

Bilag I

Videnskabelige konklusioner og begrundelser for ændring af betingelserne for markedsføringstilladelsen/-tilladelserne

Videnskabelige konklusioner

Under hensyntagen til PRAC's vurderingsrapport for den endelige PASS-rapport pålagt non-intervention for lægemidlet/lægemidler, der indeholder det aktive stof dexamfetamin og som vedrører den endelige PASS-rapport, er man nået frem til følgende videnskabelige konklusioner:

Dette var et 5-års retrospektivt (åbent) kohortestudie med nye brugere, der indhentede data fra tre sundhedsdatabaser (i Storbritannien, USA og Tyskland), og sammenlignede den relative risiko mellem dexamfetamin og andre stimulanser, med det formål at vurdere incidensandel og incidensrate for bivirkninger i det kardiovaskulære system, eller relateret til psykiske forstyrrelser, vækst og kønsmodning hos børn med en ADHD-diagnose, og som blev behandlet med dexamfetamin, methylphenidat, lisdexamfetamin eller dexmethylphenidat (kun i USA), og sammenligne risikoen for de ovennævnte bivirkninger mellem disse lægemidler.

Dexamfetamin havde en signifikant højere ikke justeret incidensandel af psykiske forstyrrelser, og det sammensatte udfald, sammenlignet med methylphenidat og lisdexamfetamin. Det viste også en højere ikke-justeret incidensrate for psykiske forstyrrelser end methylphenidat og lisdexamfetamin, og en højere ikke-justeret incidensrate for det sammensatte udfald end methylphenidat. Når der blev overvejet multivariable justerede modeller og propensityscore-matching, var dexamfetamin forbundet med øgede odds for væksthæmning (1.2) og øgede odds for det sammensatte endepunkt (1.1) ved sammenligning med methylphenidat. Studiet er ikke i stand til at kvantificere absolutte forskelle i vækst, men kan sammenligne andelen af patienter diagnosticeret med dette problem (ja eller nej) blandt de undersøgte lægemidler. *Hazard ratios* beregnet ved hjælp af multivariable justerede modeller, og propensityscore-matched modeller viste ingen forskelle i nogen bivirkninger af interesse, når dexamfetamin blev sammenlignet med de andre lægemidler i studiet.

Samlet indikerer studiet, at dexamfetamin kan være lige så sikker som andre stimulanser ordineret mod opmærksomhedsforstyrrelses- og hyperaktivitetslidelse (*attention deficit hyperactivity disorder*, ADHD) angående forstyrrelser i det kardiovaskulære system, eller for psykiske forstyrrelser eller kønsmodning. Der kan imidlertid være en lille, men klinisk signifikant højere incidens af væksthæmning hos dexamfetaminbrugere, sammenlignet med methylphenidat. Studiet gør det ikke muligt at drage definitive konklusioner, da den ønskede prøvestørrelse for dexamfetaminbrugere ikke var tilgængelig i databaserne, og estimater for dette lægemiddel er forbundet med brede konfidensintervaller.

Der var stor heterogenitet mellem databaserne (meget store forskelle i incidensen for uønskede hændelser blev fundet mellem de europæiske og amerikanske databaser), hvor patienterne fra USA havde den højeste incidens af bivirkninger, og det smalleste konfidensinterval for estimeringer. Derfor fokuserer studiet primært på resultaterne, der stammer fra USA. Det er sandsynligt, at disse forskelle mellem databaserne primært stammer fra deres evne til at opfange data, og ikke fra forskellige virkninger af disse lægemidler i de amerikanske eller europæiske populationer.

I løbet af proceduren sørgede indehaveren af markedsføringen for præciseringer, bemærkelsesværdige forskelle mellem databaserne blev berettiget som forårsaget af hvordan data blev opfanget, og, da dexamfetamin kun er indiceret, når responset på tidligere methylphenidatbehandling anses for at være klinisk utilstrækkeligt, og da risici identificeret af PASS allerede er beskrevet i det aktuelle produktresumé, forbliver *benefit/risk*-forholdet uændret, og det blev ikke anset for at være nødvendigt at tilføje tekst i pkt. 4.8. Sikkerhedssignaler angående væksthæmnings- og kønsmodningsforstyrrelser kunne fortjene yderligere undersøgelser, men dette kan følges yderligere i PSUR'erne. Det forekommer ikke at være nødvendigt med yderligere foranstaltninger på dette tidspunkt.

Derfor skal indehaveren af markedsføringstilladelsen indsende en opdateret RMP på tidspunktet for næste regulatoriske opdatering for at informere om, at denne betingelse for markedsføringstilladelsen er blevet opfyldt.

Som følge af resultaterne fra studiet, skal præparaterne fjernes fra listen over lægemidler, der er underlagt ekstra overvågning.

CMDh tilslutter sig PRAC's videnskabelige konklusioner.

Begrundelser for ændring af betingelserne for markedsføringstilladelsen/-tilladelserne

På baggrund af de videnskabelige konklusioner for resultaterne af studiet for det lægemiddel/de lægemidler, der indeholder det aktive stof dexamfetamin og som vedrører den endelige PASS-rapport, er CMDh af den opfattelse, at *benefit/risk*-forholdet for det lægemiddel/de lægemidler nævnt ovenfor forbliver uændret under forudsætning af, at de foreslåede ændringer indføres i produktinformationen.

CMDh er nået til den konklusion, at betingelserne for markedsføringstilladelsen/-tilladelserne for præparaterne, som vedrører denne endelige PASS-rapport, bør ændres.

Bilag II

Betingelser for markedsføringstilladelsen/-tilladelserne

Ændringer, der skal inkluderes i betingelserne for markedsføringstilladelsen/-tilladelserne for lægemidlet/lægemidler indeholdende det aktive stof dexamfetamin, som vedrører den endelige PASS-rapport pålagt non-intervention

Indehaveren/indehaverne af markedsføringstilladelsen skal fjerne følgende betingelser (ny tekst med **understregning og fed skrift**, slettet tekst med gennemstregning)

~~Sikkerhedsstudie efter markedsføring for at evaluere sikkerheden af dexamfetamin på langt sigt~~

Bilag III

Tidsplan for implementering af denne indstilling

Tidsplan for implementering af denne indstilling

Vedtagelse af CMDh's indstilling:	September 2021 CMDh-møde
Oversættelser af bilagene for indstillingen fremsendes til de relevante nationale myndigheder:	1. november 2021
Indstillingen implementeres i medlemsstaterne (indehaveren af markedsføringstilladelsen indsender variationsansøgning):	30. december 2021