

Allegato I

**Conclusioni scientifiche e motivazioni per la variazione dei termini
<dell'autorizzazione> <delle autorizzazioni> all'immissione in commercio**

Conclusioni scientifiche

Tenendo conto della valutazione del Comitato per la valutazione dei rischi in farmacovigilanza (*Pharmacovigilance and Risk Assessment Committee, PRAC*) del rapporto finale dello studio post-autorizzativo sulla sicurezza (*Post-Authorisation Safety Study, PASS*) non interventistico imposto per i medicinali contenenti il principio attivo dexamfetamina, e trattati nella relazione finale del PASS, le conclusioni scientifiche sono le seguenti:

Si è trattato di uno studio di coorte retrospettivo (in aperto) della durata di 5 anni, condotto su nuovi utilizzatori, che ha raccolto dati da tre banche dati sanitarie (in Regno Unito, negli USA e in Germania) e confrontato il rischio relativo tra dexamfetamina e altri stimolanti al fine di valutare l'incidenza cumulativa e il tasso di incidenza degli eventi avversi (EA) cardiovascolari, psichiatrici e relativi alla crescita e maturità sessuale nei bambini con diagnosi di disturbo da deficit di attenzione/iperattività (*Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder, ADHD*) trattati con dexamfetamina, metilfenidato, lisdexamfetamina o dexmetilfenidato (solo negli USA) e di confrontare il rischio dei suddetti EA tra questi medicinali.

Dexamfetamina ha presentato un'incidenza cumulativa non aggiustata di disturbi psichiatrici e dell'endpoint composito significativamente maggiore quando paragonata a metilfenidato e lisdexamfetamina. Ha inoltre dimostrato un maggior tasso di incidenza non aggiustato di disturbi psichiatrici rispetto a metilfenidato e lisdexamfetamina, come pure un maggior tasso di incidenza non aggiustato per l'endpoint composito rispetto a metilfenidato. Guardando a modelli multivariati aggiustati e alla corrispondenza del punteggio di propensione, dexamfetamina è risultata associata ad un aumento del valore di odds ratio per la compromissione della crescita (1,2) e ad un incremento dello stesso per l'endpoint composito (1,1) quando confrontata con metilfenidato. Lo studio non è in grado di quantificare le differenze assolute in termini di crescita, ma solo di confrontare la proporzione di pazienti cui è stato diagnosticato il problema (sì/no) tra i medicinali esaminati. Gli hazard ratio calcolati utilizzando i modelli multivariati aggiustati e i modelli di corrispondenza del punteggio di propensione non hanno comunque evidenziato alcuna differenza per gli eventi avversi di interesse quando dexamfetamina è stata paragonata agli altri medicinali in studio.

Complessivamente, lo studio suggerisce che la sicurezza di dexamfetamina in termini di disturbi cardiovascolari, psichiatrici o concernenti la maturità sessuale può essere pari a quella di altri stimolanti prescritti per l'ADHD. Tuttavia, gli utilizzatori di dexamfetamina possono mostrare un aumento lieve ma clinicamente significativo dell'incidenza di compromissione della crescita rispetto a metilfenidato. Lo studio non permette di trarre conclusioni definitive, poiché le banche dati non disponevano della dimensione del campione target degli utilizzatori di dexamfetamina e le stime per questo medicinale sono associate ad ampi intervalli di confidenza.

Le banche dati erano fortemente eterogenee (sono state riscontrate notevoli differenze nell'incidenza degli eventi avversi tra le banche dati europee e quella statunitense), con i pazienti USA che presentavano la maggiore incidenza di eventi avversi e gli intervalli di confidenza per le stime più stretti. Motivo per cui lo studio si concentra principalmente sui risultati ottenuti dagli USA.

Verosimilmente, le differenze riscontrate tra le banche dati scaturiscono soprattutto dalla capacità delle stesse di acquisire i dati e non da differenti effetti dei medicinali sulla popolazione negli Stati Uniti e in Europa.

Nel corso della procedura il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio ha fornito chiarimenti, in particolare giustificando le differenze tra le diverse banche dati come dovute alla modalità di acquisizione dei dati; inoltre, dal momento che dexamfetamina è indicata solo quando la risposta al precedente trattamento con metilfenidato è considerata clinicamente inadeguata, e che i rischi individuati dal PASS sono già descritti nell'attuale RCP, il rapporto beneficio/rischio rimane

invariato e non si è ritenuto necessario aggiungere testo al paragrafo 4.8. Eventualmente, i segnali di sicurezza riguardanti la compromissione della crescita e i disturbi della maturazione sessuale sono meritevoli di ulteriori studi, che tuttavia possono essere portati avanti nei Rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza (*Periodic Safety Update Report, PSUR*). In questa fase, non sembra strettamente necessario intraprendere ulteriori misure.

Pertanto, il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve presentare un RMP aggiornato alla prossima opportunità utile dal punto di vista regolatorio per esprimere l'adempimento di questa condizione per l'autorizzazione all'immissione in commercio.

Visto l'adempimento dello studio, i medicinali saranno rimossi dall'elenco dei medicinali sottoposti a monitoraggio addizionale.

Il Comitato per le procedure di mutuo riconoscimento e decentrate (*Co-ordination group for Mutual recognition and Decentralised procedures - human, CMDh*) concorda con le conclusioni scientifiche del PRAC.

Motivazioni per la variazione dei termini <dell'autorizzazione> <delle autorizzazioni> all'immissione in commercio

Sulla base delle conclusioni scientifiche sui risultati dello studio dei medicinali contenenti il principio attivo dexamfetamina, ed interessati dal rapporto finale dello studio di sicurezza post-autorizzazione (*Post-Authorisation Safety Study, PASS*), il CMDh ritiene che il rapporto beneficio/rischio dei medicinali sopracitati sia invariato fatte salve le modifiche proposte alle informazioni sul medicinale.

Il CMDh raccomanda la variazione dei termini <dell'autorizzazione> <delle autorizzazioni> dei medicinali interessati da questo rapporto finale del PASS.

Allegato II

**Condizioni per il rilascio <dell'autorizzazione> <delle autorizzazioni>
all'immissione in commercio>**

**Modifiche da apportare alle condizioni <dell'autorizzazione> <delle autorizzazioni>
all'immissione in commercio dei medicinali contenenti il principio attivo dexamfetamina
interessati dal rapporto finale del PASS non interventistico imposto per gli stessi**

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve rimuovere la seguente condizione (testo nuovo **sottolineato e in grassetto**, testo eliminato ~~barrato~~)

~~Studio di sicurezza post autorizzazione per valutare la sicurezza a lungo termine di dexamfetamina~~

Allegato III

Tempistica per l'attuazione del presente parere

Tempistica per l'attuazione del presente parere

Adozione del parere del CMDh:	riunione del CMDh di settembre 2021
Trasmissione delle traduzioni degli allegati del parere alle autorità nazionali competenti:	1° novembre 2021
Attuazione del parere da parte degli Stati membri (presentazione della variazione da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio):	30 dicembre 2021