

## **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 PSUR/zu den PSURs für Lisdexamfetamin wurden folgende wissenschaftlichen Schlussfolgerungen gezogen:

Der PRAC hat verfügbare Informationen in Bezug auf die Risiken der Einnahme von Lisdexamfetamin, Amfetamin und Dexamfetamin während der Schwangerschaft geprüft:

- Der PRAC hat die Studie von Huybrechts et al. von 2018 bewertet. Es handelt sich um eine im Allgemeinen gut durchgeführte Studie, in der jeweils der Zusammenhang zwischen der Einnahme von Methylphenidat bzw. Amfetamin/Dexamfetamin in der Schwangerschaft und dem Risiko für angeborene Fehlbildungen in einer großen Kohorte untersucht wurde. Die Amfetamin/Dexamfetamin -Exposition ist im ersten Trimester groß; sie liegt bei ca. 5570 Schwangerschaften. Es gibt keine Hinweise auf ein vermehrtes Auftreten von angeborenen Fehlbildungen in diesem Datensatz (jegliche angeborene Fehlbildung, vollständig adjustiert, 1,05 [0,93-1,19] 95%-CI).
- Eine weitere Kohortenstudie (Cohen et al. 2017) wurde ebenfalls vom PRAC berücksichtigt. Diese Studie umfasste ungefähr 3100 Schwangerschaften mit Exposition gegenüber Amfetamin/Dexamfetamin. Es wurde ein erhöhtes Risiko für Präeklampsie identifiziert (adjustiertes RR 1,33 (95%-CI 1,12-1,58)) und es gab Hinweise auf ein erhöhtes Risiko für Frühgeburtlichkeit in Verbindung mit der Exposition gegenüber Amfetamin/Dexamfetamin in den ersten 20 Schwangerschaftswochen. Bei Frauen, die von Amfetamin abhängig sind und es während der Schwangerschaft einnehmen, ist ebenfalls ein häufigeres Auftreten von Frühgeburten bekannt.
- Schlussendlich wird Lisdexamfetamin aufgrund der primären pharmakologischen Eigenschaften vom PRAC als Stimulans betrachtet, dessen plötzliches Absetzen zu Entzugserscheinungen führen kann. Entzugserscheinungen wurden bei der Anwendung von Lisdexamfetamin gemeldet (siehe Abschnitt 4.4 der Fachinformation). Entzugserscheinungen sind auch im RMP als ein potentiell Risiko aufgeführt. Darüber hinaus hat der PRAC Erfahrungen von Frauen vermerkt, die von Amfetamin abhängig sind, wobei sich bei einer Einnahme während der Schwangerschaft bei ihren Neugeborenen Entzugserscheinungen entwickeln können. Der PRAC hat auch zwei Fallberichte aus dem PSUR-Zeitraum über Entzugserscheinungen bei Neugeborenen von Frauen berücksichtigt, die während der Schwangerschaft mit Lisdexamfetamin behandelt worden waren.

Aufgrund der zuvor berichteten Ergebnisse ist der PRAC der Meinung, dass die Aktualisierungen des Abschnitts 4.6 der Fachinformation und Abschnitt 2 der Gebrauchsinformation gerechtfertigt sind, um das derzeitige Wissen bezüglich der Einnahme von Lisdexamfetamin, Amfetamin und Dexamfetamin während der Schwangerschaft zu beschreiben.

Auf Grundlage der Informationen, die während des Bewertungszeitraums gewonnen wurden, kann gefolgert werden, dass das Nutzen-Risiko-Verhältnis von Lisdexamfetamin im zugelassenen Indikationsbereich bei der Behandlung von ADHS unverändert bleibt.

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 für Lisdexamfetamin der Auffassung, dass das Nutzen-Risiko-Verhältnis des Arzneimittels/der Arzneimittel, das/die

Lisdexamfetamin enthält/enthalten, vorbehaltlich der vorgeschlagenen Änderungen der Produktinformation, unverändert ist.

Die CMDh nimmt die Position ein, dass die Genehmigung(en) für das Inverkehrbringen der Arzneimittel, die Gegenstand dieses PSUR-Bewertungsverfahrens sind, geändert werden soll(en). Sofern weitere Arzneimittel, die Lisdexamfetamin enthalten, derzeit in der EU zugelassen sind oder künftigen Zulassungsverfahren in der EU unterliegen, empfiehlt die CMDh diese Genehmigungen für das Inverkehrbringen entsprechend zu ändern.

## **Anhang II**

### **Änderungen der Produktinformation des/der national zugelassenen Arzneimittel(s)**

**In die entsprechenden Abschnitte der Produktinformation aufzunehmende Änderungen**  
(neuer Text ist **unterstrichen und fett**, gelöschter Text ist durchgestrichen)

## **Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels**

Abschnitt 4.6

~~„Es liegen keine ausreichenden und gut kontrollierten Studien von Handelsname bei schwangeren Frauen vor.“~~

**Daten einer Kohortenstudie von insgesamt ungefähr 5570 Schwangerschaften mit einer Exposition gegenüber Amfetamin im ersten Trimester weisen nicht auf ein erhöhtes Risiko für angeborene Fehlbildungen hin. Daten einer anderen Kohortenstudie von ungefähr 3100 Schwangerschaften mit einer Exposition gegenüber Amfetamin in den ersten 20 Wochen der Schwangerschaft weisen auf ein erhöhtes Risiko für Präeklampsie und Frühgeburt hin. Neugeborene, die während der Schwangerschaft Amfetamin ausgesetzt waren, können Entzugserscheinungen entwickeln.**

## **Packungsbeilage**

- Abschnitt 2

2. Was sollten Sie vor der Einnahme von [HANDELSNAME] beachten?

Schwangerschaft, Stillzeit und Fortpflanzungsfähigkeit

~~Es ist nicht bekannt, ob Handelsname ein ungeborenes Kind schädigen kann.~~

**Die verfügbaren Daten zur Einnahme von [Handelsname] während der ersten drei Schwangerschaftsmonate zeigen keine Hinweise auf ein erhöhtes Risiko für angeborene Fehlbildungen beim Kind, aber ein erhöhtes Risiko für Präeklampsie (Erkrankung, die üblicherweise nach 20 Wochen der Schwangerschaft auftritt und durch Bluthochdruck und Eiweiß im Urin gekennzeichnet ist) und Frühgeburt. Neugeborene, die während der Schwangerschaft Amfetamin ausgesetzt waren, können Entzugserscheinungen entwickeln (Zittern, Reizbarkeit, starke Anspannung der Muskeln).**

### **Anhang III**

#### **Zeitplan für die Umsetzung dieser Stellungnahme**

## Zeitplan für die Umsetzung dieser Stellungnahme

Annahme der Stellungnahme der CMDh:	Sitzung der CMDh im Oktober 2019
Übermittlung der Übersetzungen der Anhänge der Stellungnahme an die zuständigen nationalen Behörden:	01 Dezember 2019
Umsetzung der Stellungnahme durch die Mitgliedstaaten (Einreichung der Änderung durch den Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen):	30 Januar 2020