

## **Παράρτημα Ι**

**Επιστημονικά πορίσματα και λόγοι για την τροποποίηση των όρων άδειας(-  
ών) κυκλοφορίας**

## Επιστημονικά πορίσματα

Λαμβάνοντας υπόψη την έκθεση αξιολόγησης της Επιτροπής Φαρμακοεπαγρύπνησης-Αξιολόγησης Κινδύνου (PRAC) για την τελική έκθεση της μη παρεμβατικής επιβληθείσας μετεγκριτικής μελέτης ασφάλειας (PASS) για το (τα) φαρμακευτικό(-ά) προϊόν(-τα) που περιέχει(-ουν) τη δραστική ουσία δεξαμεταμίνη και τα οποία αφορά η τελική έκθεση της μελέτης PASS, τα επιστημονικά πορίσματα είναι τα εξής:

Επρόκειτο για μια 5ετή αναδρομική (ανοικτή) μελέτη κοόρτης νέων χρηστών, η οποία συγκέντρωσε δεδομένα από τρεις βάσεις δεδομένων υγειονομικής περίθαλψης (στο Ηνωμένο Βασίλειο, τις ΗΠΑ και τη Γερμανία), συνέκρινε τον σχετικό κίνδυνο μεταξύ της δεξαμεταμίνης και άλλων διεγερτικών, με στόχο την αξιολόγηση της αναλογίας επίπτωσης και του ρυθμού επίπτωσης για καρδιαγγειακά, ψυχιατρικά, αναπτυξιακά και σχετιζόμενα με τη σεξουαλική ωρίμανση ανεπιθύμητα συμβάντα (ΑΣ) σε παιδιά με διάγνωση διαταραχής ελλειμματικής προσοχής και υπερκινητικότητας (ΔΕΠΥ), που έλαβαν θεραπεία με δεξαμεταμίνη, μεθυλφαινιδάτη, λισδεξαμεταμίνη ή δεξμεθυλφαινιδάτη (μόνο στις ΗΠΑ) και τη σύγκριση του κινδύνου των προαναφερόμενων ΑΣ μεταξύ αυτών των φαρμάκων.

Η δεξαμεταμίνη είχε σημαντικά υψηλότερη μη προσαρμοσμένη αναλογία επίπτωσης ψυχιατρικών διαταραχών και της σύνθετης έκβασης σε σύγκριση με τη μεθυλφαινιδάτη και τη λισδεξαμεταμίνη. Έδειξε επίσης υψηλότερο μη προσαρμοσμένο ρυθμό επίπτωσης ψυχιατρικών διαταραχών σε σχέση με τη μεθυλφαινιδάτη και τη λισδεξαμεταμίνη και υψηλότερο μη προσαρμοσμένο ρυθμό επίπτωσης για τη σύνθετη έκβαση σε σχέση με τη μεθυλφαινιδάτη. Όταν ελήφθησαν υπόψη τα πολυπαραγοντικά προσαρμοσμένα μοντέλα και η αντιστοίχιση μέσω βαθμολογίας τάσης, η δεξαμεταμίνη συσχετίστηκε με αυξημένες πιθανότητες για αναπτυξιακή δυσλειτουργία (1,2) και αυξημένες πιθανότητες για το σύνθετο καταληκτικό σημείο (1,1) σε σύγκριση με τη μεθυλφαινιδάτη. Η μελέτη δεν μπορεί να ποσοτικοποιήσει τις απόλυτες διαφορές στην ανάπτυξη, παρά μόνο να συγκρίνει την αναλογία των ασθενών που διαγνώστηκαν με αυτό το πρόβλημα (ναι ή όχι) σε όλα τα φάρμακα που μελετήθηκαν. Ωστόσο, οι λόγοι κινδύνου που υπολογίστηκαν με τη χρήση πολυπαραγοντικών προσαρμοσμένων μοντέλων και μοντέλων αντιστοίχισης μέσω βαθμολογίας τάσης δεν έδειξαν διαφορές σε κανένα από τα ανεπιθύμητα συμβάντα ενδιαφέροντος κατά τη σύγκριση της δεξαμεταμίνης με τα άλλα φάρμακα της μελέτης.

Συνολικά, η μελέτη υποδεικνύει ότι η δεξαμεταμίνη θα μπορούσε να είναι εξίσου ασφαλής με άλλα διεγερτικά που συνταγογραφούνται για τη διαταραχή ελλειμματικής προσοχής και υπερκινητικότητας όσον αφορά τις καρδιαγγειακές, ψυχιατρικές διαταραχές ή τις διαταραχές σεξουαλικής ωρίμανσης. Ωστόσο, θα μπορούσε να υπάρχει μια μικρή, αλλά κλινικά σημαντική υψηλότερη επίπτωση της αναπτυξιακής δυσλειτουργίας για τους χρήστες δεξαμεταμίνης σε σύγκριση με τη μεθυλφαινιδάτη. Η μελέτη δεν επιτρέπει να συναχθούν οριστικά συμπεράσματα, καθώς το μέγεθος του δείγματος-στόχου για τους χρήστες δεξαμεταμίνης δεν ήταν διαθέσιμο στις βάσεις δεδομένων και οι εκτιμήσεις για το φάρμακο αυτό συσχετίζονται με ευρέα διαστήματα εμπιστοσύνης.

Υπήρχε έντονη ετερογένεια μεταξύ των βάσεων δεδομένων (βρέθηκαν πολύ μεγάλες διαφορές στην επίπτωση των ανεπιθύμητων συμβάντων μεταξύ των ευρωπαϊκών βάσεων δεδομένων και της βάσης δεδομένων των Ηνωμένων Πολιτειών), με τους ασθενείς από τις Ηνωμένες Πολιτείες να έχουν την υψηλότερη επίπτωση ανεπιθύμητων συμβάντων και τα στενότερα διαστήματα εμπιστοσύνης για τις εκτιμήσεις. Ως εκ τούτου, η μελέτη επικεντρώνεται κυρίως στα αποτελέσματα που προέρχονται από τις Ηνωμένες Πολιτείες. Είναι πιθανό αυτές οι διαφορές μεταξύ των βάσεων δεδομένων να οφείλονται κυρίως στην ικανότητά τους να καταγράφουν δεδομένα και όχι στις διαφορετικές επιδράσεις αυτών των φαρμάκων στους πληθυσμούς των Ηνωμένων Πολιτειών ή της Ευρώπης.

Κατά τη διάρκεια της διαδικασίας, ο κάτοχος της άδειας κυκλοφορίας (ΚΑΚ) παρείχε διευκρινίσεις, ιδίως οι διαφορές μεταξύ των βάσεων δεδομένων δικαιολογήθηκαν ως οφειλόμενες στον τρόπο καταγραφής των δεδομένων και, δεδομένου ότι η δεξαμεταμίνη ενδείκνυται μόνο όταν η ανταπόκριση σε

προηγούμενη θεραπεία με μεθυλφαινιδάτη θεωρείται κλινικά ανεπαρκής και ότι οι κίνδυνοι που προσδιορίστηκαν από την PASS περιγράφονται ήδη στην τρέχουσα Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος (ΠΧΠ), η σχέση οφέλους-κινδύνου παραμένει αμετάβλητη και η προσθήκη διατύπωσης στην παράγραφο 4.8 δεν κρίθηκε απαραίτητη. Τα σήματα ασφάλειας σχετικά με την αναπτυξιακή δυσλειτουργία και τις διαταραχές σεξουαλικής ωρίμανσης μπορεί να χρήζουν πρόσθετης διερεύνησης, αλλά αυτό θα μπορούσε να παρακολουθηθεί περαιτέρω στις Εκθέσεις Περιοδικής Παρακολούθησης της Ασφάλειας (ΕΠΠΑ). Δεν φαίνεται να απαιτούνται πραγματικά περαιτέρω μέτρα σε αυτό το στάδιο.

Ως εκ τούτου, ο ΚΑΚ θα πρέπει να υποβάλει επικαιροποιημένο ΣΔΠ κατά την επόμενη κανονιστική ευκαιρία, προκειμένου να καλύψει ότι ο εν λόγω όρος της άδειας κυκλοφορίας έχει εκπληρωθεί.

Ως αποτέλεσμα της εκπλήρωσης της μελέτης, τα προϊόντα θα πρέπει να αφαιρεθούν από τον κατάλογο των φαρμάκων υπό πρόσθετη παρακολούθηση.

Η CMDh συμφωνεί με τα επιστημονικά πορίσματα της PRAC.

### **Λόγοι για την τροποποίηση των όρων άδειας(-ών) κυκλοφορίας**

Με βάση τα επιστημονικά πορίσματα για τα αποτελέσματα της μελέτης για το (τα) φαρμακευτικό(-ά) προϊόν(-τα) που περιέχει(-ουν) τη δραστική ουσία δεξαμεταμίνη και την τελική έκθεση της μετεγκριτικής μελέτης ασφάλειας (PASS) που το (τα) αφορά, η CMDh έκρινε ότι η σχέση οφέλους-κινδύνου του (των) προαναφερόμενου(-ων) φαρμακευτικού(-ών) προϊόντος(-ων) παραμένει αμετάβλητη, υπό την επιφύλαξη των προτεινόμενων αλλαγών στις πληροφορίες του προϊόντος.

Η CMDh καταλήγει στο συμπέρασμα ότι η (οι) άδεια(-ες) κυκλοφορίας των προϊόντων που αφορά η εν λόγω τελική έκθεση PASS πρέπει να τροποποιηθεί(-ούν).

**Παράρτημα ΙΙ**  
**Όροι για την (τις) άδεια(-ες) κυκλοφορίας**

**Τροποποιήσεις που πρέπει να γίνουν στους όρους της (των) άδειας(-ών) κυκλοφορίας του (των) φαρμακευτικού(-ών) προϊόντος(-ων) που περιέχει(-ουν) τη δραστική ουσία δεξαμφεταμίνη, με βάση την τελική έκθεση της μη παρεμβατικής επιβληθείσας PASS που τα αφορά**

Ο (οι) κάτοχος(-οι) της άδειας κυκλοφορίας θα πρέπει να διαγράψει(-ουν) τον (τους) κάτωθι όρο(-ους) (νέο κείμενο **με υπογράμμιση και έντονη γραφή**, διαγεγραμμένο κείμενο με ~~διακριτή διαγραφή~~)

Μετεγκριτική μελέτη ασφάλειας για την αξιολόγηση της μακροχρόνιας ασφάλειας της δεξαμφεταμίνης

### **Παράρτημα ΙΙΙ**

#### **Χρονοδιάγραμμα εφαρμογής της παρούσας γνώμης**

## Χρονοδιάγραμμα εφαρμογής της παρούσας γνώμης

|                                                                                                         |                                      |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------|
| Έγκριση της γνώμης της CMDh:                                                                            | Συνεδρίαση της CMDh Σεπτέμβριος 2021 |
| Διαβίβαση των μεταφράσεων των παραρτημάτων της γνώμης της CMDh στις Εθνικές Αρμόδιες Αρχές:             | 1 Νοεμβρίου 2021                     |
| Εφαρμογή της γνώμης από τα κράτη μέλη (υποβολή της τροποποίησης από τον Κάτοχο της Άδειας Κυκλοφορίας): | 30 Δεκεμβρίου 2021                   |