

Bijlage I

Wetenschappelijke conclusies en redenen voor de wijziging van de voorwaarden van de vergunning(en) voor het in de handel brengen

Wetenschappelijke conclusies

Rekening houdend met het beoordelingsrapport van het Risicobeoordelingscomité voor geneesmiddelenbewaking (PRAC) over de periodieke veiligheidsupdate(s) (PSUR('s)) voor lisdexamfetamine, heeft de CMD(h) de volgende wetenschappelijke conclusies getrokken:

Het PRAC beoordeelde de momenteel beschikbare informatie ten aanzien van de risico's van blootstelling aan lisdexamfetamine, amfetamine en dextroamfetamine tijdens de zwangerschap:

- Het PRAC bekeek het onderzoek van Huybrechts et al. uit 2018. Het is over het algemeen een goed uitgevoerd onderzoek, waarbij in een groot cohort het verband tussen methylfenidaat en het gebruik van respectievelijk amfetamine/dextroamfetamine tijdens de zwangerschap werd onderzocht, alsmede het risico op aangeboren misvormingen. De mate van blootstelling aan amfetamine/dextroamfetamine tijdens het eerste trimester is groot; dit komt overeen met ongeveer 5570 zwangerschappen. Er zijn geen aanwijzingen voor een verhoogd optreden van aangeboren misvormingen in deze gegevensset (elke aangeboren misvorming, volledig gecorrigeerd, 1,05 [0,93-1,19] 95%-BI).
- Het PRAC beoordeelde ook een ander cohortonderzoek (Cohen et al. 2017). In dit onderzoek werd gekeken naar ongeveer 3100 zwangerschappen die aan amfetamine/dextroamfetamine waren blootgesteld. Dit bracht een verhoogd risico op pre-eclampsie (gecorrigeerd RR van 1,33 (95%-BI van 1,12-1,58)) aan het licht en duidde op een verhoogd risico op vroeggeboorte in verband met blootstelling aan amfetamine-dextroamfetamine in de eerste 20 weken van de zwangerschap. Een verhoogd optreden van vroeggeboorte is ook bekend bij vrouwen die afhankelijk zijn van amfetamine en deze stof tijdens de zwangerschap gebruiken.
- Tot slot beoordeelde het PRAC de primaire farmacologische eigenschappen van lisdexamfetamine als een stimulans waarbij bij abrupte stopzetting ontwenningsverschijnselen kunnen optreden, alsmede de melding van ontwenningsverschijnselen bij gebruik van lisdexamfetamine (zie rubriek 4.4 van de SPC). Ontwenningsverschijnselen zijn ook een mogelijk risico in het RMP. Verder nam het PRAC nota van ervaringen van vrouwen die afhankelijk zijn van amfetamine en deze stof tijdens de zwangerschap gebruiken, waarbij hun pasgeborenen ontwenningsverschijnselen kunnen ontwikkelen. Het PRAC hield ook rekening met twee gemelde gevallen, tijdens de PSUR-periode, van het ontwenningsyndroom bij pasgeborenen van vrouwen die tijdens de zwangerschap met lisdexamfetamine werden behandeld.

Op basis van het bovenstaande is het PRAC van mening dat aanpassing van rubriek 4.6 van de SPC en rubriek 2 van de bijsluiter gerechtvaardigd is voor het beschrijven van de huidige informatie over het gebruik van lisdexamfetamine, amfetamine en dextroamfetamine tijdens de zwangerschap.

Op basis van de informatie die tijdens de beoordelingsperiode werd ontvangen, wordt geconcludeerd dat de baten-risicoverhouding van lisdexamfetamine in de goedgekeurde indicatie bij de behandeling van ADHD ongewijzigd blijft.

De CMD(h) stemt in met de door het PRAC getrokken wetenschappelijke conclusies.

Redenen voor de wijziging van de voorwaarden verbonden aan de vergunning(en) voor het in de handel brengen

Op basis van de wetenschappelijke conclusies voor lisdexamfetamine is de CMD(h) van mening dat de baten-risicoverhouding van het (de) geneesmiddel(en) dat (die) lisdexamfetamine bevat(ten)

ongewijzigd blijft op voorwaarde dat de voorgestelde wijzigingen in de productinformatie worden aangebracht.

De CMD(h) is van mening dat de vergunning(en) voor het in de handel brengen van producten die binnen het toepassingsgebied van deze enkelvoudige PSUR-beoordeling vallen, dient (dienen) te worden gewijzigd. Voor zover bijkomende geneesmiddelen die lisdexamfetamine bevatten op dit moment in de EU zijn goedgekeurd of aan toekomstige goedkeuringsprocedures in de EU onderhevig zijn, adviseert de CMD(h) dat de betrokken lidstaten en de aanvragers/ handelsvergunninghouders rekening houden met dit standpunt van de CMD(h).

Bijlage II

**Wijzigingen in de productinformatie van het (de) nationaal geregistreerde
geneesmiddel(en)**

Wijzigingen die opgenomen dienen te worden in de relevante rubrieken van de productinformatie (nieuwe tekst **onderstreept en vetgedrukt**, verwijderde tekst ~~doorgehaald~~)

Samenvatting van de productkenmerken

Rubriek 4.6

~~"Er zijn geen toereikende en goed gecontroleerde onderzoeken naar Handelsnaam bij zwangere vrouwen."~~

Gegevens uit een cohortonderzoek van in totaal ongeveer 5570 zwangerschappen die in het eerste trimester aan amfetamine werden blootgesteld, wijzen niet op een verhoogd risico op aangeboren misvormingen. Gegevens uit een ander cohortonderzoek met ongeveer 3100 zwangerschappen die gedurende de eerste 20 weken van de zwangerschap aan amfetamine werden blootgesteld, suggereren een verhoogd risico op pre-eclampsie en vroeggeboorte. Pasgeborenen die tijdens de zwangerschap aan amfetamine werden blootgesteld, kunnen ontwenningverschijnselen krijgen.

Bijsluiter

- Rubriek 2

2. Wanneer mag u dit middel niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?

Zwangerschap, borstvoeding en vruchtbaarheid

~~Het is niet bekend of handelsnaam schadelijk is voor een ongeboren baby.~~

De beschikbare gegevens over het gebruik van [handelsnaam] tijdens de eerste drie maanden van de zwangerschap wijzen niet op een verhoogd risico op aangeboren misvormingen bij het kind, maar kunnen het risico op pre-eclampsie (een aandoening die zich meestal voordoet na 20 weken zwangerschap en gekenmerkt wordt door hoge bloeddruk en eiwit in de urine) en vroeggeboorte verhogen. Pasgeborenen die tijdens de zwangerschap aan amfetamine werden blootgesteld, kunnen ontwenningverschijnselen krijgen (trillen, prikkelbaarheid, hoge spiertonus).

Bijlage III

Tijdschema voor de tenuitvoerlegging van deze aanbeveling

Tijdschema voor de tenuitvoerlegging van deze aanbeveling

Vaststelling van de CMD(h)-aanbeveling:	Oktober 2019, bijeenkomst van de CMD(h)
Overdracht van de vertalingen van de bijlagen bij de aanbeveling aan de nationale bevoegde instanties:	01 december 2019
Tenuitvoerlegging van de aanbeveling door de lidstaten (indiening van de wijziging door de houder van de vergunning voor het in de handel brengen):	30 januari 2020