

I pielikums
Zinātniskie secinājumi un reģistrācijas nosacījumu izmaiņu pamatojums

Zinātniskie secinājumi

Ņemot vērā Farmakovigilances riska vērtēšanas komitejas (*Pharmacovigilance Risk Assessment Committee — PRAC*) novērtējuma ziņojumu par metilfenidāta periodiski atjaunojamiem drošuma ziņojumiem (PADZ), zinātniskie secinājumi ir šādi.

1. Izglītojošs tīmekļa rīks.

Pēc 31. panta pārvērtēšanas procedūras 2009. gadā tika ieviesta vispārēja izglītojoša tīmekļa vietne. Lai palielinātu veselības aprūpes speciālistu informētību, zāļu aprakstos tika iekļautas saites uz vispārējo tīmekļa vietni.

Pieklūvi tīmekļa vietnei nedrīkst ierobežot ar paroli/obligātu reģistrēšanos.

2. Riski pēc intrauterīnas iedarbības.

Liela kohortas pētījuma rezultāti par ietekmi uz apmēram 3400 grūtniecībām neliecina par vispārēju iedzimtu defektu paaugstinātu risku. Tomēr saistībā ar metilfenidāta intrauterīnu iedarbību pirmajā trimestrī tika konstatēta sirds malformāciju riska neliela paaugstināšanās (apvienots relatīvais risks, 1,28; 95% TI, 1,00–1,64). Ņemot vērā pētījuma ierobežojumus un maznozīmīgumu, zāļu apraksts tika atjaunināts, iekļaujot informāciju par to, ka lielā pētījumā iegūti dati neliecina par vispārēju iedzimtu defektu paaugstinātu risku, un brīdinājuma formulējumu par to, ka sirds malformāciju risku tomēr nevar izslēgt.

3. Nesaturēšana.

Publikācijās un datubāzē atrasta informācija par 28 nesaturēšanas/enurēzes gadījumiem, no tiem 12 gadījumos bija pierādījumi par nesaturēšanas cēlonisku saistību ar metilfenidātu. No tiem septiņos gadījumos uzrādīta cieša saistība laikā starp zāļu lietošanu un nesaturēšanu, 11 gadījumos ziņots par blakusparādības izzušanu, pārtraucot zāļu lietošanu, piecos gadījumos ziņots par blakusparādības atjaunošanos, atsākot zāļu lietošanu, un piecos gadījumos nevarēja konstatēt nevienu citu ticamu alternatīvu nesaturēšanas/enurēzes sākšanās cēloni, izņemot MPH. Kopumā cēlonību klasificēja kā iespējamu septiņos gadījumos, varbūtēju četros gadījumos un noteiktu vienā gadījumā. Rezultātā tika atjaunināts zāļu apraksts.

4. Trisms.

Publikācijās un datubāzē atrasta informācija par 67 trisma gadījumiem, no tiem 12 gadījumos bija pierādījumi par trisma cēlonisku saistību ar metilfenidātu. No tiem sešos gadījumos uzrādīta cieša saistība laikā starp zāļu lietošanu un nesaturēšanu, sešos gadījumos ziņots par blakusparādības izzušanu, pārtraucot zāļu lietošanu, bez pretrunīgas korektīvās ārstēšanas četros gadījumos ziņots par blakusparādības atjaunošanos, atsākot zāļu lietošanu, un piecos gadījumos nevarēja konstatēt nevienu citu ticamu alternatīvu trisma sākšanās cēloni, izņemot MPH. Kopumā cēlonību klasificēja kā iespējamu četrpadsmit gadījumos un varbūtēju septiņos gadījumos. Rezultātā tika atjaunināts zāļu apraksts.

5. Bruksisms.

Pārskatot publikācijas par bruksismu saistībā ar metilfenidātu, atklāja nejaušas saistības pierādījumus, ieskaitot gadījumus ar ciešu saistību laikā, blakusparādības izzušanu, pārtraucot zāļu lietošanu, blakusparādības atjaunošanos, atsākot zāļu lietošanu, un nevienu citu ticamu alternatīvu bruksisma sākšanās cēloni. Rezultātā tika atjaunināts zāļu apraksts.

6. Hiperhidroze.

Pētījumos ar metilfenidātu pieaugušajiem hiperhidrozes biežums bija no 1,3% līdz 8,8% ārstēto pacientu. Tāpēc hiperhidrozes gadījumu biežums pieaugušajiem tika atjaunināts uz “bieži”.

Humāno zāļu savstarpējās atzīšanas un decentralizēto procedūru koordinācijas grupa (*Coordination Group for Mutual Recognition and Decentralised Procedures–Human — CMDh*) piekrīt PRAC zinātniskajiem secinājumiem.

Reģistrācijas nosacījumu izmaiņu pamatojums

Pamatojoties uz zinātniskajiem secinājumiem par metilfenidātu, *CMDh* uzskata, ka ieguvuma un riska līdzsvars zālēm, kas satur aktīvo vielu metilfenidātu, ir nemainīgs, ja tiek veiktas ieteiktās izmaiņas zāļu informācijā.

CMDh ir vienojusies par nostāju, ka sakarā ar PADZ vienoto novērtējumu ir jāmaina zāļu reģistrācijas nosacījumi. Tā kā ES pašlaik ir reģistrētas arī citas zāles, kas satur metilfenidātu, vai tādas tiks reģistrētas nākotnē, *CMDh* iesaka attiecīgajām dalībvalstīm un pieteikuma iesniedzējam/reģistrācijas apliecības īpašniekiem ņemt vērā šo *CMDh* nostāju.

II pielikums
Grozījumi nacionāli reģistrēto zāļu informācijā

Grozījumi, kas jāiekļauj zāļu informācijas attiecīgajos apakšpunktos (jaunais teksts ir pasvītrots un treknrakstā, dzēstais teksts ~~pārsvītrots~~)

Visas MPH zāles.

Zāļu apraksta 4.6. apakšpunkts.

~~Dati par metilfenidāta lietošanu grūtniecēm ir ierobežoti.~~

Kohortas pētījumā iegūtie dati par apmēram 3400 grūtniecībām, kas tika pakļautas zāļu iedarbībai pirmajā trimestrī, neliecina par vispārēju iedzimtu defektu paaugstinātu risku. Tika novērots neliels sirds malformāciju (apvienots koriģējais relatīvais risks, 1,3; 95% TI, 1,0–1,6) rašanās pieaugums, kas atbilst 3 papildu zīdaiņiem ar iedzimtu sirds malformāciju uz katrām 1000 sievietēm, kas grūtniecības pirmajā trimestrī saņēma metilfenidātu, salīdzinājumā ar grūtniecībām, kas netika pakļautas zāļu iedarbībai.

Zāļu apraksta 4.8. apakšpunkts jāpapildina šādi:

- OSK “Psihiskie traucējumi”: bruksisms (biežums: *bieži*);
- OSK “Nieru un urīnizvades sistēmas traucējumi”: nesaturēšana (biežums: *nav zināmi*);
- OSK “Skeleta-muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi”: trisms (biežums: *nav zināmi*).

MPH zāles ar indikācijām pieaugušajiem.

“Hiperhidrozes” biežums jāatjaunina šādi: bieži*.

*** Blakusparādības no klīniskajiem pētījumiem pieaugušiem pacientiem, par kurām ziņots biežāk nekā bērniem un pusaudžiem.**

Lietošanas instrukcija

Visas MPH zāles.

2. Kas Jums jāzina pirms [TRANDDNAME] lietošanas

Grūtniecība, barošana ar krūti un kontracepcija

Ja Jūs esat grūtniece vai barojat bērnu ar krūti, ja domājat, ka Jums varētu būt grūtniecība, vai plānojat grūtniecību, pirms šo zāļu lietošanas konsultējieties ar ārstu.

~~Nav zināms, vai metilfenidāts ietekmēs nedzimušu bērnu.~~

Pieejamie dati neliecina par vispārēju iedzimtu defektu paaugstinātu risku, lai gan sirds malformāciju riska nelielu paaugstināšanos, zāles lietojot grūtniecības pirmajos trīs mēnešos, nevar izslēgt. Ārsts varēs Jums sniegt papildinformāciju par šo risku. Pirms metilfenidāta lietošanas pastāstiet ārstam vai farmaceitam, ja:

- Jums vai Jūsu meitai ir dzimumdzīve. Ārsts ar Jums apspriedīs kontracepcijas metodi;
- Jūs esat vai Jūsu meita ir grūtniece vai ja domājat, ka Jums vai Jūsu meitai varētu būt grūtniecība. Ārsts izlems, vai jālieto metilfenidāts.

4. Iespējamās blakusparādības

Bieži:

- **pārmērīga zobu griešana (bruksisms)**

Nav zināmi (biežumu nevar noteikt pēc pieejamiem datiem):

- nespēja kontrolēt urīna izvadīšanu (nesaturēšana);
- žokļa muskuļu spazmas, kas apgrūtina mutes atvēršanu (trisms).

MPH zāles ar indikācijām pieaugušajiem.

- 4. Iespējamās blakusparādības
“Pārmērīgas svīšanas” biežums atjaunināts uz “bieži”.

III pielikums
Šīs vienošanās ieviešanas grafiks

Šīs vienošanās ieviešanas grafiks

<i>CMDh</i> vienošanās pieņemšana	2019. gada jūnija <i>CMDh</i> sanāksme
Vienošānās pielikumu tulkojumu nosūtīšana valstu kompetentajām iestādēm	2019. gada 11. augusts
Vienošānās ieviešana, ko veic dalībvalstis (reģistrācijas apliecības īpašnieks iesniedz izmaiņu pieteikumu)	2019. gada 10. oktobris