

**Allegato I**  
**Conclusioni scientifiche e motivazioni per la variazione dei termini dell'autorizzazione/delle**  
**autorizzazioni all'immissione in commercio**

## **Conclusioni scientifiche**

### **1. Rischi dopo esposizione intrauterina**

I risultati di un ampio studio di coorte su circa 3.400 gravidanze esposte non indicano un aumento del rischio di difetti alla nascita complessivi. Tuttavia, è stato rilevato un piccolo aumento del rischio di malformazioni cardiache associate a esposizione intrauterina a metilfenidato nel primo trimestre (rischio relativo congiunto: 1,28; IC al 95%: 1,00-1,64). Tenendo in considerazione le limitazioni dello studio e la non significatività, il riassunto delle caratteristiche del prodotto è stato aggiornato con l'informazione che i dati tratti da un ampio studio non indicano un aumento del rischio di difetti alla nascita complessivi, con la riserva che non è stato tuttavia possibile escludere il rischio di malformazioni cardiache.

### **2. Incontinenza**

Una ricerca bibliografica e in banche dati ha identificato 28 casi di incontinenza/enuresi, per 12 dei quali è stata evidenziata un'associazione causale dell'incontinenza con metilfenidato. Sette di questi casi hanno mostrato un rapporto temporale stretto tra l'assunzione del farmaco e l'incontinenza, per 11 casi è stato riferito un dechallenge positivo, in cinque casi è stato riportato un rechallenge positivo e in cinque casi non è stato possibile identificare altri motivi plausibili per l'insorgenza dell'incontinenza/enuresi diversi da metilfenidato. Complessivamente, la causalità è stata classificata come possibile in sette casi, probabile in quattro casi e certa in un caso. Il riassunto delle caratteristiche del prodotto è stato quindi aggiornato di conseguenza.

### **3. Trisma**

Una ricerca bibliografica e in banche dati ha identificato 67 casi di trisma, per 12 dei quali è stata evidenziata un'associazione causale del trisma con metilfenidato. Sei di questi casi hanno mostrato un rapporto temporale stretto tra l'assunzione del farmaco e il trisma, per sei casi è stato riferito un dechallenge positivo senza confondimento da trattamento correttivo, in quattro casi è stato riportato un rechallenge positivo e in cinque casi non è stato possibile identificare altri motivi plausibili per l'insorgenza del trisma diversi da metilfenidato. Complessivamente, la causalità è stata classificata come possibile in quattordici casi e probabile in sette casi. Il riassunto delle caratteristiche del prodotto è stato quindi aggiornato di conseguenza.

### **4. Bruxismo**

Una rassegna bibliografica sul bruxismo associato a metilfenidato ha rivelato l'evidenza di un'associazione causale, inclusi casi con stretto rapporto temporale, dechallenge positivo, rechallenge positivo e nessun altro motivo alternativo plausibile per l'insorgenza del bruxismo. Il riassunto delle caratteristiche del prodotto è stato quindi aggiornato di conseguenza.

### **5. Iperidrosi**

Negli studi condotti con metilfenidato negli adulti, la frequenza di iperidrosi è variata tra l'1,3% e l'8,8% dei pazienti trattati. Per questo motivo, la frequenza dell'evento iperidrosi negli adulti è stata aggiornata a "comune".

Il Comitato per le procedure di mutuo riconoscimento e decentrate (Co-ordination group for Mutual recognition and Decentralised procedures - human, CMDh) concorda con le conclusioni scientifiche del PRAC.

## **Motivazioni per la variazione dei termini dell'autorizzazione/delle autorizzazioni all'immissione in commercio**

Sulla base delle conclusioni scientifiche sul metilfenidato il CMDh ritiene che il rapporto beneficio/rischio del/dei medicinale(i) contenente(i) metilfenidato sia invariato fatte salve le modifiche proposte alle informazioni sul medicinale.

Il CMDh raccomanda la variazione dei termini dell'autorizzazione/delle autorizzazioni all'immissione in commercio dei medicinali oggetto di questa valutazione unica degli PSUR. Nella misura in cui altri medicinali contenenti metilfenidato fossero attualmente autorizzati o fossero oggetto di future procedure di autorizzazione nella UE, il CMDh raccomanda che gli Stati Membri coinvolti e i richiedenti/titolari delle autorizzazioni all'immissione in commercio tengano nella dovuta considerazione il presente parere del CMDh.

**Allegato II**  
**Modifiche alle informazioni sul medicinale del medicinale autorizzato/dei medicinali autorizzati a livello nazionale**

**Modifiche da inserire nei paragrafi pertinenti delle informazioni sul medicinale** (testo nuovo sottolineato e in grassetto, testo eliminato ~~barrato~~)

**Tutti i medicinali con metilfenidato:**

**Riassunto delle caratteristiche del prodotto, paragrafo 4.6**

~~I dati relativi all'uso del metilfenidato in donne in stato di gravidanza sono di numero limitato.~~

**I dati provenienti da uno studio di coorte su un numero complessivo di circa 3.400 gravidanze esposte nel primo trimestre non indicano un aumento del rischio di difetti alla nascita complessivi. È stato rilevato un piccolo aumento della frequenza di malformazioni cardiache (rischio relativo congiunto aggiustato: 1,3; IC al 95%: 1,0-1,6), corrispondente a 3 ulteriori neonati con malformazioni cardiache congenite per 1.000 donne trattate con metilfenidato durante il primo trimestre di gravidanza, rispetto a gravidanze non esposte.**

Nel **paragrafo 4.8 del riassunto delle caratteristiche del prodotto** si deve aggiungere:

- Classificazione per sistemi e organi “Disturbi psichiatrici”: bruxismo (frequenza: *comune*)
- Classificazione per sistemi e organi “Patologie renali e urinarie”: incontinenza (frequenza: *non nota*)
- Classificazione per sistemi e organi “Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo”: trisma (frequenza: *non nota*)

**Medicinali con MPH con indicazione(i) negli adulti:**

La frequenza di “iperidrosi” deve essere aggiornata a: comune\*

**\* Reazioni avverse da farmaci nei pazienti adulti in studi clinici segnalate con una frequenza più elevata che nei bambini e negli adolescenti**

**Foglio illustrativo**

**Tutti i medicinali con metilfenidato:**

2. Cosa deve sapere prima di prendere [NOME COMMERCIALE]

Gravidanza, allattamento e contraccezione

Se è in corso una gravidanza, se sospetta o sta pianificando una gravidanza o se sta allattando con latte materno chiedi consiglio al medico prima di prendere questo medicinale.

~~Non è noto se il metilfenidato abbia effetti sul nascituro.~~

**I dati a disposizione non indicano un aumento del rischio di difetti alla nascita complessivi, mentre non ha potuto essere escluso un piccolo incremento del rischio di malformazioni cardiache in seguito all'uso durante i primi tre mesi di gravidanza. Il medico potrà fornirle maggiori informazioni su questo rischio.** Prima di usare metilfenidato comunicaci al medico o al farmacista se lei o sua figlia:

- è sessualmente attiva. Il medico parlerà con lei della contraccezione.
- è in gravidanza o pensa di poter essere incinta. Il medico deciderà se si debba prendere metilfenidato.

4. Possibili effetti indesiderati

Comuni:

- **eccessivo digrignamento dei denti (bruxismo)**

Frequenza non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili):

- **incapacità di trattenere l'urina (incontinenza)**
- **spasmo dei muscoli mandibolari che rende difficile aprire la bocca (trisma)**

**Medicinali con metilfenidato con indicazione(i) negli adulti:**

- 4. Possibili effetti indesiderati

Frequenza di “sudorazione eccessiva” aggiornata a “comune”

**Allegato III**  
**Tempistica per l'attuazione del presente parere**

### **Tempistica per l'attuazione del presente parere**

Adozione del parere del CMDh:	riunione del CMDh di giugno 2019
Trasmissione delle traduzioni degli allegati del parere alle autorità nazionali competenti:	11 agosto 2019
Attuazione del parere da parte degli Stati membri (presentazione della variazione da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio):	10 ottobre 2019



