

VI.2 Delområden av en offentlig sammanfattning

VI.2.1 Översikt av sjukdomsepidemiologin

Uppmärksamhetsstörning med hyperaktivitet (ADHD; *Attention Deficit Hyperactivity Disorder*) innebär att man har svårt att vara uppmärksam (eller koncentrerad) eller att man är överaktiv och impulsiv. Det drabbar ungefär 5 till 15 % av barn i skolåldern och pojkar oftare än flickor. År 2011 ordinerades de allra flesta recept på metylfenidat åt patienter som var mellan 6 och 18 år gamla. Ungefär 2,5–4 % av vuxna drabbas också. Man känner inte till någon enstaka specifik faktor som skulle orsaka ADHD. Till sjukdomens riskfaktorer hör en födelsevikt < 1000 g, huvudskada eller användning av alkohol, tobak och kokain under graviditeten. Man antar också att ADHD kan nedärvas.

VI.2.2 Sammanfattning av behandlingsnyttan

Studier visar att en behandling som påverkar endast beteendet är mindre effektiv än behandling endast med stimulerande läkemedel hos barn i skolåldern, men beteendeterapi eller en kombinationsterapi rekommenderas för yngre barn. Läkemedlen minskar effektivt ADHD-symtomen och gör det möjligt för patienten att delta i sådana aktiviteter som tidigare var otillgängliga på grund av uppmärksamhetsproblem eller impulsivitet. Läkemedlen har ofta positivt inflytande på olämpligt beteende och motivation och hjälper till att förbättra självkänslan hos de behandlade. Behandling av vuxna är likartad.

MEDICE genomförde åtta kliniska undersökningar av metylfenidat mellan åren 2001 och 2010: Sju försök med ADHD (fem på barn eller ungdomar, två på vuxna) och ett försök på vuxna med depression orsakad av en tumörsjukdom. I de här undersökningarna studerades totalt 1375 patienter. Undersökningarna visade att de patienter som behandlades kände och uppförde sig bättre, tolererade läkemedlet väl och/eller ansåg att behandlingen fungerade bättre än andra läkemedel som testats.

Studiekod	Antal patienter som gavs produkten	Medelåldern i år
HKS1	85	9,8 ±2,3
CAMP	82	10,1 ±1,6
MECKI	122	10,3±2,3
EMMA	363	34,8 ±10,3
EMF	67	47,7±7,8
QUMEA	162	37,4 ±10,2
VERA	467	10,7 ±2,5
OMA	27	7,9±1,2

VI.2.3 Okänt gällande behandlingsnyttan

Läkemedlet har genomgått omfattande studier av MEDICE och andra för användning hos alla patientgrupper för vilka läkemedlet är godkänt. Det är inte förväntat att speciella undergrupper inte skulle ha nytta av läkemedlet när det används på rätt sätt.

Risk	Vad man vet	Förebyggbarhet
Viktiga kända risker		
Högt blodtryck (hypertoni)	Tio procent av vuxna utvecklar högt blodtryck under en kortvarig behandling med anti-ADHD-läkemedel. Uppgifter om förekomst hos barn är begränsade. Tidiga symtom försvinner eller förbättras vanligen när dosen anpassas eller behandlingen avbryts.	Ja, genom kontroll innan behandlingen inleds och övervakning av tidiga symtom.
Snabb puls (takykardi)	Störningar i hjärtrytmen förekommer hos 1,3 % av lågstadieelever och 2,3 % av högstadieelever. Tidiga symtom försvinner eller förbättras vanligen när dosen anpassas eller behandlingen avbryts.	Ja, genom kontroll innan behandlingen inleds och övervakning av tidiga symtom.
Minskad blodcirkulation i fingrar (Raynauds fenomen)	Totalt sett drabbas ungefär 3 till 5 %, kvinnor oftare än män, och yngre människor oftare än äldre personer.	Ja, genom övervakning av tidiga symtom.
Hallucinationer	I Nya Zeeland rapporterades att 14 % av 11-åringar (utan behandling) hade upplevt antingen vanföreställningar eller hallucinationer.	Ja, genom kontroll innan behandlingen inleds och övervakning av tidiga symtom.
Onormala mentala funktioner (psykos/mani)	I Nya Zeeland rapporterades att 14 % av 11-åringar (utan behandling) hade upplevt antingen vanföreställningar eller hallucinationer.	Ja, genom kontroll innan behandlingen inleds och övervakning av tidiga symtom.
Dålig aptit (anorexi)	Omstridd information har publicerats angående hur många barn som drabbas. Tidiga symtom försvinner eller förbättras vanligen när dosen anpassas eller behandlingen avbryts.	Ja, genom kontroll innan behandlingen inleds och övervakning av tidiga symtom.
Minskad tillväxthastighet	Det finns rapporter om minskad längd hos barn, men störningarna i längdtillväxten verkar normaliseras hos ungdomar.	Ja, genom kontroll innan behandlingen inleds och övervakning av tidiga symtom.
Aggression	Andelen aggressivt beteende är högre hos ADHD-patienter; det kan emellertid också vara en behandlingseffekt.	Ja, genom kontroll innan behandlingen inleds och övervakning av tidiga symtom.
Nedstämdhet och motvilja för aktivitet (depression)	ADHD och depression förekommer hos 20 till 30 % av fallen bland barn och ungdomar, enligt andra uppgifter nämns 6 % ha ADHD och en depressionsstörning.	Ja, genom kontroll innan behandlingen inleds och övervakning av tidiga symtom.

Risk	Vad man vet
Viktiga eventuella risker	
Migrän	Fler kvinnor än män drabbas. Det finns möjliga vetenskapliga förklaringar om hur metylfenidat kan orsaka migrän, men andra orsaker bör också tas i beaktande.
Upprepning av viss sorts beteende (repetitivt beteende)	Nuvarande uppgifter är otillräckliga för att slutsatser ska kunna dras. Det finns möjliga vetenskapliga förklaringar om hur metylfenidat kan orsaka repetitivt beteende, men andra orsaker bör också tas i beaktande.
Ändringar i hastigheten av hjärtats elektriska ström (förlängning av QT)	Nuvarande uppgifter är otillräckliga för att slutsatser ska kunna dras. Det finns möjliga vetenskapliga förklaringar om hur metylfenidat kan orsaka de här förändringarna, men andra orsaker bör också tas i beaktande.
Blåaktig hudfärg orsakad av syrebrist (cyanos)	Cyanos kan uppkomma på grund av olika orsaker, inklusive genetiska orsaker och sjukdomar som påverkar hjärta och/eller blodkärl. Det finns möjliga vetenskapliga förklaringar om hur metylfenidat kan orsaka de här reaktionerna,

	men andra orsaker bör också tas i beaktande.
Oregelbunden hjärtrytm (arytmier)	Det finns några få rapporter om en sammankoppling mellan oregelbunden hjärtrytm och ADHD hos barn och unga. Det finns möjliga vetenskapliga förklaringar om hur metylfenidat kan orsaka de här reaktionerna, men andra orsaker bör också tas i beaktande.
Plötslig död	Man har i studier inte hittat några bevis för att användningen av ett ADHD-läkemedel skulle vara förknippat med en ökad risk för allvarliga tillstånd som påverkar hjärta och/eller blodkärl. Enstaka rapporter har mottagits men andra orsaker bör emellertid också tas i beaktande.
Hjärttillstånd orsakade av syrebrist (ischemiska hjärttillstånd)	Det här är den vanligaste dödsorsaken i de flesta länder i västvärlden. Risken för att drabbas ökar med ålder, rökning, höga kolesterolnivåer, diabetes och högt blodtryck. Tillståndet är vanligare hos män och hos personer som har nära släktingar med en ischemisk hjärtsjukdom. Det finns för nuvarande inte tillräckliga uppgifter för att klart fastställa huruvida metylfenidat också kan orsaka dylika tillstånd.
Sjukdomar i hjärnans kärl (cerebrovaskulära sjukdomar)	Snabb minskning i hjärnfunktionen på grund av avbrott i hjärnans blodtillförsel drabbar upp till 13 av 100000 barn (pojkar är mera drabbade). Det finns för nuvarande inte tillräckliga uppgifter för att klart fastställa huruvida metylfenidat också kan orsaka dylika tillstånd.
Argt och aggressivt beteende (fientlighet)	Aggressivt och argt beteende förekommer oftare hos ADHD-patienter. Det finns för nuvarande inte tillräckliga uppgifter för att klart fastställa huruvida metylfenidat också kan orsaka dylika tillstånd, eller om det här är en del av symtomen vid ADHD.
Önskan att begå självmord (självmordstendens)	Självmord begås ofta på grund av förtvivlan, vars orsak ofta tillskrivs en mental sjukdom, t.ex. depression, alkohol- eller drogmissbruk. Stressfaktorer, som t.ex. ekonomiska problem eller relationsproblem, spelar ofta en roll. Det är 2,9 gånger mer sannolikt att patienter med ADHD försöker begå självmord. Det finns för nuvarande inte tillräckliga uppgifter för att klart fastställa huruvida metylfenidat också kan orsaka dylika tillstånd, eller om det här är en del av symtomen vid ADHD.
Plötsliga, upprepade, icke-rytmiska motoriska rörelser eller läten/ multipla motoriska ryckningar/rörelsesjukdom (tics/Tourettes syndrom/dystoni)	Plötsliga, upprepade, icke-rytmiska motoriska rörelser och läten påverkar upp till 25 % av barn, multipla motoriska ryckningar 2–5 % av ungdomar. Det finns för nuvarande inte tillräcklig information för att klart fastställa huruvida metylfenidat också kan orsaka dylika tillstånd.
Effekt på slutlig längd	Det finns inga studier av längdtillväxt hos barn som behandlats fortlöpande från barndomen och genom puberteten tills de är unga vuxna. De uppgifter som för tillfället finns tillgängliga ger omstridd information; en del publikationer föreslår att den slutliga längden är nedsatt på grund av metylfenidat medan andra menar att längdtillväxten inte påverkas.
Försenad sexuell utveckling (försenad sexuell mognad)	Det finns få bevis för att den sexuella utvecklingen skulle vara försenad hos metylfenidatpatienter. Det finns emellertid inte tillräckliga uppgifter för att klart fastställa om metylfenidat är orsaken.
Möjligt orsakande av cancer (karcinogenicitet)	Möjlighet att orsaka cancer noterades endast i djurstudier. Hos ADHD-patienter har inga sådana effekter observerats trots utbredd användning.
Cancer som påverkar vissa blodceller (lymfocytisk leukemi)	I en studie fann man potential för utveckling av en viss typ av blodcancer i samband med användning av metylfenidat. Även om det här är osannolikt krävs långvarig uppföljning för att fastställa den här möjliga risken.
Toxisk verkan på hjärta och andningsvägar hos nyfödda (neonatal kardiorespiratorisk toxicitet)	Fall av påverkade nyfödda har rapporterats då mamman hade använt metylfenidat. Metylfenidat ska användas under graviditet eller amning endast om nyttan klart överväger risken.
Effekt på tillväxten hos nyfödda (neonatal effekt på tillväxt)	Möjlig påverkan på tillväxt hos nyfödda noterades endast i djurstudier. Hos ADHD-patienter har inga sådana effekter observerats trots utbredd användning.

Olaglig användning av läkemedel (olaglig handel)	Det finns rapporter om risk för missbruk av ADHD-läkemedel i vetenskaplig litteratur. Tillbörlig användning, inklusive användning endast med receptordination och endast när läkemedlet verkligen behövs för ADHD, rekommenderas starkt.
Medveten icke-godkänd användning av läkemedlet (off-labelanvändning)	Det finns tillgängliga uppgifter om icke-godkänd läkemedelsanvändning (d.v.s. användning som inte följer den nuvarande ordinationsinformationen) speciellt inom studier och i Förenta staterna. Tillbörlig användning, inklusive användning endast med receptordination och endast när läkemedlet verkligen behövs för ADHD, rekommenderas starkt.
Symtom i samband med plötslig utsättning av läkemedlet (abstinenssyndrom)	Det finns få tillgängliga uppgifter om biverkningar i samband med plötslig utsättning av läkemedlet. Hälso- eller sjukvårdspersonal ska dock kontaktas före ett plötsligt avbrott i behandlingen.
Missbruk/beroende av läkemedel	Enligt rådande vetenskaplig kunskap påverkar metylfenidat inte förekomsten av missbruk av alkohol, marijuana, nikotin eller kokain hos barnet senare i livet.

Risk	Vad man vet
Viktig information som saknas	
Långvarig användning: Effekt på hjärtats och hjärnans blodkärl; mentala effekter (långvarig användning: kardiovaskulära, cerebrovaskulära och psykiatriska effekter)	Det finns ännu endast begränsade uppgifter om eventuella effekter av långvarig metylfenidatbehandling på hjärtats och hjärnans blodkärl samt mentala effekter. Publicerade studier och annan tillgänglig bevisning kontrolleras regelbundet.

VI.2.5 Sammanfattning av ytterligare åtgärder för minimering av risker ur säkerhetssynpunkt

Ordinationsinformation till förskrivaren finns tillgänglig.

VI.2.6 Planerad utvecklingsplan efter godkännandet för försäljning

Det finns inga planerade, pågående, eller slutförda studier eller aktiviteter anordnade av MEDICE gällande läkemedlets säkerhet eller effektivitet efter godkännande för försäljning.

VI.2.7 Sammanfattning av förändringar i riskhanteringsplan över tid

Version	Datum	Säkerhetsfrågor	Kommentar
1.0	Maj 2008	Identifierad: hypertoni, takykardi, Raynauds fenomen, migrän, hallucinationer, psykos/mani, obsessivt-kompulsivt beteende, minskad tillväxthastighet; Eventuell: förlängning av QT, cyanos, arytmier, plötslig död, cerebrovaskulära sjukdomar, aggression, fientlighet, depression, självmordstendens, effekt på slutlig längd, anorexi, försenad sexuell mognad, karcinogenitet, tics/Tourettes syndrom/dystoni, off-labelanvändning, olaglig handel, abstinenssyndrom, missbruk/beroende av läkemedel; Saknas: Cytogen effekt hos människor	Ursprunglig version

2.0	Dec 2010	<p>Identifierad: hypertoni, takykardi, Raynauds fenomen, hallucinationer, psykos/mani, anorexi, minskad tillväxthastighet, aggression, depression;</p> <p>Eventuell: migrän, repetitivt beteende, förlängning av QT, cyanos, arytmier, plötslig död, ischemiska hjärttillstånd, cerebrovasculära sjukdomar, fientlighet, självmordstendens, tics/Tourettes syndrom/dystoni, effekt på slutlig längd, försenad sexuell mognad, karcinogenicitet, off-labelanvändning, olaglig handel, abstinenssyndrom, missbruk/beroende av läkemedel, lymfocytisk leukemi, neonatal kardiorespiratorisk toxicitet, neonatal effekt på tillväxt;</p> <p>Saknas: Långvarig användning</p>	<p>Migrän omvärderad som eventuell risk;</p> <p>anorexia omvärderad som identifierad risk;</p> <p>aggression och depression omvärderade som identifierade risker; obsessiv-kompulsivt beteende (repetitivt beteende) omvärderat som en eventuell risk;</p> <p>nya eventuella risker: ischemiska hjärttillstånd, lymfocytisk leukemi, neonatal kardiorespiratorisk toxicitet, neonatal effekt på tillväxt; saknade uppgifter om cytogena effekter som återspeglas som lymfocytisk leukemi; långvarig användning tillsatt som information som saknas.</p>
3.0	Juli 2013	<p>Identifierad: hypertoni, takykardi, Raynauds fenomen, hallucinationer, psykos/mani, anorexi, minskad tillväxthastighet, aggression, depression;</p> <p>Eventuell: migrän, repetitivt beteende, förlängning av QT, cyanos, arytmier, plötslig död, ischemiska hjärttillstånd, cerebrovasculära sjukdomar, fientlighet, självmordstendens, tics/Tourettes syndrom/dystoni, effekt på slutlig längd, försenad sexuell mognad, karcinogenicitet, off-labelanvändning, olaglig handel, abstinenssyndrom, missbruk/beroende av läkemedel, lymfocytisk leukemi, neonatal kardiorespiratorisk toxicitet, neonatal effekt på tillväxt;</p> <p>Saknas: Långvarig användning</p>	<p>Inga förändringar i säkerhetsfrågor; förenlighet med nytt RMP-templat; svar på LoQ gällande dose dumping (d.v.s. hela dosen avges snabbt i kroppen), kardiovaskulär risk och möjligt missbruk hos den vuxna befolkningen.</p>