

Bilaga I
Vetenskapliga slutsatser och skäl till ändring av villkoren för godkännandet för försäljning

Vetenskapliga slutsatser

Med hänsyn till utredningsrapporten från kommittén för säkerhetsövervakning och riskbedömning av läkemedel (PRAC) gällande den periodiska säkerhetsuppdateringen (de periodiska säkerhetsuppdateringarna) (PSUR) för metylfenidat dras följande vetenskapliga slutsatser:

1. Webbverktyg för utbildning

En gemensam webbplats för utbildning infördes enligt remissvaret år 2009 i enlighet med artikel 31. För att öka medvetenheten hos sjukvårdspersonal, inkluderades länkar till den gemensamma webbplatsen i produktresumén.

Åtkomst till webbplatsen ska inte begränsas genom lösenord/obligatorisk registrering.

2. Risker efter intrauterin exponering:

En stor kohortstudie med cirka 3 400 exponerade graviditeter har genomförts. Resultaten tyder inte på en ökad risk för missbildning totalt sett. Under den första trimestern identifierades dock en liten ökning av risken för hjärtmissbildningar som förknippas med intrauterin exponering för metylfenidat (poolad relativ risk, 1,28; 95 % CI, 1,00–1,64). Med hänsyn till studiens begränsningar och icke-signifikans, uppdaterades produktresumén med information om att data från en stor studie inte tyder på någon ökad risk för missbildningar totalt sett samt en försiktig formulering om att risk för hjärtmissbildning inte kan uteslutas.

3. Inkontinens:

I litteratur- och databassökningar identifierades 28 fall av inkontinens/enures. I 12 av dessa fall hade ett orsakssamband mellan inkontinens och metylfenidat påvisats. Av dessa visade sju av fallen ett nära tidssamband mellan läkemedelsintag och inkontinens, elva fall rapporterade en positiv dechallenge (utsättning), fem fall rapporterade en positiv rechallenge (återinsättning) och i fem fall identifierades inget annat rimligt skäl till debut av inkontinens/enures än MPH (metylfenidat). Totalt sett klassificerades ett orsakssamband vara möjligt i sju fall, sannolikt i fyra fall och säkert i ett fall. Produktresumén har därför uppdaterats.

4. Trismus:

I litteratur- och databassökningar identifierades 67 fall av trismus. I 12 av dessa fall hade ett orsakssamband mellan trismus och metylfenidat påvisats. Sex av fallen visade ett nära tidssamband mellan läkemedelsintag och inkontinens, sex av fallen rapporterade en positiv rechallenge utan någon korrigerande behandling som förväxlingsfaktor, fyra fall rapporterade en positiv rechallenge och i fem fall fanns det inget annat rimligt skäl till debut av trismus än MPH (metylfenidat). Totalt sett klassificerades ett orsakssamband vara möjligt i 14 fall och troligt i sju fall. Produktresumén har därför uppdaterats.

5. Bruxism:

En litteraturgranskning av bruxism som förknippades med metylfenidat gav bevis för ett orsakssamband, inklusive fall med ett nära tidssamband, positiv dechallenge, positiv rechallenge och utan något annat rimligt skäl till debut av bruxism. Produktresumén har därför uppdaterats.

6. Hyperhidros:

I studier som genomfördes med metylfenidat hos vuxna varierade frekvensen av hyperhidros från 1,3 % till 8,8 % hos behandlade patienter. Därför uppdaterades frekvensen av hyperhidros hos vuxna till ”vanliga”.

CMD(h) instämmer i PRAC:s vetenskapliga slutsatser.

Skäl till att ändra villkoren för godkännande för försäljning

Baserat på de vetenskapliga slutsatserna för metylfenidat anser CMD(h) att nytta-riskförhållandet för läkemedlet (läkemedlen) som innehåller metylfenidat är oförändrat under förutsättning att de föreslagna ändringarna görs i produktinformationen.

CMD(h) anser att godkännandena för försäljning av produkter som omfattas av denna PSUR-bedömning ska ändras. I den mån ytterligare läkemedel som innehåller metylfenidat för närvarande är godkända i EU eller genomgår framtida godkännandeförfaranden i EU, rekommenderar CMD(h) att berörd medlemsstat och sökanden/innehavare av godkännande för försäljning tar hänsyn till denna ståndpunkt.

Bilaga II
Ändringar i produktinformationen till det nationellt godkända läkemedlet (de nationellt godkända läkemedlen)

Ändringar som ska inkluderas i berörda avsnitt i produktinformationen (ny text understruken och i fetstil, borttagen text genomstruken)

Alla läkemedel med MPH (metylfenidat):

Produktresumé, avsnitt 4.6

Det finns en begränsad mängd data från behandling av gravida kvinnor med metylfenidat.

Data från en kohortstudie med totalt cirka 3 400 graviditeter som exponerats under den första trimestern tyder dock inte på en ökad risk för missbildningar totalt sett. En liten ökning påvisades av hjärtmissbildningar (poolad justerad relativ risk, 1,3; 95 % CI, 1,0–1,6) motsvarande tre ytterligare spädbarn med medfödda hjärtmissbildningar per 1 000 kvinnor som fått metylfenidat under graviditetens första trimester, jämfört med icke-exponerade graviditeter.

Följande ska läggas till i **produktresumén, avsnitt 4.8:**

- Klassificering av organsystem "Psyksiska störningar": bruxism (frekvens: *vanliga*)
- Klassificering av organsystem "Njurar och urinvägar": inkontinens (frekvens: *ingen känd frekvens*)
- Klassificering av organsystem "Muskuloskeletala systemet och bindväv": trismus (frekvens: *ingen känd frekvens*)

Läkemedel med MPH (metylfenidat) med indikation(er) hos vuxna:

Frekvensen av "hyperhidros" ska uppdateras till: *vanliga**

***Biverkningar från kliniska prövningar hos vuxna patienter som rapporterades med högre frekvens än hos barn och ungdomar**

Bipacksedel

Alla läkemedel med MPH (metylfenidat):

2. Vad du behöver veta innan du tar [TRANDDNAME]

Graviditet, amning och fertilitet

Om du är gravid eller ammar, tror att du kan vara gravid eller planerar att skaffa barn, rådfråga läkare eller apotekspersonal innan du använder detta läkemedel.

~~Det är okänt om metylfenidat påverkar foster.~~

Tillgängliga data tyder inte på någon ökad risk för missbildningar totalt sett. Det kan dock inte uteslutas att en liten ökning av risken för hjärtmissbildningar föreligger vid användning under graviditetens tre första månader. Din läkare kan ge mer information om denna risk. Innan du eller din dotter använder metylfenidat ska du berätta för läkaren eller apotekspersonalen om du eller din dotter:

- är sexuellt aktiv. Läkaren kommer att diskutera preventivmedel.
- är gravid eller om du tror att du/din dotter kan vara gravid. Din läkare avgör om metylfenidat kan tas.

4. Eventuella biverkningar

Vanliga:

- **kraftig tandgnissling (bruxism)**

Ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data):

- **oförmåga att kontrollera urintömningen (inkontinens)**
- **spasm i käkmuskulerna som gör det svårt att öppna munnen (trismus)**

Läkemedel med MPH (metylphenidat) med indikation(er) hos vuxna:

- 4. Eventuella biverkningar

Frekvensen av "kraftiga svettningar" uppdateras till "vanliga"

Bilaga III
Tidtabell för implementering av detta ställningstagande

Tidtabell för implementering av detta ställningstagande

Antagande av CMD(h):s ställningstagande:	Juni 2019 CMD(h)-möte
Överföring av översättningarna av ställningstagandets bilagor till nationella behöriga myndigheter:	11/08/2019
Medlemsstaternas implementering av ställningstagandet (inlämning av ändringen från innehavaren av godkännande för försäljning):	10/10/2019