

Liite I

Tieteelliset päätelmät ja perusteet myyntiluvan (-lupien) ehtojen muuttamiselle

Tieteelliset päätelmät

Ottaen huomioon arviointiraportin, jonka lääketurvallisuuden riskinarviointikomitea (PRAC) on tehnyt metyyliifenidaattia koskevista määrääjain julkaistavista turvallisuusraporteista (PSUR), tieteelliset päätelmät ovat seuraavat:

1. Koulutusverkkosivusto

Yhteinen koulutusverkkosivusto otettiin käyttöön 31 artiklan mukaisen käsittelyn jälkeen vuonna 2009. Terveystieteiden ammattilaisten tietoisuuden lisäämiseksi linkit yhteiseen verkkosivustoon lisättiin valmisteyhteenvedon.

Verkkosivustoon pääsyä ei pidä rajoittaa salasanalla / pakollisella rekisteröitymisellä.

2. Riskit kohdunsisäisen altistuksen jälkeen:

Tulokset laajasta kohorttitutkimuksesta, joka käsitti noin 3 400 altistunutta raskautta, eivät viittaa synnynnäisten poikkeavuuksien riskin lisääntymiseen kaiken kaikkiaan. Kohdunsisäisessä altistuksessa metyyliifenidaatille ensimmäisen raskauskolmanneksen aikana havaittiin kuitenkin sydämen epämuodostumien riskin pientä lisääntymistä (yhdistetty suhteellinen riski, 1,28; 95 %:n luottamusväli 1,00–1,64). Tutkimuksen puutteet ja ei-merkitsevyys huomioiden valmisteyhteenvedo päivitettiin tiedolla siitä, etteivät laajan tutkimuksen tulokset viittaa synnynnäisten poikkeavuuksien riskin lisääntymiseen kaiken kaikkiaan, sekä varoituksella siitä, ettei sydämen epämuodostumien riskiä voida kuitenkaan sulkea pois.

3. Virtsainkontinenssi:

Kirjallisuudesta ja tietokannoista löytyi 28 virtsainkontinenssi-/kasteluhäiriötapausta, joista kahdessaolista oli havaittu näyttöä virtsainkontinenssin syy-yhteydestä metyyliifenidaattiin. Läheinen ajallinen suhde lääkkeen ottamisen ja virtsainkontinenssin välillä raportoitiin seitsemässä tapauksessa, positiivinen altistuksen lopettaminen yhdessäolista tapauksessa ja positiivinen altistuksen uudelleen aloittaminen viidessä tapauksessa. Viidessä tapauksessa virtsainkontinenssille/kasteluhäiriölle ei löydetty muuta vakuuttavaa syytä kuin metyyliifenidaatti. Syy-yhteys luokiteltiin mahdolliseksi seitsemässä tapauksessa, todennäköiseksi neljässä tapauksessa ja varmaksi yhdessä tapauksessa. Valmisteyhteenvedo päivitettiin tämän seurauksena.

4. Leukalukko:

Kirjallisuudesta ja tietokantahauista löytyi 67 leukalukkotapausta, joista kahdessaolista oli havaittu näyttöä leukalukon syy-yhteydestä metyyliifenidaattiin. Läheinen ajallinen suhde lääkkeen ottamisen ja leukalukon välillä raportoitiin kuudessa tapauksessa, positiivinen altistuksen lopettaminen ilman sekoittavaa korjaavaa hoitoa kuudessa tapauksessa ja positiivinen altistuksen uudelleen aloittaminen neljässä tapauksessa. Viidessä tapauksessa leukalukolle ei löydetty muuta vakuuttavaa syytä kuin metyyliifenidaatti. Syy-yhteys luokiteltiin mahdolliseksi neljässäolista tapauksessa ja todennäköiseksi seitsemässä tapauksessa. Valmisteyhteenvedo päivitettiin tämän seurauksena.

5. Bruksismi:

Metyyliifenidaattiin liittyvää bruksismia koskevassa kirjallisuuskatsauksessa havaittiin näyttöä syy-yhteydestä, mukaan lukien tapauksia, joissa ajallinen suhde oli läheinen, altistuksen lopettaminen positiivinen, altistuksen uudelleen aloittaminen positiivinen ja joissa bruksismille ei löydetty muuta vakuuttavaa vaihtoehtoja syytä. Valmisteyhteenvedo päivitettiin tämän seurauksena.

6. Liikahikoilu:

Aikuisilla tehdyissä metyyliifenidaattia koskevissa tutkimuksissa liikahikoilun esiintyvyys hoitoa saaneilla potilailla vaihteli välillä 1,3–8,8 %. Aikuisten liikahikoilun esiintyvyydeksi päivitettiin näin ollen *yleinen*.

Tunnustamis- ja hajautetun menettelyn koordinoitiryhmä (CMDh) on yhtä mieltä PRAC:n tekemien päätelmien kanssa.

Myyntilupien ehtojen muuttamista puoltavat perusteet

Metyylifenidaattia koskevien tieteellisten päätelmien perusteella CMDh katsoo, että metyylyfenidaattia sisältävien lääkevalmisteiden hyöty-haittasapaino on muuttumaton, mikäli valmistetietoja muutetaan ehdotetulla tavalla.

CMDh:n kanta on, että tämän yksittäisen määräaikaisen turvallisuuskatsauksen piiriin kuuluvien lääkevalmisteiden myyntilupia on muutettava. Siltä osin kuin EU:ssa on tällä hetkellä hyväksytty muitakin metyylyfenidaattia sisältäviä lääkevalmisteita tai jos niitä käsitellään tulevissa hyväksymismenettelyissä EU:ssa, CMDh suosittelee jäsenmaita/hakijaa/ myyntiluvan haltijoita ottamaan tämän CMDh:n linjauksen asianmukaisesti huomioon.

Liite II

Kansallisesti hyväksytyjen lääkkeiden valmistetietoja koskevat muutokset

Valmistetietojen asianmukaisiin kohtiin tehtävät muutokset (uusi teksti on alleviivattu ja lihavoitu, poistettu teksti on yliviivattu)

Kaikki metyyllifenidaattivalmisteet:

Valmisteyhteenvedon kohta 4.6

~~Tietoja metyyllifenidaatin käytöstä raskaana oleville naisille on vähän.~~

Tulokset kohorttitutkimuksesta, joka käsitti noin 3 400 ensimmäisellä kolmanneksella altistunutta raskautta, eivät viittaa synnynnäisten poikkeavuuksien riskin lisääntymiseen kaiken kaikkiaan. Sydämen epämuodostumien esiintyvyys lisääntyi hieman altistumattomiin raskauksiin verrattuna (yhdistetty korjattu suhteellinen riski 1,3; 95 %:n luottamusväli 1,0–1,6). Esiintyvyyden lisääntyminen vastaa kolmea lasta, joilla on synnynnäinen sydämen epämuodostuma, jokaista metyyllifenidaattia ensimmäisellä raskauskolmanneksella saanutta 1 000:tta naista kohden.

Valmisteyhteenvedon kohtaan 4.8 lisätään:

- ”Psykkiset häiriöt” -elinjärjestelmäluokkaan: bruksismi (esiintyvyys: *yleinen*)
- ”Munaiset ja virtsatiet” -elinjärjestelmäluokkaan: virtsainkontinenssi (esiintyvyys: *tuntematon*)
- ”Luusto, lihakset ja sidekudos” -elinjärjestelmäluokkaan: leukalukko (esiintyvyys: *tuntematon*)

Metyyllifenidaattivalmisteet, joilla on yksi tai useampi käyttöaihe aikuisille:

”Liikahikoilun” esiintyvyydeksi päivitetään: *yleinen**

***Esiintyvyys niissä aikuisilla tehdyissä kliinisissä tutkimuksissa, joissa lääkehaittavaikutusta raportoitiin yleisemmin kuin lapsilla ja nuorilla**

Pakkausseloste

Kaikki metyyllifenidaattivalmisteet:

2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin otat [KAUPPANIMI] -valmistetta

Raskaus, imetys ja ehkäisy

Jos olet raskaana tai imetät, epäilet olevasi raskaana tai jos suunnittelet lapsen hankkimista, kysy lääkäriltä neuvoa ennen tämän lääkkeen käyttöä.

~~Ei tiedetä, vaikuttaako metyyllifenidaatti syntymättömään lapseen.~~

Saatavilla olevat tiedot eivät viittaa synnynnäisten poikkeavuuksien riskin lisääntymiseen kaiken kaikkiaan, mutta sydämen epämuodostumien riskin pientä lisääntymistä silloin, kun metyyllifenidaattia käytetään ensimmäisen raskauskolmanneksen aikana, ei voida sulkea pois. Lääkäri voi antaa sinulle lisätietoja tästä riskistä. Kerro lääkärille tai apteekin henkilökunnalle ennen metyyllifenidaatin käyttöä, jos

- sinä harrastat tai tyttäresi harrastaa seksiä. Lääkäri keskustelee kanssanne ehkäisystä.
- sinä olet tai tyttäresi on raskaana tai epäilette raskautta. Lääkärisi päättää, voiko metyyllifenidaattia käyttää.

4. Mahdolliset haittavaikutukset

Yleiset:

- **hampaiden narskut (bruksismi)**

Tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä esiintyvyyden arviointiin):

- **virtsanpidätyskyvyttömyys (virtsainkontinenssi)**
- **leukalihasten kouristus, joka vaikeuttaa suun avaamista (leukalukko)**

Metyyllifenidaattivalmisteet, joilla on yksi tai useampi käyttöaihe aikuisille:

- 4. Mahdolliset haittavaikutukset
”Liikahikoilun” esiintyvyydeksi päivitetään ”yleinen”

Liite III
Tämän lausunnon toteuttamisaikataulu

Tämän lausunnon toteuttamisaikataulu

CMDh:n lausunnon hyväksyminen:	CMDh:n kokous kesäkuussa 2019
Lausunnon liitteiden käännösten toimittaminen kansallisille toimivaltaisille viranomaisille:	11. elokuuta 2019
Lausunnon täytäntöönpano jäsenvaltioissa (myyntiluvan haltijan on toimitettava muutoshakemus):	10. lokakuuta 2019