

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

1. Educatief online hulpmiddel:

Na de verwijzing krachtens artikel 31 in 2009 werd een algemene, educatieve website ontwikkeld. Om de bewustwording bij beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg te vergroten, werd een link naar deze algemene website opgenomen in de SPC.

De toegang tot deze website mag niet beperkt worden door een wachtwoord/verplichte registratie.

2. Risico's na intra-uteriene blootstelling:

Resultaten van een groot cohortonderzoek met ongeveer 3.400 blootgestelde zwangerschappen duiden niet op een verhoogd risico op geboortefwijkingen in het algemeen. Er werd echter een kleine toename van het risico op hartafwijkingen vastgesteld bij intra-uteriene blootstelling aan methylfenidaat tijdens het eerste trimester van de zwangerschap (gepoold relatief risico, 1,28; 95%-BI, 1,00 – 1,64). Rekening houdend met de beperkingen van dit onderzoek en de niet-significantie, werd de SPC aangepast met de informatie dat gegevens afkomstig van een groot onderzoek niet duiden op een verhoogd risico op geboortefwijkingen in het algemeen en met een voorzichtige vermelding dat het risico op hartafwijkingen echter niet kon worden uitgesloten.

3. Incontinentie:

In een literatuur- en databaseonderzoek werden 28 gevallen van incontinentie/enurese gevonden, waarvan 12 gevallen die wezen op een causaal verband tussen incontinentie en methylfenidaat. Van deze gevallen vertoonden er zeven een nauw temporeel verband tussen inname van het geneesmiddel en incontinentie, werd in 11 gevallen een positieve *dechallenge*, in vijf gevallen een positieve *rechallenge* gemeld en kon in vijf gevallen naast methylfenidaat geen andere, aannemelijke, mogelijke oorzaak voor het ontstaan van incontinentie/enurese worden vastgesteld. Algemeen beschouwd, werd de causaliteit in zeven gevallen als 'mogelijk', in vier gevallen als 'waarschijnlijk' en in één geval als 'zeker' geclassificeerd. Bijgevolg werd de SPC aangepast.

4. Trismus:

In een literatuur- en databaseonderzoek werden 67 gevallen van trismus gevonden, waarvan 12 gevallen wezen op een causaal verband tussen trismus en methylfenidaat. Van deze gevallen vertoonden er zes een nauw temporeel verband tussen inname van het geneesmiddel en trismus, werd in zes gevallen een positieve *dechallenge* gemeld zonder correctieve behandeling als *confounder*, werd in vier gevallen een positieve *rechallenge* gemeld en kon in vijf gevallen naast methylfenidaat geen andere, aannemelijke, mogelijke oorzaak voor het ontstaan van trismus worden vastgesteld. Algemeen beschouwd, werd de causaliteit in veertien gevallen als 'mogelijk' en in zeven gevallen als 'waarschijnlijk' geclassificeerd. Bijgevolg werd de SPC aangepast.

5. Bruxisme:

Een literatuuronderzoek naar het verband tussen bruxisme en methylfenidaat wees op een causaal verband, waaronder gevallen met een nauw temporeel verband, positieve *dechallenge*, positieve *rechallenge* en geen andere, aannemelijke, mogelijke oorzaak voor het ontstaan van bruxisme. Bijgevolg werd de SPC aangepast.

6. Hyperhidrose:

In onderzoeken met methylfenidaat bij volwassenen varieerde de frequentie van hyperhidrose tussen 1,3% en 8,8% van de behandelde patiënten. Bijgevolg werd de frequentie van hyperhidrose als bijwerking bij volwassenen gewijzigd naar 'vaak'.

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

Alle MPH-producten:

Rubriek 4.6 van de SPC

~~Er zijn slechts beperkt gegevens over het gebruik van methylfenidaat bij zwangere vrouwen.~~

Gegevens afkomstig van een cohortonderzoek met in totaal ongeveer 3.400 zwangerschappen die in het eerste trimester blootgesteld waren, duiden niet op een verhoogd risico op geboortefwijkingen in het algemeen. Hartafwijkingen kwamen iets vaker voor (gepoold aangepast relatief risico, 1,3; 95%-BI, 1,0–1,6), overeenkomend met 3 extra zuigelingen die geboren worden met een aangeboren hartafwijking per 1.000 vrouwen die methylfenidaat ontvangen tijdens het eerste trimester van de zwangerschap, ten opzichte van niet-blootgestelde zwangerschappen.

In rubriek 4.8 van de SPC moet het volgende worden toegevoegd:

- Systeem/orgaanklasse (SOC) 'Psychische stoornissen': bruxisme (frequentie: *vaak*)
- Systeem/orgaanklasse (SOC) 'Nier- en urinewegaandoeningen': incontinentie (frequentie: *niet bekend*)
- Systeem/orgaanklasse (SOC) 'Skeletspierstelsel- en bindweefsel-aandoeningen': trismus (frequentie: *niet bekend*)

MPH-producten met indicatie(s) bij volwassenen:

De frequentie van “hyperhidrose” moet gewijzigd worden naar: vaak*

***Bijwerking afkomstig van klinisch onderzoek bij volwassen patiënten die vaker werd gemeld dan bij kinderen en adolescenten**

Bijsluiter

Alle MPH-producten:

2. Wanneer mag u dit middel niet innemen of moet u er extra voorzichtig mee zijn?

Zwangerschap, borstvoeding en vruchtbaarheid

Bent u zwanger, denkt u zwanger te zijn, wilt u zwanger worden of geeft u borstvoeding? Neem dan contact op met uw arts voordat u dit geneesmiddel gebruikt.

~~Het is niet bekend of methylfenidaat invloed heeft op een ongeboren baby.~~

Beschikbare gegevens duiden niet op een verhoogd risico op geboortefwijkingen in het algemeen, hoewel een kleine toename van het risico op hartafwijkingen bij gebruik tijdens de eerste drie maanden van de zwangerschap niet kon worden uitgesloten. Uw arts kan u meer informatie geven over dit risico. Vertel het uw arts of apotheker voordat methylfenidaat wordt ingenomen als u of uw dochter:

- seksueel actief bent/is; uw arts zal het gebruik van anticonceptie bespreken;
- zwanger bent/is of zwanger kan zijn; uw arts zal beslissen of methylfenidaat gebruikt moet worden;

4. Mogelijke bijwerkingen

Vaak:

- **overmatig tandenknarsen (bruxisme)**

Niet bekend (de frequentie kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald):

- **het niet kunnen ophouden van urine (incontinentie)**
- **verkramping van de kaakspieren waardoor het moeilijk is de mond te openen (trismus)**

MPH-producten met indicatie(s) bij volwassenen:

- 4. Mogelijke bijwerkingen

Frequentie van 'overmatig transpireren' gewijzigd naar 'vaak'

Bijlage III

Tijdschema voor de tenuitvoerlegging van deze aanbeveling

Tijdschema voor de tenuitvoerlegging van deze aanbeveling

Vaststelling van de CMD(h)-aanbeveling:	Juni 2019, bijeenkomst van de CMD(h)
Overdracht van de vertalingen van de bijlagen bij de aanbeveling aan de nationale bevoegde instanties:	11/08/2019
Tenuitvoerlegging van de aanbeveling door de lidstaten (indiening van de wijziging door de houder van de vergunning voor het in de handel brengen):	10/10/2019