

Bilaga I

**Vetenskapliga slutsatser och skäl till ändring av villkoren för godkännande
för försäljning**

Vetenskapliga slutsatser

Med hänsyn till utredningsrapporten från kommittén för säkerhetsövervakning och riskbedömning av läkemedel (PRAC) gällande den periodiska säkerhetsuppdateringen (de periodiska säkerhetsuppdateringarna) (PSUR) för ropinirol dras följande vetenskapliga slutsatser:

- Utsättningssyndrom efter behandling med dopaminagonist

Förekomsten av utsättningssyndrom efter behandling med dopaminagonist (*dopamine agonist withdrawal syndrome*, DAWS) beskrivs för andra dopaminagonister (rotigotin, pramipexol): detta syndrom förefaller vara en farmakologisk klasseffekt för icke-ergolin D2/D3-dopaminagonister och beskrivs till stor del i litteraturen. Detta syndrom är associerat med kliniska manifestationer som kan vara psykiatriska, autonoma, gastrointestinala och sensoriska. Eftersom DAWS inte finns som MedDRA-föredragen term, är det svårt att hitta sådana fall. En sökning kan göras med föredragna termer som "läkemedelsutsättningssyndrom", "utsättningssyndrom" och "läkemedelsberoende". Enligt de data som innehavaren av godkännande för försäljning tillhandahöll under rapporteringsperioden har minst 23 allvarliga fall av "läkemedelsutsättningssyndrom", "utsättningssyndrom" eller "läkemedelsberoende" rapporterats med ropinirol. Mot bakgrund av det ovanstående anses DAWS vara en identifierad risk för ropinirol. Avsnitt 4.4 och 4.8 i produktresumén för ropinirol ska därför ändras för att spegla sådan risk. Dessutom ska en korshänvisning till avsnitt 4.4 införas i avsnitt 4.2. Bipacksedeln ska uppdateras i enlighet med detta.

- Hallucinationer

Hallucination är upptagen som en biverkning i avsnitt 4.8 i produktresumén (frekvens: "vanliga"). Under rapporteringsperioden rapporterades totalt 227 fall till innehavaren av godkännande för försäljning, inklusive fall i litteraturen. Dessutom är hallucinationer en farmakologisk klasseffekt för dopaminagonister och är väl dokumenterade i litteraturen. Liksom för andra dopaminagonister rekommenderar PRAC därför att en varning ska införas i produktresuméns avsnitt 4.4 för att uppmärksamma förskrivare på att patienterna ska informeras om denna risk. Bipacksedeln ska uppdateras i enlighet med detta, med en rekommendation till patienterna om att inte framföra fordon eller använda maskiner om de drabbas av hallucinationer.

CMD(h) instämmer i PRAC:s vetenskapliga slutsatser.

Skäl att ändra villkoren för godkännande för försäljning

Baserat på de vetenskapliga slutsatserna för ropinirol anser CMD(h) att nytta-riskförhållandet för läkemedlet (läkemedlen) som innehåller ropinirol är oförändrat under förutsättning att de föreslagna ändringarna görs i produktinformationen.

CMD(h) anser att godkännandena för försäljning av produkter som omfattas av denna PSUR-bedomning ska ändras. I den mån ytterligare läkemedel som innehåller ropinirol för närvarande är godkända i EU eller genomgår framtida godkännandeförfaranden i EU, rekommenderar CMD(h) att dessa godkännanden för försäljning ändras i enlighet med detta.

Bilaga II

**Ändringar i produktinformationen till det nationellt godkända läkemedlet
(de nationellt godkända läkemedlen)**

Ändringar som ska inkluderas i berörda avsnitt i **produktinformationen** (ny text understruken och i fetstil, borttagen text genomstruken)

Produktresumé

- Avsnitt 4.4

Följande varning ska läggas till:

Utsättningssyndrom efter behandling med dopaminagonist

När behandling av patienter med Parkinsons sjukdom avslutas, ska ropinirol trappas ned (se avsnitt 4.2). Icke-motoriska biverkningar kan förekomma vid nedtrappning eller utsättning av dopaminagonister inklusive ropinirol. Symtom omfattar apati, ångest, depression, trötthet, svettningar och smärta som kan vara svår. Patienter ska informeras om detta innan behandling med en dopaminagonist trappas ner, och därefter följas noga. Vid ihållande symtom kan det vara nödvändigt att tillfälligt höja ropiniroidosen (se avsnitt 4.8)

(...)

Hallucinationer:

Hallucinationer är en känd biverkning av behandling med dopaminagonister och levodopa. Patienterna ska informeras om att hallucinationer kan förekomma.

- Avsnitt 4.8

Följande biverkning ska läggas till i båda biverkningstabellerna under organsystemet "Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället" med "ingen känd frekvens":

Utsättningssyndrom efter behandling med dopaminagonist omfattande apati, ångest, depression, trötthet, svettningar och smärta.

(...)

Avsnitt 4.8 (under biverkningstabellerna)

Utsättningssyndrom efter behandling med dopaminagonist

Icke-motoriska biverkningar kan förekomma vid nedtrappning eller utsättning av dopaminagonister inklusive ropinirol (se avsnitt 4.4).

Dessutom ska en korshänvisning till avsnitt 4.4 införas i avsnitt 4.2.

"I likhet med andra dopaminagonister är det nödvändigt att sätta ut behandling med ropinirol gradvis genom att minska antalet dagliga doser över en veckas tid (**se avsnitt 4.4**)."

Bipacksedel

Avsnitt 2. Vad du behöver veta innan du tar [LÄKEMEDLETS NAMN]

Varningar och försiktighet

Tala om för läkare om du får symtom som depression, apati, ångest, trötthet, svettningar eller smärta efter att du slutat ta eller minskat din ropinirolbehandling. Om problemen kvarstår i mer än några veckor kan läkaren behöva justera din behandling.

(...)

Körförmåga och användning av maskiner

Ropinirol kan orsaka hallucinationer (se, höra eller känna saker som inte finns där). Framför inte fordon eller använd maskiner om du drabbas.

Avsnitt 4. Eventuella biverkningar

(...)

Ingen känd frekvens:

**Efter att din behandling med [LÄKEMEDLETS NAMN] har satts ut eller trappats ner:
Depression, apati, ångest, trötthet, svettningar eller smärta kan förekomma
(utsättningssyndrom efter behandling med dopaminagonist).**

Bilaga III

Tidtabell för implementering av detta ställningstagande

Tidtabell för implementering av detta ställningstagande

Antagande av CMD(h):s ställningstagande:	Mars CMD(h)-möte
Överföring av översättningarna av ställningstagandets bilagor till nationella behöriga myndigheter:	6 maj 2017
Medlemsstaternas implementering av ställningstagandet (inlämning av ändringen från innehavaren av godkännande för försäljning):	5 juli 2017