

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 Methylphenidat wurden folgende wissenschaftliche Schlussfolgerungen gezogen:

1. Webbasiertes Schulungstool

Es wurde eine allgemeine Website zu Schulungszwecken eingerichtet, entsprechend dem Risikobewertungsverfahren gemäß Art. 31 von 2009. Um den Bekanntheitsgrad in den Fachkreisen zu steigern, wurden Links zur allgemeinen Website in die Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels aufgenommen.

Der Zugang zur Website darf nicht durch Passwortanmeldung/obligatorische Registrierung eingeschränkt sein.

2. Risiken nach intrauteriner Exposition:

Die Ergebnisse einer großangelegten Kohortenstudie mit ca. 3400 exponierten Schwangerschaften deuten nicht auf ein insgesamt erhöhtes Risiko von Geburtsfehlern hin. Ein geringfügiger Anstieg des Risikos kardialer Fehlbildungen im Zusammenhang mit der intrauterinen Exposition gegenüber Methylphenidat im ersten Trimenon wurde jedoch festgestellt (gepooltes relatives Risiko 1,28; 95%-KI: 1,00–1,64). Unter Berücksichtigung der Studieneinschränkungen und der mangelnden Signifikanz wurde in die Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels nun die Information aufgenommen, dass Daten aus einer großangelegten Studie nicht auf ein insgesamt erhöhtes Risiko von Geburtsfehlern hindeuten, wobei jedoch das Risiko einer kardialen Fehlbildung nicht ausgeschlossen werden kann.

3. Inkontinenz:

Im Rahmen einer Literatur- und Datenbankrecherche wurden 28 Fälle von Inkontinenz/Enuresis festgestellt, von denen in 12 Fällen Hinweise auf einen kausalen Zusammenhang der Inkontinenz mit Methylphenidat vorlagen. Von diesen wiederum zeigten sieben Fälle einen engen zeitlichen Zusammenhang zwischen Arzneimittelaufnahme und Inkontinenz, in 11 Fällen wurde ein positives Dechallenge berichtet, in fünf Fällen ein positives Rechallenge und in fünf Fällen war neben MPH kein anderer plausibler alternativer Grund für das Einsetzen der Inkontinenz/Enuresis feststellbar. Insgesamt wurde ein kausaler Zusammenhang in sieben Fällen als möglich, in vier Fällen als wahrscheinlich und in einem Fall als sicher eingestuft. Die Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels wurde dementsprechend aktualisiert.

4. Trismus:

Im Rahmen einer Literatur- und Datenbankrecherche wurden 67 Fälle von Trismus festgestellt, von denen in 12 Fällen Hinweise auf einen kausalen Zusammenhang des Trismus mit Methylphenidat vorlagen. Von diesen wiederum zeigten sechs Fälle einen engen zeitlichen Zusammenhang zwischen Arzneimittelaufnahme und Trismus, in sechs Fällen wurde ein positives Dechallenge ohne Verzerrung durch korrektive Behandlung berichtet, in vier Fällen ein positives Rechallenge und in fünf Fällen war neben MPH kein anderer plausibler alternativer Grund für das Einsetzen des Trismus feststellbar. Insgesamt wurde ein kausaler Zusammenhang in vierzehn Fällen als möglich und in sieben Fällen als wahrscheinlich eingestuft. Die Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels wurde dementsprechend aktualisiert.

5. Bruxismus:

Eine Literaturübersicht zu Bruxismus im Zusammenhang mit Methylphenidat erbrachte Hinweise auf einen kausalen Zusammenhang, darunter auch Fälle mit engem zeitlichem Zusammenhang, positivem Dechallenge, positivem Rechallenge und ohne sonstige plausible alternative Gründe für das Auftreten von Bruxismus. Die Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels wurde dementsprechend aktualisiert.

6. Hyperhidrose:

In Studien mit Methylphenidat bei Erwachsenen schwankte die Häufigkeit von Hyperhidrose bei den behandelten Patienten zwischen 1,3 % und 8,8 %. Die Häufigkeit des Ereignisses Hyperhidrose bei Erwachsenen wurde daher auf „häufig“ aktualisiert.

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 Methylphenidat der Auffassung, dass das Nutzen-Risiko-Verhältnis des Arzneimittels/der Arzneimittel, das/die Methylphenidat enthält/enhalten, vorbehaltlich der vorgeschlagenen Änderungen der Produktinformation, 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 Methylphenidat 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~~)

Alle MPH-Produkte:

Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels Abschnitt 4.6

~~Es liegt eine begrenzte Anzahl von Daten für die Verwendung von Methylphenidat bei Schwangeren vor.~~

Daten aus einer Kohortenstudie mit insgesamt etwa 3400 im ersten Trimenon exponierten Schwangerschaften deuten nicht auf ein insgesamt erhöhtes Risiko von Geburtsfehlern hin. Die Häufigkeit kardialer Fehlbildungen war leicht erhöht (gepooltes adjustiertes relatives Risiko 1,3; 95%-KI: 1,0–1,6), entsprechend 3 zusätzlichen Kindern mit kongenitaler kardialer Fehlbildung auf 1000 Frauen, die Methylphenidat im ersten Trimenon erhalten, im Vergleich zu nicht exponierten Schwangerschaften.

In Abschnitt 4.8 der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels ist zu ergänzen:

- SOC „Psychiatrische Erkrankungen“: Bruxismus (Häufigkeit: *häufig*)
- SOC „Erkrankungen der Nieren und Harnwege“: Inkontinenz (Häufigkeit: *nicht bekannt*)
- SOC „Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen“: Trismus (Häufigkeit: *nicht bekannt*)

MPH-Produkte mit Indikation(en) bei Erwachsenen:

Die Häufigkeit von Hyperhidrose ist zu aktualisieren auf: häufig*

***UAW aus klinischen Studien an erwachsenen Patienten, die mit größerer Häufigkeit berichtet wurden als bei Kindern und Jugendlichen berichtet wurde.**

Packungsbeilage

Alle MPH-Produkte:

2. Was sollten Sie vor der Einnahme von [HANDELSNAME] beachten?

Schwangerschaft, Stillzeit und Empfängnisverhütung

Wenn Sie schwanger sind oder stillen, oder wenn Sie vermuten, schwanger zu sein oder beabsichtigen, schwanger zu werden, fragen Sie vor der Einnahme dieses Arzneimittels Ihren Arzt um Rat.

~~Es ist nicht bekannt, ob Methylphenidat das ungeborene Kind beeinträchtigt.~~

Die verfügbaren Daten deuten nicht auf ein allgemein erhöhtes Risiko von Geburtsfehlern hin; allerdings konnte ein leicht erhöhtes Risiko von Fehlbildungen des Herzens bei Anwendung in den ersten drei Monaten der Schwangerschaft nicht ausgeschlossen werden. Ihr Arzt kann Ihnen zu diesem Risiko nähere Auskunft geben. Teilen Sie Ihrem Arzt oder Apotheker vor der Einnahme von Methylphenidat mit, wenn Sie oder Ihre Tochter:

- Geschlechtsverkehr haben. Ihr Arzt wird mit Ihnen oder Ihrer Tochter über Verhütung sprechen.
- schwanger sind oder glauben, schwanger zu sein. Ihr Arzt wird über die Anwendung von Methylphenidat entscheiden.

4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?

Häufig:

- **übermäßiges Zähneknirschen (Bruxismus)**

Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar):

- **Unfähigkeit, die Ausscheidung von Urin zu kontrollieren (Inkontinenz)**
- **Krampf der Kiefermuskulatur, der das Öffnen des Mundes erschwert (Trismus)**

MPH-Produkte mit Indikation(en) bei Erwachsenen:

- 4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?

Häufigkeit von „übermäßigem Schwitzen“ auf „häufig“ aktualisiert

Anhang III
Zeitplan für die Umsetzung dieser Stellungnahme

Zeitplan für die Umsetzung dieser Stellungnahme

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