

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 Montelukast wurden folgende wissenschaftliche Schlussfolgerungen gezogen:

Auf Grundlage der erhobenen kumulativen Daten erfordert die Problematik neuropsychiatrischer Nebenwirkungen besondere Aufmerksamkeit. Es wurden Fälle gemeldet, in denen verschiedene neuropsychiatrische Ereignisse zu einer erheblichen Behinderung und Leiden bei Patienten geführt haben, bevor diese Symptome als wahrscheinliche Nebenwirkungen erkannt wurden. Daher sollte die Möglichkeit des Auftretens von, selbst seltenen, neuropsychiatrischen Ereignissen gegenüber dem medizinischen Fachpersonal und den Patienten deutlich kommuniziert werden. Obwohl neuropsychiatrische unerwünschte Ereignisse scheinbar unregelmäßig auftreten und weitgehend bereits im Abschnitt 4.8 der Fachinformation beschrieben sind, ist der Zulassungsinhaber angehalten, in Abschnitt 4.4 einen Warnhinweis aufzunehmen, um dadurch das Verständnis und das Bewusstsein dafür weiter zu steigern, dass möglicherweise während der Therapie mit Montelukast auftretende neuropsychiatrische Ereignisse mit dem Arzneimittel in Verbindung stehen und weitere Schritte erforderlich machen können.

Es wurde eine gewisse Anzahl an Fällen von Dysphemie gemeldet. Der Großteil dieser Fälle betraf die pädiatrische Population (17 Jahre und jünger), insbesondere kleine Kinder im Alter von unter 5 Jahren. Die Zeit bis zum Beginn war relativ kurz (mediane Dauer von 8 Tagen für PT Dysphemie und 13 Tagen für PT Sprechstörungen). In mehr als der Hälfte der Fälle von Dysphemie war eine positive Dechallenge zu beobachten (die Symptome verschwanden, nachdem die Medikation abgesetzt wurde), davon 4 mit positiver Rechallenge (die Symptome traten nach erneuter Aufnahme der Medikation wieder auf), alle bei Kindern. In Anbetracht der Bewertung dieser Daten können Dysphemie sowie andere eng verwandte Sprechstörungen mit Montelukast in Verbindung gebracht werden. Während die Fachinformation (SmPC) für Montelukast derzeit verschiedene psychiatrische und das Nervensystem betreffende Nebenwirkungen auflistet, ist Dysphemie nicht als Nebenwirkung aufgeführt. Angesichts dieser kumulativen Berichtsanalyse sind die Zulassungsinhaber aufgefordert, die Fachinformation (Abschnitt 4.8) und die Gebrauchsinformation entsprechend anzupassen.

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 Montelukast der Auffassung, dass das Nutzen-Risiko-Verhältnis des Arzneimittels/der Arzneimittel, das/die Montelukast enthält/enhalten, 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 Montelukast 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

- Abschnitt 4.4

Ein Warnhinweis soll wie folgt ergänzt werden:

Nach der Einnahme von [Produktbezeichnung] wurden bei Erwachsenen, Jugendlichen und Kindern neuropsychiatrische Ereignisse berichtet (siehe Abschnitt 4.8). Patienten und Ärzte sollen auf neuropsychiatrische Ereignisse achten. Patienten und/oder Pflegepersonal sollen angewiesen werden, den Arzt zu informieren, wenn derartige Veränderungen auftreten. Die Fortführung einer Therapie mit [Produktbezeichnung] soll nur nach sorgfältiger Nutzen-Risiko-Abwägung durch verschreibende Personen erfolgen, wenn derartige Ereignisse auftreten.

- Abschnitt 4.8

Die folgende Nebenwirkung soll unter der Systemorganklasse Psychiatrische Erkrankungen mit der Häufigkeit „sehr selten“ aufgenommen werden:

Dysphemie

Packungsbeilage

- Abschnitt 2

Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen

Patienten sollen sich darüber bewusst sein, dass verschiedene neuropsychiatrische Ereignisse (wie z. B. Verhaltensänderungen und Stimmungsschwankungen) bei Erwachsenen, Jugendlichen und Kindern während der Anwendung von [Produktbezeichnung] berichtet wurden (siehe Abschnitt 4). Wenn <Sie> <oder> <Ihr Kind> solche Symptome unter der Einnahme von [Produktbezeichnung] entwickeln, wenden Sie sich an <Ihren Arzt> <den Arzt Ihres Kindes>.

- Abschnitt 4

Sehr selten: kann bis zu 1 von 10.000 Behandelten betreffen

- **Stottern**

Anhang III

Zeitplan für die Umsetzung dieser Stellungnahme

Zeitplan für die Umsetzung dieser Stellungnahme

Annahme der Stellungnahme der CMDh:	Sitzung der CMDh im März 2019
Übermittlung der Übersetzungen der Anhänge der Stellungnahme an die zuständigen nationalen Behörden:	11. Mai 2019
Umsetzung der Stellungnahme durch die Mitgliedstaaten (Einreichung der Änderung durch den Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen):	10. Juli 2019