

## **Liite I**

### **Tieteelliset päätelmät ja perusteet myyntiluvan (-lupien) ehtojen muuttamiselle**

## Tieteelliset päätelmät

Ottaen huomioon arviointiraportin, jonka lääketurvallisuuden riskinarviointikomitea (PRAC) on tehnyt lisdeksamfetamiinia koskevista määräaikaisista turvallisuusraporteista (PSUR), tieteelliset päätelmät ovat seuraavat:

PRAC otti huomioon tällä hetkellä saatavilla olevat tiedot raskauden aikaisen lisdeksamfetamiini-, amfetamiini- ja deksamfetamiinialtistuksen riskeistä:

- PRAC arvioi Huybrechtsin ja muiden vuonna 2018 tekemän tutkimuksen. Se oli yleisesti hyvin tehty tutkimus, jossa tutkittiin suuressa kohortissa metyyliifenidaatin ja amfetamiinin/deksamfetamiinin raskauden aikaisen käytön ja synnyttäneiden epämuodostumien riskin välistä yhteyttä. Ensimmäisen raskauskolmanneksen amfetamiini-/deksamfetamiinialtistusten määrä oli suuri; se vastasi noin 5 570:tä raskautta. Tässä aineistossa ei ollut viitteitä synnyttäneiden epämuodostumien lisääntymisestä (mikä tahansa synnyttäminen epämuodostuma, täysin vakioitu, 1,05 [0,93–1,19] 95 %:n luottamusväli).
- PRAC arvioi myös toisen kohorttitutkimuksen (Cohen ja muut 2017). Tämä tutkimus käsitti noin 3 100 amfetamiinille/deksamfetamiinille altistunutta raskautta. Siinä todettiin suurentunut pre-eklampsiariski (vakioitu riskisuhde 1,33 [95 %:n luottamusväli 1,12–1,58]) ja esitettiin suurentunut ennenaikaisen syntymän riski liittyen amfetamiini-/deksamfetamiinialtistukseen ensimmäisten 20 raskausviikon aikana. Ennenaikaisten syntymien tiedetään myös lisääntyvän amfetamiiniriippuvaisilla naisilla, jotka käyttävät amfetamiinia raskauden aikana.
- Lopuksi PRAC arvioi lisdeksamfetamiinin ensisijaisia farmakologisia ominaisuuksia stimulanttina, jonka käytön äkillinen lopettaminen voi aiheuttaa vieroitusoireita, ja sitä, että vieroitusoireita on raportoitu lisdeksamfetamiinin käytön yhteydessä (ks. valmisteyhteenvedon kohta 4.4). Vieroitusoireet ovat myös riskienhallintasuunnitelmassa esitetty mahdollinen riski. Lisäksi PRAC huomioi kokemuksen amfetamiiniriippuvaisista naisista, jotka käyttävät amfetamiinia raskauden aikana ja joiden vastasyntyneille voi kehittyä vieroitusoireita. PRAC otti myös huomioon PSUR-jaksolla tuotetut kaksi tapausraporttia, joissa lisdeksamfetamiinihoitoa raskauden aikana saaneiden naisten vastasyntyneillä esiintyi vieroitusoireita.

Edellä mainitun perusteella PRAC katsoo, että päivitykset valmisteyhteenvedon kohtaan 4.6 ja pakkausselosteen kohtaan 2 ovat tarpeen lisdeksamfetamiinin, amfetamiinin ja deksamfetamiinin raskaudenaikaista käyttöä koskevien tämänhetkisten tietojen kuvaamiseksi.

Arviointijakson aikana saatujen tietojen perusteella tehtiin johtopäätös, että lisdeksamfetamiinin hyöty-haittatasapaino myyntiluvan mukaisessa käyttöaiheessa ADHD:n hoidossa pysyy muuttumattomana.

Tunnustamis- ja hajautetun menettelyn koordinoitiryhmä (CMDh) on yhtä mieltä PRAC:n tekemien päätelmien kanssa.

## Myyntilupien ehtojen muuttamista puoltavat perusteet

Lisdeksamfetamiinia koskevien tieteellisten päätelmien perusteella CMDh katsoo, että lisdeksamfetamiinia sisältävien lääkevalmisteiden hyöty-haittatasapaino on muuttumaton, mikäli valmistetietoja muutetaan ehdotetulla tavalla.

CMDh:n kanta on, että tämän yksittäisen määräaikaisen turvallisuuskatsauksen piiriin kuuluvien lääkevalmisteiden myyntilupia on muutettava. Siltä osin kuin EU:ssa on tällä hetkellä hyväksytty

muutakin lisdeksamfetamiinia sisältäviä lääkevalmisteita tai jos niitä käsitellään tulevissa hyväksymismenettelyissä EU:ssa, CMDh suosittelee jäsenmaita/hakijaa/myyntiluvan haltijoita ottamaan tämän CMDh:n linjauksen asianmukaisesti huomioon.

## **Liite II**

**Kansallisesti hyväksytyjen lääkkeiden valmistetietoja koskevat muutokset**

**Valmistetietojen asianmukaisiin kohtiin tehtävät muutokset** (uusi teksti on alleviivattu ja lihavoitu, poistettu teksti on yliviivattu)

## Valmisteyhteenveto

Kohta 4.6

*“Raskaana oleville naisille ei ole tehty riittäviä ja hyvin kontrolloituja Kauppanimi-tutkimuksia.”*

**Tiedot kohorttitutkimuksesta, joka käsitti yhteensä noin 5 570 amfetamiinille ensimmäisen raskauskolmanneksen aikana altistunutta raskautta, eivät viittaa synnynnäisten epämuodostumien suurentuneeseen riskiin. Tiedot toisesta kohorttitutkimuksesta, joka käsitti noin 3 100 ensimmäisten 20 raskausviikon aikana amfetamiinille altistunutta raskautta, viittaavat suurentuneeseen pre-eklampsian ja ennenaikaisen syntymän riskiin. Raskauden aikana amfetamiinille altistuneilla vastasyntyneillä saattaa esiintyä vieroitusoireita.**

## Pakkausseloste

- Kohta 2

2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin otat [KAUPPANIMI]-valmistetta

Raskaus, imetys ja hedelmällisyys

Ei tiedetä, vaikuttaako Kauppanimi-syntymättömään lapseen.

**Saatavilla olevat tiedot [Kauppanimi]-valmisteen käytöstä kolmen ensimmäisen raskauskuukauden aikana eivät viittaa synnynnäisten epämuodostumien suurentuneeseen riskiin lapsilla. Käyttö voi kuitenkin suurentaa ennenaikaisen syntymän ja pre-eklampsian riskiä (pre-eklampsia ilmenee yleensä 20 raskausviikon jälkeen, ja sille ovat ominaisia korkea verenpaine ja proteiinin esiintyminen virtsassa). Raskauden aikana amfetamiinille altistuneilla vastasyntyneillä saattaa esiintyä vieroitusoireita (vapinaa, ärtyneisyyttä, lihasten jännittyneisyyttä).**

### **Liite III**

#### **Tämän lausunnon toteuttamisaikataulu**

## Tämän lausunnon toteuttamisaikataulu

CMDh:n lausunnon hyväksyminen:	CMDh:n kokous lokakuussa 2019
Lausunnon liitteiden käännösten toimittaminen kansallisille toimivaltaisille viranomaisille:	1. joulukuuta 2019
Lausunnon täytäntöönpano jäsenvaltioissa (myyntiluvan haltijan on toimitettava muutoshakemus):	30. tammikuuta 2020