

Anexa I
Concluzii științifice și motive pentru modificarea condițiilor autorizației/autorizațiilor de punere pe piață

Concluzii științifice

Având în vedere raportul de evaluare al PRAC privind Raportul periodic actualizat/Rapoartele periodice actualizate privind siguranța (RPAS) pentru metilfenidat, concluziile științifice sunt următoarele:

1. Instrument web educațional:

A fost implementat un site web educațional comun, ca urmare a sesizării conform Art. 31 din anul 2009. Pentru a spori nivelul de conștientizare a profesioniștilor din domeniul sănătății, au fost incluse în RCP linkuri către site-ul web comun.

Accesul la site-ul web nu trebuie să fie restricționat de parolă/înregistrare obligatorie.

2. Riscuri după expunerea intrauterină:

Rezultatele provenite dintr-un studiu de cohortă de mari dimensiuni, privind aproximativ 3400 sarcini expuse, nu sugerează un risc crescut de apariție a defectelor congenitale generale. Cu toate acestea, a fost identificată o mică creștere a riscului de malformații cardiace, asociată expunerii intrauterine la metilfenidat în primul trimestru (risc relativ cumulat, 1,28; ÎI 95%, 1,00 – 1,64). Luând în considerare limitările studiului și caracterul nesemnificativ, RCP a fost actualizat cu informația că datele dintr-un studiu de mari dimensiuni nu indică un risc crescut de apariție a defectelor congenitale generale și o formulare prudentă legată de faptul că riscul de malformații cardiace nu poate fi totuși exclus.

3. Incontinență:

O verificare a literaturii și a bazelor de date a identificat 28 cazuri de incontinență/enurezis, dintre care 12 cazuri au prezentat dovezi de asociere cauzală a incontinenței cu metilfenidatul. Dintre acestea, șapte cazuri au indicat o relație temporală apropiată între administrarea medicamentului și incontinență, 11 cazuri au raportat rezultat pozitiv la oprirea administrării, cinci cazuri au raportat rezultat pozitiv la reluarea administrării, iar în cinci cazuri nu a putut fi identificat un motiv plauzibil alternativ în afară de MPH pentru apariția incontinenței/enurezisului. În general, cauzalitatea a fost clasificată ca fiind posibilă în șapte cazuri, probabilă în patru cazuri și sigură într-un caz. În consecință, RCP a fost actualizat.

4. Trismus:

O verificare a literaturii și a bazelor de date a identificat 67 cazuri de trismus, dintre care 12 cazuri au prezentat dovezi pentru o asociere cauzală a trismusului cu metilfenidatul. Dintre acestea, șase cazuri au indicat o relație temporală apropiată între administrarea medicamentului și incontinență, șase cazuri au raportat rezultat pozitiv la oprirea administrării fără tratament corectiv ca factor de confuzie, patru cazuri au raportat rezultat pozitiv la reluarea administrării, iar în cinci cazuri nu a putut fi identificat un motiv plauzibil alternativ în afară de MPH pentru apariția trismusului. În general, cauzalitatea a fost clasificată ca fiind posibilă în paisprezece cazuri și probabilă în șapte cazuri. În consecință, RCP a fost actualizat.

5. Bruxism:

O revizuire a literaturii privind bruxismul asociat cu metilfenidat a indicat dovezi de asociere cauzală, inclusiv cazuri cu relație temporală apropiată, rezultat pozitiv la oprirea administrării, rezultat pozitiv la reluarea administrării și niciun alt motiv plauzibil alternativ pentru apariția bruxismului. În consecință, RCP a fost actualizat.

6. Hiperhidroză:

În studiile efectuate cu metilfenidat la adulți, frecvența hiperhidrozei a variat între 1,3% și 8,8% dintre pacienții tratați. Prin urmare, frecvența evenimentului de hiperhidroză la adulți a fost actualizată la frecvență.

CMDh este de acord cu concluziile științifice formulate de PRAC.

Motive pentru modificarea condițiilor autorizației/autorizațiilor de punere pe piață

Pe baza concluziilor științifice pentru metilfenidat, CMDh consideră că raportul beneficiu-risc pentru medicamentul/medicamentele care conține/conțin metilfenidat este neschimbat, sub rezerva modificărilor propuse pentru informațiile referitoare la medicament.

CMDh consideră că trebuie modificată/modificate autorizația/autorizațiile de punere pe piață pentru medicamentele care fac obiectul acestei evaluări unice a RPAS. În măsura în care în prezent sunt autorizate în UE și alte medicamente care conțin metilfenidat sau care fac obiectul procedurilor ulterioare de autorizare la nivelul UE, CMDh recomandă ca Statele Membre implicate și Aplicații/Deținătorii Autorizațiilor de punere pe piață să ia în considerare această concluzie a CMDh.

Anexa II
Modificări la informațiile referitoare la medicament pentru medicamentul/medicamentele
autorizat/autorizate la nivel național

Modificări care trebuie incluse la punctele relevante din Informațiile referitoare la medicament
(textul nou este subliniat și îngrosat, iar textul șters ~~este tăiat~~)

Toate medicamentele care conțin MPH:

RCP – pct. 4.6

~~Există date limitate referitoare la utilizarea metilfenidatului la femeile gravide.~~

Date provenite dintr-un studiu cohortă efectuat la un total de aproximativ 3400 sarcini expuse în primul trimestru nu sugerează un risc crescut de apariție a defectelor congenitale generale. A existat o mică creștere a apariției malformațiilor cardiace (risc relativ cumulat, 1,3; ÎI 95%, 1,0 – 1,6) corespunzând a 3 sugari suplimentari născuți cu malformații cardiace congenitale la fiecare 1000 femei cărora li se administrează metilfenidat în timpul primului trimestru de sarcină, comparativ cu sarcinile neexpuse.

În RCP – pct. 4.8, trebuie să se adauge:

- ASO „Tulburări psihice”: bruxism (frecvență: *frecvente*)
- ASO „Tulburări renale și ale căilor urinare”: incontinență (frecvență: *cu frecvență necunoscută*)
- ASO „Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv”: trismus (frecvență: *cu frecvență necunoscută*)

Medicamentele care conțin MPH, cu indicație(ii) la adulți:

Frecvența „hiperhidrozei” trebuie actualizată la: frecvență*

***RAM provenite din studii clinice la pacienți adulți, care au fost raportate cu o frecvență mai mare decât la copii și adolescenți**

Prospect

Toate medicamentele care conțin MPH:

2. Ce trebuie să știți înainte să luați [DENUMIREA COMERCIALĂ]

Sarcina, alăptarea și contracepția

Dacă sunteți gravidă sau alăptați, credeți că ați putea fi gravidă sau intenționați să rămâneți gravidă, adresați-vă medicului pentru recomandări înainte de a lua acest medicament.

~~Nu se cunoaște dacă metilfenidatul va afecta copilul nenăscut.~~

Datele disponibile nu sugerează un risc crescut de apariție a defectelor congenitale generale, însă nu poate fi exclusă o creștere mică a riscului de malformații ale inimii atunci când este utilizat în primele trei luni ale sarcinii. Medicul dumneavoastră vă poate oferi mai multe informații despre acest risc. Înainte să utilizați metilfenidat, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului dacă dumneavoastră sau fiica dumneavoastră:

- sunteți activă sexual. Medicul dumneavoastră va discuta cu dumneavoastră despre contracepție.
- sunteți gravidă sau credeți că ați putea fi gravidă. Medicul dumneavoastră va decide dacă trebuie să luați metilfenidat.

4. Reacții adverse posibile

Frecvente:

- **scrâșnit excesiv din dinți (bruxism)**

Cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile):

- **incapacitatea de a controla excreția urinei (incontinență)**

- **spasm al mușchilor mandibulei care îngreunează deschiderea gurii (trismus)**

Medicamentele care conțin MPH, cu indicație(ii) la adulți:

- 4. Reacții adverse posibile

Frecvența „transpirațiilor excesive” actualizată la „frecventă”

Anexa III
Calendarul pentru punerea în aplicare a acestei poziții

Calendarul pentru punerea în aplicare a acestei poziții

Adoptarea poziției CMDh:	Reuniunea CMDh din iunie 2019
Transmiterea traducerilor anexelor la această poziție către autoritățile naționale competente:	11 august 2019
Punerea în aplicare a acestei poziții de către statele membre (depunerea variației de către deținătorul autorizației de punere pe piață):	10 octombrie 2019