

I. melléklet

**Tudományos következtetések és a forgalomba hozatali engedély(ek) feltételeit érintő módosítások
indoklása**

Tudományos következtetések

Figyelembe véve a Farmakovigilancia Kockázatértékelő Bizottságnak (PRAC) a metilfenidátra vonatkozó időszakos gyógyszerbiztonsági jelentéssel/jelentésekkel (PSUR) kapcsolatos értékelő jelentését, a tudományos következtetések az alábbiak:

1. Internetes oktatási segédanyag

Egy 31. cikkely szerinti közösségi döntési eljárást követően létrehoztak egy általános oktatási célú internetes oldalt 2009-ben. Az egészségügyi szakemberek ismereteinek bővítése érdekében az alkalmazási előírásban feltüntették az általános internetes oldalra mutató hivatkozásokat.

Az internetes oldalhoz való hozzáférést nem szabad jelszóval/kötelező regisztrálással korlátozni.

2. Intrauterin expozíció kapcsán fennálló kockázatok:

Egy nagy esetszámú – a készítmény terhesség alatti alkalmazásának körülbelül 3400 esetét feldolgozó – kohorszvizsgálatból származó eredmények nem utalnak az összesített fejlődési rendellenességek fokozott kockázatára. Ugyanakkor megállapították, hogy az első trimeszterben az intrauterin metilfenidát-expozíció a szívfejlődési rendellenességek kockázatának kisfokú emelkedésével jár (összesített relatív kockázat: 1,28; 95%-os CI: 1,00–1,64). Figyelembe véve a vizsgálat korlátait és nem szignifikáns eredményeit, az alkalmazási előírást módosították azzal a tájékoztatással, miszerint nagy esetszámú vizsgálatokból származó adatok nem jelzik általában a fejlődési rendellenességek fokozott kockázatát, de kiegészítették azzal az óvatos megfogalmazással, hogy a szívfejlődési rendellenességek kockázata viszont nem zárható ki.

3. Inkontinencia:

Egy szakirodalomban és adatbázisban végzett keresés az inkontinencia/enuresis 28 esetét adta ki, amelyek közül 12 esetben igazolták az inkontinencia oki kapcsolatát a metilfenidáttal. Ezek közül hét esetben szoros időbeli összefüggést észleltek a gyógyszer bevétele és az inkontinencia között, 11 esetben számoltak be a tünetek megszűnéséről a gyógyszer alkalmazásának leállítására, öt esetben számoltak be a tünetek kiújulásáról, amikor a gyógyszer alkalmazását újrakezdték, és öt esetben az inkontinencia/enuresis jelentkezése nem volt egyéb megalapozott okkal magyarázható, mint a metilfenidát alkalmazásával. Összességében az ok-okozati összefüggést hét esetben ítélték lehetségesnek, négy esetben valószínűnek és egy esetben biztosnak. Ezért az alkalmazási előírás módosításra került.

4. Trismus:

Egy szakirodalomban és adatbázisban végzett keresés a trismusra 67 találatot adott, amelyek közül 12 esetben igazolták a trismus oki kapcsolatát a metilfenidáttal. Ezek közül hat esetben szoros időbeli összefüggést észleltek a gyógyszer bevétele és az inkontinencia között, hat esetben számoltak be a tünetek megszűnéséről a gyógyszer alkalmazásának leállítására anélkül, hogy az állapot rendezésére az értékelést zavaró egyéb kezelést alkalmaztak volna, négy esetben számoltak be a tünetek kiújulásáról, amikor a gyógyszer alkalmazását újrakezdték, és öt esetben a trismus jelentkezése nem volt egyéb megalapozott okkal magyarázható, mint a metilfenidát alkalmazásával. Összességében az ok-okozati összefüggést tizennégy esetben ítélték lehetségesnek, és hét esetben valószínűnek. Ezért az alkalmazási előírás módosításra került.

5. Bruxismus:

A metilfenidát alkalmazásával együtt járó bruxismus témájában végzett szakirodalmi áttekintés bizonyítékot szolgáltatott az oki kapcsolatra, ezen belül olyan eseteket tárt fel, amelyekben szoros időbeli összefüggés állt fenn, megszűntek a tünetek a gyógyszer alkalmazásának leállítását követően, kiújultak a tünetek, amikor a gyógyszer alkalmazását újrakezdték, illetve a bruxismus jelentkezése nem volt magyarázható egyéb megalapozott okkal. Ezért az alkalmazási előírás módosításra került.

6. Hyperhidrosis:

A metilfenidáttal felnőtteken végzett vizsgálatokban a hyperhidrosis gyakorisága 1,3% és 8,8% között változott a kezelt betegek körében. Ezért a hyperhidrosis felnőtteknél tapasztalt gyakoriságát átsorolták a „gyakori” csoportba.

A CMDh egyetért a PRAC tudományos következtetéseivel.

A forgalomba hozatali engedély(ek) feltételeit érintő módosítások indoklása

A metilfenidátra vonatkozó tudományos következtetések alapján a CMDh-nak az a véleménye, hogy a metilfenidát hatóanyagot tartalmazó gyógyszer(ek) előny-kockázat profilja változatlan, feltéve, hogy a kísérőiratokat a javasoltaknak megfelelően módosítják.

A CMDh állásfoglalása szerint az ezen PSUR-értékelés hatálya alá tartozó gyógyszerek forgalomba hozatali engedélyét/engedélyeit módosítani kell. Amennyiben vannak olyan további, metilfenidátot tartalmazó gyógyszerek, amelyeket a közelmúltban engedélyeztek, illetve a jövőben engedélyezési eljárás tárgyát képezik az EU-ban, a CMDh javasolja, hogy az érintett tagállamok és a kérelmező/forgalomba hozatali engedély jogosultjai kellőképpen vegyék figyelembe a CMDh álláspontját.

II. MELLÉKLET

A nemzeti szinten engedélyezett gyógyszer(ek) kísérőiratainak módosításai

A kísérőiratok vonatkozó pontjaiba bevezetendő módosítások (az új szöveg aláhúzva és vastag betűvel kiemelve, a törölt szöveg ~~áthúzva~~)

Minden metilfenidát készítmény:

Az alkalmazási előírás 4.6 pontja

~~Csak korlátozott számú adat áll rendelkezésre a metilfenidát terhes nőknél történő alkalmazásával kapcsolatban.~~

A terhesség első trimesztere alatti alkalmazás összesen körülbelül 3400 esetét feldolgozó kohorszvizsgálatból származó adatok nem utaltak általában a fejlődési rendellenességek fokozott kockázatára. Kis mértékben fokozott volt a szívfejlődési rendellenességek előfordulása (összesített korrigált relatív kockázat 1,3%; 95%-os CI: 1,0–1,6), ami a metilfenidáttal a terhesség első trimeszterében kezelt 1000 nőre vetítve azt jelenti a metilfenidáttal nem kezeltékhez képest, hogy 3-mal több újszülött születik veleszületett szívfejlődési rendellenességgel.

Az alkalmazási előírás 4.8 pontját ki kell egészíteni a következőkkel:

- „Pszichiátriai kórképek” szervrendszeri osztály: bruxizmus (gyakoriság: *gyakori*)
- „Vese- és húgyúti betegségek és tünetek” szervrendszeri osztály: inkontinencia (gyakoriság: *nem ismert*)
- „A csont- és izomrendszer, valamint a kötőszövet betegségei és tünetei” szervrendszeri osztály: trismus (gyakoriság: *nem ismert*)

Felnőtteknél meghatározott javallat(ok)ban alkalmazott metilfenidát-készítmények:

A „hyperhidrosis” gyakoriságát módosítani kell gyakorira*

***Felnőtt betegek bevonásával végzett klinikai vizsgálatokból származó mellékhatás, amelyet ebben a korcsoportban nagyobb gyakorisággal jelentettek, mint gyermekeknél és serdülőknél**

Betegájékoztató

Minden metilfenidát készítmény:

2. Tudnivalók a [KERESKEDELMI NÉV] szedése előtt

Terhesség, szoptatás és fogamzásgátlás

Ha Ön terhes vagy szoptat, illetve ha fennáll Önnél a terhesség lehetősége vagy gyermeket szeretne, a gyógyszer szedése előtt beszéljen kezelőorvosával.

~~Nem ismert, hogy a metilfenidát hatással van-e a magzatra.~~

A rendelkezésre álló adatok nem utalnak általában a fejlődési rendellenességek fokozott kockázatára, ugyanakkor a terhesség első három hónapjában történő alkalmazáskor a szívfejlődési rendellenességek kockázatának kismértékű emelkedése nem zárható ki. Kezelőorvosa további információkat tud adni Önnek erről a kockázatról. A metilfenidát alkalmazása előtt beszéljen kezelőorvosával vagy gyógyszerészével, ha Ön vagy lánya:

- szexuálisan aktív. Kezelőorvosa megbeszéli Önnel a fogamzásgátlást.
- terhes, vagy úgy gondolja, hogy terhes lehet. Kezelőorvosa el fogja dönteni, hogy kell-e szedni a metilfenidátot.

4. Lehetséges mellékhatások

Gyakori:

- **erős fogcsikorgatás (bruxizmus)**

Nem ismert (a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg):

- **a vizeletürítés szabályozására való képtelenség (inkontinencia)**
- **az állkapocsizmok görcse, amely megnehezíti a száj kinyitását (trizmusz, szájjár)**

Felnőtteknél meghatározott javallat(ok)ban alkalmazott metilfenidát készítmények:

- 4. Lehetséges mellékhatások

A „nagyfokú verejtékezés” gyakorisága módosításra került „gyakorira”

III. melléklet
Ütemterv az álláspont végrehajtásához

Ütemterv az álláspont végrehajtásához

A CMDh álláspont elfogadása:	2019. júniusi CMDh ülés
Az álláspont lefordított mellékleteinek a továbbítása a nemzeti illetékes hatóságokhoz:	2019. augusztus 11.
Az álláspont tagállamok általi végrehajtása (a módosítás benyújtása a forgalomba hozatali engedély jogosultja által):	2019. október 10.