

## **Annexe I**

### **Conclusions scientifiques et motifs de la modification des termes des autorisations de mise sur le marché**

## Conclusions scientifiques

Compte tenu du rapport d'évaluation du PRAC relatif au(x) PSUR(s) concernant la lisdexamphétamine, les conclusions scientifiques sont les suivantes :

Le PRAC a examiné les informations actuellement disponibles concernant les risques de l'exposition à la lisdexamphétamine, à l'amphétamine et à la dextroamphétamine pendant la grossesse :

- Le PRAC a examiné l'étude de Huybrechts et al., datant de 2018. Il s'agit dans l'ensemble d'une étude bien menée, au cours de laquelle l'association entre l'utilisation pendant la grossesse du méthylphénidate et de l'amphétamine/dextroamphétamine d'une part, et le risque de malformations congénitales d'autre part, a été étudiée dans une vaste cohorte. Au cours du premier trimestre de grossesse, l'exposition à l'amphétamine/la dextroamphétamine est importante, s'élevant à environ 5 570 grossesses. Aucune indication d'une augmentation de la survenue de malformations congénitales n'existe dans cet ensemble de données (toutes malformations congénitales, taux entièrement ajusté, 1,05 [0,93-1,19] IC à 95 %).
- Une autre étude de cohorte (Cohen et al. 2017) a également été examinée par le PRAC. Cette étude portait sur environ 3 100 grossesses exposées à l'amphétamine/la dextroamphétamine. L'étude a mis en lumière un risque accru de prééclampsie (RR ajusté 1,33 [IC à 95 % 1,12-1,58]) et a suggéré une augmentation du risque de naissances prématurées associé à une exposition à l'amphétamine-dextroamphétamine au cours des 20 premières semaines de grossesse. De plus, une augmentation de la survenue de naissances prématurées est connue chez les femmes dépendantes de l'amphétamine et l'utilisant pendant la grossesse.
- Enfin, le PRAC a pris en compte les propriétés pharmacologiques principales et les effets stimulants de la lisdexamphétamine, notant les symptômes de sevrage qui apparaissent après une interruption soudaine du traitement, et également le fait que des symptômes de sevrage ont été rapportés lors de l'utilisation de la lisdexamphétamine (voir rubrique 4.4 du RCP). Les symptômes de sevrage sont également identifiés en tant que risque potentiel dans le PGR. En outre, le PRAC a relaté l'expérience des femmes dépendantes de l'amphétamine qui l'ont utilisé au cours de leur grossesse, qui montre que ces nouveau-nés sont susceptibles de développer des symptômes de sevrage. Le PRAC a également tenu compte de deux cas de syndrome de sevrage chez les nouveau-nés de femmes traitées par lisdexamphétamine pendant la grossesse, signalés pendant la période couverte par les PSURs.

Sur la base de ce qui précède, le PRAC considère que la mise à jour des rubriques 4.6 du RCP et 2 de la notice se justifie pour décrire les éléments d'information actuels associés à l'utilisation de la lisdexamphétamine, de l'amphétamine et de la dextroamphétamine pendant la grossesse.

Sur la base des informations reçues pendant la période d'examen, il est conclu que le rapport bénéfice-risque de la lisdexamphétamine dans l'indication autorisée pour le traitement du TDAH demeure inchangé.

Le CMDh approuve les conclusions scientifiques formulées par le PRAC.

## Motifs de la modification des termes de la/des autorisation(s) de mise sur le marché

Sur la base des conclusions scientifiques relatives à la lisdexamphétamine, le CMDh estime que le rapport bénéfice-risque du/des médicament(s) contenant la lisdexamphétamine demeure inchangé, sous réserve des modifications proposées des informations sur le produit.

Le CMDh est parvenu à la conclusion selon laquelle l'autorisation/les autorisation(s) de mise sur le marché des produits, dans le cadre de cette évaluation unique sur les PSUR, doit/doivent être modifiées. Dans la mesure où d'autres médicaments contenant la lisdexamphétamine sont actuellement autorisés dans l'UE ou sont susceptibles de faire l'objet de procédures d'autorisation dans l'UE à l'avenir, le CMDh recommande que les États membres concernés et le demandeur/titulaire de l'AMM tiennent compte de la position du CMDh.

## **Annexe II**

**Modifications apportées aux informations sur le produit du ou des médicament(s) autorisé(s) au niveau national**

**Modifications à apporter aux rubriques concernées des informations sur le produit** (le nouveau texte **est souligné et en gras**, le texte supprimé est barré)

## Résumé des caractéristiques du produit

Rubrique 4.6

~~« Il n'existe aucune étude adéquate et bien contrôlée de [Nom commercial] chez la femme enceinte. »~~

**Les données issues d'une étude de cohorte portant sur un total d'environ 5 570 grossesses exposées à l'amphétamine au cours du premier trimestre ne suggèrent pas une augmentation du risque de malformations congénitales. Les données issues d'une autre étude de cohorte portant sur environ 3 100 grossesses exposées à l'amphétamine au cours des 20 premières semaines de grossesse suggèrent une augmentation du risque de prééclampsie et de naissance prématurée. Les nouveau-nés exposés à l'amphétamine pendant la grossesse peuvent présenter des symptômes de sevrage.**

## Notice

- Rubrique 2

2. Quelles sont les informations à connaître avant de prendre [NOM COMMERCIAL]

Grossesse, allaitement et fertilité

~~On ignore si [Nom commercial] affectera un enfant à naître.~~

**Les données disponibles liées à l'utilisation de [Nom commercial] pendant les trois premiers mois de grossesse n'indiquent pas une augmentation du risque de malformation congénitale chez l'enfant ; toutefois, son utilisation est susceptible d'augmenter le risque de prééclampsie (une affection survenant généralement après 20 semaines de grossesse, caractérisée par une hypertension artérielle et la présence de protéines dans les urines) et de naissance prématurée. Les nouveau-nés exposés à l'amphétamine pendant la grossesse sont susceptibles de présenter des symptômes de sevrage (tremblements, irritabilité, augmentation du tonus musculaire).**

### **Annexe III**

#### **Calendrier de mise en œuvre de cet avis**

### Calendrier de mise en œuvre de cet avis

Adoption de l'avis du CMDh :	Réunion du CMDh d'octobre 2019
Transmission aux autorités nationales compétentes des traductions des annexes de l'avis :	1 <sup>er</sup> décembre 2019
Mise en œuvre de l'avis par les États membres (soumission de la modification par le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché) :	30 janvier 2020