

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

Conclusioni scientifiche

Tenendo conto della valutazione del Comitato per la valutazione dei rischi in farmacovigilanza (*Pharmacovigilance and Risk Assessment Committee, PRAC*) del Rapporto(i) periodico(i) di aggiornamento sulla sicurezza (*Periodic Safety Update Report(s), PSUR*) per metilfenidato, le conclusioni scientifiche sono le seguenti:

1. Strumento web educativo

È stato implementato un sito web educativo comune secondo la procedura di deferimento ai sensi dell'art. 31 (2009). Per aumentare la consapevolezza del personale sanitario, nel riassunto delle caratteristiche del prodotto sono stati inclusi link al sito web comune.

L'accesso al sito web non deve essere limitato da password/registrazione obbligatoria.

2. 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.

3. 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.

4. 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.

5. 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.

6. 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 chieda 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 comunichi 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