

## **Příloha I**

### **Vědecké závěry a zdůvodnění změny v registraci**

## Vědecké závěry

S ohledem na hodnotící zprávu výboru PRAC týkající se pravidelně aktualizované zprávy / aktualizovaných zpráv o bezpečnosti (PSUR) methylfenidátu byly přijaty tyto vědecké závěry:

### 1. Webové nástroje pro vzdělávání

Veřejná vzdělávací webová stránka byla zřízena v roce 2009 na základě doporučení čl. 31. Za účelem zvýšení povědomí zdravotnických pracovníků byly do souhrnu údajů o přípravku zahrnuty odkazy na veřejnou webovou stránku.

Přístup na tyto webové stránky nemá být omezen heslem / povinnou registrací.

### 2. Rizika po intrauterinní expozici:

Výsledky rozsáhlé kohortové studie přibližně 3 400 těhotenství, při nichž došlo k expozici, nenaznačují zvýšené riziko celkových vrozených vad. Nicméně bylo zjištěno malé zvýšení rizika srdečních malformací spojených s intrauterinní expozicí methylfenidátu v prvním trimestru (souhrnné relativní riziko 1,28; 95% CI 1,00-1,64). S ohledem na omezení studie a nevýznamnost byl souhrn údajů o přípravku aktualizován o informace, že údaje z rozsáhlé studie neprokazují zvýšené riziko celkových vrozených vad a opatrné upozornění, že riziko srdečních malformací však nelze vyloučit.

### 3. Inkontinence:

V rešerších literatury a v databázi bylo nalezeno 28 případů inkontinence/enurézy, z nichž byla u 12 případů prokázána příčinná souvislost inkontinence s užíváním methylfenidátu. Z těchto 28 případů byl u sedmi případů prokázán úzký časový vztah mezi příjmem léčiva a inkontinencí, u 11 případů byla hlášena pozitivní dechallenge, u pěti případů byla hlášena pozitivní rechallenge a v pěti případech nebylo možné identifikovat jiný přijatelný alternativní důvod pro nástup inkontinence/enurézy než užití methylfenidát-hydrochloridu. Celkově byla kauzalita klasifikována jako možná v sedmi případech, pravděpodobná ve čtyřech případech a jistá v jednom případě. V důsledku toho byl souhrn údajů o přípravku aktualizován.

### 4. Trismus:

V rešerších literatury a v databázi bylo nalezeno 67 případů trismu, z nichž byla u 12 případů prokázána příčinná souvislost trismu s užíváním methylfenidátu. Z těchto případů byl u šesti případů prokázán úzký časový vztah mezi příjmem léčiva a trismem, u šesti případů byla hlášena pozitivní dechallenge bez nasazení nápravné léčby, u čtyř případů byla hlášena pozitivní rechallenge a v pěti případech nebylo možné identifikovat jiný přijatelný alternativní důvod pro nástup trismu než užití methylfenidát-hydrochloridu. Celkově byla kauzalita klasifikována jako možná ve čtrnácti případech a pravděpodobná v sedmi případech. V důsledku toho byl souhrn údajů o přípravku aktualizován.

### 5. Bruxismus:

Přehled literatury týkající se bruxismu spojeného s užíváním methylfenidátu odhalil důkazy prokazující příčinnou souvislost včetně případů s úzkým časovým vztahem, pozitivní dechallenge, pozitivní rechallenge a neprokázal žádný další přijatelný alternativní důvod pro vznik bruxismu. V důsledku toho byl souhrn údajů o přípravku aktualizován.

### 6. Hyperhidróza:

Ve studiích s methylfenidátem u dospělých se frekvence výskytu hyperhidrózy pohybovala mezi 1,3 % a 8,8 % léčených pacientů. Frekvence výskytu příhod hyperhidrózy u dospělých byla tedy aktualizována na časté.

Skupina CMDh souhlasí s vědeckými závěry výboru PRAC.

### **Zdůvodnění změny v registraci**

Na základě vědeckých závěrů týkajících se methylfenidátu skupina CMDh zastává stanovisko, že poměr přínosů a rizik léčivého přípravku obsahujícího / léčivých přípravků obsahujících methylfenidát zůstává nezměněný, a to pod podmínkou, že v informacích o přípravku budou provedeny navrhované změny.

Skupina CMDh dospěla ke stanovisku, že je nezbytná změna v registraci přípravků zahrnutých do procedury jednotného hodnocení PSUR. Vzhledem k tomu, že v EU jsou v současné době registrovány další léčivé přípravky s obsahem methylfenidátu nebo jsou takové přípravky předmětem budoucích registračních řízení v EU, doporučuje skupina CMDh, aby zúčastněné členské státy a žadatelé/držitelé rozhodnutí o registraci řádně zvažili toto CMDh stanovisko.

## **Příloha II**

**Změny v informacích o přípravku pro léčivý přípravek registrovaný / léčivé přípravky  
registrované na vnitrostátní úrovni**

Změny, které mají být vloženy do příslušných bodů informací o přípravku (nový text **podtržený a tučně**, vymazaný text ~~přeškrtnutý~~)

**Všechny přípravky obsahující methylfenidát-hydrochlorid:**

**Souhrn údajů o přípravku bod 4.6:**

~~Existuje omezené množství údajů o podávání methylfenidátu těhotným ženám.~~

**Údaje z kohortové studie přibližně 3 400 těhotenství, při nichž došlo k expozici v prvním trimestru, nenaznačují celkově zvýšené riziko vrozených vad. Bylo zjištěno malé zvýšení výskytu srdečních malformací (souhrnné relativní riziko 1,3; 95% CI 1,00-1,6), což odpovídá 3 novorozencům narozeným se srdeční malformací navíc na každých 1 000 žen, které užívaly methylfenidát během prvního trimestru těhotenství, ve srovnání s těhotenstvími bez expozice.**

Do bodu 4.8 souhrnu údajů o přípravku se má doplnit:

- Třída orgánových systémů „Psychiatrické poruchy“: bruxismus (frekvence: časté)
- Třída orgánových systémů „Poruchy ledvin a močových cest“: inkontinence (frekvence: není známo)
- Třída orgánových systémů „Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně“: trismus (frekvence: není známo)

**Přípravky obsahující methylfenidát-hydrochlorid indikované k léčbě dospělých:**

Frekvence výskytu „hyperhidrózy“ se má aktualizovat na: časté\*

**\*Nežádoucí účinky byly v klinických studiích u dospělých hlášeny s vyšší frekvencí výskytu než u dětí a dospívajících.**

**Příbalová informace**

**Všechny přípravky obsahující methylfenidát-hydrochlorid:**

2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek [NÁZEV] užívat

Těhotenství, kojení a antikoncepce

Pokud jste těhotná nebo kojíte, domníváte se, že můžete být těhotná, nebo plánujete otěhotnět, poraďte se se svým lékařem dříve, než začnete tento přípravek užívat.

~~Není známo, zda má methylfenidát vliv na nenarozené děti.~~

**Z dostupných údajů nevyplývá celkově zvýšené riziko vrozených vad, ale není možné vyloučit malé zvýšení rizika vrozených vad srdce, pokud je přípravek užíván v prvních třech měsících těhotenství. Lékař Vám poskytne o tomto riziku více informací.** Před užitím methylfenidátu informujte svého lékaře nebo lékárníka, pokud jste Vy nebo Vaše dcera:

- sexuálně aktivní. Prodiskutujete se svým lékařem antikoncepci.
- těhotná nebo se domníváte, že můžete (může) být těhotná. Lékař rozhodne, zda má být methylfenidát užíván.

4. Možné nežádoucí účinky

Časté:

- **nadměrné skřípání zubů (bruxismus)**

Není známo (četnost nelze z dostupných údajů určit):

- **neschopnost kontrolovat vylučování moči (inkontinence)**
- **křeč čelistních svalů, která ztěžuje otevírání úst (trismus)**

**Přípravky obsahující methylfenidát-hydrochlorid indikované k léčbě dospělých:**

- 4. Možné nežádoucí účinky

Frekvence výskytu „nadměrného pocení“ se aktualizuje na „časté“.

### **Příloha III**

#### **Harmonogram pro implementaci závěrů**

## Harmonogram pro implementaci závěrů

Schválení závěrů skupinou CMDh:	na zasedání skupiny CMDh v červnu 2019
Předání přeložených příloh těchto závěrů příslušným národním orgánům:	11. srpna 2019
Implementace závěrů členskými státy (předložení změny držitelem rozhodnutí o registraci):	10. října 2019