

Bilag I
Videnskabelige konklusioner og begrundelser for ændring af betingelserne
for markedsføringstilladelsen/-tilladelserne

Videnskabelige konklusioner

Under hensyntagen til PRAC's vurderingsrapport om PSUR'en/PSUR'erne for methylphenidat er CMDh nået frem til følgende videnskabelige konklusioner:

1. Webbaseret undervisningsværktøj

Der er blevet implementeret et fælles undervisningswebsted i henhold til art. 31-henvisningsproceduren (referral) i 2009. Med henblik på at øge opmærksomheden hos sundhedspersonale er der indsat links til det fælles websted i produktresuméerne.

Adgang til webstedet bør ikke begrænses med adgangskode/obligatorisk registrering.

2. Risici efter intrauterin eksponering:

Resultaterne af et stort kohortestudie af ca. 3400 eksponerede graviditeter tyder ikke på en øget risiko for fødselsdefekter overordnet set. Der blev dog identificeret en lille stigning i risikoen for hjertemisdannelser ved intrauterin eksponering for methylphenidat i første trimester (puljet relativ risiko, 1,28; 95 % CI, 1,00-1,64). Under hensyntagen til studiets begrænsninger og manglen på signifikans er produktresuméet blevet opdateret med oplysninger om, at data fra et stort studie ikke viste en øget risiko for fødselsdefekter overordnet set, og en forsigtig ordlyd, der angiver, at en risiko for hjertemisdannelser ikke kan udelukkes.

3. Inkontinens:

En litteratur- og databasesøgning identificerede 28 tilfælde af inkontinens/enurese, hvoraf 12 tilfælde viste evidens for en årsagssammenhæng mellem inkontinens og methylphenidat. Ud af disse viste syv tilfælde en tæt tidsmæssig sammenhæng mellem indtagelse af lægemidlet og inkontinens, 11 tilfælde indberettede positiv dechallenge, fem tilfælde indberettede en positiv rechallenge, og i fem tilfælde kunne der ikke identificeres nogen anden plausibel alternativ årsag til debut af inkontinens/enurese end MPH. Samlet set blev kausaliteten klassificeret som mulig i syv tilfælde, sandsynlig i fire tilfælde og sikker i ét tilfælde. Som følge heraf er produktresuméet blevet opdateret.

4. Trismus:

En litteratur- og databasesøgning identificerede 67 tilfælde af trismus, hvoraf 12 tilfælde viste evidens for en årsagssammenhæng mellem trismus og methylphenidat. Ud af disse viste seks tilfælde en tæt tidsmæssig sammenhæng mellem indtagelse af lægemidlet og trismus, seks tilfælde indberettede positiv dechallenge uden konfunderende korrigerende behandling, fire tilfælde indberettede en positiv rechallenge, og i fem tilfælde kunne der ikke identificeres nogen anden plausibel alternativ årsag til debut af trismus end MPH. Samlet set blev kausaliteten klassificeret som mulig i fjorten tilfælde og sandsynlig i syv tilfælde. Som følge heraf er produktresuméet blevet opdateret.

5. Bruxismus:

En litteraturgennemgang for bruxismus i forbindelse med methylphenidat viste evidens for en årsagssammenhæng, herunder tilfælde med en tæt tidsmæssig sammenhæng, positiv dechallenge, positiv rechallenge og ingen anden plausibel alternativ årsag til debut af bruxismus. Som følge heraf er produktresuméet blevet opdateret.

6. Hyperhidrose:

I studier udført med methylphenidat hos voksne varierede hyppigheden af hyperhidrose mellem 1,3 % og 8,8 % af de behandlede patienter. Hyppigheden af hændelsen hyperhidrose hos voksne blev således opdateret til almindelig.

CMDh tilslutter sig PRAC's videnskabelige konklusioner.

Begrundelser for ændring af betingelserne for markedsføringstilladelsen/-tilladelserne

På baggrund af de videnskabelige konklusioner for methylphenidat er CMDh af den opfattelse, at benefit/risk-forholdet for det lægemiddel/de lægemidler, der indeholder methylphenidat, forbliver uændret under forudsætning af, at de foreslåede ændringer indføres i produktinformationen.

CMDh er nået frem til, at markedsføringstilladelsen/-tilladelserne omfattet af denne PSUR-vurdering bør ændres. I det omfang andre lægemidler indeholdende methylphenidat allerede er godkendt eller søges godkendt i EU, anbefaler CMDh, at de relevante medlemsstater og ansøger/indehaver af markedsføringstilladelsen/-tilladelserne tager behørigt hensyn til CMDh's indstilling.

Bilag II
Ændringer i produktinformationen for det/de nationalt godkendte lægemiddel/lægemidler

~~Ændringer, der skal indføres i de relevante punkter i produktresuméet~~ (ny tekst med understregning og fed skrift, slettet tekst med ~~gennemstregning~~)

Alle MPH-produkter:

Produktresuméets pkt. 4.6

~~Der foreligger begrænsede data om anvendelsen af methylphenidat hos gravide kvinder.~~

Data fra et kohortestudie af i alt ca. 3400 graviditeter eksponeret i første trimester tyder ikke på en øget risiko for fødselsdefekter overordnet set. Der var en lille stigning i forekomsten af hjertemisdannelser (puljet justeret relativ risiko, 1,3; 95 % CI, 1,0-1,6) svarende til 3 yderligere spædbørn født med kongenitte hjertemisdannelser for hver 1000 kvinder, der modtog methylphenidat i løbet af graviditetens første trimester, sammenlignet med ikke-eksponerede graviditeter.

I produktresuméets pkt. 4.8 skal der tilføjes:

- SOK "Psyriske forstyrrelser": bruxismus (hyppighed: *almindelig*)
- SOK "Nyrer og urinveje": inkontinens (hyppighed: *ikke kendt*)
- SOK "Knogler, led, muskler og bindevæv": trismus (hyppighed: *ikke kendt*)

MPH-produkter med indikation(er) hos voksne:

Hyppigheden af "hyperhidrose" skal opdateres til: *almindelig**

*Lægemedelbivirkning fra kliniske forsøg hos voksne patienter, der blev indberettet med en højere hyppighed end hos børn og unge

Indlægsseddel

Alle MPH-produkter:

2. Det skal du vide, før du begynder at tage [HANDELSNAVN]

Graviditet, amning og prævention

Hvis du er gravid eller ammer, har mistanke om, at du er gravid, eller planlægger at blive gravid, skal du spørge din læge til råds, før du tager dette lægemiddel.

~~Man ved ikke, om methylphenidat vil påvirke et ufødt barn.~~

De foreliggende data tyder ikke på, at der er større risiko for fødselsdefekter overordnet set, men det kan ikke udelukkes, at der er en lidt forhøjet risiko for misdannelser af hjertet, når produktet anvendes i graviditetens første tre måneder. Din læge vil kunne give dig flere oplysninger om denne risiko. Fortæl det til din læge eller på apoteket, før du bruger methylphenidat, hvis du eller din datter:

- er seksuelt aktiv. Lægen vil tale med dig eller din datter om prævention.
- er gravid eller tror, du eller din datter er gravid. Din læge vil beslutte, om du eller din datter må tage methylphenidat.

4. Bivirkninger

Almindelige:

- kraftig tænderskæren (bruxismus)

Ikke kendt (hyppigheden kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data):

- manglende evne til at styre din vandladning (inkontinens)
- krampe i kæbemusklerne, der gør det vanskeligt at åbne munden (trismus)

MPH-produkter med indikation(er) hos voksne:

- 4. Bivirkninger

Hyppigheden af “overdreven svedtendens” opdateret til “almindelig”

Bilag III
Tidsplan for implementering af denne indstilling

Tidsplan for implementering af denne indstilling

Vedtagelse af CMDh's indstilling:	CMDh-møde juni 2019
Oversættelser af bilagene for indstillingen fremsendes til de relevante nationale myndigheder:	11. august 2019
Indstillingen implementeres i medlemsstaterne (indehaveren af markedsføringstilladelsen indsender variationsansøgning): ☐	10. oktober 2019