

Prilog I.
Znanstveni zaključci i razlozi za izmjenu uvjeta odobrenja za stavljanje lijeka u promet

Znanstveni zaključci

Uzimajući u obzir PRAC-ovo izvješće o ocjeni periodičkog(ih) izvješća o neškodljivosti lijeka (PSUR) za metilfenidat, znanstveni zaključci su sljedeći:

1. Edukacijski mrežni alat:

Zajednička edukacijska mrežna stranica uvedena je nakon postupka arbitraže prema čl. 31 iz 2009. godine. Radi podizanja svijesti zdravstvenih radnika, poveznice na zajedničku mrežnu stranicu uključene su u sažetak opisa svojstava lijeka.

Pristup mrežnoj stranici ne smije biti ograničen lozinkom / obvezatnom registracijom.

2. Rizici nakon intrauterine izloženosti:

Rezultati velikog kohortnog ispitivanja približno 3400 izloženih trudnoća ne ukazuju na povećani rizik od ukupnih urođenih mana. Međutim, u prvom je tromjesečju ustanovljen mali porast rizika od srčanih malformacija povezanih s intrauterinom izloženosti metilfenidatu (udruženi relativni rizik 1,28; 95%-tni interval pouzdanosti 1,00-1,64). Uzimajući u obzir ograničenja ispitivanja i ne-značajnost, sažetak opisa svojstava lijeka ažuriran je informacijom da podaci iz velikog ispitivanja ne pokazuju povećani rizik od ukupnih urođenih mana i tekstom koji poziva na oprez jer se rizik od srčane malformacije ipak ne može isključiti.

3. Inkontinencija:

Pretraživanjem literature i baze podataka pronađeno je 28 slučajeva inkontinencije/enureze od kojih je 12 slučajeva pružilo dokaz uzročne povezanosti inkontinencije s metilfenidatom. Od tih slučajeva njih sedam pokazalo je blisku vremensku povezanost između uzimanja lijeka i inkontinencije, u 11 slučajeva zabilježen je pozitivan *dechallenge*, u pet slučajeva pozitivan *rechallenge*, a u pet slučajeva nije bilo moguće ustanoviti druge uvjerljive razloge za nastup inkontinencije/enureze osim metilfenidata. Ukupno gledano, uzročnost je klasificirana kao moguća u sedam slučajeva, vjerojatna u četiri slučaja te sigurna u jednom slučaju. U skladu s tim ažuriran je i sažetak opisa svojstava lijeka.

4. Trizmus:

Pretraživanjem literature i baze podataka pronađeno je 67 slučajeva trizmusa od kojih je 12 slučajeva pružilo dokaz uzročne povezanosti trizmusa s metilfenidatom. Od tih slučajeva njih šest pokazalo je blisku vremensku povezanost između uzimanja lijeka i trizmusa, u šest slučajeva zabilježen je pozitivan *dechallenge* bez utjecaja korektivnog liječenja kao zbunjujućeg čimbenika, u četiri slučaja zabilježen je pozitivan *rechallenge*, a u pet slučajeva nije bilo moguće ustanoviti druge uvjerljive razloge za nastup trizmusa osim metilfenidata. Ukupno gledano, uzročnost je klasificirana kao moguća u 14 slučajeva te vjerojatna u sedam slučajeva. U skladu s tim ažuriran je i sažetak opisa svojstava lijeka.

5. Bruksizam:

Pregledom literature o bruksizmu povezanom s metilfenidatom, pronađen je dokaz uzročne povezanosti uključujući slučajeve u kojima je postojala bliska vremenska povezanost, pozitivan *dechallenge*, pozitivan *rechallenge* te one bez ikakvog drugog uvjerljivog razloga za nastup bruksizma. U skladu s tim ažuriran je i sažetak opisa svojstava lijeka.

6. Hiperhidroza:

U ispitivanjima provedenim s metilfenidatom u odraslih osoba, učestalost hiperhidroze varirala je između 1,3 i 8,8% liječenih bolesnika. Stoga je učestalost događaja hiperhidroze u odraslih ažurirana na „često“.

CMDh je suglasan sa znanstvenim zaključcima koje je donio PRAC.

Razlozi za izmjenu uvjeta odobrenja za stavljanje lijeka u promet

Na temelju znanstvenih zaključaka za metilfenidat, CMDh smatra da je omjer koristi i rizika lijeka(ova) koji sadrži(e) metilfenidat nepromijenjen, uz predložene izmjene informacija o lijeku.

Stajalište je CMDh-a da je potrebna izmjena odobrenja za stavljanje lijeka u promet za lijekove u sklopu ove jedinstvene ocjene PSUR-a. CMDh je preporučio da države članice i podnositelji zahtjeva/nositelji odobrenja za stavljanje lijeka u promet na koje se to odnosi, uzmu u obzir ovo stajalište CMDh-a za dodatne lijekove koji sadrže metilfenidat trenutno odobrene u EU-u ili koji će biti predmetom budućeg postupka odobravanja u EU-u.

Prilog II.
Izmjene informacija o lijeku nacionalno odobrenog(ih) lijeka(ova)

Izmjene koje treba unijeti u odgovarajuće dijelove informacija o lijeku (novi tekst je podcrtan i podebljan, obrisani tekst je ~~preertan~~)

Svi lijekovi s metilfenidatom:

Sažetak opisa svojstava lijeka, dio 4.6

~~Postoji ograničena količina podataka o primjeni metilfenidata tijekom trudnoće.~~

Podaci iz kohortnog ispitivanja ukupno približno 3400 trudnoća izloženih u prvom tromjesečju ne ukazuju na povećan rizik od ukupnih urođenih mana. Postojao je mali porast pojave srčanih malformacija (udruženi prilagođeni relativni rizik 1,3; 95%-tni interval pouzdanosti 1,0-1,6) što odgovara broju od 3 dodatna novorođenčeta rođena s urođenim srčanim malformacijama na svakih 1000 žena koje su primale metilfenidat tijekom prvog tromjesečja trudnoće, u usporedbi s trudnoćama kod kojih nije bilo izloženosti metilfenidatu.

U Sažetku opisa svojstava lijeka, dio 4.8 treba dodati:

- Klasifikacija organskih sustava „Psihijatrijski poremećaji”: **bruksizam** (učestalost: *često*)
- Klasifikacija organskih sustava „Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava”: **inkontinencija** (učestalost: *nepoznato*)
- Klasifikacija organskih sustava „Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva”: **trizmus** (učestalost: *nepoznato*)

Lijekovi s metilfenidatom s indikacijom (indikacijama) u odraslih:

Učestalost „hiperhidroze“ treba promijeniti u „često“**

****Nuspojave iz kliničkih ispitivanja u odraslih bolesnika koje su prijavljene s višom učestalošću nego kod djece i adolescenata**

Uputa o lijeku

Svi lijekovi s metilfenidatom:

2. Što morate znati prije nego uzmete [TRADENAME]

Trudnoća, dojenje i kontracepcija

Ako ste trudni ili dojite, mislite da biste mogli biti trudni ili planirate imati dijete, obratite se svom liječniku ili ljekarniku za savjet prije nego uzmete ovaj lijek.

~~Nije poznat utjecaj metilfenidata na nerođeno dijete.~~

Dostupni podaci ne ukazuju na povišeni rizik od ukupnih urođenih mana, dok se mali porast rizika od malformacija srca kad se lijek uzima tijekom prva tri mjeseca trudnoće ne može isključiti. Liječnik će Vam moći dati više informacija o ovom riziku. Obratite se svom liječniku ili ljekarniku prije nego uzmete metilfenidat, ukoliko ste Vi ili Vaša kći:

- spolno aktivni. Liječnik će Vas posavjetovati o kontracepciji.
- trudni ili mislite da biste mogli biti trudni. Liječnik će odlučiti trebate li uzimati metilfenidat ili ne.

4. Moguće nuspojave

Često:

- **prekomjerno škripanje zubima (bruksizam)**

Nepoznato (učestalost se ne može procijeniti iz dostupnih podataka):

- **nemogućnost kontrole izlučivanja urina (inkontinencija)**
- **grč mišića čeljusti koji otežava otvaranje usta (trizmus)**

Lijekovi s metilfenidatom s indikacijom (indikacijama) u odraslih:

- 4. Moguće nuspojave

Učestalost „prekomjernog znojenja“ ažurirana na „često“

Prilog III.
Raspored provedbe ovog stajališta

Raspored provedbe ovog stajališta

Usvajanje stajališta CMDh-a:	Sastanak CMDh-a u lipnju 2019.
Dostava prijevoda priloga stajalištu nadležnim nacionalnim tijelima:	11. kolovoza 2019.
Provedba stajališta u državama članicama (nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet predaje izmjenu):	10. listopada 2019.