

**Priloga I**  
**Znanstveni zaključki in podlaga za spremembo pogojev dovoljenja (dovoljenj) za promet z**  
**zdravilom**

## **Znanstveni zaključki**

Upoštevajoč poročilo Odbora za oceno tveganja na področju farmakovigilance (PRAC) o oceni rednih posodobljenih poročil o varnosti zdravila (PSUR) za metilfenidat so bili sprejeti naslednji znanstveni zaključki:

### **1. Spletni pripomoček za izobraževanje**

Po postopku v skladu z 31. členom leta 2009 je bila pripravljena skupna izobraževalna spletna stran. Z namenom izboljšanja osveščenosti zdravstvenih delavcev so bile povezave na skupno spletno stran vključene v povzetek glavnih značilnosti zdravila.

Dostop do spletne strani ne sme biti omejen z geslom ali obvezno registracijo.

### **2. Tveganja po intrauterini izpostavljenosti:**

Rezultati obsežne kohortne študije, ki je zajela približno 3.400 izpostavljenih nosečnosti, ne kažejo povečanega tveganja za prirojene okvare na splošno. Vendar pa so ugotovili majhno povečanje tveganja za srčne malformacije, povezano z intrauterino izpostavljenostjo metilfenidatu v prvem trimestru nosečnosti (združeno relativno tveganje, 1,28; 95-% IZ, 1,00-1,64). Ob upoštevanju omejitev študije in statistične neznačilnosti je bil povzetek glavnih značilnosti zdravila posodobljen z informacijami, da podatki iz velike študije ne kažejo povečanega tveganja za kongenitalne malformacije na splošno, ter previdno ubeseditvijo, da tveganja za srčne malformacije kljub temu ni mogoče izključiti.

### **3. Inkontinenca:**

Pri pregledu literature in zbirk podatkov so ugotovili 28 primerov inkontinence/enureze, kjer so pri 12 primerih obstajali dokazi za vzročno povezavo inkontinence z metilfenidatom. Od teh primerov je 7 primerov kazalo bližnjo časovno povezavo med uporabo zdravila in inkontinenco, pri 11 primerih so poročali o izzvenenju neželenih učinkov po prenehanju zdravljenja, pri 5 primerih so poročali o ponovnem pojavu neželenih učinkov po ponovni uvedbi zdravljenja ter v 5 primerih ni bilo mogoče ugotoviti nobenega drugega verjetnega možnega vzroka razen metilfenidata za pojav inkontinence/enureze. Na splošno so vzročno povezavo opredelili kot možno v 7 primerih, verjetno v 4 primerih in zanesljivo v 1 primeru. Povzetek glavnih značilnosti zdravila je bil zato posodobljen.

### **4. Trizem:**

Pri pregledu literature in zbirk podatkov so ugotovili 67 primerov trizma, kjer so pri 12 primerih obstajali dokazi za vzročno povezavo trizma z metilfenidatom. Od teh primerov je 6 primerov kazalo bližnjo časovno povezavo med uporabo zdravila in trizmom, pri 6 primerih so poročali o izzvenenju neželenih učinkov po prenehanju zdravljenja brez sočasno vplivajočega korektivnega zdravljenja, pri 4 primerih so poročali o ponovnem pojavu neželenih učinkov po ponovni uvedbi zdravljenja ter v 5 primerih ni bilo mogoče ugotoviti nobenega drugega verjetnega možnega vzroka razen metilfenidata za pojav trizma. Na splošno so vzročno povezavo opredelili kot možno v 14 primerih in kot verjetno v 7 primerih. Povzetek glavnih značilnosti je bil zato posodobljen.

### **5. Bruksizem:**

Pri pregledu literature glede bruksizma, povezanega z metilfenidatom, so odkrili dokaze za vzročno povezavo, vključno s primeri bližnje časovne povezave, izzvenenja neželenih učinkov po prenehanju zdravljenja, ponovnega pojava neželenih učinkov po ponovni uvedbi zdravljenja ter odsotnostjo drugega verjetnega možnega vzroka za pojav bruksizma. Povzetek glavnih značilnosti zdravila je bil zato posodobljen.

### **6. Hiperhidroza:**

V študijah z metilfenidatom pri odraslih je bila pogostnost hiperhidroze v razponu od 1,3 % do 8,8 % zdravljenih bolnikov. Zato je bila pogostnost dogodka hiperhidroze pri odraslih posodobljena na pogosti.

Skupina CMDh se strinja z znanstvenimi zaključki odbora PRAC.

### **Podlaga za spremembo pogojev dovoljenja (dovoljenj) za promet z zdravilom**

Na podlagi znanstvenih zaključkov za metilfenidat skupina CMDh meni, da je razmerje med koristjo in tveganjem zdravil(-a), ki vsebuje(-jo) metilfenidat, nespremenjeno ob upoštevanju predlaganih sprememb v informacijah o zdravilu.

Skupina CMDh je sprejela stališče, da je potrebna sprememba dovoljenja (dovoljenj) za promet z zdravili, ki so zajeta v to enotno oceno PSUR. Če so dovoljenja za promet v EU pridobila tudi druga zdravila, ki vsebujejo metilfenidat, ali če bodo taka zdravila v prihodnje predmet postopkov za pridobitev dovoljenja za promet v EU, skupina CMDh priporoča, da zadevne države članice in predlagatelji/imetniki dovoljenja za promet s temi zdravili ustrezno upoštevajo to stališče.

**Priloga II**  
**Spremembe informacij o zdravilu za zdravila, ki so pridobila dovoljenje(-a) za promet po**  
**nacionalnem postopku**

**Spremembe, ki jih je treba vključiti v ustrezna poglavja informacij o zdravilu (novo besedilo je podčrtano in označeno krepko, izbrisano besedilo je ~~prečrtano~~)**

**Vsa zdravila, ki vsebujejo metilfenidat:**

**Poglavje 4.6 povzetka glavnih značilnosti zdravila**

~~Na voljo je le malo podatkov o uporabi metilfenidata pri nosečnicah.~~

**Podatki iz kohortne študije, ki je zajela približno 3.400 nosečnosti, izpostavljenih v prvem trimestru, ne kažejo povečanega tveganja za prirojene okvare na splošno. Pojav srčnih malformacij je bil rahlo povečan (združeno prilagojeno relativno tveganje, 1,3; 95-% IZ, 1,0-1,6), kar v primerjavi z neizpostavljenimi nosečnostmi pomeni 3 dodatne otroke, rojene s kongenitalnimi srčnimi malformacijami, na vsakih 1000 žensk, ki prejmejo metilfenidat v prvem trimestru nosečnosti.**

**V poglavju 4.8 povzetka glavnih značilnosti zdravila je treba dodati:**

- Organski sistem »Psihiatrične motnje«: bruksizem (pogostnost: *pogosti*),
- Organski sistem »Bolezni sečil«: inkontinenca (pogostnost: *neznana*),
- Organski sistem »Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva«: trizem (pogostnost: *neznana*).

**Zdravila, ki vsebujejo metilfenidat, z indikacijami pri odraslih:**

Pogostnost neželenega učinka »hiperhidroza« je treba posodobiti na: pogosti\*.

**\*Neželeni učinek zdravila iz kliničnih preskušanj pri odraslih bolnikih, o katerem so poročali pogosteje kot pri otrocih in mladostnikih.**

**Navodilo za uporabo**

**Vsa zdravila, ki vsebujejo metilfenidat:**

2. Kaj morate vedeti, preden boste vzeli zdravilo [TRŽNO IME]

Nosečnost, dojenje in kontracepcija

Če ste noseči ali dojite, menite, da bi lahko bili noseči, ali načrtujete zanositev, se posvetujte z zdravnikom, preden vzamete to zdravilo.

~~Ni znano, ali lahko metilfenidat vpliva na nerojenega otroka.~~

**Razpoložljivi podatki ne kažejo povečanega tveganja za prirojene okvare na splošno, vendar pa ni mogoče izključiti majhnega povečanja tveganja za malformacije srca, če se zdravilo uporablja v prvih treh mesecih nosečnosti. Zdravnik vam lahko da več informacij o tem tveganju.** Obvestite zdravnika ali farmacevta, preden uporabite metilfenidat, če ste vi/je vaša hči:

- spolno aktivni/spolno aktivna; zdravnik se bo z vami pogovoril o kontracepciji,
- noseči/noseča ali menite, da bi lahko bili noseči/bila noseča; zdravnik bo odločil, ali se sme jemati metilfenidat.

4. Možni neželeni učinki

Pogosti:

- **pretirano škrtanje z zobmi (bruksizem)**

Neznana pogostnost (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov):

- **nezmožnost nadzorovanja izločanja urina (inkontinenca)**
- **krč čeljustnih mišic, zaradi katerega je težko odpreti usta (trizem)**

**Zdravila, ki vsebujejo metilfenidat, z indikacijami pri odraslih:**

- 4. Možni neželeni učinki

Pogostnost neželenega učinka »pretirano potenje« posodobljena na »pogosti«.

**Priloga III**  
**Časovnica za uveljavitev tega stališča**

**Časovnica za uveljavitev tega stališča**

|                                                                                                                     |                                    |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------|
| Sprejetje stališča skupine CMDh:                                                                                    | Zasedanje skupine CMDh junija 2019 |
| Posredovanje prevodov prilog k stališču pristojnim nacionalnim organom:                                             | 11. avgust 2019                    |
| Uveljavitev stališča v državah članicah (predložitev spremembe s strani imetnika dovoljenja za promet z zdravilom): | 10. oktober 2019                   |