

Anexo I
Conclusões científicas e fundamentos da alteração dos termos
da(s) autorização(ões) de introdução no mercado

Conclusões científicas

Tendo em conta o relatório de avaliação do PRAC sobre os relatórios periódicos de segurança (RPS) para o metilfenidato, as conclusões científicas são as seguintes:

1. Ferramenta educacional na internet

Após a recomendação do Art. 31 em 2009, foi implementado um *site* educacional comum na internet. De modo a aumentar a consciencialização dos profissionais de saúde foram incluídas ligações no RCM para o *site* comum na internet.

O acesso ao *site* da internet não deve ser restringido por palavra-chave/registo obrigatório.

2. Riscos após exposição intrauterina:

Os resultados de um grande estudo em coorte com aproximadamente 3.400 gravidezes expostas não sugerem um aumento do risco de defeitos congénitos globais. No entanto, foi identificado um pequeno aumento do risco de malformações cardíacas associadas à exposição intrauterina ao metilfenidato no primeiro trimestre (risco relativo agrupado 1,28; IC 95%, 1,00-1,64). Tendo em consideração as limitações do estudo e a não significância, o RCM foi atualizado com informação de que os dados de um estudo de grandes dimensões não indicam haver um aumento do risco de defeitos congénitos globais e uma redação cautelosa de que os riscos de malformações cardíacas não podiam, no entanto, ser excluídos.

3. Incontinência:

Uma pesquisa da literatura e da base de dados identificou 28 casos de incontinência / enurese, dos quais 12 casos mostraram evidência de uma associação causal de incontinência com o metilfenidato. Destes, sete casos mostraram uma relação temporal próxima entre a toma do medicamento e a incontinência, 11 casos relataram uma reação positiva à remoção do medicamento, cinco casos relataram uma reação positiva à reintrodução do medicamento e em cinco casos não foi possível encontrar uma alternativa plausível para o aparecimento de incontinência / enurese que não o MPH. Globalmente, a causalidade foi classificada como possível em sete casos, provável em quatro casos e definitiva num caso. Consequentemente, o RCM foi atualizado.

4. Trismo:

Uma pesquisa da literatura e da base de dados identificou 67 casos de trismo, dos quais 12 casos apresentaram evidência de uma associação causal de trismo com o metilfenidato. Destes, seis casos mostraram uma relação temporal próxima entre a toma do medicamento e o trismo, seis casos relataram uma reação positiva à remoção do medicamento sem tratamento corretivo que pudesse introduzir elementos de confusão, quatro casos relataram uma reintrodução positiva e em cinco casos não foi possível encontrar uma alternativa plausível para o aparecimento de trismo que não o MPH. Globalmente, a causalidade foi classificada como possível em catorze casos e provável em sete casos. Consequentemente, o RCM foi atualizado.

5. Bruxismo:

Uma pesquisa da literatura sobre bruxismo associado ao metilfenidato mostrou evidência de uma associação causal incluindo casos com uma relação temporal próxima, reação positiva à remoção do medicamento, reintrodução positiva e ausência de uma alternativa plausível para o aparecimento de bruxismo que não o MPH. Consequentemente, o RCM foi atualizado.

6. Hiperidrose:

Em estudos realizados com metilfenidato em adultos, a frequência da hiperidrose variou entre 1,3 e 8,8% dos doentes tratados. Assim, a frequência do acontecimento hiperidrose em adultos foi atualizada para frequente.

A CMDh concorda com as conclusões científicas do PRAC.

Fundamentos da alteração dos termos da(s) autorização(ões) de introdução no mercado

Com base nas conclusões científicas relativas ao metilfenidato, o CMDh considera que o perfil benefício-risco do(s) medicamento(s) que contém (contêm) metilfenidato se mantém inalterado na condição de serem introduzidas as alterações propostas na informação do medicamento.

O CMDh conclui que os termos da(s) autorização(ões) de introdução no mercado no âmbito desta avaliação única do RPS devem ser alterados. Na medida em que outros medicamentos que contêm metilfenidato estão atualmente autorizados na EU ou serão objeto de procedimentos de autorização na UE no futuro, o CMDh recomenda que os Estados Membros envolvidos e o requerente/titulares das autorizações de introdução no mercado tomem em devida consideração esta posição do CMDh.

Anexo II
Alterações à Informação do Medicamento do(s) medicamento(s) autorizado(s) por meio de
procedimentos nacionais

Alterações a incluir nas secções relevantes da Informação do medicamento (novo texto sublinhado e a negrito, texto a ser eliminado ~~rasurado~~)

Todos os medicamentos com MPH:

Secção 4.6 do RCM

~~Os dados existentes relativos à utilização de metilfenidato em mulheres grávidas são limitados~~

Os dados de um estudo em coorte com um total de aproximadamente 3.400 gravidezes expostas no primeiro trimestre não sugerem haver um aumento do risco de defeitos congénitos globais. Houve um pequeno aumento na ocorrência de malformações cardíacas (risco relativo agrupado ajustado 1,3; IC 95%, 1,0-1,6) o que corresponde a 3 crianças adicionais nascidas com malformações cardíacas congénitas por cada 1.000 mulheres que receberam metilfenidato durante o primeiro trimestre da gravidez, comparativamente com as gravidezes sem exposição.

Na **Secção 4.8 do RCM** deve incluir-se:

- SOC “Perturbações do foro psiquiátrico”: bruxismo (frequência: *frequentes*)
- SOC “Doenças renais e urinárias”: incontinência (frequência: *desconhecido*)
- SOC “Afeções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos”: trismo (frequência: *desconhecido*)

Medicamentos com MPH com indicação(ões) em adultos:

A frequência de “hiperidrose” deve ser alterada para: frequente*

***RAM de ensaios clínicos em doentes adultos com relatos de uma frequência mais elevada do que em crianças e adolescentes**

Folheto informativo

Todos os medicamentos com MPH:

2. O que precisa de saber antes de tomar [TRANSDNAME]

Gravidez, amamentação e contraceção

Se está grávida ou a amamentar, se pensa estar grávida ou planeia engravidar, consulte o seu médico antes de tomar este medicamento.

~~Não é conhecido se o metilfenidato irá afetar um bebé por nascer.~~

Os dados disponíveis não sugerem haver um aumento do risco de defeitos congénitos globais, no entanto não é possível excluir-se um pequeno aumento no risco de malformações do coração quando utilizado durante os primeiros três meses de gravidez. O seu médico poderá dar-lhe mais informação sobre este risco. Fale com o seu médico ou farmacêutico antes de utilizar metilfenidato se você ou a sua filha:

- é sexualmente ativa. O seu médico irá falar sobre contraceção.
- está grávida ou pensa que pode estar grávida. O seu médico irá decidir se o metilfenidato deve ser tomado.

4. Possíveis efeitos secundários

Frequentes:

- **ranger excessivo dos dentes (bruxismo)**

Desconhecido (a frequência não pode ser calculada a partir dos dados disponíveis):

- **incapacidade de controlar a excreção de urina (incontinência)**
- **espasmos dos músculos da mandíbula que dificultam a abertura da boca (trismo)**

Medicamentos com MPH com indicação(ões) em adultos:

- 4. Efeitos secundários possíveis

Frequência de “sudação excessiva” atualizada para “frequente”

Anexo III
Calendário para a implementação da presente posição

Calendário para a implementação da presente posição

Adoção da posição do CMDh:	Reunião do CMDh de junho de 2019
Transmissão às Autoridades Nacionais Competentes das traduções dos anexos da posição:	11 de agosto de 2019
Implementação da posição pelos Estados Membros (apresentação da alteração pelo titular da Autorização de Introdução no Mercado)	10 de outubro de 2019