

Vedlegg I
Vitenskapelige konklusjoner og grunnlag for endring i vilkårene for markedsføringstillatelse(n)

Vitenskapelige konklusjoner

1. Risikoer etter intrauterin eksponering:

Resultater fra en stor kohortstudie av ca. 3400 eksponerte svangerskap antyder ingen økt risiko for fødselsdefekter generelt. Imidlertid ble det identifisert en liten økning i risikoen for hjertemisdannelser forbundet med intrauterin eksponering overfor metylfenidat i første trimester (samlet relativ risiko 1,28; 95 % KI 1,00-1,64). Tatt i betraktning studiens begrensninger og manglende signifikans, ble preparatomtalen oppdatert med informasjon om at data fra en stor studie ikke indikerer en økt risiko for fødselsdefekter generelt, samt en forsiktighetsformulering om at hjertemisdannelser imidlertid ikke kunne utelukkes.

2. Inkontinens:

Et søk i litteratur og databaser identifiserte 28 tilfeller av inkontinens/enurese, hvorav 12 tilfeller med bevis for en årsakssammenheng mellom inkontinens og metylfenidat. Av disse viste syv tilfeller en nær tidsmessig sammenheng mellom legemiddelinntak og inkontinens, 11 tilfeller rapporterte om positiv seponering (dechallenge), fem tilfeller rapporterte om positiv gjentatt administrering (rechallenge) og i fem tilfeller kunne ingen andre rimelige alternative årsaker til oppstått inkontinens/enurese, andre enn metylfenidat, identifiseres. Samlet sett ble årsakssammenhengen klassifisert som mulig i syv tilfeller, sannsynlig i fire tilfeller og sikker i ett tilfelle. Som følge av dette ble preparatomtalen oppdatert.

3. Trismus:

Et søk i litteratur og databaser identifiserte 67 tilfeller av trismus, hvorav 12 tilfeller med bevis for en årsakssammenheng mellom trismus og metylfenidat. Av disse viste seks tilfeller en nær tidsmessig sammenheng mellom legemiddelinntak og inkontinens, seks tilfeller rapporterte om positiv seponering uten medvirkende korrigerende behandling, fire tilfeller rapporterte om positiv gjentatt administrering og i fem tilfeller kunne ingen andre rimelige alternative årsaker til oppstått trismus, andre enn metylfenidat, identifiseres. Samlet sett ble årsakssammenhengen klassifisert som mulig i fjorten tilfeller og sannsynlig i syv tilfeller. Som følge av dette ble preparatomtalen oppdatert.

4. Bruksisme:

Et søk i litteratur etter bruksisme forbundet med metylfenidat ga bevis for en årsakssammenheng, inkludert tilfeller med nær tidsmessig sammenheng, positiv seponering, positiv gjentatt administrering og ingen andre rimelige alternative årsaker til oppstått bruksisme. Som følge av dette ble preparatomtalen oppdatert.

5. Hyperhidrose:

I studier utført med metylfenidat hos voksne, varierte frekvensen av hyperhidrose fra 1,3 % til 8,8 % hos behandlede pasienter. Derfor ble frekvensen for hendelsen hyperhidrose hos voksne oppdatert til vanlig.

CMDh støtter PRACs vitenskapelige konklusjoner.

Grunnlag for endring i vilkårene for markedsføringstillatelsen(e)

Basert på de vitenskapelige konklusjonene for metylfenidat mener CMDh at nytte-/risikoforholdet for legemidlet (legemidler) som inneholder metylfenidat er uforandret, under forutsetning av de foreslåtte endringene i produktinformasjonen.

CMDh er kommet frem til at markedsføringstillatelsen(e) for legemidler som omfattes av denne PSUR-en, skal endres. I den grad andre legemidler som inneholder metylfenidat er godkjent i EU/EØS, eller vil bli godkjent i fremtidige godkjenningsprosedyrer i EU/EØS, anbefaler CMDh at berørte medlemsland og søker/innehaver av markedsføringstillatelser tar hensyn til CMDhs standpunkt.

Vedlegg II
Endringer i produktinformasjonen for nasjonalt godkjent(e) legemiddel (legemidler)

Endringer som skal tas inn i de aktuelle avsnittene i produktinformasjonene (ny tekst er understreket og i fet skrift, slettet tekst er gjennomstreket)

Alle metylfenidatpreparater:

Preparatomtale, pkt. 4.6

Data om bruk av metylfenidat hos gravide kvinner er begrensede.

Data fra en kohortstudie av totalt ca. 3400 svangerskap eksponert i første trimester antyder ingen økt risiko for fødselsdefekter generelt. Det var en liten økning i forekomst av hjertemisdannelser (samlet justert relativ risiko 1,3; 95 % KI 1,0 medfødte hjertemisdannelser per 1000 kvinner som får metylfenidat i løpet av første trimester av svangerskapet, sammenlignet med ikke-eksponerte svangerskap.

-1,6) tilsvar

Følgende skal føyes til i **Preparatomtale, pkt. 4.8:**

- Organklassesystem "Psykiatriske lidelser": bruksisme (frekvens: *vanlige*)
- Organklassesystem "Sykdommer i nyre og urinveier": inkontinens (frekvens: *ikke kjent*)
- Organklassesystem "Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett": trismus (frekvens: *ikke kjent*)

Metylfenidatpreparater med indikasjon(er) for voksne:

Frekvensen for "hyperhidrose" skal oppdateres til: vanlige*

*** Legemiddelbivirkning fra kliniske studier av voksne pasienter som ble rapportert med en høyere frekvens enn hos barn og ungdom**

Pakningsvedlegg

Alle metylfenidatpreparater:

2. Hva du må vite før du bruker [LEGEMIDLETS NAVN]

Graviditet, amming og prevensjon

Rådfør deg med lege før du tar dette legemidlet dersom du er gravid eller ammer, tror at du kan være gravid eller planlegger å bli gravid.

Det er ikke kjent om metylfenidat vil påvirke fosteret.

Tilgjengelige data antyder ikke noen økt risiko for fødselsdefekter generelt. En liten økning i risikoen for misdannelser av hjertet, ved bruk i løpet av de tre første månedene av svangerskapet, kan imidlertid ikke utelukkes. Legen din vil kunne gi deg mer informasjon om denne risikoen.

Rådfør deg med lege eller apotek før du tar metylfenidat dersom du eller datteren din:

- er seksuelt aktiv. Legen vil diskutere prevensjon.
- er gravid eller tror du/hun kan være gravid. Legen din vil avgjøre hvorvidt metylfenidat bør tas.

4. Mulige bivirkninger

Vanlige:

- **overdreven skjæring av tennene (bruksisme)**

Ikke kjent (kan ikke anslås utifra tilgjengelige data):

- **manglende evne til å holde på urin (inkontinens)**
- **spasmer i kjevemusklene som gjør det vanskelig å åpne munnen (trismus)**

Metylfenidatpreparater med indikasjon(er) for voksne:

- 4. Mulige bivirkninger

Frekvens av "overdreven svetting" oppdatert til "vanlige"

Vedlegg III
Tidsplan for gjennomføring av dette vedtaket

Tidsplan for gjennomføring av vedtaket

Godkjenning av CMDh-vedtak:	Juni 2019 CMDh-møte
Oversettelsene av vedleggene til vedtaket oversendes til nasjonale myndigheter:	11. august 2019
Medlemsstatene implementerer vedtaket (MT-innehaver sender inn endringssøknad):	10. oktober 2019

