

Anhang I

Wissenschaftliche Schlussfolgerungen und Gründe für die Änderung der Bedingungen der Genehmigung(en) für das Inverkehrbringen

Wissenschaftliche Schlussfolgerungen

Unter Berücksichtigung des PRAC-Beurteilungsberichts zum Abschlussbericht für die angeordnete nicht-interventionelle PASS für das/die Arzneimittel, welche(s) den Wirkstoff Dexamfetamin enthält/enthalten und Gegenstand des PASS-Abschlussberichts ist/sind, wurden folgende wissenschaftliche Schlussfolgerungen gezogen:

Es handelte sich um eine retrospektive (offene) Kohortenstudie von Dexamfetamin-Neuanwendern über fünf Jahre, bei der Daten aus drei Datenbanken des Gesundheitswesens (im Vereinigten Königreich, in den USA und Deutschland) gesammelt wurden, mit dem Ziel, das relative Risiko zwischen Dexamfetamin und anderen Stimulanzien zu vergleichen und den Inzidenzanteil sowie die Inzidenzrate für kardiovaskuläre, psychiatrische, wachstums- und geschlechtsreifungsbedingte unerwünschte Ereignisse bei Kindern mit ADHS-Diagnose, die mit Dexamfetamin, Methylphenidat, Lisdexamfetamin oder Dexmethylphenidat (nur in den USA) behandelt wurden, zu ermitteln und das Risiko der oben genannten unerwünschten Ereignisse zwischen diesen Arzneimitteln zu vergleichen.

Dexamfetamin wies im Vergleich zu Methylphenidat und Lisdexamfetamin einen signifikant höheren unbereinigten Inzidenzanteil psychiatrischer Störungen und des zusammengesetzten Endpunkts auf. Dexamfetamin wies auch eine höhere unbereinigte Inzidenzrate psychiatrischer Störungen auf als Methylphenidat und Lisdexamfetamin und eine höhere unbereinigte Inzidenzrate für den zusammengesetzten Endpunkt als Methylphenidat. Bei Berücksichtigung von multivariablen bereinigten und Propensity-Score-Matching-Modellen war Dexamfetamin im Vergleich zu Methylphenidat mit erhöhten Wahrscheinlichkeiten für Wachstumsstörungen (1.2) und für den zusammengesetzten Endpunkt (1.1) assoziiert. Die Studie ist nicht in der Lage, die absoluten Unterschiede im Wachstum zu quantifizieren, sondern vergleicht lediglich, durch die untersuchten Arzneimittel, den Anteil der Patienten, bei denen dieses Problem diagnostiziert wurde (ja oder nein). Die mit Hilfe von multivariablen bereinigten und Propensity-Score-Matching-Modellen berechneten Hazard Ratios zeigten jedoch keine Unterschiede hinsichtlich der unerwünschten Ereignissen von Interesse beim Vergleich von Dexamfetamin mit den anderen Arzneimitteln der Studie.

Insgesamt deutet die Studie darauf hin, dass Dexamfetamin in Bezug auf kardiovaskuläre, psychiatrische oder sexuelle Reifungsstörungen ebenso sicher sein könnte wie andere zur Behandlung von Aufmerksamkeitsdefizit-Hyperaktivitätsstörungen verschriebene Stimulanzien. Allerdings könnte bei Verwenden von Dexamfetamin im Vergleich zu Methylphenidat eine geringe, aber klinisch signifikant höhere Inzidenz von Wachstumsstörungen auftreten. Die Studie lässt keine endgültigen Schlussfolgerungen zu, da die Zielstichprobengröße für Dexamfetamin-Konsumenten in den Datenbanken nicht vorhanden war und die Schätzungen für dieses Arzneimittel mit breiten Konfidenzintervallen verbunden sind.

Durch die Datenbanken bestand eine starke Heterogenität (es wurden sehr große Unterschiede in der Häufigkeit unerwünschter Ereignisse zwischen den europäischen Datenbanken und der Datenbank der Vereinigten Staaten festgestellt), wobei die Patienten aus den Vereinigten Staaten die höchste Häufigkeit unerwünschter Ereignisse und die engsten Konfidenzintervalle für die Schätzungen aufwiesen. Daher konzentriert sich die Studie hauptsächlich auf die Ergebnisse aus den Vereinigten Staaten. Es ist wahrscheinlich, dass diese Unterschiede zwischen den Datenbanken vor allem auf die Fähigkeit zur Datenerfassung zurückzuführen sind und nicht auf unterschiedliche Wirkungen dieser Arzneimittel in der amerikanischen oder europäischen Bevölkerung.

Im Laufe des Verfahrens lieferte der Zulassungsinhaber Klarstellungen, insbesondere wurden die Unterschiede zwischen den Datenbanken mit der Art der Datenerfassung begründet, und, da Dexamfetamin nur dann indiziert ist, wenn das Ansprechen auf eine vorangegangene Methylphenidat-Behandlung als klinisch unzureichend angesehen wird und die im PASS ermittelten Risiken bereits in der derzeitigen Fachinformation beschrieben sind, bleibt das Nutzen-Risiko-Verhältnis unverändert, und eine Ergänzung des Abschnitts 4.8 wurde nicht für erforderlich gehalten. Die Sicherheitssignale in Bezug auf Wachstumsstörungen und Störungen der sexuellen Reifung sollten möglicherweise weiter

untersucht werden, aber dies könnte in den PSURs weiterverfolgt werden. Derzeit scheinen keine weiteren Maßnahmen erforderlich zu sein.

Daher sollte der Zulassungsinhaber bei der nächsten regulatorischen Gelegenheit einen aktualisierten RMP vorlegen, um darzustellen, dass diese Zulassungsbedingung erfüllt ist.

Infolge dieser Erfüllung sollten die Arzneimittel von der Liste der Arzneimittel unter zusätzlicher Überwachung gestrichen werden.

Die CMDh stimmt den wissenschaftlichen Schlussfolgerungen des PRAC zu.

Gründe für die Änderung der Bedingungen der Genehmigung(en) für das Inverkehrbringen

Die CMDh ist auf der Grundlage der wissenschaftlichen Schlussfolgerungen zu den Studienergebnissen für (das) Arzneimittel mit dem Wirkstoff Dexamfetamin, das/die vom PASS-Abschlussbericht betroffen ist/sind, der Auffassung, dass das Nutzen-Risiko-Verhältnis des/der oben genannten Arzneimittel(s), vorbehaltlich der vorgeschlagenen Änderungen der Produktinformationen, unverändert ist.

Die CMDh nimmt die Position ein, dass die Genehmigung(en) für das Inverkehrbringen des/der Arzneimittel(s), das/die vom PASS-Abschlussbericht betroffen ist/sind, geändert werden soll(en).

Anhang II

Bedingungen der Genehmigung(en) für das Inverkehrbringen

Durchzuführende Änderungen der Bedingungen der Genehmigung(en) für das Inverkehrbringen des Arzneimittels/der Arzneimittel, das/die den Wirkstoff Dexamfetamin enthält/enhalten und im Abschlussbericht der beauftragten nicht-interventionellen PASS behandelt wurde(n)

Der/Die Inhaber der Genehmigung soll(en) folgende Bedingung(en) entfernen (neuer Text ist **unterstrichen und fett**, gelöschter Text ist ~~durchgestrichen~~)

~~Unbedenklichkeitsstudie nach der Zulassung, mit der die langfristige Unbedenklichkeit von Dexamfetamin bewertet werden soll~~

Anhang III

Zeitplan für die Umsetzung dieser Stellungnahme

Zeitplan für die Umsetzung dieser Stellungnahme

Annahme der Stellungnahme der CMDh:	Sitzung der CMDh im September 2021
Übermittlung der Übersetzungen der Anhänge der Stellungnahme an die zuständigen nationalen Behörden:	1. November 2021
Umsetzung der Stellungnahme durch die Mitgliedstaaten (Einreichung der Änderung durch den Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen):	30. Dezember 2021