

Bilag I

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

Videnskabelige konklusioner

Under hensyntagen til PRAC's vurderingsrapport om PSUR'en/PSUR'erne for lisdexamphetamin er CMDh nået frem til følgende videnskabelige konklusioner:

PRAC har gennemgået de aktuelt foreliggende oplysninger med hensyn til risici ved eksponering for lisdexamphetamin, amphetamin og dextroamphetamin under graviditet:

- PRAC har evalueret et studie gennemført af Huybrechts et al. i 2018. Det er generelt set et velgennemført forsøg, hvor sammenhængen mellem brug af henholdsvis methylphenidat og amphetamin/-dextroamphetamin under graviditet og risikoen for medfødte misdannelser blev undersøgt i en stor kohorte. Omfanget af eksponering for amphetamin/dextroamphetamin i første trimester er stort, svarende til cirka 5570 graviditeter. Der er ikke tegn på øget forekomst af medfødte misdannelser i dette datasæt (andel af medfødte misdannelser, fuldt korrigeret, 1,05 (0,93-1,19) 95 % CI).
- PRAC evaluerede også et andet kohortestudie (Cohen et al. 2017). Dette studie involverede cirka 3100 graviditeter med eksponering for amphetamin/dextroamphetamin. Studiet identificerede en øget risiko for præeklamsi (justeret RR 1,33 (95 % CI 1,12-1,58)) og tydede på øget risiko for præterm fødsel associeret med eksponering for amphetamin/dextroamphetamin i de første 20 graviditetsuger. Øget forekomst af præterm fødsel kendes også fra kvinder, som er afhængige af amphetamin og bruger det under graviditet.
- Endelig har PRAC taget i betragtning, at de vigtigste farmakologiske egenskaber ved lisdexamphetamin er baseret på, at det er et stimulerende stof, som kan medføre abstinenssymptomer ved pludselig seponering, og at der er rapporteret abstinenssymptomer i forbindelse med brug af lisdexamphetamin (se pkt. 4.4 i produktresuméet). Abstinenssymptomer skal også tages i betragtning som en potentiel risiko i risikostyringsplanen (RMP). Endvidere noterede PRAC sig, at kvinder, som var afhængige af amphetamin og brugte det under graviditet, havde oplevet, at deres nyfødte børn udviklede abstinenssymptomer. PRAC tog også i betragtning, at der i løbet af PSUR-perioden indberettedes to caserapporter om abstinenssymptomer hos nyfødte født af kvinder, der var blevet behandlet med lisdexamphetamin under graviditeten.

På baggrund af ovenstående finder PRAC, at opdatering af pkt. 4.6 i produktresuméet og afsnit 2 af indlægssedlen er påkrævet for at beskrive de aktuelle oplysninger om brug af lisdexamphetamin, amphetamin og dextroamphetamin under graviditet.

På baggrund af oplysningerne modtaget i løbet af gennemgangsperioden, konkluderes det, at benefit/risk-forholdet for lisdexamphetamin til den godkendte indikation for behandling af ADHD forbliver uændret.

CMDh tilslutter sig PRAC's videnskabelige konklusioner.

Begrundelser for ændring af betingelserne for markedsføringstilladelsen/-tilladelserne

På baggrund af de videnskabelige konklusioner for lisdexamphetamin er CMDh af den opfattelse, at benefit/risk-forholdet for det lægemiddel/de lægemidler, der indeholder lisdexamphetamin, forbliver uændret under forudsætning af, at de forslåede ændringer indføres i produktinformationen.

CMDh er nået frem til, at markedsføringstilladelsen/tilladelserne for produkter, der er omfattet af denne PSUR-vurdering, bør ændres. I det omfang andre lægemidler indeholdende lisdexamphetamin allerede er godkendt eller søges godkendt i EU, anbefaler CMDh, at de relevante medlemsstater og ansøger/indehaver af markedsføringstilladelsen/-tilladelserne tager behørigt hensyn til CMDh's indstilling.

Bilag II

Ændringer i produktinformationen for det/de nationalt godkendte lægemiddel/lægemidler

Ændringer, der skal indføres i de relevante punkter i produktresuméet (ny tekst med understregning og fed skrift, slettet tekst med gennemstregning)

Produktresumé

Pkt. 4.6

~~“Der foreligger ingen fyldestgørende og velkontrollerede studier med Handelsnavn hos gravide kvinder.”~~

Data fra et kohortestudie af i alt cirka 5570 graviditeter eksponeret for amphetamin i første trimester, tyder ikke på øget risiko for medfødt misdannelse. Data fra et andet kohortestudie af i alt cirka 3100 graviditeter eksponeret for amphetamin i de første 20 graviditetsuger, tyder på øget risiko for præeklamsi og præterm fødsel. Nyfødte, der har været eksponeret for amphetamin under graviditet, kan opleve abstinenssymptomer.

Indlægsseddel

- Afsnit 2

2. Det skal du vide, før du tager [HANDELSNAVN]

Graviditet, amning og fertilitet

~~Det vides ikke, om Handelsnavn vil påvirke et ufødt barn.~~

Tilgængelige data fra brug af [Handelsnavn] i løbet af de første tre måneder af graviditeten, viser ikke øget risiko for medfødt misdannelse hos barnet, men der kan være øget risiko for svangerskabsforgiftning (præeklamsi, en tilstand, der som regel opstår efter 20 ugers graviditet, og som er karakteriseret ved forhøjet blodtryk og protein i urinen) og for tidlig fødsel. Nyfødte, der har været eksponeret for amphetamin under graviditeten, kan opleve abstinenssymptomer (rysten, irritabilitet, stramme muskler).

Bilag III

Tidsplan for implementering af denne indstilling

Tidsplan for implementering af denne indstilling

Vedtagelse af CMDh's indstilling:	CMDh-møde oktober 2019
Oversættelser af bilagene for indstillingen fremsendes til de relevante nationale myndigheder:	1. december 2019
Indstillingen implementeres i medlemsstaterne (indehaveren af markedsføringstilladelsen indsender variationsansøgning):	30. januar 2020