

Viðauki I

**Vísindalegar niðurstöður og ástæður fyrir breytingu á skilmálum
markaðsleyfanna**

Vísindalegar niðurstöður

Að teknu tilliti til matsskýrslu PRAC um lokaskýrslu öryggisrannsókna eftir leyfisveitingu án inngrips fyrir lyf sem innihalda virka efnið dexamfetamín og falla undir lokaskýrslu öryggisrannsókna eftir leyfisveitingu, eru vísindalegu niðurstöðurnar svohljóðandi:

Þetta var 5 ára opin yfirlitsrannsókn yfir nýja notendur sem safnaði upplýsingum frá þremur heilbrigðisgagnagrunnum (í Bretlandi, Bandaríkjunum og Þýskalandi) og gerði samanburð á áhættuhlutfalli á milli dexamfetamíns og annarra örvandi lyfja, í þeim tilgangi að meta hlutfall og tíðni tilfella aukaverkana tengdum hjarta- og æðakerfi, geðheilsu, vexti og kynþroska hjá börnum með ADHD greiningu sem fengu meðferð með dexamfetamíni, metýlfenídati, lisdexamfetamíni eða dexmetýlfenídati (aðeins í Bandaríkjunum) og að gera samanburð á hættu ofangreindra aukaverkana af þessum lyfjum.

Dexamfetamín var með marktækt hærri óleiðréttu tíðni geðröskunartilfella og samsetta útkomu í samanburði við metýlfenídat og lisdexamfetamín. Einnig var það með hærri óleiðréttu tíðni geðröskunartilfella en metýlfenídat og lisdexamfetamín og hærri óleiðréttu tíðni samsettrar útkomu en metýlfenídat. Með tilliti til fjölbreytustilltra líkana og samsvörun tilhneigingarskors fundust tengsl á milli dexamfetamíns og aukinna líkna á vaxtarskerðingu (1.2) og aukinna líkna á samsettri útkomu (1.1) í samanburði við metýlfenídat. Rannsóknin getur ekki mælt algildan vaxtarmun heldur aðeins borið saman hlutfall sjúklinga sem voru greindir með þennan kvilla (já eða nei) og notuðu lyfin í rannsókninni. Áhættuhlutföll sem voru reiknuð út með fjölbreytustilltum líkönum og samsvörun tilhneigingarskors leiddu í ljós engan mun á aukaverkunum sem voru til rannsóknar við samanburð á dexamfetamíni við önnur lyf í rannsókninni.

Á heildina litið gefur rannsóknin til kynna að dexamfetamín gæti verið jafn öruggt og önnur örvandi lyf sem er ávísað við ofvirkni með athyglisbresti, hvað varðar aukaverkanir sem tengjast hjarta- og æðakerfi, geðröskunum eða kynþroska. Aftur á móti gæti verið smávægilega, en þó klínískt marktækt, hærri tíðni tilfella um vaxtarskerðingu hjá þeim sem nota dexamfetamín í samanburði við metýlfenídat. Ekki er hægt að draga endanlegar ályktanir út frá rannsókninni því stærð þýðisins fyrir notendur dexamfetamíns var ekki tiltæk í gagnagrunnunum og áætlanir fyrir lyfið eru með breitt öryggisbil.

Mikil misleitni kom fram í gagnagrunnunum (afar mikill munur á tíðni aukaverkana fannst á milli evrópsku gagnagrunnana og bandaríska gagnagrunnsins) þar sem sjúklingar frá Bandaríkjunum eru með hæstu tíðni aukaverkana og minnstu öryggisbilin fyrir áætlanir. Rannsóknin fjallar því aðallega á niðurstöður frá Bandaríkjunum. Það er líklegt að munurinn á milli gagnagrunna stafi af getu þeirra til að afla upplýsinga, en ekki vegna mismunandi áhrifa lyfsins á sjúklinga í Bandaríkjunum og Evrópu.

Markaðsleyfishafi lagði fram útskýringar á meðan málsmeðferðin stóð yfir, þar á meðal um að munurinn á milli gagnagrunna væri réttlætanlegur því hann væri vegna þess hvernig upplýsinga er aflað og að því gefnu að dexamfetamín er einungis ráðlagt þegar klínísk svörun við fyrri meðferð með metýlfenídati er ófullnægjandi og að áhættan sem er tilgreind í öryggisrannsókn eftir leyfisveitingu er þegar tilgreind í fyrirliggjandi samantekt á eiginleikum lyfs. Að teknu tilliti til þessara útskýringa helst sambandið á milli áhættu og ávinnings óbreytt og ekki var talin þörf á að breyta orðalaginu í kafla 4.8. Öryggisatriði varðandi vaxtarskerðingu og kynþroska gætu kallað á frekari rannsóknir en hægt væri að fylgja því frekar eftir í samantekt um öryggi lyfsins (PSUR). Ekki virðist þörf á frekari aðgerðum á þessu stigi.

Markaðsleyfishafi ætti því að senda inn uppfærða áætlun um áhættustjórnun við næsta reglubundna tækifæri til að hægt sé að leggja mat á hvort þessu skilyrði fyrir leyfisveitingu hafi verið fullnægt.

Eftir að rannsókninni hefur verið fullnægt ætti að fjarlægja lyfin af listanum yfir lyf undir sérstöku eftirliti.

CMDh er sammála vísindalegum niðurstöðum PRAC.

Ástæður fyrir breytingum á skilmálum markaðsleyfisins/markaðsleyfanna

Að teknu tilliti til vísindalegra niðurstaðna rannsóknarinnar á lyfi eða lyfjum sem innihalda virka efnið dexamfetamín og falla undir lokaskýrslu öryggisrannsókna eftir leyfisveitingu er það álit CMDh að sambandið á milli áhættu og ávinnings af notkun ofangreinds lyfs eða lyfja helst óbreytt með fyrirvara um tillögur að breytingum á samantektinni á eiginleikum lyfsins.

CMDh kemst að þeirri niðurstöðu að breyta skulimarkaðsleyfum lyfja sem tilgreind eru í þessari lokaskýrslu öryggisrannsókna eftir leyfisveitingu.

Viðauki II
Forsendur fyrir markaðsleyfunum

Breytingar á lyfjaupplýsingum lyfja með landsmarkaðsleyfi sem innihalda virka efnið dexamfetamín og falla undir lokaskýrslu öryggisrannsókna eftir leyfisveitingu án inngrips

Markaðsleyfishafi/-hafar skal fjarlægja eftirfarandi skilyrði (nýr texti undirstrikaður og feitletraður, útstrokaður texti ~~yfirstrikaður~~)

~~Öryggisrannsókn eftir leyfisveitingu til að leggja mat á langtímaöryggi dexamfetamíns~~

Viðauki III

Tímaáætlun fyrir innleiðingu þessarar niðurstöðu

Tímaáætlun fyrir innleiðingu þessarar niðurstöðu

Samþykki CMDh á niðurstöðunni:	September 2021 CMDh fundur
Þýðingar á viðaukum niðurstöðunnar sendar til yfirvalda í viðkomandi löndum:	1. nóvember 2021
Innleiðing aðildarríkjanna á niðurstöðunni (umsókn um breytingu frá markaðsleyfishafa):	30. desember 2021