

Bilag I

Videnskabelige konklusioner og begrundelser for ændring af betingelserne for markedsføringstilladelsen/-tilladelserne

Videnskabelige konklusioner

Under hensyntagen til PRAC's vurderingsrapport om PSUR'en/PSUR'erne for donepezil er CMDh nået frem til følgende videnskabelige konklusioner:

I betragtning af adskillige rapporter i litteraturen (Segrec et al. 2015, seks caserapporter publiceret af Triquet et al. 2017, Lo Coco og Cannizzaro 2010, Chemali 2003) i hvilke den tidsmæssige sammenhæng mellem initieringen af donepezil og debut af upassende seksuel adfærd, det øjeblikkelige ophør af symptomerne efter seponering af donepezil og disses tilbagevenden i visse tilfælde kort tid efter genoptagelse af behandlingen tydeligt underbygger, at der er en sammenhæng mellem upassende seksuel adfærd og donepezil, anbefaler PRAC at tilføje termen øget libido, hyperseksualitet til produktinformationen.

Baseret på de tilgængelige data, herunder artikler i litteraturen og relevante tilfælde efter markedsføringen, som påviser forbedring eller ophør af søvnrelaterede bivirkninger efter skifte fra administration om aftenen til om morgenen, anbefaler PRAC at inkludere et råd om at overveje at skifte til morgenadministration, hvis der opstår søvnrelaterede bivirkninger.

I betragtning af de tilgængelige data, herunder rapporter efter markedsføringen og adskillige rapporter i litteraturen, som tyder på en årsagssammenhæng mellem donepezil og pleurothotonus, herunder tilfælde med positiv *de-challenge* og to tilfælde fra litteraturen med positiv *de-* og *re-challenge*, og på baggrund af den sandsynlige mekanisme bag dopaminerg-kolinerg ubalance, anbefaler PRAC at tilføje Pisa-syndrom/pleurothotonus til produktinformationen med hyppigheden 'ikke kendt'.

CMDh tilslutter sig PRAC's videnskabelige konklusioner.

Begrundelser for ændring af betingelserne for markedsføringstilladelsen/-tilladelserne

På baggrund af de videnskabelige konklusioner for donepezil er CMDh af den opfattelse, at benefit/risk-forholdet for det lægemiddel/de lægemidler, der indeholder donepezil, forbliver uændret under forudsætning af, at de foreslåede ændringer indføres i produktinformationen.

CMDh er nået frem til, at markedsføringstilladelsen/-tilladelserne omfattet af denne PSUR-vurdering bør ændres. I det omfang andre lægemidler indeholdende donepezil allerede er godkendt eller søges godkendt i EU, anbefaler CMDh, at de relevante medlemsstater og ansøger/indehaver af markedsføringstilladelsen/-tilladelserne tager behørigt hensyn til CMDh's indstilling.

Bilag II

Ændringer i produktinformationen for det/de nationalt godkendte lægemiddel/lægemidler

Ændringer, der skal indføres i de relevante punkter i produktresuméet (ny tekst med **understregning og fed skrift**, slettet tekst med ~~gennemstregning~~)

Produktresumé

- Produktresumé pkt. 4.2

Administration

<Produktnavn> bør indtages oralt om aftenen lige inden sengetid.

I tilfælde af søvnforstyrrelser, herunder unormale drømme, mareridt eller søvnløshed (se pkt. 4.8) kan indtagelse af <produktnavn> om morgenen overvejes.

- Produktresumé pkt. 4.8

Følgende bivirkninger skal tilføjes med hyppigheden "ikke kendt" under systemorganklassen Psykiske forstyrrelser:

Ikke kendt: **øget libido, hyperseksualitet**

Følgende bivirkninger skal tilføjes med hyppigheden "ikke kendt" under systemorganklassen Nervesystemet:

Ikke kendt: **pleurothotonus (Pisa-syndrom)**

Indlægsseddel

- Indlægsseddel punkt 3:

Tag altid lægemidlet nøjagtigt efter lægens eller apotekspersonalets anvisning. Er du i tvivl, så spørg lægen eller apotekspersonalet.

Bemærk: Følgende sætning skal tilføjes på et passende sted i punkt 3 i indlægssedlen (helst direkte under afsnittet, der indeholder de første instruktioner til indtagelse om aftenen kort før sengetid):

Hvis du oplever unormale drømme, mareridt eller søvnbesvær (se punkt 4), kan din læge råde dig til at tage <produktnavn> om morgenen.

- Indlægsseddel punkt 4:

Ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data): **øget sexlyst, tvangsmæssig seksuel adfærd (hyperseksualitet)**

Ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data): **Pisa-syndrom (en tilstand, der involverer ufrivillige muskelsammentrækninger med unormal skæv kropsholdning og hovedet til den ene side)**

Bilag III

Tidsplan for implementering af denne indstilling

Tidsplan for implementering af denne indstilling

Vedtagelse af CMDh's indstilling:	CMDh-møde juli 2022
Oversættelser af bilagene for indstillingen fremsendes til de relevante nationale myndigheder:	4. september 2022
Indstillingen implementeres i medlemsstaterne (indehaveren af markedsføringstilladelsen indsender variationsansøgning):	3. november 2022