

## **Aneks I**

**Wnioski naukowe i podstawy zmiany warunków pozwolenia (pozwoleń) na dopuszczenie do obrotu**

## **Wnioski naukowe**

### **1. Zagrożenia po wewnątrzmacicznym narażeniu na działanie leku**

Wyniki z dużego badania kohortowego dotyczącego około 3400 kobiet narażonych na działanie leku w okresie ciąży nie świadczą o zwiększonym ryzyku wad wrodzonych ogółem. Stwierdzono jednak niewielkie zwiększenie ryzyka wad rozwojowych serca związanych z wewnątrzmacicznym narażeniem na działanie metylofenidatu w pierwszym trymestrze (zbiorcze ryzyko względne: 1,28; 95% CI: 1,00–1,64). Wziąwszy pod uwagę ograniczenia badania oraz brak istotności, zaktualizowano ChPL o informację, że dane z dużego badania nie wskazują na zwiększone ryzyko wad wrodzonych ogółem, oraz ostrzeżenie, że nie można jednak wykluczyć ryzyka wad rozwojowych serca.

### **2. Nietrzymanie moczu**

Przeszukiwanie piśmiennictwa i baz danych doprowadziło do odnalezienia 28 przypadków nietrzymania moczu lub moczenia mimowolnego (enurezji), a w 12 z nich wykazano dowody na występowanie związku przyczynowego nietrzymania moczu z przyjmowaniem metylofenidatu. Wśród nich w 7 przypadkach wykazano ścisły związek czasowy między przyjęciem leku a nietrzymaniem moczu, w 11 stwierdzono ustąpienie działania niepożądanego po odstawieniu leku, w 5 zgłoszono ponowne wystąpienie działania niepożądanego po wznowieniu podawania, a w 5 nie zidentyfikowano innych prawdopodobnych alternatywnych przyczyn wystąpienia nietrzymania moczu (moczenia mimowolnego) innego niż przyjmowanie metylofenidatu. Ogółem związek przyczynowy określono jako możliwy w 7 przypadkach, jako prawdopodobny w 4 przypadkach, a jako pewny w jednym przypadku. W związku z tym ChPL została zaktualizowana.

### **3. Szczękościsk**

Przeszukiwanie piśmiennictwa i baz danych doprowadziło do odnalezienia 67 przypadków szczękościsku, a w 12 z nich wykazano dowody na występowanie związku przyczynowego szczękościsku z przyjmowaniem metylofenidatu. Wśród nich w 6 przypadkach wykazano ścisły czasowy związek między przyjęciem leku a szczękościskiem, w 6 stwierdzono ustąpienie działania niepożądanego po odstawieniu leku bez czynnika zakłócającego w postaci leczenia korygującego, w 4 zgłoszono ponowne wystąpienie działania niepożądanego po wznowieniu podawania, a w 5 nie zidentyfikowano innych prawdopodobnych alternatywnych przyczyn wystąpienia szczękościsku niż przyjmowanie metylofenidatu. Ogółem związek przyczynowy określono jako możliwy w 14 przypadkach, a jako prawdopodobny w 7 przypadkach. W związku z tym ChPL została zaktualizowana.

### **4. Bruksizm**

W wyniku przeglądu piśmiennictwa dotyczącego bruksizmu związanego ze stosowaniem metylofenidatu stwierdzono dowody na istnienie związku przyczynowego, w tym przypadki ścisłego związku czasowego, ustąpienia działania niepożądanego po odstawieniu leku, ponownego wystąpienia działania niepożądanego po wznowieniu podawania oraz braku innych prawdopodobnych alternatywnych przyczyn wystąpienia bruksizmu. W związku z tym ChPL została zaktualizowana.

### **5. Nadmierna potliwość**

W badaniach dotyczących stosowania metylofenidatu u dorosłych częstość występowania nadmiernej potliwości mieściła się w przedziale od 1,3% do 8,8% leczonych pacjentów. W związku z tym częstość występowania zdarzenia 'nadmierna potliwość' u dorosłych została zmieniona na „często”.

Grupa koordynacyjna CMDh zgodziła się z wnioskami naukowymi komitetu PRAC.

## **Podstawy zmiany warunków pozwolenia (pozwoleń) na dopuszczenie do obrotu**

Na podstawie wniosków naukowych dotyczących metylofenidatu grupa koordynacyjna CMDh uznała, że bilans korzyści i ryzyka stosowania produktu leczniczego zawierającego (produktów leczniczych zawierających) jako substancję czynną metylofenidat pozostaje niezmienny, pod warunkiem wprowadzenia proponowanych zmian do druków informacyjnych.

Grupa koordynacyjna CMDh przyjęła stanowisko, że należy zmienić pozwolenie (pozwolenia) na dopuszczenie do obrotu produktów objętych oceną niniejszego raportu PSUR. Zależnie od tego, czy dodatkowe produkty lecznicze zawierające metylofenidat są obecnie dopuszczone do obrotu w UE, czy są przedmiotem przyszłych procedur wydania pozwoleń na dopuszczenie do obrotu w UE, grupa koordynacyjna CMDh zaleca, aby zainteresowane kraje członkowskie i wnioskodawcy (podmioty odpowiedzialne) w należyty sposób wdrożyli niniejszą opinię CMDh.

**Aneks II**  
**Zmiany w drukach informacyjnych produktu leczniczego (produktów leczniczych) dopuszczonego**  
**(dopuszczonych) do obrotu w ramach procedur narodowych**

Zmiany, które zostaną wprowadzone w odpowiednich punktach druków informacyjnych (nowy tekst jest **podkreślony i pogrubiony**, usunięty tekst jest ~~przekreślony~~)

Wszystkie produkty zawierające metylofenidat

ChPL – punkt 4.6

~~Brak wystarczających danych dotyczących stosowania metylofenidatu u kobiet w ciąży.~~

**Dane z dużego badania kohortowego dotyczącego około 3400 kobiet narażonych na działanie leku w pierwszym trymestrze ciąży, nie świadczą o zwiększeniu ryzyka wad wrodzonych ogółem. Stwierdzono niewielkie zwiększenie częstości występowania wad rozwojowych serca (zbiorcze skorygowane ryzyko względne: 1,3; 95% CI: 1,0–1,6), odpowiadające 3 dodatkowym urodzeniom dzieci z wrodzonymi wadami rozwojowymi serca na 1000 kobiet przyjmujących metylofenidat w pierwszym trymestrze ciąży, w porównaniu z ciążami, w czasie których nie stosowano leku.**

W punkcie 4.8 ChPL należy dodać następujące informacje:

- kategoria „Zaburzenia psychiczne” klasyfikacji układów i narządów: bruksizm (częstość występowania: *często*);
- kategoria „Zaburzenia nerek i dróg moczowych” klasyfikacji układów i narządów: nietrzymanie moczu (częstość występowania: częstość *nieznana*);
- kategoria „Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej” klasyfikacji układów i narządów: szczykocisk (częstość występowania: częstość *nieznana*).

Produkty zawierające metylofenidat ze wskazaniem (wskazaniami) do stosowania u dorosłych:

Częstość występowania „nadmiernej potliwości” należy zmienić na „często”\*.

**\*Niepożądane działania leku w badaniach klinicznych u dorosłych pacjentów, u których notowano większą częstość występowania niż u dzieci i młodzieży.**

Ulotka dla pacjenta

Wszystkie produkty zawierające metylofenidat

2. Informacje ważne przed przyjęciem leku [NAZWA WŁASNA]

Ciąża, karmienie piersią i wpływ na płodność

Jeśli pacjentka jest w ciąży lub karmi piersią, przypuszcza, że może być w ciąży lub gdy planuje mieć dziecko, powinna poradzić się lekarza przed zastosowaniem tego leku.

~~Nie wiadomo, czy metylofenidat może zaszkodzić nienarodzonemu dziecku.~~

**Dostępne dane nie świadczą o zwiększeniu ryzyka wad wrodzonych ogółem, chociaż nie można wykluczyć niewielkiego zwiększenia ryzyka wad rozwojowych serca podczas stosowania leku w ciągu pierwszych trzech miesięcy ciąży. Lekarz będzie mógł udzielić pacjentce dodatkowych informacji na temat tego ryzyka.** Przed rozpoczęciem stosowania metylofenidatu należy powiedzieć lekarzowi lub farmaceutce, jeśli pacjentka:

- jest aktywna seksualnie. Lekarz omówi z pacjentką metody antykoncepcji;
- jest w ciąży lub uważa, że może być w ciąży. Lekarz zdecyduje, czy należy stosować metylofenidat.

4. Możliwe działania niepożądane

Często:

- **nadmierne zgrzytanie zębami (bruksizm)**

Częstość nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych)

- **niemożność kontrolowania oddawania moczu (nieдержание mocz)**
- **skurcz mięśni szczęk utrudniający otwarcie ust (szczękoscisk)**

**Produkty zawierające metylofenidat ze wskazaniem (wskazaniami) do stosowania u dorosłych**

- 4. Możliwe działania niepożądane

Częstość występowania „nadmiernej potliwości” zmieniono na „często”.

**Aneks III**  
**Terminarz wdrażania niniejszego stanowiska**

### **Terminarz wdrażania niniejszego stanowiska**

Przyjęcie stanowiska przez grupę CMDh:	posiedzenie CMDh w czerwcu 2019 r.
Przekazanie tłumaczeń aneksów do stanowiska właściwym organom krajowym:	11. sierpnia 2019 r.
Wdrażanie stanowiska przez państwa członkowskie (przedłożenie zmiany przez podmiot odpowiedzialny):	10. października 2019 r.