

Prilog I.

**Znanstveni zaključci i razlozi za izmjenu uvjeta odobrenja za stavljanje
lijeka u promet**

Znanstveni zaključci

Uzimajući u obzir PRAC-ovo izvješće o ocjeni završnog izvješća neintervencijskog zadanog ispitivanja sigurnosti primjene lijeka nakon dobivanja odobrenja za stavljanje lijeka u promet (PASS) za lijek(ove) koji sadrži(e) djelatnu tvar deksamfetamin i na koje se odnosi završno izvješće PASS ispitivanja, znanstveni zaključci su sljedeći:

Ovo je bilo 5-godišnje retrospektivno (otvoreno) kohortno ispitivanje u novih korisnika, u kojem su obuhvaćeni podaci iz tri baze sustava zdravstvene zaštite (u Velikoj Britaniji, SAD-u i Njemačkoj) na temelju kojih je uspoređen relativni rizik deksamfetamina i drugih stimulansa, a s ciljem procjene udjela incidencije i stope incidencije kardiovaskularnih i psihijatrijskih štetnih događaja i štetnih događaja povezanih s rastom i spolnim sazrijevanjem u djece s dijagnozom ADHD-a liječene deksamfetaminom, metilfenidatom, lisdeksamfetaminom ili deksmetilfenidatom (samo u SAD-u) i usporedbe tih lijekova u pogledu rizika za prethodno navedene štetne događaje.

Deksamfetamin je imao značajno veći neprilagođeni udio incidencije psihijatrijskih poremećaja i kompozitni ishod u usporedbi s metilfenidatom i lisdeksamfetaminom. Također je pokazao višu neprilagođenu stopu incidencije psihijatrijskih poremećaja od metilfenidata i lisdeksamfetamina i višu neprilagođenu stopu incidencije za kompozitni ishod od metilfenidata. Kad su uzeti u obzir prilagođeni modeli s više varijabli i uparivanje prema srodnosti (engl. *propensity score matching*), deksamfetamin je bio povezan s povećanim izgledima za poremećaj rasta (1,2) i povećanim izgledima za kompozitnu mjeru ishoda (1,1) u usporedbi s metilfenidatom. Ovo ispitivanje ne može kvantificirati apsolutne razlike u rastu nego samo usporediti udio bolesnika u kojih je taj problem dijagnosticiran (da ili ne) prema ispitivanim lijekovima. Međutim, omjeri hazarda izračunati pomoću prilagođenih modela s više varijabli i modela uparivanja prema srodnosti nisu pokazali nikakve razlike u štetnim događajima od interesa kad je deksamfetamin bio uspoređen s drugim lijekovima u ovom ispitivanju.

Uglavnom, ispitivanje pokazuje da bi deksamfetamin mogao biti jednako siguran u pogledu kardiovaskularnih i psihijatrijskih poremećaja i poremećaja spolnog sazrijevanja kao i drugi stimulansi koji se propisuju za poremećaj pažnje i hiperaktivni poremećaj. Međutim, možda postoji malo, ali klinički značajno veća incidencija poremećaja rasta u korisnika deksamfetamina u usporedbi s metilfenidatom. Na temelju ovog ispitivanja ne mogu se izvući konačni zaključci zato što u bazama podataka nije bilo dostupno dovoljno korisnika deksamfetamina za ciljanu veličinu uzorka te zato što procjene za ovaj lijek imaju širok interval pouzdanosti.

Između baza je postojala velika heterogenost (utvrđene su vrlo velike razlike u incidenciji štetnih događaja između europskih i američke baze podataka), s time da su bolesnici iz SAD-a imali najvišu incidenciju štetnih događaja i najuži interval pouzdanosti za procjene. Stoga je ispitivanje uglavnom usmjereno na rezultate dobivene za SAD. Ove razlike između baza podataka vjerojatno su rezultat njihovih mogućnosti prikupljanja podataka, a ne različitih učinaka ovih lijekova u američkoj i europskim populacijama.

Tijekom trajanja postupka, nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet davao je pojašnjenja, poglavito za razlike između baza podataka, za koje je objašnjenje bilo da su posljedica načina prikupljanja podataka i, s obzirom na to da je deksamfetamin indiciran samo kada se odgovor na prethodno liječenje metilfenidatom smatra klinički neodgovarajućim, da su rizici utvrđeni PASS ispitivanjem već navedeni u sadašnjem sažetku opisa svojstava lijeka i da omjer koristi i rizika ostaje neizmijenjen pa se dodavanje tih rizika u dio 4.8 nije smatralo potrebnim. Sigurnosne signale koji se odnose na poremećaj rasta i poremećaje spolnog sazrijevanja možda bi vrijedilo dalje ispitati, ali to se može dalje pratiti u PSUR-ovima. Čini se da u ovoj fazi daljnje mjere nisu potrebne.

Stoga nositelj odobrenja treba sljedećom prilikom podnijeti ažurirani RMP regulatornom tijelu kako bi ga obavijestio da je ovaj uvjet odobrenja za stavljanje lijeka u promet ispunjen.

Kao rezultat provedbe ovog ispitivanja, ove je lijekove potrebno ukloniti s liste lijekova pod dodatnim praćenjem.

CMDh je suglasan sa znanstvenim zaključcima koje je donio PRAC.

Razlozi za izmjenu uvjeta odobrenja za stavljanje lijeka u promet

Na temelju znanstvenih zaključaka o rezultatima ispitivanja lijeka(ova) koji sadrži(e) djelatnu tvar deksamfetamin i na koje se odnosi završno izvješće PASS ispitivanja, CMDh smatra da je omjer koristi i rizika lijeka(ova) spomenutog(ih) gore nepromijenjen, uz predložene izmjene informacija o lijeku.

Stajalište je CMDh-a da je potrebna izmjena odobrenja za stavljanje lijeka u promet za lijekove na koje se odnosi ovo završno izvješće PASS ispitivanja.

Prilog II.

Uvjeti odobrenja za stavljanje lijeka u promet

Izmjene koje je potrebno unijeti u uvjete odobrenja za stavljanje lijeka u promet za lijek(ove) koji sadrži(e) djelatnu tvar deksamfetamin na koje se odnosi završno izvješće neintervencijskog zadanog PASS ispitivanja

Nositelj(i) odobrenja za stavljanje lijeka u promet uklonit će sljedeći(e) uvjet(e) (novi tekst je **podcrtan i podebljan**, obrisani tekst je ~~strike precrtan~~)

~~Ispitivanje sigurnosti primjene lijeka nakon dobivanja odobrenja za stavljanje u promet radi procjene dugoročne sigurnosti deksamfetamina~~

Prilog III.

Raspored provedbe ovog stajališta

Raspored provedbe ovog stajališta

Usvajanje stajališta CMDh-a:	Sastanak CMDh u rujnu 2021.
Dostava prijevoda priloga stajalištu nadležnim nacionalnim tijelima:	1. studenog 2021.
Provedba stajališta u državama članicama (nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet predaje izmjeni):	30. prosinca 2021.