

Allegato I

Conclusioni scientifiche e motivazioni per la variazione dei termini dell'autorizzazione/delle autorizzazioni all'immissione in commercio

Conclusioni scientifiche

Tenendo conto della valutazione del Comitato per la valutazione dei rischi in farmacovigilanza (*Pharmacovigilance and Risk Assessment Committee, PRAC*) del/dei Rapporto/i periodico/i di aggiornamento sulla sicurezza (*Periodic Safety Update Report, PSUR*) per donepezil, le conclusioni scientifiche sono le seguenti:

Alla luce delle numerose pubblicazioni scientifiche (Segrec et al. 2015, sei casi clinici pubblicati da Triquet et al. 2017, Lo Coco e Cannizzaro 2010, Chemali 2003), in cui la relazione temporale tra l'inizio dell'assunzione di donepezil e l'insorgenza di comportamenti sessuali inappropriati (ISB), la pronta risoluzione dei sintomi a seguito dell'interruzione di donepezil e la recidiva poco dopo la ripresa dell'assunzione in alcuni casi, sono fortemente indicativi di una relazione tra ISB e donepezil, il PRAC raccomanda di aggiungere il termine libido aumentata, ipersessualità alle informazioni sul medicinale.

Sulla base dei dati disponibili, compresi articoli di letteratura e casi post-marketing pertinenti che mostrano il miglioramento o la cessazione delle reazioni avverse correlate al sonno dopo il passaggio dalla somministrazione serale a quella mattutina, il PRAC raccomanda di includere un'avvertenza in merito alla possibilità di considerare il passaggio alla somministrazione mattutina qualora si verificano reazioni avverse correlate al sonno.

Alla luce dei dati disponibili, comprese segnalazioni post-marketing e numerose pubblicazioni scientifiche che suggeriscono una relazione causale tra donepezil e pleurotono, inclusi casi con dechallenge positivo e due casi in letteratura con de- e rechallenge positivo, e dati i meccanismi plausibili di squilibrio dopaminergico-colinergico, il PRAC raccomanda di aggiungere la sindrome di Pisa/il pleurotono alle informazioni sul medicinale con frequenza "non nota".

Il Comitato per le procedure di mutuo riconoscimento e decentrate (*Co-ordination group for Mutual recognition and Decentralised procedures - human, CMDh*) concorda con le conclusioni scientifiche del PRAC.

Motivazioni per la variazione dei termini dell'autorizzazione/delle autorizzazioni all'immissione in commercio

Sulla base delle conclusioni scientifiche su donepezil il CMDh ritiene che il rapporto beneficio/rischio del/dei medicinale/i contenente/i donepezil sia invariato fatte salve le modifiche proposte alle informazioni sul medicinale.

Il CMDh raccomanda la variazione dei termini dell'autorizzazione/delle autorizzazioni all'immissione in commercio dei medicinali oggetto di questa valutazione unica degli PSUR. Nella misura in cui altri medicinali contenenti donepezil fossero attualmente autorizzati o fossero oggetto di future procedure di autorizzazione nella UE, il CMDh raccomanda che gli Stati Membri coinvolti e i richiedenti/titolari delle autorizzazioni all'immissione in commercio tengano nella dovuta considerazione il presente parere del CMDh.

Allegato II

Modifiche alle informazioni sul medicinale del/dei medicinale/i autorizzato/i a livello nazionale

Modifiche da inserire nei paragrafi pertinenti delle informazioni sul medicinale (testo nuovo **sottolineato e in grassetto**, testo eliminato ~~barrato~~)

Riassunto delle caratteristiche del prodotto

- RCP paragrafo 4.2

Modo di somministrazione

<nome prodotto> deve essere assunto per via orale, la sera, appena prima di coricarsi.

In caso di disturbi del sonno inclusi sogni anormali, incubi o insonnia (vedere paragrafo 4.8), può essere presa in considerazione l'assunzione di <nome prodotto> al mattino.

- RCP paragrafo 4.8

La seguente reazione avversa deve essere aggiunta alla classificazione per sistemi e organi “Disturbi psichiatrici” con frequenza “non nota”:

Non nota: **libido aumentata, ipersessualità**

La seguente reazione avversa deve essere aggiunta alla classificazione per sistemi e organi “Patologie del sistema nervoso” con frequenza “non nota”:

Non nota: **pleurotono (sindrome di Pisa)**

Foglio illustrativo

- FI paragrafo 3:

Quanto ARICEPT prendere

Prenda questo medicinale seguendo sempre esattamente le istruzioni del medico o del farmacista. Se ha dubbi consulti il medico o il farmacista.

*Nota: la frase seguente deve essere aggiunta **in un punto appropriato del paragrafo 3 del Foglio illustrativo (preferibilmente direttamente sotto il paragrafo che contiene le **prime** istruzioni per l'assunzione serale poco prima di coricarsi):***

Se ha sogni anormali, incubi o difficoltà a dormire (vedere paragrafo 4), il medico potrebbe consigliarle di assumere <nome prodotto> al mattino.

- FI paragrafo 4:

Non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili): **libido aumentata, ipersessualità**

Non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili): **sindrome di Pisa (una condizione che determina contrazione involontaria dei muscoli con flessione anormale del corpo e della testa su un lato)**

Allegato III

Tempistica per l'attuazione del presente parere

Tempistica per l'attuazione del presente parere

Adozione del parere del CMDh:	riunione del CMDh di luglio 2022
Trasmissione delle traduzioni degli allegati del parere alle autorità nazionali competenti:	4 settembre 2022
Attuazione del parere da parte degli Stati membri (presentazione della variazione da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio):	3 novembre 2022