

Allegato I

**Conclusioni scientifiche e motivazioni per la variazione dei termini della/delle autorizzazione/i
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*) della relazione finale sullo studio di sicurezza non-interventistico post-autorizzativo (*post-authorisation safety study, PASS*) obbligatorio sul/sui medicinale/i contenente/i il principio attivo metilfenidato e interessato/i dalla relazione finale sullo studio PASS, le conclusioni scientifiche sono le seguenti:

Il rapporto beneficio/rischio dei medicinali contenenti metilfenidato è invariato. Tuttavia, sulla base dei dati attualmente disponibili, non è possibile trarre conclusioni in merito a una riduzione del rischio relativamente ai dubbi sollevati in precedenza sulla sicurezza cardiovascolare o psichiatrica di metilfenidato.

Il CMDh ha riscontrato un andamento variabile nei tre Paesi nordici nei quali era stato condotto lo studio, che metteva in dubbio un'associazione causale tra metilfenidato ed eventi psichiatrici e nessun aumento del rischio del trattamento con metilfenidato rispetto ad altri medicinali per il trattamento del disturbo da deficit di attenzione/ipervattività (*attention-deficit/hyperactivity disorder, ADHD*).

Tuttavia, data la breve durata del follow-up dello studio (rispetto al periodo di osservazione di 5 anni), la durata (limitata) del trattamento con metilfenidato e la disponibilità di dati unicamente da tre Paesi nordici europei, è necessario un ulteriore monitoraggio delle conseguenze a lungo termine della terapia con metilfenidato. Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio dovrà quindi proseguire il monitoraggio dei rischi sia cardiovascolari che psichiatrici, e presentare eventuali nuove informazioni di interesse nel/nei Rapporto/i periodico/i di aggiornamento sulla sicurezza (*Periodic Safety Update Report, PSUR*) successivo/i. Alla luce dei limiti noti delle segnalazioni spontanee, è necessario porre un'attenzione particolare agli studi pubblicati riguardanti eventi psichiatrici in pazienti trattati con metilfenidato.

Inoltre, le misure di minimizzazione del rischio attualmente in vigore per metilfenidato devono essere mantenute invariate.

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 espresse dal PRAC.

Motivazioni per la variazione dei termini della/delle autorizzazione/i all'immissione in commercio

Sulla base delle conclusioni scientifiche sui risultati dello studio sul/sui medicinale/i contenente/i il principio attivo metilfenidato e interessato/i dalla relazione finale sullo studio PASS il CMDh ritiene che il rapporto beneficio/rischio del/dei medicinale/i summenzionato/i sia invariato fatte salve le modifiche proposte alle informazioni del prodotto.

Il CMDh ha raggiunto parere favorevole alla variazione della/delle autorizzazione/i all'immissione in commercio dei medicinali interessati da questa relazione finale sullo studio PASS.

Allegato II

Condizioni per il rilascio della/delle autorizzazione/i all'immissione in commercio

Modifiche da apportare alle condizioni per il rilascio della/delle autorizzazione/i all'immissione in commercio del/dei medicinale/i contenente/i il principio attivo metilfenidato interessato/i dalla relazione finale sullo studio PASS obbligatorio

Il/i titolare/i dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve/devono eliminare la/le condizione/i seguente/i (testo nuovo sottolineato e in grassetto, testo eliminato ~~barrato~~)

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve completare, entro la tempistica stabilita, le seguenti attività:

Descrizione	Tempistica
<p>Uno studio PASS di categoria 1 avente i seguenti requisiti</p> <ul style="list-style-type: none"> • Lo studio deve essere uno studio non interventistico in pazienti adulti (di età ≥ 18 anni) con ADHD. • Il protocollo deve essere presentato entro 3 mesi dalla finalizzazione della procedura di referral al PRAC. Unitamente a questo, deve essere presentato un RMP aggiornato. • Lo studio deve essere disegnato come studio prospettico di coorte in diversi Paesi, con una durata media del follow up di 5 anni. Ogni anno devono essere presentate relazioni intermedie. • Devono essere esaminati i seguenti endpoint cardiovascolari (in linea con lo studio ADDUCE): pressione arteriosa, frequenza cardiaca, ipertensione, ipertrofia del ventricolo sinistro, infarto del miocardio e cardiomiopatia. • Devono essere determinati gli endpoint psichiatrici. • Deve essere fornito un calcolo della potenza che dimostri una dimensione del campione sufficiente per questi endpoint. • La relazione finale sullo studio deve essere presentata entro 7 anni dalla finalizzazione della procedura di referral. 	<p>Aprile 2018 (presentazione del protocollo)</p> <p>Aprile 2025 (relazione finale sullo studio)</p>

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 ottobre 2025
Trasmissione delle traduzioni degli allegati del parere alle autorità nazionali competenti:	30 novembre 2025
Attuazione del parere da parte degli Stati membri (presentazione della variazione da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio):	29 gennaio 2026