

Viðauki I
Vísindalegar niðurstöður og ástæður fyrir breytingu á skilmálum markaðsleyfanna

Vísindalegar niðurstöður

Að teknu tilliti til matsskýrslu PRAC um PSUR fyrir metýlfenídat eru vísindalegu niðurstöðurnar svohljóðandi:

1. Fræðsluefni á vefsíðu:

Sameiginleg vefsíða með fræðsluefni var tekin í notkun eftir málskot Art. 31 árið 2009. Til þess að auka vitund heilbrigðisstarfsmanna voru tenglar á sameiginlegu vefsíðuna settir inn í samantekt á eiginleikum lyfs.

Aðgengi að vefsíðunni skal ekki takmarka með lykilorði/skráningarskyldu.

2. Áhætta eftir útsetningu fyrir lyfinu í móðurkviði:

Niðurstöður úr viðamikilli ferilrannsókn sem tók til um það bil 3.400 þungaðra kvenna sem voru útsettar fyrir lyfinu benda ekki til aukinnar hættu á fæðingargöllum í heild. Hins vegar greindist lítilliga aukin hættu á hjartagöllum í tengslum við útsetningu fyrir metýlfenídati í móðurkviði á fyrsta þriðjungi meðgöngu (samanlögð hlutfallsleg áhætta, 1,28; 95% CI; 1,00-1,64). Með tilliti til takmarkana rannsóknarinnar og þess að niðurstöðurnar voru ekki marktækar, var samantekt á eiginleikum lyfs uppfærð með þeim upplýsingum að niðurstöður viðamikillar rannsóknar bendi ekki til aukinnar hættu á fæðingargöllum í heild, með varfærnu orðalagi um að hins vegar sé ekki hægt að útiloka hættu á hjartagöllum.

3. Lausheldni:

Við leit í birtum greinum og gagnasöfnum fundust 28 tilvik lausheldni á þvag/ósjálfráðra þvagláta og þar af voru 12 tilvik þar sem vísbendingar voru um orsakasamband milli lausheldni og metýlfenídat. Af þeim voru sjö tilvik þar sem um nán tengsl í tíma var að ræða milli inntöku lyfsins og lausheldni, í 11 tilvikum var greint frá jákvæðri niðurstöðu þegar hætt var að gefa lyfið (positive dechallenge), í fimm tilvikum var greint frá jákvæðri niðurstöðu þegar lyfið var gefið aftur (positive rechallenge) og í fimm tilvikum fannst engin önnur líkleg skýring á tilkomu lausheldni/ósjálfráðra þvagláta en metýlfenídat hýdróklóríð. Á heildina litið var orsakasamband skilgreint sem mögulegt í sjö tilvikum, líklegt í fjórum tilvikum og öruggt í einu tilviki. Af þessum sökum var samantekt á eiginleikum lyfsins uppfærð.

4. Kjálkastjarfi

Við leit í birtum greinum og gagnasöfnum fundust 67 tilvik kjálkastjarfa og þar af voru 12 tilvik þar sem vísbendingar voru um orsakasamband milli kjálkastjarfa og metýlfenídat. Af þeim voru sex tilvik þar sem um nán tengsl í tíma var að ræða á milli inntöku lyfsins og kjálkastjarfa, sex tilvik þar sem greint var frá jákvæðri niðurstöðu þegar hætt var að gefa lyfið, án truflunar af meðferð til leiðréttingar, fjögur tilvik þar sem greint var frá jákvæðri niðurstöðu þegar lyfið var gefið aftur og fimm tilvik þar sem engin önnur líkleg skýring fannst á tilkomu kjálkastjarfa önnur en metýlfenídat hýdróklóríð. Á heildina litið var orsakasamband skilgreint sem mögulegt í fjórtán tilvikum og líklegt í sjö tilvikum. Af þessum sökum var samantekt á eiginleikum lyfsins uppfærð.

5. Tannagnístur

Endurskoðun á birtum greinum um tannagnístur í tengslum við metýlfenídat sýndi vísbendingar um orsakasamband, þ.m.t. tilvik sem tengdust náðið m.t.t. tíma, jákvæða niðurstöðu þegar hætt var að gefa lyfið, jákvæða niðurstöðu þegar lyfið var gefið aftur og enga aðra líklega skýringu á tilkomu tannagnísturs. Þar af leiðandi var samantekt á eiginleikum lyfsins uppfærð.

6. Ofsvitnun

Í rannsóknum sem gerðar voru á metýlfenídati hjá fullorðnum var tíðni ofsvitunar breytileg á bilinu 1,3% til 8,8% sjúklinga sem fengu meðferð. Því var tíðni aukaverkunarinnar ofsvitunar hjá fullorðnum uppfærð í algengar aukaverkanir.

CMDh er sammála vísindalegum niðurstöðum PRAC.

Ástæður fyrir breytingum á skilmálum markaðsleyfisins/markaðsleyfanna

Á grundvelli vísindalegra niðurstaðna fyrir metýlfenidat telur CMDh að jafnvægið á milli ávinnings og áhættu af lyfinu/lyfjunum, sem innihalda metýlfenidat, sé óbreytt að því gefnu að áformaðar breytingar á lyfjaupplýsingunum séu gerðar.

CMDh kemst að þeirri niðurstöðu að breyta skuli markaðsleyfum lyfja sem tilgreind eru í þessu sameiginlega PSUR mati. CMDh mælir einnig með því að viðkomandi aðildarríki og umsækjandi/markaðsleyfishafar annarra lyfja, sem innihalda metýlfenidat og eru með markaðsleyfi innan Evrópusambandsins eða fá markaðsleyfi innan Evrópusambandsins í framtíðinni, taki tillit til þessarar niðurstöðu CMDh.

Viðauki II
Breytingar á lyfjaupplýsingum lyfja með landsmarkaðsleyfi

Breytingar sem gera á í viðeigandi köflum í lyfjaupplýsingunum (nýr texti er undirstrikaður og feitlettraður, texti sem á að eyða er gegnumstrikaður)

Öll lyf sem innihalda metýlfenidat hýdróklóríð:

Samantekt á eiginleikum lyfs, kafli 4.6

Takmarkaðar upplýsingar liggja fyrir um notkun metýlfenidats á meðgöngu.

Niðurstöður úr ferilrannsókn sem tók til um það bil 3.400 þungaðra kvenna sem voru útsettar fyrir lyfinu á fyrsta þriðjungi meðgöngu benda ekki til aukinnar hættu á fæðingargöllum í heild. Tíðni hjartagalla var lítillega aukin (samanlögð aðlöguð hlutfallsleg áhætta, 1,3; 95% CI; 1,0-1,6) sem samsvarar því að 3 ungbörn til viðbótar fæðist með hjartagalla hjá hverjum 1.000 konum sem fá metýlfenidat á fyrsta þriðjungi meðgöngu, samanborið við meðgöngur án metýlfenidats.

Í samantekt á eiginleikum lyfs, kafla 4.8 á að bæta við:

- Líffæraflokkur „Geðræn vandamál“: tannagnístur (tíðni: *algengar*)
- Líffæraflokkur „Nýru og þvagfæri“: lausheldni (tíðni: *tíðni ekki þekkt*)
- Líffæraflokkur „Stoðkerfi og bandvefur“: kjálkastjarfi (tíðni: *tíðni ekki þekkt*)

Lyf sem innihalda metýlfenidat hýdróklóríð með ábendingu/ábendingar hjá fullorðnum:

Tíðni „ofsvitnunar“ skal uppfæra í: algengar*

***Aukaverkun í klínískum rannsóknum hjá fullorðnum sjúklingum sem skráð var af hærri tíðni en hjá börnum og unglingum**

Fylgiseðill

Öll lyf sem innihalda metýlfenidat hýdróklóríð:

2. Áður en byrjað er að nota [SÉRHEITI]

Meðganga, brjóstagið og getnaðarvarnir

Við meðgöngu, brjóstagið, grun um þungun eða ef þungun er fyrirhuguð skal leita ráða hjá læknum áður en lyfið er notað.

Ekki er þekkt hvort metýlfenidat hefur áhrif á ófætt barn.

Fyrirliggjandi upplýsingar benda ekki til aukinnar hættu á fæðingargöllum í heild, en þó var ekki hægt að útiloka lítillega aukna hættu á hjartagöllum þegar lyfið var notað á fyrstu þremur mánuðum meðgöngu. Læknirinn getur gefið þér nánari upplýsingar um þessa hættu. Láttu lækinn eða lyfjafræðinginn vita áður en þú notar metýlfenidat ef þú eða dóttir þín:

- stundar kynlíf. Læknirinn mun ræða um getnaðarvarnir.
- er þunguð eða grunur er um þungun. Læknirinn mun ákveða hvort taka á metýlfenidat.

4. Hugsanlegar aukaverkanir

Algengar:

- **óvenjulega mikið tannagnístur**

Tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirliggjandi gögnum):

- **skortur á stjórn á þvaglátum (lausheldni)**
- **kippir í kjálkavöðvum sem valda erfiðleikum við að opna munninn (kjálkastjarfi)**

Lyf sem innihalda metýlfenidat með ábendingu/ábendingar fyrir fullorðna:

- 4. Hugsanlegar aukaverkanir

Tíðni „ofsvitnunar“ uppfærð í „algengar“

Viðauki III
Tímaáætlun fyrir innleiðingu þessarar niðurstöðu

Tímaáætlun fyrir innleiðingu á niðurstöðunni

Samþykki CMDh á niðurstöðunni:	CMDh fundur í júní 2019
Þýðingar á viðaukum niðurstöðunnar sendar til yfirvalda í viðkomandi löndum:	11. ágúst 2019
Innleiðing aðildarríkjanna á niðurstöðunni (umsókn um breytingu frá markaðsleyfishafa):	10. október 2019