levodopa/benserazide, rotigotine, ropinirol en geneesmiddelen met carbidopa/levodopa die geregistreerd zijn via de centrale procedure.

Het wordt voorgesteld de term dopaminedysregulatiesyndroom toe te voegen aan rubriek 4.8 van de carbidopa/levodopa-productinformatie met de frequentie "niet bekend".

Bovendien wordt voorgesteld DDS in rubriek 4.8 nader uit te leggen, om het bewustzijn en begrip van de pathologie te verhogen en dat een toelichting wordt toegevoegd aan rubriek 4.4 om relevante voorzorgsmaatregelen aan te bevelen.

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 carbidopa/levodopa (behalve voor producten geregistreerd via de centrale procedure) is de CMD(h) van mening dat de baten-risicoverhouding van het (de) geneesmiddel(en) dat (die) carbidopa/levodopa bevat(ten) ongewijzigd blijft 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 carbidopa/levodopa (behalve voor producten geregistreerd via de centrale procedure) 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 productinformatie (nieuwe tekst **onderstreept en vetgedrukt**, verwijderde tekst ~~doorgehaald~~)

Samenvatting van de productkenmerken

- Rubriek 4.4: Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

De volgende waarschuwing moet worden toegevoegd:

Dopaminedysregulatiesyndroom (DDS) is een verslavende aandoening die leidt tot overmatig gebruik van het geneesmiddel en die werd waargenomen bij sommige patiënten die behandeld werden met carbidopa/levodopa. Voor aanvang van de behandeling, moeten patiënten en zorgverleners worden gewaarschuwd voor het mogelijke risico op het ontwikkelen van DDS (zie ook rubriek 4.8).

- Rubriek 4.8: Bijwerkingen

De volgende bijwerking moeten worden toegevoegd onder de systeem/orgaanklasse psychische aandoeningen met een frequentie "niet bekend":

Dopaminedysregulatiesyndroom

De volgende toelichting moet onder de tabel met bijwerkingen onder de subrubriek *Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen* worden toegevoegd:

Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

Beschrijving van bijwerkingen

Dopaminedysregulatiesyndroom (DDS) is een verslavende aandoening waargenomen bij sommige patiënten die behandeld werden met carbidopa/levodopa. Deze patiënten laten een compulsief patroon van misbruik van dopaminerge geneesmiddelen zien, in een hogere dosis dan die nodig is voor controle van motorische symptomen en dat in sommige gevallen kan leiden tot een ernstige vorm van dyskinesie (zie ook rubriek 4.4).

Bijsluiter

Rubriek 2: Waarschuwingen en voorzorgsmaatregelen

Vertel het uw arts als u of uw familie/zorgverlener merkt dat u verschijnselen van verslaving krijgt die leiden tot een verlangen naar hoge doses van Sinemet en andere geneesmiddelen die gebruikt worden bij de behandeling van de ziekte van Parkinson.

Rubriek 4: Mogelijke bijwerkingen

De volgende bijwerkingen moeten worden toegevoegd met de frequentie niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald)":

Verlangen naar hogere doses van Sinemet dan die nodig zijn voor het onder controle houden van de motorische symptomen, bekend als het dopaminedysregulatiesyndroom. Sommige

patiënten kunnen last hebben van ernstige abnormale onvrijwillige bewegingen (dyskinesie), stemmingswisselingen en andere bijwerkingen na inname van hoge doses Sinemet.

Bijlage III

Tijdschema voor de tenuitvoerlegging van deze aanbeveling

Tijdschema voor de tenuitvoerlegging van deze aanbeveling

Vaststelling van de CMD(h)-aanbeveling:	Juni 2017, bijeenkomst van de CMD(h)
Overdracht van de vertalingen van de bijlagen bij de aanbeveling aan de nationale bevoegde instanties:	5 augustus 2017
Tenuitvoerlegging van de aanbeveling door de lidstaten (indiening van de wijziging door de houder van de vergunning voor het in de handel brengen):	4 oktober 2017