

Príloha I

Vedecké závery a dôvody zmeny podmienok rozhodnutia (rozhodnutí) o registrácii

Vedecké závery

Vzhľadom na hodnotiacu správu Výboru pre hodnotenie farmakovigilančných rizík (PRAC) o periodicky aktualizovaných správach o bezpečnosti lieku (PSUR) pre metylfenidát sú vedecké závery nasledovné:

1. Vzdelávacie webové nástroje:

V súlade s odporúčaním článku 31 z roku 2009 bola zriadená všeobecná vzdelávacia webová stránka. Za účelom zvýšenia povedomia zdravotníckych pracovníkov bol odkaz na webovú stránku zahrnutý do súhrnu charakteristických vlastností lieku.

Prístup na webovú stránku nemá byť obmedzený heslom/povinnou registráciou.

2. Riziká po intrauterinnej expozícii:

Výsledky veľkej kohortnej štúdie s približne 3 400 exponovanými graviditami nepoukazujú na zvýšené riziko vrodených porúch. Pri intrauterinnej expozícii metylfenidátu počas prvých troch mesiacov tehotenstva však bolo rozpoznané mierne zvýšené riziko kardiálnych malformácií (združené relatívne riziko, 1,28; 95 % CI, 1,00-1,64). S ohľadom na limity štúdie a nevýznamnosť zvýšenia bol súhrn charakteristických vlastností lieku aktualizovaný pridaním informácie, že údaje z veľkej štúdie nepoukazujú na zvýšené riziko celkových vrodených porúch a upozornenia, že sa ale nedá vylúčiť riziko kardiálnych malformácií.

3. Inkontinencia

Prieskumom literatúry a databáz sa identifikovalo 28 prípadov inkontinencie/enurézy, pričom v 12 prípadoch boli prítomné dôkazy kauzálnej súvislosti inkontinencie s metylfenidátom. Z týchto prípadov sa v siedmich prípadoch preukázala úzka časová súvislosť medzi užívaním lieku a inkontinenciou, v 11 prípadoch bola hlásená pozitívna dechallenge (ústup príznakov po ukončení liečby), v piatich prípadoch pozitívna rechallenge (objavenie príznakov po opätovnom začatí liečby) a v piatich prípadoch sa nedala identifikovať iná prijateľná príčina pre vznik inkontinencie/enurézy ako MPH (metylfenidát). Celkovo bola kauzalita v siedmich prípadoch klasifikovaná ako možná, v štyroch prípadoch ako pravdepodobná a v jednom prípade ako istá. Súhrn charakteristických vlastností lieku bol následne aktualizovaný.

4. Trizmus:

Prieskumom literatúry a databáz sa identifikovalo 67 prípadov trizmu, pričom v 12 prípadoch boli prítomné dôkazy kauzálnej súvislosti trizmu s metylfenidátom. Z týchto prípadov sa v šiestich prípadoch preukázala úzka časová súvislosť medzi užívaním lieku a trizmom, v 6 prípadoch bola hlásená pozitívna dechallenge bez nápravnej liečby, v štyroch prípadoch bola hlásená pozitívna rechallenge a v piatich prípadoch sa nedala identifikovať iná prijateľná príčina pre vznik trizmu ako MPH. Celkovo bola kauzalita v štrnástich prípadoch klasifikovaná ako možná a v siedmich prípadoch ako pravdepodobná. Súhrn charakteristických vlastností lieku bol následne aktualizovaný.

5. Bruxizmus:

Prieskumom literatúry o bruxizme súvisiacom s metylfenidátom sa odhalili dôkazy kauzálnej súvislosti, vrátane prípadov s úzkou časovou súvislosťou, pozitívnej dechallenge, pozitívnej rechallenge a neboli nájdené žiadne iné prijateľné príčiny pre vznik bruxizmu. Súhrn charakteristických vlastností lieku bol následne aktualizovaný.

6. Hyperhidróza:

V štúdiách s metylfenidátom uskutočnených u dospelých sa frekvencia hyperhidrózy pohybovala v rozmedzí 1,3 % až 8,8 % liečených pacientov. Preto bola frekvencia udalosti hyperhidróza u dospelých upravená na častú.

Koordináčna skupina pre vzájomné uznávanie a decentralizované postupy (CMDh) súhlasí s vedeckými závermi PRAC.

Dôvody zmeny podmienok rozhodnutia (rozhodnutí) o registrácii

Na základe vedeckých záverov pre metylfenidát je CMDh toho názoru, že pomer prínosu a rizika lieku obsahujúceho (liekov obsahujúcich) metylfenidát je nezmenený za predpokladu, že budú prijaté navrhované zmeny v informáciách o lieku.

CMDh dospela k stanovisku, že rozhodnutie (rozhodnutia) o registrácii liekov, ktorých sa týka jednotné hodnotenie PSUR, má (majú) byť zmenené. CMDh odporúča, aby dotknuté členské štáty a žiadateľ/držiteľ rozhodnutia o registrácii náležite zohľadnili toto stanovisko CMDh aj pre ďalšie lieky obsahujúce metylfenidát, ktoré sú v súčasnej dobe registrované v Európskej únii, alebo sú predmetom budúcich schvaľovacích postupov v rámci EÚ.

Príloha II
Zmeny v informáciách o lieku pre národne registrovaný liek (registrované lieky)

Do príslušných častí informácií o lieku majú byť zahrnuté uvedené zmeny (nový text **podčiarknutý a zvýraznený**, odstránený text **prečiarknutý**)

Všetky lieky s obsahom metylfenidátu:

Súhrn charakteristických vlastností lieku

Časť 4.6

~~Nie sú k dispozícii dostatočné údaje o použití metylfenidátu u gravidných žien.~~

Výsledky veľkej kohortnej štúdie s približne 3 400 graviditami vystavenými pôsobeniu metylfenidátu v prvom trimestri nepoukazujú na zvýšené riziko celkových vrodených porúch. Existuje mierne zvýšené riziko výskytu kardiálnych malformácií (združené relatívne riziko, 1,3; 95 % CI; 1,0 – 1,6), čo zodpovedá 3 ďalším deťom, ktoré sa narodili s vrodenými srdcovými malformáciami na každých 1 000 žien liečených metylfenidátom počas prvého trimestra gravidity v porovnaní s graviditami bez expozície metylfenidátu.

Do časti 4.8 súhrnu charakteristických vlastností lieku sa má pridať:

- Trieda orgánových systémov „Psychické poruchy”: bruxizmus (frekvencia výskytu: *časté*)
- Trieda orgánových systémov „Poruchy obličiek a močových ciest”: inkontinencia (frekvencia výskytu: *neznáme*)
- Trieda orgánových systémov „Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva”: trizmus (frekvencia výskytu: *neznáme*)

Všetky lieky s obsahom metylfenidátu s indikáciou (indikáciami) na liečbu dospelých:

Frekvencia výskytu pre „hyperhidrózu” sa má upraviť na: *časté**

***Nežiaduca lieková reakcia z klinických skúšaní u dospelých pacientov, ktorá bola hlásená s vyššou frekvenciou ako u detí a dospievajúcich**

Písomná informácia pre používateľa

Všetky lieky s obsahom metylfenidátu

2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako <užijete> <použijete> <názov lieku>

Tehotenstvo, dojčenie a antikoncepcia

Ak ste tehotná alebo dojčíte, ak si myslíte, že ste tehotná alebo ak plánujete otehotnieť, poraďte sa so svojim lekárom alebo lekárnikom predtým, ako začnete užívať tento liek.

~~Nie je známe, či má metylfenidát vplyv na nenarodené dieťa.~~

Dostupné údaje nepoukazujú na zvýšené riziko celkových vrodených porúch, hoci sa pri použití počas prvých troch mesiacov tehotenstva nedá vylúčiť malé zvýšenie rizika malformácií (vrodených porúch) srdca. Váš lekár vám poskytne viac informácií o tomto riziku. Predtým, ako užijete metylfenidát, povedzte svojmu lekárovi alebo lekárnikovi, ak ste vy alebo vaša dcéra:

- sexuálne aktívna. Váš lekár vás bude informovať o antikoncepcii.
- tehotná alebo si myslíte, že ste tehotná. Váš lekár rozhodne, či sa má metylfenidát užívať.

4. Možné vedľajšie účinky

Časté:

- **nadmerné škrípanie zubami (bruxizmus)**

Neznáme (častosť výskytu sa nedá odhadnúť z dostupných údajov):

- **neschopnosť ovládať vylučovanie moču (inkontinencia)**
- **kŕč žuvacích svalov, pre ktorý sa ťažko otvárajú ústa (trizmus)**

Všetky lieky s obsahom metylfenidátu s indikáciou (indikáciami) na liečbu dospelých:

4. Možné vedľajšie účinky

Frekvencia výskytu pre „nadmerné potenie“ sa má upraviť na „časté“

Príloha III

Časový harmonogram na vykonanie tohto stanoviska

Časový harmonogram na vykonanie tohto stanoviska

Prijatie stanoviska CMDh:	Zasadnutie CMDh v júni 2019
Zaslanie prekladov príloh k stanovisku príslušným vnútroštátnym orgánom:	11. august 2019
Vykonanie stanoviska členskými štátmi (predloženie žiadosti o zmenu držiteľom rozhodnutia o registrácii):	10. október 2019