

Anhang I

Wissenschaftliche Schlussfolgerungen und Gründe für die Änderung der Bedingungen der Genehmigung(en) für das Inverkehrbringen

Wissenschaftliche Schlussfolgerungen

Unter Berücksichtigung des PRAC-Beurteilungsberichts zum PSUR/zu den PSURs für Donepezil wurden folgende wissenschaftlichen Schlussfolgerungen gezogen:

Angesichts mehrerer Literaturberichte (Segrec et al. 2015, sechs Fallbeispiele aus der Publikation von Triquet et al. 2017, Lo Coco und Cannizzaro 2010, Chemali 2003), in denen der zeitliche Zusammenhang zwischen dem Beginn der Einnahme von Donepezil und dem Auftreten von unangemessenem Sexualverhalten (*inappropriate sexual behaviours*, ISB), das zeitnahe Abklingen der Symptome nach dem Absetzen von Donepezil und in einigen Fällen das Wiederauftreten kurz nach der erneuten Einnahme stark für einen Zusammenhang zwischen ISB und Donepezil spricht, empfiehlt der PRAC, „gesteigerte Libido, Hypersexualität“ in die Produktinformation aufzunehmen.

Auf Grundlage der verfügbaren Daten, einschließlich Literaturartikeln und relevanten Fällen nach dem Inverkehrbringen, die eine Besserung oder ein Verschwinden schlafbezogener Nebenwirkungen nach der Umstellung von der abendlichen auf die morgendliche Einnahme zeigen, empfiehlt der PRAC die Aufnahme eines Hinweises zur Umstellung auf die morgendliche Einnahme, falls schlafbezogene Nebenwirkungen auftreten.

Angesichts der vorliegenden Daten, einschließlich der Berichte nach dem Inverkehrbringen und mehrerer Literaturberichte, die auf einen Kausalzusammenhang zwischen Donepezil und Pleurotonus hindeuten, darunter Fälle mit positiver *Dechallenge* und zwei Literaturfälle mit positiver *De- und Rechallenge*, und angesichts der plausiblen Mechanismen des dopaminergen-cholinergen Ungleichgewichts, empfiehlt der PRAC, das Pisa-Syndrom (Pleurotonus) mit der Häufigkeit „nicht bekannt“ in die Produktinformation aufzunehmen.

Die CMDh stimmt den wissenschaftlichen Schlussfolgerungen des PRAC zu.

Gründe für die Änderung der Bedingungen der Genehmigung(en) für das Inverkehrbringen

Die CMDh ist auf der Grundlage der wissenschaftlichen Schlussfolgerungen für Donepezil der Auffassung, dass das Nutzen-Risiko-Verhältnis des Arzneimittels/der Arzneimittel, das/die Donepezil enthält/enthalten, vorbehaltlich der vorgeschlagenen Änderungen der Produktinformationen, unverändert ist.

Die CMDh nimmt die Position ein, dass die Genehmigung(en) für das Inverkehrbringen der Arzneimittel, die Gegenstand dieses PSUR-Bewertungsverfahrens (PSUSA) sind, geändert werden soll(en). Sofern weitere Arzneimittel, die Donepezil enthalten, derzeit in der EU zugelassen sind oder künftigen Zulassungsverfahren in der EU unterliegen, empfiehlt die CMDh diese Genehmigungen für das Inverkehrbringen entsprechend zu ändern.

Anhang II

Änderungen der Produktinformation des/der national zugelassenen Arzneimittel(s)

In die entsprechenden Abschnitte der Produktinformation aufzunehmende Änderungen (neuer Text ist unterstrichen und fett, gelöschter Text ist durchgestrichen)

Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels

- Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels Abschnitt 4.2

Art der Anwendung

<Name des Arzneimittels> sollte abends, kurz vor dem Schlafengehen, oral eingenommen werden.

Bei Schlafstörungen einschließlich abnormer Träume, Albträume oder Schlaflosigkeit (siehe Abschnitt 4.8) kann die morgendliche Einnahme von <Name des Arzneimittels> in Erwägung gezogen werden.

- Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels Abschnitt 4.8

Die folgende Nebenwirkung soll in der Systemorganklasse „Psychiatrische Erkrankungen“ mit der Häufigkeit „nicht bekannt“ hinzugefügt werden:

Nicht bekannt: **gesteigerte Libido, Hypersexualität**

Die folgende Nebenwirkung soll in der Systemorganklasse „Erkrankungen des Nervensystems“ mit der Häufigkeit „nicht bekannt“ hinzugefügt werden:

Nicht bekannt: **Pleurotonus (Pisa-Syndrom)**

Packungsbeilage

- Packungsbeilage Abschnitt 3:

Nehmen Sie dieses Arzneimittel immer genau nach Absprache mit Ihrem Arzt oder Apotheker ein. Fragen Sie bei Ihrem Arzt oder Apotheker nach, wenn Sie sich nicht sicher sind.

.....

Hinweis: Der folgende Satz sollte an einer geeigneten Stelle ergänzt werden (vorzugsweise direkt unterhalb des Absatzes, der die ersten Anweisungen zur abendlichen Einnahme kurz vor dem Schlafengehen enthält).

Wenn Sie abnorme Träume, Albträume oder Schlafstörungen haben (siehe Abschnitt 4), kann Ihr Arzt Ihnen raten, <Name des Arzneimittels> morgens einzunehmen.

- Packungsbeilage Abschnitt 4:

Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar): **gesteigerte Libido, Hypersexualität.**

Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar): **Pisa-Syndrom (ein Zustand, bei dem es zu unwillkürlichen Muskelkontraktionen mit abnormer Beugung des Körpers und des Kopfes zu einer Seite kommt)**

Anhang III

Zeitplan für die Umsetzung dieser Stellungnahme

Zeitplan für die Umsetzung dieser Stellungnahme

Annahme der Stellungnahme der CMDh:	Sitzung der CMDh im Juli 2022
Übermittlung der Übersetzungen der Anhänge der Stellungnahme an die zuständigen nationalen Behörden:	04. 09. 2022
Umsetzung der Stellungnahme durch die Mitgliedstaaten (Einreichung der Änderung durch den Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen):	03. 11. 2022