

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 ropinirol, heeft de CMD(h) de volgende wetenschappelijke conclusies getrokken:

- Dopamineagonistonttrekkingssyndroom (*Dopamine Agonist Withdrawal Syndrome* - DAWS)

Het voorkomen van DAWS is beschreven bij andere dopamineagonisten (rotigotine, pramipexol): zo'n syndroom lijkt een farmacologisch klasse-effect te zijn voor non-ergoline D2/D3 dopamineagonisten, en is uitgebreid beschreven in de literatuur. Dit syndroom wordt geassocieerd met klinische manifestaties die psychiatrisch, autonoom, gastro-intestinaal en sensorisch kunnen zijn.

Aangezien de preferente term (PT) van de MedDRA 'DAWS' niet bestaat, is het moeilijk hier cases van te vinden.

Een zoektocht kan worden gedaan op PTs zoals 'geneesmiddelonttrekkingssyndroom', 'onttrekkingssyndroom' en 'geneesmiddelafhankelijkheid'.

Volgens de gegevens die aangeleverd zijn door de houder van de vergunning voor het in de handel brengen tijdens de rapportageperiode, zijn er ten minste 23 ernstige gevallen van 'geneesmiddelonttrekkingssyndroom', 'onttrekkingssyndroom' of 'geneesmiddelafhankelijkheid' gerapporteerd over ropinirol.

In het licht van het bovenstaande, wordt DAWS gezien als een geïdentificeerd risico voor ropinirol. Rubrieken 4.4 en 4.8 van de SmPC van ropinirol moeten daarom worden aangepast, om dit risico te reflecteren. Verder moet er in rubriek 4.2 een kruisreferentie naar rubriek 4.4 worden toegevoegd. De bijsluiter moet overeenkomstig worden aangepast.

- Hallucinaties

Hallucinaties zijn opgenomen als een bijwerking in rubriek 4.8 van de SmPC (frequentie: vaak).

In de rapportageperiode zijn er in totaal 227 cases gerapporteerd aan de vergunninghouders, inclusief gevallen uit de literatuur. Verder zijn hallucinaties een farmacologisch klasse-effect voor dopamineagonisten en worden ze uitgebreid besproken in de literatuur.

Daarom, zoals voor andere dopaminergeagonisten, beveelt de PRAC aan dat een waarschuwing wordt toegevoegd aan rubriek 4.4 van de SmPC, om voorschrijvers te waarschuwen dat zij de patiënten moeten informeren over dit risico; de bijsluiter moet overeenkomstig worden aangepast, met een aanbeveling om niet te rijden of machines te gebruiken, indien beïnvloed door hallucinaties.

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 ropinirol is de CMD(h) van mening dat de baten-risicoverhouding van het (de) geneesmiddel(en) dat (die) ropinirol 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 ropinirol 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

Een waarschuwing moet als volgt worden toegevoegd:

Dopamineagonistonttrekkingssyndroom

Om de behandeling bij patiënten met de ziekte van Parkinson te staken, moet ropinirol geleidelijk worden afgebouwd (zie rubriek 4.2). Niet-motorische bijwerkingen kunnen voorkomen bij het afbouwen of staken van de behandeling met dopamineagonisten, inclusief ropinirol. De symptomen zijn onder andere apathie, onrust, depressie, vermoeidheid, zweten en pijn die ernstig kan zijn. Patiënten moeten hierover worden geïnformeerd voordat het gebruik van dopamineagonisten wordt afgebouwd, en moeten daarna regelmatig worden gecontroleerd.

Bij hardnekkige symptomen, kan het nodig zijn om de dosering van ropinirol tijdelijk te verhogen (zie rubriek 4.8).

(...)

Hallucinaties:

Hallucinaties zijn bekend als een bijwerking van de behandeling met dopamineagonisten en levodopa. Patiënten moeten worden geïnformeerd dat er hallucinaties kunnen optreden.

- Rubriek 4.8

De volgende bijwerking moet worden toegevoegd in beide tabellen met bijwerkingen onder de systeem/orgaanklassen ‘Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen’, met de frequentie niet bekend:

Dopamineagonistonttrekkingssyndroom inclusief apathie, onrust, depressie, vermoeidheid, zweten en pijn.

(...)

Rubriek 4.8 (onder de tabellen met bijwerkingen)

Dopamineagonistonttrekkingssyndroom

Niet-motorische bijwerkingen kunnen optreden wanneer de behandeling met dopamineagonisten, inclusief ropinirol, wordt afgebouwd of gestaakt (zie rubriek 4.4).

Verder moet er in rubriek 4.2 een kruisreferentie naar rubriek 4.4 worden toegevoegd:

‘Zoals dat ook bij andere dopamineagonisten het geval is, moet bij het stoppen met de behandeling met ropinirol de dagelijkse dosis geleidelijk worden afgebouwd (**zie rubriek 4.4).**’

Bijsluiter

Rubriek 2, Wanneer mag u dit middel niet <gebruiken><innemen> of moet u er extra voorzichtig mee zijn?

Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?

Vertel het uw arts als u symptomen zoals depressie, apathie, onrust, vermoeidheid, zweten of pijn krijgt, nadat de behandeling met ropinirol is gestaakt of de dosering is verlaagd. Als de problemen meer dan een aantal weken aanhouden, kan het nodig zijn dat uw arts de behandeling aanpast.

(...)

Rijvaardigheid en het gebruik van machines

Ropinirol kan hallucinaties veroorzaken (het zien, horen of voelen van dingen die er niet zijn). Als u dit ervaart, mag u niet rijden of machines gebruiken.

Rubriek 4. Mogelijke bijwerkingen

(...)

Niet bekend:

Na het staken of afbouwen van de behandeling met [X] kunnen de volgende bijwerkingen optreden: Depressie, apathie, onrust, vermoeidheid, zweten of pijn (wordt ook wel het *dopamine agonist withdrawal syndrome* (DAWS) of dopamineagonistonttrekkingssyndroom genoemd).

Bijlage III

Tijdschema voor de tenuitvoerlegging van deze aanbeveling

Tijdschema voor de tenuitvoerlegging van deze aanbeveling

Vaststelling van de CMD(h)-aanbeveling:	Maart, bijeenkomst van de CMD(h)
Overdracht van de vertalingen van de bijlagen bij de aanbeveling aan de nationale bevoegde instanties:	6 mei 2017
Tenuitvoerlegging van de aanbeveling door de lidstaten (indiening van de wijziging door de houder van de vergunning voor het in de handel brengen):	5 juli 2017