

I. melléklet

**Tudományos következtetések és a forgalomba hozatali engedély(ek)
feltételeit érintő módosítások indoklása**

Tudományos következtetések

Figyelembe véve a Farmakovigilancia Kockázatértékelő Bizottságnak (PRAC) a dexamfetamin hatóanyagot tartalmazó gyógyszer(ek)re vonatkozóan előírt, engedélyezés utáni, beavatkozással nem járó gyógyszerbiztonsági vizsgálat (PASS) zárójelentésére vonatkozó értékelő jelentését, valamint a PASS vizsgálat záró jelentését, a tudományos következtetések az alábbiak:

Ez a vizsgálat a gyógyszert újonnan alkalmazó egyének bevonásával végzett 5 éves retrospektív (nyílt elrendezésű) kohorszvizsgálat volt, amelyhez három egészségügyi adatbázisból (Egyesült Királyság, USA és Németország) gyűjtöttek adatokat, és összehasonlították a dexamfetamin és más stimulánsok relatív kockázatát azzal a céllal, hogy az ADHD-val diagnosztizált, és dexamfetaminnal, metilfenidáttal, lizdexamfetaminnal vagy dexmetilfenidáttal (csak az Egyesült Államokban) kezelt gyermekeknél felmérjék a cardiovascularis, a pszichiátriai, a növekedéssel összefüggő, valamint a nemi éréssel összefüggő nemkívánatos események kumulatív incidenciáját és incidenciarányát, valamint összehasonlítsák a fenti nemkívánatos események kockázatát ezen gyógyszerek között.

A dexamfetamin esetében szignifikánsan magasabb volt a pszichiátriai rendellenességek és az összetett végpont nem korrigált kumulatív incidenciája, mint a metilfenidát és a lizdexamfetamin esetében. A vizsgálat ezenkívül a pszichiátriai rendellenességek magasabb nem korrigált incidenciarányát mutatta a metilfenidáthoz és a lizdexamfetaminhoz képest, valamint magasabb volt az összetett végpont nem korrigált incidenciaránya, mint a metilfenidát esetében. A többváltozós korrigált modelleket és a becsült valószínűségi együttható (propensity score) szerinti párosítást tekintve a dexamfetamin alkalmazása a növekedésbeli elmaradás (1.2) és az összetett végpont (1.1) nagyobb esélyével jár együtt a metilfenidáttal összehasonlítva. A vizsgálat csak a rendellenességgel diagnosztizált betegek (igen vagy nem) arányának vizsgált gyógyszerek közötti összehasonlítására alkalmas, a növekedésbeli különbségek abszolút értékeinek számszerűsítésére azonban nem. Ugyanakkor a többváltozós korrigált modellek és a becsült valószínűségi együttható szerinti párosítási modellek segítségével kiszámított hazard arányok a vizsgált nemkívánatos események egyikénél sem mutattak különbséget, amikor a dexamfetamint a vizsgálatban értékelt többi gyógyszerrel hasonlították össze.

Összességében a vizsgálat azt jelzi, hogy a dexamfetamin a cardiovascularis, a pszichiátriai, illetve a nemi érés rendellenességei tekintetében ugyanolyan biztonságos lehet, mint a figyelemhiányos hiperaktivitási zavarra rendelt egyéb stimulánsok. A metilfenidáthoz képest azonban kismértékben, de klinikailag számottevően magasabb a növekedésbeli elmaradás incidenciája a dexamfetamint alkalmazóknál. A vizsgálat végleges következtetések levonását nem teszi lehetővé, mivel a dexamfetamint alkalmazók mintaméretének célértéke nem állt rendelkezésre az adatbázisokban, és a gyógyszerre vonatkozó becsléseknek széles a konfidenciaintervalluma.

Nagyfokú heterogenitás volt megfigyelhető az adatbázisok között (a nemkívánatos események incidenciájában nagyon nagy különbségeket találtak az európai adatbázisok és az Egyesült Államok adatbázisa között), ahol az Egyesült Államokból származó betegeknél volt a legnagyobb a nemkívánatos események incidenciája és a legszűkebb a becslések konfidenciaintervalluma. Ezért a vizsgálat elsősorban az Egyesült Államokból származó eredményekre összpontosít. Valószínűsíthető, hogy az adatbázisok közötti különbségek elsősorban azok adatnyerési képességeik eltérőségéből, és nem a gyógyszereknek az egyesült államokbeli vagy az európai populációkban kifejtett különböző hatásaiból adódnak.

Az eljárás során a forgalomba hozatali engedély jogosultja pontosításokkal szolgált, melyek szerint az adatbázisok közötti különbségeket az adatok rögzítésének módja indokolja, és mivel a dexamfetamin csak akkor javallott, ha a korábbi metilfenidát-kezelésre adott válasz klinikailag nem megfelelő, továbbá a PASS során azonosított kockázatokat már tartalmazza a jelenlegi alkalmazási előírás, az

előny/kockázat arány változatlan, ezért a 4.8 pont szövegezésének kiegészítése nem szükséges. A növekedésbeli elmaradás és a nemi érés zavaraira vonatkozó mellékhatás szignálokat érdemes lehet tovább vizsgálni, de ezek tovább követhetők az időszakos gyógyszerbiztonsági jelentésekben. Ebben a szakaszban további intézkedéseket nem látunk feltétlenül szükségesnek.

Ezért a forgalomba hozatali engedély jogosultjának a következő hatósági eljárás alkalmával frissített RMP benyújtásával kell igazolnia, hogy a forgalomba hozatali engedély ezen feltétele teljesült.

A vizsgálat teljesítésének eredményeként a készítményeket törölni kell a fokozott felügyelet alatt álló gyógyszerek listájáról.

A CMDh egyetért a PRAC tudományos következtetéseivel.

A forgalomba hozatali engedély(ek) feltételeit érintő módosítások indoklása

A dexamfetamin hatóanyagot tartalmazó gyógyszer(ek)re vonatkozó tudományos következtetések, valamint a PASS zárójelentés alapján a CMDh-nak az a véleménye, hogy a fent említett gyógyszer(ek) előny-kockázat profilja változatlan, feltéve, hogy a kísérőiratokat a javasoltaknak megfelelően módosítják.

A CMDh állásfoglalása szerint az ezen PASS zárójelentéssel érintett gyógyszerek forgalomba hozatali engedélyét/engedélyeit módosítani kell.

II. melléklet

A forgalomba hozatali engedély(ek) feltételei

Az előírt, beavatkozással nem járó engedélyezés utáni gyógyszerbiztonságossági vizsgálat (PASS) zárójelentésében érintett, dexamfetamin hatóanyagot tartalmazó gyógyszer(ek) forgalomba hozatali engedélye/engedélyei feltételeinek módosítása

A fogalomba hozatali engedély jogosultjának/jogosultjainak törölniük kell a következő feltétel(eke)t (az új szöveg **aláhúзва és vastag betűvel kiemelve**, a törölt szöveg áthúзва)

~~Engedélyezés utáni gyógyszerbiztonságossági vizsgálat a dexamfetamin hosszú távú biztonságosságának értékelésére~~

III. melléklet

Ütemterv a jelen álláspont végrehajtásához

Ütemterv a jelen álláspont végrehajtásához

A CMDh álláspont elfogadása:	2021. szeptemberi CMDh ülés
Az álláspont lefordított mellékleteinek a továbbítása a nemzeti illetékes hatóságokhoz:	2021. november 1.
Az álláspont tagállamok általi végrehajtása (a módosítás benyújtása a forgalomba hozatali engedély jogosultja által):	2021. december 30.