

Annexe I

Conclusions scientifiques et motifs de la modification des termes de la/des autorisation(s) de mise sur le marché

Conclusions scientifiques

Compte tenu du rapport d'évaluation du PRAC relatif aux PSUR concernant le méthylphénidate, les conclusions scientifiques sont les suivantes :

1. Outil éducatif en ligne

Un site Internet éducatif commun a été créé à la suite de la procédure de saisine au titre de l'Article 31 en 2009. Afin de mieux sensibiliser les professionnels de santé, un lien vers le site Internet commun a été inclus dans le RCP.

L'accès au site Internet ne doit pas être restreint par un enregistrement obligatoire ou l'utilisation d'un mot de passe.

2. Risques après une exposition *in utero*

Les résultats d'une étude de cohorte portant sur une large population d'environ 3 400 femmes exposées pendant la grossesse ne montrent pas d'augmentation du risque global d'anomalies congénitales.

Cependant, une faible augmentation du risque de malformations cardiaques associé à une exposition *in utero* au méthylphénidate au cours du premier trimestre a été identifiée (risque relatif combiné, 1,28 ; IC à 95 %, 1,00 - 1,64). En prenant en compte les limites de l'étude et la non-significativité des résultats, le RCP a été actualisé avec une mention que les données d'une étude sur une large population ne mettent pas en évidence d'augmentation du risque global d'anomalies congénitales mais que le risque de malformation cardiaque ne peut toutefois être exclu.

3. Incontinence

Une recherche dans la littérature et les bases de données a identifié 28 cas d'incontinence/énurésie, dont 12 cas montraient des preuves d'une relation causale entre l'incontinence et le méthylphénidate. Sept de ces cas présentaient une relation temporelle étroite entre la prise du médicament et l'incontinence, un défiage positif était rapporté dans 11 cas, un défiage positif dans 5 cas et dans 5 cas, aucune raison plausible de l'apparition de l'incontinence/énurésie autre que le traitement par le MPH n'a pu être identifiée. Au total, la relation de causalité a été classée comme possible dans sept cas, probable dans quatre cas et certaine dans un cas. Le RCP a été actualisé en conséquence.

4. Trismus

Une recherche dans la littérature et les bases de données a identifié 67 cas de trismus, dont 12 cas montraient des preuves d'une relation causale entre le trismus et le méthylphénidate. Six de ces cas présentaient une relation temporelle étroite entre la prise du médicament et le trismus, un défiage positif sans traitement correcteur susceptible de biaiser l'évaluation était rapporté dans 6 cas, un défiage positif dans 4 cas et dans 5 cas, aucune raison plausible de l'apparition du trismus autre que le traitement par le MPH n'a pu être identifiée. Au total, la relation de causalité a été classée comme possible dans 14 cas et probable dans 7 cas. Le RCP a été actualisé en conséquence.

5. Bruxisme

Une revue de la littérature concernant les cas de bruxisme associés au méthylphénidate a montré des preuves d'une relation causale, dont des cas avec une relation temporelle étroite, un défiage positif, un défiage positif ou sans autre raison plausible de l'apparition du bruxisme. Le RCP a été actualisé en conséquence.

6. Hyperhidrose

Dans les études menées avec le méthylphénidate chez des adultes, la fréquence d'hyperhidrose allait de 1,3 % à 8,8 % des patients traités. Par conséquent, la fréquence de l'événement d'hyperhidrose chez les adultes a été actualisée en « fréquent ».

Le CMDh approuve les conclusions scientifiques formulées par le PRAC.

Motifs de la modification des termes de la/des autorisation(s) de mise sur le marché

Sur la base des conclusions scientifiques relatives au méthylphénidate, le CMDh estime que le rapport bénéfice-risque du/des médicament(s) contenant le méthylphénidate demeure inchangé, sous réserve des modifications proposées des informations sur le produit.

Le CMDh est parvenu à la conclusion selon laquelle l'autorisation/les autorisation(s) de mise sur le marché des produits, dans le cadre de cette évaluation unique sur les PSUR, doit/doivent être modifiée(s). Dans la mesure où d'autres médicaments contenant le méthylphénidate sont actuellement autorisés dans l'UE ou sont susceptibles de faire l'objet de procédures d'autorisation dans l'UE à l'avenir, le CMDh recommande que les Etats membres et le demandeur/titulaire d'une autorisation de mise sur le marché concernés tiennent compte de la position du CMDh.

Annexe II

Modifications apportées aux informations sur le produit du ou des médicament(s) autorisé(s) au niveau national

Modifications à apporter aux rubriques concernées des informations sur le produit (le nouveau texte est souligné et en gras, le texte supprimé est barré)

Tous produits contenant du MPH :

RCP, rubrique 4.6

~~Les données sur l'utilisation du méthylphénidate chez la femme enceinte sont limitées.~~

Les résultats d'une étude de cohorte portant sur une large population d'environ 3 400 femmes exposées au cours du premier trimestre de la grossesse ne montrent pas d'augmentation du risque global d'anomalies congénitales. Par rapport aux grossesses non exposées, une faible augmentation de la fréquence de malformations cardiaques a été observée (risque relatif ajusté combiné, 1,3 ; IC à 95 %, 1,0 - 1,6), correspondant à trois enfants supplémentaires nés avec des malformations cardiaques pour 1 000 femmes exposées au méthylphénidate pendant le premier trimestre de grossesse.

Il doit être ajouté à la **rubrique 4.8 du RCP** :

- SOC « Affections psychiatriques » : bruxisme (fréquence : *fréquent*).
- SOC « Affections du rein et des voies urinaires » : incontinence (fréquence : *fréquence indéterminée*).
- SOC « Affections musculo-squelettiques et systémiques » : trismus (fréquence : *fréquence indéterminée*).

Produits contenant le MPH ayant une/des indication(s) chez les adultes :

La fréquence de « hyperhidrose » doit être actualisée en : fréquent*.

*** Effet indésirable observé dans les études cliniques menées chez des patients adultes et rapporté avec une fréquence plus élevée que chez les enfants et les adolescents.**

Notice

Tous produits contenant du MPH :

2. Quelles sont les informations à connaître avant de prendre [NOM DE FANTAISIE] ?

Grossesse, allaitement et contraception

Si vous êtes enceinte ou que vous allaitez, si vous pensez être enceinte ou planifiez une grossesse, demandez conseil à votre médecin avant de prendre ce médicament.

~~Il n'a pas été établi si le méthylphénidate présentait des risques pour l'enfant à naître.~~

Les données disponibles ne montrent pas d'augmentation du risque global d'anomalies congénitales, bien qu'une faible augmentation du risque de malformations cardiaques en cas d'utilisation pendant le premier trimestre de grossesse ne puisse être exclue. Votre médecin pourra vous donner plus d'informations à propos de ce risque. Consultez votre médecin ou pharmacien avant toute prise de méthylphénidate si vous ou votre fille :

- avez des rapports sexuels. Le médecin abordera le sujet de la contraception.
- êtes enceinte ou pensez l'être. Le médecin décidera si la prise de méthylphénidate est adaptée dans votre/son cas.

4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?

Fréquents :

- **grincement ou serrement des dents excessif (bruxisme).**

Fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles) :

- **incapacité à contrôler l'élimination de l'urine (incontinence).**
- **spasme des muscles de la mâchoire rendant difficile l'ouverture de la bouche (trismus).**

Produits contenant le MPH ayant une/des indication(s) chez les adultes :

- 4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?

Fréquence de « transpiration excessive » actualisée en « fréquents ».

Annexe III

Calendrier de mise en œuvre de cet avis

Calendrier de mise en œuvre de cet avis

Adoption de l'avis du CMDh :	Réunion du CMDh de juin 2019
Transmission des traductions des annexes de l'avis aux autorités nationales compétentes :	11 août 2019
Mise en œuvre de l'avis par les Etats membres (soumission de la modification par le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché) :	10 octobre 2019