

Allegato I

**Conclusioni scientifiche e motivazioni per la variazione dei termini 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*) dei Rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza (*Periodic Safety Update Report, PSUR*) per montelukast, le conclusioni scientifiche sono le seguenti:

Sulla base dei dati cumulativi raccolti, il tema delle reazioni avverse da farmaci (ADRs) neuropsichiatriche, merita un'attenzione particolare. Sono stati segnalati casi in cui vari eventi neuropsichiatrici hanno causato notevoli impedimenti e sofferenza ai pazienti, prima che i sintomi venissero riconosciuti come ADRs. Pertanto, la possibilità che possano verificarsi eventi neuropsichiatrici, anche rari, deve essere chiaramente comunicata agli operatori sanitari e ai pazienti. Anche se gli eventi avversi neuropsichiatrici sembrano essere non frequenti e già ampiamente descritti al paragrafo 4.8 del Riassunto delle caratteristiche del prodotto (RCP), viene richiesto al titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio di aggiungere un'avvertenza al paragrafo 4.4, al fine di aumentare ulteriormente la comprensione e la consapevolezza sul fatto che gli eventi neuropsichiatrici che eventualmente si verificassero durante l'uso di montelukast, potrebbero essere associati al medicinale e ulteriori azioni potranno essere necessarie.

È stato segnalato un certo numero di casi di disfemia. La maggior parte di questi casi riguardava la popolazione pediatrica (di età pari o inferiore a 17 anni), in particolare bambini di età inferiore a cinque anni. Il tempo di insorgenza era relativamente breve (in media 8 giorni per il termine preferito (PT) Disfemia; 13 giorni per il PT Disturbo dell'eloquio). Oltre la metà dei casi di Disfemia, tutti nei bambini, ha descritto la scomparsa dei sintomi quando la somministrazione del medicinale è stata interrotta (*dechallenge positivo*), inclusi 4 episodi che si sono ripetuti quando il medicinale è stato nuovamente somministrato (*rechallenge positivo*). Sulla base della revisione di questi dati, la Disfemia e altri Disturbi dell'eloquio strettamente correlati, possono essere associati a montelukast. Sebbene il Riassunto delle caratteristiche del prodotto (RCP) di montelukast attualmente elenchi varie severe reazioni del sistema nervoso e psichiatriche, la Disfemia non è elencata come reazione avversa da farmaco (ADR). Alla luce dell'analisi di revisione cumulativa, ai titolari delle autorizzazioni all'immissione in commercio viene richiesto di aggiornare il RCP (paragrafo 4.8) e, conseguentemente, il foglio illustrativo.

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 delle autorizzazioni all'immissione in commercio

Sulla base delle conclusioni scientifiche su montelukast il CMDh ritiene che il rapporto beneficio/rischio dei medicinali contenenti montelukast sia invariato fatte salve le modifiche proposte alle informazioni sul medicinale.

Il CMDh raccomanda la variazione dei termini delle autorizzazioni all'immissione in commercio dei medicinali oggetto di questa valutazione unica degli PSUR. Nella misura in cui altri medicinali contenenti montelukast 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 dei medicinali autorizzati 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

- Paragrafo 4.4

Un'avvertenza deve essere aggiunta come segue:

In adulti, adolescenti e bambini che assumono [Nome del prodotto] sono stati segnalati eventi neuropsichiatrici (vedere paragrafo 4.8). I pazienti e i medici devono prestare attenzione agli eventi neuropsichiatrici. I pazienti e/o le persone che forniscono loro assistenza devono essere istruiti a informare il medico nel caso in cui si verificassero tali manifestazioni. Nel caso in cui si verificassero tali eventi, i medici devono valutare attentamente i rischi e i benefici relativi al proseguimento del trattamento con [Nome del prodotto].

- Paragrafo 4.8

La seguente reazione avversa deve essere aggiunta sotto “Disturbi psichiatrici” della classificazione per sistemi e organi (SOC) con frequenza “molto rara”:

Disfemia

Foglio illustrativo

Paragrafo 2

Avvertenze e precauzioni

I pazienti devono essere consapevoli che vari eventi neuropsichiatrici (ad esempio, modifiche del comportamento e dell'umore) sono stati segnalati in adulti, adolescenti e bambini in trattamento con [Nome del prodotto] (vedere paragrafo 4). Se <lei> <o> <il suo bambino> sviluppa questi sintomi durante il trattamento con [Nome del prodotto], deve consultare il medico <del bambino>.

Paragrafo 4

Molto raro: può interessare fino a 1 persona su 10.000

- **Balbuzie**

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 marzo 2019
Trasmissione delle traduzioni degli allegati del parere alle autorità nazionali competenti:	11 maggio 2019
Attuazione del parere da parte degli Stati membri (presentazione della variazione da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio):	10 luglio 2019