

Anexo I

Conclusões científicas e fundamentos da alteração dos termos da(s) autorização(ões) de introdução no mercado

Conclusões científicas

Tendo em conta o relatório de avaliação do PRAC sobre os relatórios periódicos de segurança (RPS) para o donepezilo, as conclusões científicas são as seguintes:

Tendo em conta vários casos da literatura (Segrec *et al.* 2015, seis relatórios de caso publicados por Triquet *et al.* 2017, Lo Coco e Cannizzaro 2010, Chemali 2003), nos quais a relação temporal entre o início do tratamento com donepezilo e o aparecimento de comportamentos sexualmente inapropriados (CSI), a rápida resolução dos sintomas com a descontinuação do donepezilo e a sua recorrência pouco tempo depois de ser reiniciado em alguns casos, apoia fortemente uma relação entre os CSI e o donepezilo, o PRAC recomenda a adição dos termos “libido aumentada, hipersexualidade” à informação do medicamento.

Com base nos dados disponíveis, incluindo artigos da literatura e casos relevantes no período pós-comercialização que demonstram a melhoria ou cessação de RAM relacionadas com o sono após mudança da administração à noite para de manhã, o PRAC recomenda incluir uma nota de aconselhamento para se ponderar mudar para a administração de manhã caso ocorram RAM relacionadas com o sono.

Tendo em conta os dados disponíveis, incluindo relatórios no período pós-comercialização e vários casos na literatura que sugerem uma relação causal entre o donepezilo e pleurotótono, incluindo casos com *de-challenge* positivo e dois casos da literatura com *de-challenge* e *re-challenge* positivos e dado os mecanismos plausíveis de desequilíbrio dopaminérgico-colinérgico, o PRAC recomenda a adição de síndrome de Pisa/pleurotótono à informação do medicamento com a frequência “desconhecido”.

O CMDh concorda com as conclusões científicas do PRAC.

Fundamentos da alteração dos termos da(s) autorização(ões) de introdução no mercado

Com base nas conclusões científicas relativas a donepezilo, o CMDh considera que o perfil benefício-risco do(s) medicamento(s) que contém (contêm) donepezilo se mantém inalterado na condição de serem introduzidas as alterações propostas na informação do medicamento.

O CMDh conclui que os termos da(s) autorização(ões) de introdução no mercado no âmbito desta avaliação única do RPS devem ser alterados. Na medida em que outros medicamentos que contêm donepezilo estão atualmente autorizados na UE ou serão objeto de procedimentos de autorização na UE no futuro, o CMDh recomenda que os Estados Membros envolvidos e o requerente/titulares das autorizações de introdução no mercado tomem em devida consideração esta posição do CMDh.

Anexo II

Alterações à Informação do Medicamento do(s) medicamento(s) autorizado(s) por meio de procedimentos nacionais

Alterações a incluir nas secções relevantes do Folheto Informativo (novo texto **sublinhado e a negrito**, texto a ser eliminado ~~rasurado~~)

Resumo das Características do Medicamento

- Secção 4.2

Modo de administração

<Nome do medicamento> deve ser administrado por via oral, à noite, antes de deitar.

No caso de distúrbios do sono, incluindo sonhos anormais, pesadelos ou insónia (ver secção 4.8) pode ser considerada a toma de <nome do medicamento> de manhã.

- Secção 4.8

A seguinte reação adversa deve ser adicionada com a frequência “desconhecido” à CSO Perturbações do foro psiquiátrico:

Desconhecido: **libido aumentada, hipersexualidade**

A seguinte reação adversa deve ser adicionada com a frequência “desconhecido” à CSO Doenças do sistema nervoso:

Desconhecido: **pleurotótono (síndrome de Pisa)**

Folheto Informativo

- Secção 3:

Tome este medicamento exatamente como indicado pelo seu médico ou farmacêutico. Fale com o seu médico ou farmacêutico se tiver dúvidas.

*Nota: A frase seguinte deve ser adicionada **num** local apropriado na secção 3 do FI (preferencialmente logo abaixo do parágrafo que contém as **primeiras** instruções para ingestão à noite, antes de deitar):*

Se tiver sonhos anormais, pesadelos ou dificuldade em dormir (ver secção 4), o seu médico poderá aconselhá-lo a tomar <nome do medicamento> de manhã.

- Secção 4:

Desconhecido (não pode ser calculado a partir dos dados disponíveis): **libido aumentada, hipersexualidade.**

Desconhecido (não pode ser calculado a partir dos dados disponíveis): **síndrome de Pisa (uma condição que envolve contrações musculares involuntárias com inclinação anormal do corpo e da cabeça para um lado)**

Anexo III

Calendário para a implementação da presente posição

Calendário para a implementação da presente posição

Adoção da posição do CMDh:	Reunião do CMDh de julho de 2022
Transmissão às Autoridades Nacionais Competentes das traduções dos anexos da posição:	4 de setembro de 2022
Implementação da posição pelos Estados-Membros (apresentação da alteração pelo titular da Autorização de Introdução no Mercado):	3 de novembro de 2022