

Příloha I

Vědecké závěry a zdůvodnění změny v registraci

Vědecké závěry

S ohledem na hodnotící zprávu výboru PRAC týkající se závěrečné zprávy z uložené neintervenci peregistrační studie bezpečnosti (PASS) pro léčivý přípravek obsahující léčivou látku dexamfetamin, kterého se týká závěrečná zpráva PASS, byly přijaty tyto vědecké závěry:

Jednalo se o pětiletou retrospektivní (otevřenou) kohortovou studii nových uživatelů, v níž byly shromážděny údaje ze tří zdravotnických databází (ve Spojeném království, v USA a v Německu) a která porovnávala relativní riziko mezi dexamfetaminem a jinými stimulancií s cílem vyhodnotit podíl a míru incidence kardiovaskulárních, psychiatrických a s růstem a sexuální zralostí souvisejících nežádoucích účinků u dětí s diagnózou ADHD léčených dexamfetaminem, methylfenidátem, lisdexamfetaminem nebo dexmethylfenidátem (pouze v USA) a porovnat riziko výše uvedených nežádoucích účinků mezi těmito léčivými přípravky.

Dexamfetamin vykazoval ve srovnání s methylfenidátem a lisdexamfetaminem významně vyšší neupravený podíl incidence psychiatrických poruch a kompozitního cílového parametru. Vykazoval také vyšší neupravenou míru incidence psychiatrických poruch než methylfenidát a lisdexamfetamin a vyšší neupravenou míru incidence složeného kompozitního parametru než methylfenidát. Při použití upravených modelů s více proměnnými a párovacích algoritmů propensity score byl dexamfetamin ve srovnání s methylfenidátem spojen se zvýšenou pravděpodobností poruchy růstu (1,2) a zvýšenou pravděpodobností u kompozitního cílového parametru (1,1). Ve studii není možné kvantifikovat absolutní rozdíly v růstu, lze pouze porovnat podíl pacientů, u kterých byl tento problém diagnostikován (ano nebo ne) u studovaných léčivých přípravků. Poměry rizik vypočítané pomocí upravených modelů s více proměnnými a modelů párovacích algoritmů propensity score ale neprokázaly žádné rozdíly v žádném ze sledovaných nežádoucích účinků při porovnání dexamfetaminu s ostatními léčivými přípravky ve studii.

Celkově studie naznačuje, že dexamfetamin by mohl být stejně bezpečný jako ostatní stimulancia předepisovaná při ADHD, pokud jde o kardiovaskulární a psychiatrické poruchy nebo o poruchy sexuální zralosti. U uživatelů dexamfetaminu by však mohlo docházet k mírně vyšší, ale klinicky významné incidenci poruch růstu ve srovnání s methylfenidátem. Studie neumožňuje učinit definitivní závěry, protože v databázích nebyla k dispozici cílová velikost vzorku uživatelů dexamfetaminu a odhady pro tento léčivý přípravek jsou spojeny s širokými intervaly spolehlivosti.

Mezi databázemi byla zjištěna silná heterogenita (mezi evropskými databázemi a databází Spojených států amerických byly zjištěny velmi velké rozdíly ve výskytu nežádoucích příhod), přičemž pacienti ze Spojených států amerických měli nejvyšší výskyt nežádoucích příhod a nejužší intervaly spolehlivosti pro odhady. Proto se studie zaměřuje především na výsledky pocházející ze Spojených států. Je pravděpodobné, že tyto rozdíly mezi databázemi jsou dány především způsobem zaznamenávání údajů, a nikoli rozdílnými účinky těchto léčivých přípravků v populaci Spojených států amerických nebo v evropské populaci.

Držitel rozhodnutí o registraci poskytoval v průběhu řízení vysvětlení. Zejména rozdíly mezi databázemi byly zdůvodněny tím, že jsou dány způsobem získávání údajů, a vzhledem k tomu, že dexamfetamin je indikován pouze v případě, kdy je odpověď na předchozí léčbu methylfenidátem považována za klinicky nedostatečnou, a že rizika zjištěná ve studii PASS už jsou popsána v aktuálním souhrnu údajů o přípravku, zůstává poměr přínosů a rizik nezměněný a doplnění znění v bodě 4.8 nebylo považováno za nutné. Bezpečnostní signály týkající se poruch růstu a pohlavního zrání by mohly zasluhovat další zkoumání, to by ale mohlo být dále sledováno ve zprávách PSUR. V této fázi se nezdá, že by byla zapotřebí další opatření.

Držitel rozhodnutí o registraci by proto měl při nejbližší příležitosti stanovené regulační autoritou předložit aktualizovanou verzi RMP, aby bylo možné posoudit, zda byla tato podmínka registrace splněna.

V návaznosti na provedení studie by měly být tyto přípravky vyřazeny ze seznamu léčivých přípravků podléhajících dalšímu monitorování.

Skupina CMDh souhlasí s vědeckými závěry výboru PRAC.

Zdůvodnění změny v registraci

Na základě vědeckých závěrů týkajících se výsledků studie léčivého přípravku obsahujícího léčivou látku dexamfetamin, kterého se týká závěrečná zpráva PASS, skupina CMDh zastává stanovisko, že poměr přínosů a rizik výše uvedeného léčivého přípravku zůstává nezměněný, a to pod podmínkou, že v informacích o přípravku budou provedeny navrhované změny.

Skupina CMDh dospěla ke stanovisku, že je nezbytná změna v registraci přípravků zahrnutých do závěrečné zprávy PASS.

Příloha II
Podmínky rozhodnutí o registraci

Změny, které mají být provedeny v podmínkách registrace léčivého přípravku / léčivých přípravků obsahujícího/obsahujících léčivou látku dexamfetamin, kterých se týká uložená závěrečná zpráva z neintervenční poregistrační studie (PASS)

Držitel/držitelé rozhodnutí o registraci vymaže/vymažou níže uvedenou podmínku (nový text **podtržený a tučně**, vymazaný text ~~přeškrtnutý~~).

~~Poregistrační studie bezpečnosti k vyhodnocení dlouhodobé bezpečnosti dexamfetaminu~~

Příloha III

Harmonogram pro implementaci závěrů

Harmonogram pro implementaci závěrů

Schválení závěrů skupinou CMDh:	na zasedání skupiny CMDh v září 2021
Předání přeložených příloh těchto závěrů příslušným národním orgánům:	1. listopadu 2021
Implementace závěrů členskými státy (předložení změny držitelem rozhodnutí o registraci):	30. prosince 2021