

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

Gezien de verschillende meldingen in de literatuur (Segrec *et al.* 2015, zes casussen gepubliceerd door Triquet *et al.* 2017, Lo Coco en Cannizzaro 2010, Chemali 2003), waarin het temporele verband tussen het starten met het gebruik van donepezil en de aanvang van ongepast seksueel gedrag (*inappropriate sexual behaviours*, ISB's), het onmiddellijk verdwijnen van de symptomen na stopzetting van het gebruik van donepezil, en het terugkeren kort na het hervatten in sommige gevallen, een verband tussen ISB's en donepezil in sterke mate ondersteunt, beveelt het PRAC aan om de term verhoogd libido, hyperseksualiteit aan de productinformatie toe te voegen.

Gebaseerd op de beschikbare gegevens, waaronder literatuurartikelen en relevante gevallen na het in de handel brengen die een verbetering of ophouden van slaapgerelateerde bijwerkingen laten zien na overschakeling van toediening 's avonds naar toediening 's ochtends, beveelt het PRAC aan een advies op te nemen om overschakeling naar toediening 's ochtends te overwegen indien er slaapgerelateerde bijwerkingen optreden.

Gezien de beschikbare gegevens, waaronder meldingen na het in de handel brengen en verschillende meldingen in de literatuur die op een oorzakelijk verband wijzen tussen donepezil en pleurothotonus, waaronder gevallen met positieve de-challenge en twee gevallen uit de literatuur met positieve de- en re-challenge, en gezien de aannemelijke mechanismen van een onbalans tussen dopaminerge en cholinerge activiteit, beveelt het PRAC aan om Pisa-syndroom/pleurothotonus aan de productinformatie toe te voegen met de frequentie 'niet bekend'.

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 donepezil is de CMD(h) van mening dat de baten-risicoverhouding van het (de) geneesmiddel(en) dat (die) donepezil 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 donepezil bevatten op dit moment in de EU zijn goedgekeurd of aan toekomstige goedkeuringsprocedures in de EU onderhevig zijn, adviseert de CMD(h) dat de betrokken lidstaten en de aanvragers/handelsvergunninghouders rekening houden met dit standpunt van de CMD(h).

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

- Samenvatting van de productkenmerken rubriek 4.2

Wijze van toediening

<Productnaam> moet 's avonds oraal worden ingenomen, vlak voor het slapengaan.

In geval van slaapafwijkingen, waaronder abnormale dromen, nachtmerries of insomnia (zie rubriek 4.8), kan inname van <productnaam> 's ochtends worden overwogen.

- Samenvatting van de productkenmerken rubriek 4.8

De volgende bijwerking dient te worden toegevoegd met de frequentie 'niet bekend' onder de systeem/orgaanklasse Psychische stoornissen:

Niet bekend: **verhoogd libido, hyperseksualiteit**

De volgende bijwerking dient te worden toegevoegd met de frequentie 'niet bekend' onder de systeem/orgaanklasse Zenuwstelselaandoeningen:

Niet bekend: **pleurothotonus (Pisa-syndroom)**

Bijsluiter

- Bijsluiter rubriek 3:

Neem dit medicijn altijd in precies zoals uw arts of apotheker u dat heeft verteld. Twijfelt u over het juiste gebruik? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

*Opmerking: De volgende zin moet worden toegevoegd op **een** geschikte plaats in rubriek 3 van de bijsluiter (bij voorkeur direct onder de paragraaf die de **eerste** instructies voor avondinname kort voor het naar bed gaan bevat):*

Als u last krijgt van ongewone dromen, nachtmerries of moeilijk slapen (zie rubriek 4), kan uw arts u adviseren om <productnaam> 's ochtends in te nemen.

- Bijsluiter rubriek 4:

Niet bekend (frequentie kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald): **meer zin hebben in seks, hyperseksualiteit.**

Niet bekend (frequentie kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald): **Pisa-syndroom (een aandoening met onvrijwillige samentrekking van spieren, waardoor het lichaam en het hoofd overdreven naar één kant buigen)**

Bijlage III

Tijdschema voor de tenuitvoerlegging van deze aanbeveling

Tijdschema voor de tenuitvoerlegging van deze aanbeveling

Vaststelling van de CMD(h)-aanbeveling:	Juli 2022, bijeenkomst van de CMD(h)
Overdracht van de vertalingen van de bijlagen bij de aanbeveling aan de nationale bevoegde instanties:	4 september 2022
Tenuitvoerlegging van de aanbeveling door de lidstaten (indiening van de wijziging door de houder van de vergunning voor het in de handel brengen):	3 november 2022