

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

Op basis van de verzamelde cumulatieve gegevens verdient de kwestie van neuropsychiatrische bijwerkingen specifieke aandacht. Er zijn gevallen gemeld waarbij verschillende neuropsychiatrische voorvallen significante hinder en leed bij patiënten hebben veroorzaakt voordat de symptomen als mogelijke bijwerkingen werden herkend. Daarom moet de mogelijkheid dat neuropsychiatrische voorvallen, zelfs zeldzame, kunnen voorkomen, duidelijk worden gemeld aan zorgverleners en patiënten. Ondanks dat de neuropsychiatrische bijwerkingen zeldzaam lijken en al uitgebreid beschreven worden in de SmPC 4.8, wordt de vergunninghouder verzocht een waarschuwing in rubriek 4.4 op te nemen. Dit om het inzicht en het bewustzijn te vergroten dat neuropsychiatrische voorvallen die kunnen voorkomen tijdens gebruik van montelukast mogelijk geassocieerd zijn met het geneesmiddel en verdere acties noodzakelijk kunnen zijn.

Een bepaald aantal gevallen van dysphemia werd gemeld. In de meeste gevallen betrof het de pediatrische populatie (van 17 jaar en jonger), vooral jonge kinderen jonger dan vijf jaar. De tijd tot aanvang van de symptomen was relatief kort (mediaan 8 dagen voor dysphemia, 13 dagen voor spraakstoornis). Bij meer dan de helft van de gevallen van dysphemia verdwenen symptomen na het stopzetten van de medicatie (positieve *dechallenge*), bij 4 daarvan keerden symptomen terug toen de medicatie opnieuw werd toegediend (positieve *rechallenge*), in alle gevallen betrof het kinderen. Op basis van de beoordeling van deze gegevens kunnen dysphemia en andere nauwverwante spraakstoornissen samenhangen met montelukast. Hoewel de Samenvatting van de Productkenmerken (SmPC) voor montelukast momenteel een aantal psychische en zenuwstelselreacties benoemt, wordt dysphemia niet vermeld als een bijwerking. In het licht van de cumulatieve evaluatieanalyse worden de vergunninghouders verzocht om de SmPC (rubriek 4.8) en de bijsluiter dienovereenkomstig bij te werken.

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 montelukast is de CMD(h) van mening dat de baten-risicoverhouding van het (de) geneesmiddel(en) dat (die) montelukast 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 montelukast 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

- Rubriek 4.4

De volgende waarschuwing moet worden toegevoegd:

Neuropsychiatrische voorvallen zijn gemeld bij volwassenen, adolescenten en kinderen die [productnaam] gebruikten (zie rubriek 4.8). Patiënten en artsen moeten alert zijn op neuropsychiatrische voorvallen. Patiënten en/of zorgverleners moeten worden geïnstrueerd om contact op te nemen met hun arts als deze veranderingen optreden. Voorschrijvers moeten de risico's en voordelen van een voortgezette behandeling met [productnaam] zorgvuldig evalueren als dergelijke voorvallen optreden.

- Rubriek 4.8

De volgende bijwerking moet worden toegevoegd onder de Systeem/orgaanklasse Psychische stoornissen met een frequentie zeer zelden:

Dysphemia

Bijsluiter

Rubriek 2

Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?

Patiënten moeten weten dat verschillende veranderingen die te maken hebben met gedrag en stemming (neuropsychiatrische voorvallen) zijn gemeld bij volwassenen, jongeren en kinderen bij gebruik van [productnaam] (zie rubriek 4). Als <u> <of> <uw kind> last krijgt van dit soort verschijnselen tijdens het gebruik van [Productnaam] moet u contact opnemen met uw arts <of de arts van uw kind>.

Rubriek 4

Zeer zelden: komen voor bij minder dan 1 op de 10.000 gebruikers

- **Stotteren**

Bijlage III

Tijdschema voor de tenuitvoerlegging van deze aanbeveling

Tijdschema voor de tenuitvoerlegging van deze aanbeveling

Vaststelling van de CMD(h)-aanbeveling:	maart 2019, bijeenkomst van de CMD(h)
Overdracht van de vertalingen van de bijlagen bij de aanbeveling aan de nationale bevoegde instanties:	11 mei 2019
Tenuitvoerlegging van de aanbeveling door de lidstaten (indiening van de wijziging door de houder van de vergunning voor het in de handel brengen):	10 juli 2019