

Priloga I

**Znanstveni zaključki in podlaga za spremembo pogojev dovoljenja
(dovoljenj) za promet z zdravilom**

Znanstveni zaključki

Upoštevajoč poročilo Odbora za oceno tveganja na področju farmakovigilance (PRAC) o oceni redno posodobljenih poročil o varnosti zdravila (PSUR) za lisdeksamfetamin so bili sprejeti naslednji znanstveni zaključki:

Odbor PRAC je preučil trenutno razpoložljive podatke glede tveganj izpostavljenosti lisdeksamfetaminu, amfetaminu in dekstroamfetaminu med nosečnostjo:

- Odbor PRAC je pregledal študijo Huybrechts et al. 2018. To je načeloma dobro izvedena študija, v kateri so na veliki kohorti preučevali povezavo med uporabo metilfenidata in amfetamina oziroma dekstroamfetamina med nosečnostjo ter tveganjem za prirojene nepravilnosti. Količina izpostavljenosti amfetaminu/dekstroamfetaminu v prvem trimesečju je velika, in sicer približno 5.570 nosečnosti. V tem naboru podatkov ni znakov povečanega pojava prirojnih nepravilnosti (vse prirojene nepravilnosti, popolnoma prilagojeno, 1,05 [0,93–1,19] 95-% IZ).
- Odbor PRAC je obravnaval še eno kohortno študijo (Cohen et al. 2017). Ta študija je vključevala približno 3.100 nosečnosti, izpostavljenih amfetaminu/dekstroamfetaminu. V študiji so ugotovili povečano tveganje za preeklampsijo (prilagojeno relativno tveganje 1,33 (95-% IZ 1,12–1,58)) in povečano tveganje za prezgodnji porod v povezavi z izpostavljenostjo amfetaminu-dekstroamfetaminu v prvih 20 tednih nosečnosti. Povečana pojavnost prezgodnjega poroda je znana tudi pri ženskah, ki so odvisne od amfetamina in ga uporabljajo med nosečnostjo.
- Na koncu je odbor PRAC obravnaval primarne farmakološke lastnosti lisdeksamfetamina kot stimulant, pri katerem se v primeru nenadne prekinitve jemanja lahko pojavijo odtegnitveni simptomi, ter podatek o tem, da so pri uporabi lisdeksamfetamina poročali o odtegnitvenih simptomih (glejte poglavje 4.4 povzetka glavnih značilnosti zdravila). Odtegnitveni simptomi so tudi morebitno tveganje v načrtu za obvladovanje tveganj (RMP). Odbor PRAC je opozoril tudi na izkušnje žensk, ki so odvisne od amfetamina in ga uporabljajo med nosečnostjo, kjer se pri njihovih novorojenčkih lahko razvijejo odtegnitveni simptomi. Odbor PRAC je upošteval tudi dva primera odtegnitvenega sindroma pri novorojenčkih žensk, ki so se zdravile z lisdeksamfetaminom med nosečnostjo, iz obdobja PSUR.

Na podlagi zgoraj navedenega odbor PRAC meni, da so posodobitve poglavja 4.6 povzetka glavnih značilnosti zdravila in poglavja 2 navodila za uporabo z namenom opisa trenutnih podatkov o uporabi lisdeksamfetamina, amfetamina in dekstroamfetamina med nosečnostjo upravičene.

Na podlagi podatkov, prejetih v obdobju pregleda, je sklenjeno, da razmerje med koristmi in tveganji za lisdeksamfetamin v odobreni indikaciji za zdravljenje ADHD ostaja nespremenjeno.

Skupina CMDh se strinja z znanstvenimi zaključki odbora PRAC.

Podlaga za spremembe pogojev dovoljenja (dovoljenj) za promet z zdravilom

Na podlagi znanstvenih zaključkov za lisdeksamfetamin skupina CMDh meni, da je razmerje med koristjo in tveganjem zdravil(-a), ki vsebuje(-jo) lisdeksamfetamin, nespremenjeno ob upoštevanju predlaganih sprememb v informacijah o zdravilu.

Skupina CMDh je sprejela stališče, da je potrebna sprememba dovoljenja (dovoljenj) za promet z zdravili, ki so zajeta v to enotno oceno PSUR. Če so dovoljenja za promet v EU pridobila tudi druga

zdravila, ki vsebujejo lisdksamfetamin, ali če bodo taka zdravila v prihodnje predmet postopkov za pridobitev dovoljenja za promet v EU, skupina CMDh priporoča, da zadevne države članice in predlagatelji/imetniki dovoljenja za promet ustrezno upoštevajo to stališče CMDh.

Priloga II

**Spremembe informacij o zdravilu za zdravila, ki so pridobila dovoljenje(-a)
za promet po nacionalnem postopku**

Spremembe, ki jih je treba vključiti v ustrezna poglavja informacij o zdravilu (novo besedilo je **podčrtano in označeno krepko**, izbrisano besedilo je ~~prečrtano~~)

Povzetek glavnih značilnosti zdravila

Poglavje 4.6

~~„Ustreznih in dobro nadzorovanih študij o zdravilu Ime zdravila pri nosečnicah ni.“~~

Podatki iz kohortne študije, ki je zajela skupno približno 5570 nosečnosti, izpostavljenih amfetaminu v prvem trimesečju, ne kažejo povečanega tveganja za prirojene nepravilnosti. Podatki iz druge kohortne študije, ki je zajela približno 3100 nosečnosti, izpostavljenih amfetaminu med prvimi 20 tedni nosečnosti, kažejo povečano tveganje za preeklampsijo in prezgodnji porod. Pri novorojenčkih, ki so bili med nosečnostjo izpostavljeni amfetaminu, se lahko pojavijo odtegnitveni simptomi.

Navodilo za uporabo

- Poglavje 2

2. Kaj morate vedeti, preden boste vzeli zdravilo [IME ZDRAVILA]

Nosečnost, dojenje in plodnost

~~Ni znano, ali lahko zdravilo Ime zdravila vpliva na nerojenega otroka.~~

Razpoložljivi podatki o uporabi [Ime zdravila] v prvih treh mesecih nosečnosti ne kažejo povečanega tveganja za prirojene nepravilnosti pri otroku, vendar se pri takšni uporabi lahko poveča tveganje za preeklampsijo (stanje, ki se običajno pojavi po 20. tednu nosečnosti in za katerega sta značilna visok krvni tlak in prisotnost beljakovin v urinu) in za prezgodnji porod. Pri novorojenčkih, ki so bili med nosečnostjo izpostavljeni amfetaminu, se lahko pojavijo odtegnitveni simptomi (tresenje, razdražljivost, povišan mišični tonus).

Priloga III

Časovnica za uveljavitev tega stališča

Časovnica za uveljavitev tega stališča

Sprejetje stališča skupine CMDh:	Zasedanje skupine CMDh oktobra 2019
Posredovanje prevodov prilog k stališču pristojnim nacionalnim organom:	01/12/2019
Uveljavitev stališča v državah članicah (predložitev spremembe s strani imetnika dovoljenja za promet z zdravilom):	30/01/2020