

## **Anhang II**

***Wissenschaftliche Schlussfolgerungen und Begründung für das positive Gutachten der Europäischen Arzneimittel-Agentur***

## **Wissenschaftliche Schlussfolgerungen**

### **Zusammenfassung der wissenschaftlichen Beurteilung von Dexamed (siehe Anhang I)**

Dexamphetamin, (2S)-1-Phenylpropan-2-amin, ist das rechtsdrehende Stereoisomer von Amphetamine. Es stimuliert das zentrale Nervensystem und ist stärker als das racemische Gemisch. Amphetamine erhöhen die Katecholaminspiegel im synaptischen Spalt durch das Blockieren der Wiederaufnahme von Noradrenalin und Dopamin durch präsynaptische Neuronen, durch die Freisetzung von Dopamin und Noradrenalin durch dopaminerige Neuronen und möglicherweise durch die Hemmung von Monoaminoxidase. Es liegt zudem Evidenz vor, dass Amphetamine die Freisetzung und den Stoffwechsel von Serotonin steigern.

Dexamphetamin wird derzeit in mehreren EU-Ländern, einschließlich des Referenzmitgliedstaates dieses Verfahrens, zur Behandlung von Narkolepsie und des Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätssyndroms (ADHS) angewendet. Sein Wirkmechanismus bei ADHS ist nicht vollständig geklärt, jedoch wird seine Wirksamkeit bei der Behandlung von ADHS in diesem Verfahren nicht infrage gestellt. Während des CMDh-Verfahrens kam man überein, dass Dexamphetamin bei ADHS eine Wirksamkeit besitzt, die anderen Stimulanzien in keiner Weise unterlegen ist.

Allerdings bestehen beobachtete Risiken für Abzweigung und Missbrauch im Zusammenhang mit diesem Arzneimittel. Daher schlug der Antragsteller zur Minderung dieses Risikos vor, Dexamphetamin zur Zweitlinientherapie bei ADHS und zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen im Alter von 6 bis 17 Jahren herabzustufen, wenn andere medikamentöse und nicht-medizinische Behandlungsoptionen keine angemessenen Ergebnisse erzielen.

Darüber hinaus schlug der Antragsteller die Durchführung einer Studie zur Arzneimittelanwendung zur Überwachung im Hinblick auf Berichte über Missbrauch und/oder Überdosierung sowie einer nicht-interventionellen Unbedenklichkeitsstudie nach der Zulassung (*post-authorisation safety study*, PASS) zur Überwachung der wichtigsten unerwünschten Ereignisse vor. Darüber hinaus würden zudem Schulungsmaterialien in Überstimmung mit jenen anderer Arzneimittel zur Behandlung von ADHS sowohl für Ärzte als auch Patienten bereitgestellt werden, einschließlich der Bereitstellung von Checklisten.

Bei der letzten CMDh-Erörterung bestanden zwei große Bedenken, in Bezug auf die keine Einigung zwischen den Mitgliedstaaten erzielt werden konnte. Der CHMP wurde daher dazu beauftragt, Folgendes zu prüfen:

- Ob eine Herabstufung des Arzneimittels zur Zweitlinientherapie und die vorgeschlagenen Risikomanagement-Maßnahmen ausreichend sind, um die Bedenken in Bezug auf das beobachtete Potenzial zum Missbrauch und zur Abzweigung zu mindern;
- Ob hinreichende wissenschaftliche und klinische Evidenz vorliegt, um die Anwendung des Arzneimittels als Zweitlinientherapie von ADHS zu unterstützen.

### **Wirksamkeit als Zweitlinientherapie von ADHS**

Bei dem vorliegenden Antrag für Dexamed als Zweitlinientherapie von ADHS handelt es sich um einen bibliographischen Antrag (Antrag für einen allgemein medizinisch verwendeten Wirkstoff). Daher beruht die Beurteilung der Wirksamkeit auf einer intensiven Literatursuche sowie auf den aktuellen europäischen Behandlungsrichtlinien. Dies ist akzeptabel, da es bei Anträgen für einen allgemein medizinisch verwendeten Wirkstoff nicht erforderlich ist, dass die Antragsteller Ergebnisse präklinischer

Untersuchungen und klinischer Prüfungen vorlegen. Sie werden durch angemessene wissenschaftliche Literatur ersetzt.

Klinische Studien zeigen, dass es ADHS-Patienten gibt, die auf Methylphenidat, nicht aber auf Dexamphetamin ansprechen und umgekehrt. Die Studie von Elia et al. (1991) kam zu dem Schluss, dass die Notwendigkeit besteht, beide Stimulanzien auszuprobieren, da eine individuelle Variabilität beim Ansprechen besteht. Der Grund für die Unterschiede beim Ansprechen könnten unterschiedliche pharmakologische Wirkmechanismen sein. Methylphenidat bindet reversibel an das präsynaptische Transporterprotein mit einer daraus folgenden Hemmung der Katecholamin-Wiederaufnahme in das präsynaptische Neuron (Volkow et al., 2002), steigert die Freisetzung von Dopamin aus den präsynaptischen zytoplasmatischen Speichervesikeln und blockiert die Aufnahme von Dopamin in die neuronalen zytoplasmatischen Speichervesikel, wodurch das Dopamin im präsynaptischen Zytosol zur Freisetzung in den synaptischen Spalt besser verfügbar ist (Sulzer et al., 2005).

In der Studie von Elia et al. sprachen etwa 30 % der Teilnehmer auf eine der Therapien nicht an, aber nur 4 % sprachen auf keine der beiden Therapien an. Obwohl keine Informationen zur Abfolge der Behandlungen vorliegen, was vor allem auf das Cross-over-Design zurückzuführen ist, sind die Ergebnisse überzeugend. Es bestehen jedoch methodologische Probleme mit der Studie. Die Anzahl an Patienten war klein und die statistische Signifikanz der Befunde ist unsicher. Darüber war dies eine unabhängige Studie, die 1991 veröffentlicht wurde, was die Beurteilung der Ursprungsdaten ausschließt. Der CHMP war daher der Auffassung, dass diese Veröffentlichung als die Wirksamkeit unterstützend erachtet werden kann, sie jedoch keine überzeugende Evidenz liefert.

Diese Daten werden von der Studie von Arnold et al. (1978) weiter unterstützt. Zudem analysierte die komparative Überprüfung von L. E. Arnold (2000) sechs nicht duplikative Studien, aus denen eine Ansprechrate von 66 % für Dexamphetaminsulfat, von 56 % für Methylphenidat und von 85 %, wenn beide Stimulanzien ausprobiert wurden, errechnet wurde. Der Autor kam zu dem Schluss, dass die individuellen Ansprechprofile nicht kongruent sind und ein Nichtansprechen oder unverträgliche unerwünschte Wirkungen unter einem Stimulans ein gutes Ansprechen auf das andere nicht ausschließen. Obwohl die Überprüfung methodologische Grenzen hat, beruhen die Schlussfolgerungen auf relevanter Evidenz. Diese Veröffentlichung beinhaltet zudem eine umfassende Überprüfung der präklinischen Pharmakodynamik der beiden Verbindungen, die helfen könnte, die beobachtete Variabilität beim Ansprechen zu erklären. Sie kommt zu dem Schluss, dass Methylphenidat selektiver für Dopamin-Transporter ist, während Dexamphetamin zudem eine Reihe anderer Wirkungen hat, einschließlich direkter Wirkungen auf Rezeptoren und des Modulierens anderer Formen der Dopamin-Aufnahme sowie Wirkungen auf andere Katecholamine.

Ramtvedt et al. (2013) berichteten, dass in einer klinischen Cross-over-Studie, an der 36 Kinder mit der Diagnose ADHS (gemäß den norwegischen Diagnoserichtlinien) teilnahmen, die nacheinander 2 Wochen lang Methylphenidat, Dexamphetamin und Placebo erhielten, sowohl Dexamphetamin als auch Methylphenidat ein positives Ansprechen bei 26 Kindern (72 %) zeigten, jedoch nicht immer bei den gleichen Kindern. Allerdings stieg die Zahl der Responder auf 33 (92 %), nachdem beide Stimulanzien ausprobiert wurden. Anhand der Veröffentlichung allein ist es schwierig, die Bedeutung der vermuteten Effektgrößen je nach dem Grad des Ansprechens, der bewertet wurde, zu beurteilen. Jedoch wird trotz des Mangels an Klarheit bezüglich der Methodologie festgestellt, dass die Schlussfolgerungen mit jenen aus der Studie von Elia et al. übereinstimmen.

Darüber hinaus empfehlen mindestens sieben evidenzbasierte Richtlinien Dexamphetamin zur pharmakologischen Behandlung von ADHS als Erstlinientherapie. Andere geben eine eindeutig positive Empfehlung für die Anwendung als Behandlungsoption bei ADHS (Seixas et al., 2012). Es wird festgestellt, dass alle in diesem Artikel erwähnten Richtlinien aus Ländern stammen, in denen Dexamphetamin bereits zur Behandlung von ADHS in Verkehr gebracht wird.

Abschließend wird festgestellt, dass Lisdexamphetamin ein unwirksames Prodrug ist, das in den Blutkreislauf resorbiert wird, wo es schrittweise zu Dexamphetamine umgewandelt wird. Lisdexamphetamin wurde kürzlich in einigen Mitgliedstaaten als Teil eines umfassenden Behandlungsprogramms für ADHS bei Kindern im Alter ab 6 Jahren zugelassen, wenn das Ansprechen auf eine vorherige Methylphenidat-Behandlung als klinisch unangemessen erachtet wird. Lisdexamphetamin und Dexamphetamine können als pharmakodynamisch identisch erachtet werden. Daher würde die Erteilung einer Genehmigung für das Inverkehrbringen für Dexamphetamine als Zweitlinientherapie für ADHS mit der kürzlich erteilten Zulassung von Lisdexamphetamin zur Anwendung in der gleichen Population konform gehen.

Unter Berücksichtigung aller verfügbaren Daten gelangte der Ausschuss zu der Auffassung, dass hinreichend Evidenz für die Schlussfolgerung vorliegt, dass Non-Responder auf Methylphenidat von Dexamphetamine profitieren können. Die zwei Stoffe haben eine ähnliche Wirksamkeit bei ADHS, jedoch unterschiedliche Wirkmechanismen. Methylphenidat ist selektiver für Dopamin-Transporter, während Dexamphetamine zudem eine Reihe anderer Wirkungen hat, einschließlich direkter Wirkungen auf Rezeptoren und des Modulierens anderer Formen der Dopamin-Aufnahme sowie Wirkungen auf andere Katecholamine. Obwohl keine einzige Studie als zulassungsrelevante Evidenz übernommen werden kann, unterstützen die im Zuge des Antrages eingereichten Veröffentlichungen, die nicht nur veröffentlichte Studien, sondern auch Therapierichtlinien und Fachbücher umfassen, die Wirksamkeit als Zweitlinientherapie von ADHS.

### **Risiko für Missbrauch und Abhängigkeit**

Während der Beurteilung des Antrages auf Genehmigung für das Inverkehrbringen für Dexamed wurden Bedenken bezüglich des Potenzials von Dexamphetamine für Missbrauch und Abhängigkeit geäußert. Der Einspruch erhebende Mitgliedstaat war der Ansicht, dass das Potenzial für ein Risiko für Abhängigkeit und Missbrauch im Zusammenhang mit diesem Arzneimittel angesichts der Pharmakodynamik und Pharmakokinetik von Dexamphetamine höher ist als bei anderen Behandlungsoptionen für ADHS.

In der Tat ist man sich einig, dass Stimulanzien, einschließlich Dexamphetamine, ein Potenzial für Missbrauch, Abzweigung und Abhängigkeit haben. Allerdings wird die Wirksamkeit von Dexamphetamine bei der Behandlung von ADHS nicht infrage gestellt. Im aktuellen Antrag ist die Anwendung von Dexamphetamine als Zweitlinientherapie von ADHS eine eingeführte Maßnahme zur Minderung dieser Bedenken. Das Anwendungsgebiet enthält außerdem die Aussage, dass die Behandlung von einem Arzt mit Fachkenntnis im Bereich der psychischen Gesundheit von Kindern und Jugendlichen eingeleitet und regelmäßig bewertet werden sollte, nachdem eine umfassende Beurteilung zur Diagnose ADHS geführt hat. Diese und andere Maßnahmen sind im Risikomanagementplan aufgeführt, um sicherzustellen, dass Dexamphetamine nur Patienten zur Verfügung gestellt wird, die es tatsächlich benötigen und davon profitieren können, um somit das Risiko für Missbrauch und Abzweigung zu mindern.

In Bezug auf das Risiko für Missbrauch und Abzweigung innerhalb der ADHS-Population schlussfolgerte eine Metaanalyse von Lee et al. (2011), dass ADHS-Patienten ein deutlich höheres Risiko für den Suchtmittelmissbrauch als die (altersangepasste) Allgemeinbevölkerung aufweisen. In anderen Veröffentlichungen scheinen die Autoren weiter zu schlussfolgern, dass die ADHS-Behandlung mit Stimulanzien während der Kindheit mit einer Senkung des Risikos für eine substanzbedingte Störung im späteren Leben assoziiert ist (Biederman et al. 1999; Wilens et al. 2003). Allerdings untersuchte eine aktuellere Metaanalyse von Humphreys et al. (2013) sowohl veröffentlichte als auch unveröffentlichte Berichte aus insgesamt 15 verschiedenen Studien und kam zu dem Schluss, dass eine wirksame Behandlung von ADHS, typischerweise mit Methylphenidat, keinen Einfluss auf einen Suchtmittelmissbrauch im späteren Leben zu haben scheint. Diese Metaanalyse identifizierte eine Reihe von Hauptproblemen, welche die Unterschiede bei den Ergebnissen der Studien erklären

könnten, und die Autoren stellten fest, dass sie in Bezug auf die aufgenommenen Studien relativ klein ist, wobei sie auf die Studie von Wilens et al. (2003) aufbaut. Daher ist derzeit unklar, ob die Behandlung von ADHS-Patienten mit Stimulanzien das Risiko für eine Störung im Sinne von Suchtmittelmissbrauch im späteren Leben verändert. Allerdings scheint die Evidenz darauf hinzuweisen, dass das Risiko in der mit Stimulanzien behandelten ADHS-Population nicht höher ist als in der unbehandelten ADHS-Population.

Während des Verfahrens führte der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen weitere Recherchen in der Literatur, online, in Datenbanken der europäischen Gesundheitsbehörden und der WHO sowie seiner eigenen Sicherheitsdatendank durch. Auch wenn anerkannt ist, dass Missbrauch, Abhängigkeit und Abzweigung Ereignisse sind, die den verschreibenden Ärzten nicht immer mitgeteilt werden, deckte die Suche eine sehr niedrige Ereignisrate in den Ländern auf, in denen Dexamphetamin zur Behandlung von ADHS auf dem Markt erhältlich ist.

Es wird festgestellt, dass das Alter ein dominierender Faktor für eine substanzbedingte Störung sein kann. Das Experimentieren mit Freizeitdrogen beginnt im Allgemeinen im Jugendalter, wobei die Behandlung von ADHS zu einem früheren Zeitpunkt begonnen werden kann. Darüber hinaus werden ADHS-Patienten Stimulanzien verschrieben, nachdem eine ADHS-Diagnose gestellt wurde, im Gegensatz zu vorsätzlichen Bemühungen, Stimulanzien zu erhalten. Es ist anerkannt, dass es zu Missbrauch und Abhängigkeit kommen kann, jedoch scheint ein Unterschied zwischen der Population, die Stimulanzien missbraucht, und der allgemeinen ADHS-Population zu bestehen. Die konsultierten Experten nannten die Tatsache, dass ADHS weniger wahrscheinlich zu Euphorie bei Kindern führt, wenn die Arzneimittel wie beabsichtigt angewendet werden. Die Experten waren der Meinung, dass derzeit wenig Evidenz für die Annahme vorliegt, dass Dexamphetamin mit einem höheren Risiko einer Abhängigkeit in der behandelten ADHS-Population als in der Population ohne ADHS assoziiert ist.

Außerdem ist zu erwarten, dass kurzwirkende Behandlungen einige Vorteile im Vergleich zu langwirkenden Behandlungen haben. In der Tat beeinflussen kurzwirkende Behandlungen im Vergleich zu langwirkenden Arzneimitteln mit geringerer Wahrscheinlichkeit das Schlafmuster und den Appetit. Eine Optimierung der Behandlung zu erzielen, kann bei Formulierungen mit sofortiger Wirkstofffreisetzung auch einfacher sein, wenn eine anfängliche Titrationsphase erforderlich ist, um die korrekten Dosisspiegel zu bestimmen.

Der Ausschuss stellte auch fest, dass Dexamphetamin-haltige Arzneimittel in der EU seit mehreren Jahren ohne Risikomanagementplan erhältlich sind und daher zu erwarten ist, dass die Einführung eines Dexamphetamin-haltigen Arzneimittels mit einem Risikomanagementplan eine deutliche Verbesserung für Patienten darstellen wird.

### **Risiken im Zusammenhang mit der Langzeit-Anwendung**

In Bezug auf andere potenzielle Risiken im Zusammenhang mit der Langzeit-Anwendung von Dexamphetamin, wie etwa eine mögliche Schädigung der neurokognitiven Entwicklung und das Risiko einer Kardiomyopathie, liegt keine klinische Evidenz vor, die unterstützt, dass eine Langzeit-Behandlung einen negativen Einfluss auf die neurokognitive Entwicklung hat. Allerdings wird angemerkt, dass insgesamt sehr wenige Daten in der klinischen Praxis verfügbar sind, um dies zu unterstützen. Das festgestellte Risiko einer Kardiomyopathie wird hauptsächlich mit der chronischen Anwendung in Zusammenhang gebracht, insbesondere mit der Anwendung hoher Dosen. Die Expertengruppe erkennt dieses Risiko an, erachtet dessen Häufigkeit jedoch als gering. Es wurde festgestellt, dass erhöhter Blutdruck sowie Tachykardien auftreten können. Neben spezifischen Maßnahmen im Risikomanagementplan empfahl der Ausschuss die Überwachung des Blutdrucks und der Pulszahl, um diese Risiken zu minimieren.

Unter Berücksichtigung aller verfügbaren Daten akzeptierte der Ausschuss, dass Dexamphetamin ein Potenzial für Missbrauch, Abzweigung sowie Abhängigkeit hat. Allerdings war der Ausschuss der Auffassung, dass die vorgeschlagenen Maßnahmen zur Risikominimierung angemessen sind, um das Risiko zu mindern. Das Anwendungsgebiet wurde auf eine Zweitlinientherapie beschränkt, der Risikomanagementplan für das Arzneimittel enthält Schulungsmaterialien für sowohl verschreibende Ärzte als auch Patienten/Betreuungspersonen und es wird eine Studie zur Arzneimittelanwendung durchgeführt, die erweitert wird, um Informationen spezifisch zum Missbrauch zu erfassen. Man ist der Ansicht, dass all diese Maßnahmen zusammen mit den bestehenden nationalen Gesetzen in Bezug auf die Herstellung, Verteilung und Verschreibung kontrollierter Arzneimittel das Risiko ausgleichen.

### **Risikomanagementplan**

Die vorgeschlagenen Maßnahmen zur Risikominimierung sind eine Kombination aus Routinemaßnahmen (Aufnahme von Warnhinweisen in die Produktinformationen) und den folgenden Schulungsmaterialien und -instrumenten:

- Ein Leitfaden für Ärzte zur Verschreibung, einschließlich einer Anweisung zur Diagnose gemäß den DSM/ICD-Leitlinien, und zur Erkennung und zum Ausschluss von Patienten mit einer Vorgeschichte von Missbrauch, Abzweigung und Abhängigkeit;
- Checklisten für ein Pre-Screening und eine fortlaufende Überwachung der Patienten hinsichtlich Blutdruck, Herzfrequenz, Wachstum (Gewicht, Größe, Appetit) und Auftreten von Psychosen.

Während der Beurteilung des Antrages auf der Ebene der Mitgliedstaaten wurde der Rat des PRAC in Bezug auf den Risikomanagementplan eingeholt und der Antragsteller stimmte der folgenden Empfehlung zu:

- Durchführung einer Studie zur Arzneimittelanwendung, um die Anwendung von verschriebenem Dexamphetamin in der Europäischen Union unter Verwendung mehrerer Datenquellen zu verfolgen. Darüber hinaus sollte die Studie zur Arzneimittelanwendung erweitert werden, um Berichte über Missbrauch, Abzweigung und Abhängigkeit bei Kindern mit ADHS über Giftberatungsstellen, Arzneimittelüberwachungszentren, andere Datenbanken, öffentlich zugängliche Informationen aus der Literatur und Online-Informationen aktiv zu erfassen.
- Durchführung einer PASS-Studie zur Bewertung des Langzeit-Sicherheitsprofils von Dexamphetamin bei Kindern mit ADHS, die spezifisch auf wichtige Bedenken, wie etwa kardiovaskuläre Ereignisse, das Wachstum und psychiatrische unerwünschte Ereignisse, eingeht. Diese retrospektive Studie (d. h. mit neuen Anwendern) wird zudem das relative Risiko zwischen Dexamphetamin und anderen Stimulanzien in der Patientenpopulation vergleichen.

Darüber hinaus empfahl der CHMP, den Risikomanagementplan weiter zu aktualisieren (siehe Anhang IV).

Während des Befassungsverfahrens empfahl der CHMP sicherheitsbezogene Änderungen an den Produktinformationen:

- Änderung an Abschnitt 4.1, um auf Folgendes hinzuweisen: „Die Behandlung sollte unter Aufsicht eines Facharztes für Verhaltensstörungen bei Kindern und Jugendlichen erfolgen.“ und „Dexamphetamin darf nicht bei allen Kindern mit ADHS angewendet werden und die Entscheidung zur Anwendung von Dexamphetamin muss auf einer sehr gründlichen Beurteilung der Schwere und Chronizität der Symptome des Kindes im Verhältnis zu seinem Alter und dem Potenzial für Missbrauch oder Abzweigung beruhen.“

- Aufnahme einer Erläuterung in Abschnitt 4.4 zu „Missbrauch und Abzweigung“, die besagt, dass das Risiko im Allgemeinen bei kurzwirkenden Stimulanzien größer ist als bei entsprechenden langwirkenden Stimulanzien.
- Aufnahme einer Erläuterung in Abschnitt 4.8 zur Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen.

Die entsprechenden Abschnitte der Produktinformationen wurden demgemäß aktualisiert.

Der CHMP ist unter Berücksichtigung der im Zuge des Antrages eingereichten Daten der Meinung, dass die oben aufgeführten Risikomanagement-Maßnahmen für die sichere und wirksame Anwendung des Arzneimittels erforderlich sind.

### **Allgemeines Nutzen-Risiko-Verhältnis**

Unter Berücksichtigung der vom Antragsteller eingereichten Daten gelangte der CHMP zu der Auffassung, dass hinreichend Evidenz für die Schlussfolgerung vorliegt, dass Non-Responder auf Methylphenidat von Dexamphetamin profitieren können. Die verfügbaren klinischen Daten unterstützen zusammen mit den klinischen Leitlinien und der Tatsache, dass sich der Wirkmechanismus von dem anderer Behandlungsoptionen unterscheidet, die Wirksamkeit von Dexamphetamin als Zweitlinientherapie bei ADHS.

Es wird akzeptiert, dass Dexamphetamin ein Potenzial für Missbrauch, Abzweigung sowie Abhängigkeit hat. Seine Anwendung ausschließlich als Zweitlinientherapie trotz bewiesener Wirksamkeit ist eine Maßnahme, die zur Minderung dieser Bedenken eingeführt wurde. Das Anwendungsgebiet enthält zudem die Aussage, dass das Arzneimittel nur von einem Facharzt verschrieben werden sollte, wenn bei dem Patienten nach umfassender Beurteilung von Chronizität und Schwere gemäß den DSM- oder ICD-Leitlinien die Diagnose ADHS gestellt wurde und nur wenn sich die Behandlung mit Methylphenidat als unwirksam erwiesen hat. Während der Behandlung sollten regelmäßige Beurteilungen der Notwendigkeit der Therapie (siehe unten) und des möglichen Auftretens von übermäßiger Anwendung, Abhängigkeit oder Abzweigung durchgeführt werden.

Insgesamt war der Ausschuss der Auffassung, dass die vorgeschlagenen Maßnahmen zur Risikominimierung angemessen sind, um das Risiko zu mindern. Der Risikomanagementplan für das Arzneimittel enthält Schulungsmaterialien für sowohl verschreibende Ärzte als auch Patienten/Betreuungspersonen und es wird eine erweiterte Studie zur Arzneimittelanwendung durchgeführt, mit der auch die Informationen spezifisch zum Missbrauch erfasst werden. Man ist der Ansicht, dass all diese Maßnahmen zusammen mit den bestehenden nationalen Gesetzen in Bezug auf die Herstellung, Verteilung und Verschreibung kontrollierter Arzneimittel das Risiko ausgleichen.

Der CHMP nahm die Tatsache zur Kenntnis, dass der vorgeschlagene Risikomanagementplan mit den bestehenden Risikomanagementplänen anderer Stimulanzien (Methylphenidat und Lisdexamphetamin) konform ist und Dexamphetamin-haltige Arzneimittel in der EU zudem seit mehreren Jahrzehnten ohne Risikomanagementplan erhältlich sind. Daher erwartet man, dass die Einführung eines Dexamphetamin-haltigen Arzneimittels mit einem Risikomanagementplan, der die Erfassung von Informationen zur Anwendung des Arzneimittels in der Praxis und die Einführung von Maßnahmen zur Risikominimierung, die derzeit nicht bestehen, vorsieht, eine deutliche Verbesserung darstellt.

**Begründung für das positive Gutachten, Änderungen an der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels und der Packungsbeilage sowie Auflagen für die Genehmigung für das Inverkehrbringen**

In Erwägung nachstehender Gründe:

- Der Ausschuss berücksichtigte die Mitteilung über die vom Vereinigten Königreich eingeleitete Befassung gemäß Artikel 29 Artikel 4 der Richtlinie 2001/83/EG. Die Niederlande waren der Ansicht, dass die Erteilung der Genehmigung für das Inverkehrbringen eine potenzielle schwerwiegende Gefahr für die öffentliche Gesundheit darstellt.
- Der Ausschuss überprüfte alle vom Antragsteller zur Unterstützung der Wirksamkeit von Dexamphetamin als Zweitlinientherapie bei ADHS eingereichten Daten sowie die Vorschläge zur Minderung des Risikos für Missbrauch und Abzweigung.
- Der Ausschuss ist der Meinung, dass Dexamphetamin einen anderen Wirkmechanismus als Methylphenidat hat und die verfügbaren Daten die Wirksamkeit von Dexamphetamin bei der Behandlung von ADHS unterstützen.
- Der Ausschuss ist auch der Meinung, dass die vorgeschlagenen Maßnahmen zur Risikominimierung angemessen sind, um die Risiken für Missbrauch und Abzweigung zu mindern. Es wurde zudem eine Studie zur Arzneimittelanwendung gefordert, um die Anwendung von verschriebenem Dexamphetamin in der Europäischen Union unter Verwendung mehrerer Datenquellen zu verfolgen. Darüber hinaus forderte der Ausschuss die Durchführung einer PASS-Studie zur Bewertung des Langzeit-Sicherheitsprofils von Dexamphetamin bei Kindern mit ADHS, die spezifisch auf wichtige Bedenken, wie etwa kardiovaskuläre Ereignisse, das Wachstum und psychiatrische unerwünschte Ereignisse, eingeht –

war der CHMP daher der Meinung, dass das Nutzen-Risiko-Verhältnis von Dexamed und zugehörigen Bezeichnungen als positiv zu erachten ist. Der CHMP verabschiedete ein positives Gutachten, in dem er die Erteilung der Genehmigungen für das Inverkehrbringen empfiehlt, deren Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels und Packungsbeilage in Anhang III des Gutachtens des CHMP und die Auflagen für die Genehmigung für das Inverkehrbringen in Anhang IV des Gutachtens des CHMP für Dexamed und zugehörige Bezeichnungen (siehe Anhang I) aufgeführt sind.