

II priedas

Europos vaistų agentūros pateiktos mokslinės išvados ir pagrindas priimti teigiamą nuomonę

Mokslinės išvados

Dexamed (žr. I priedą) mokslinio vertinimo bendroji santrauka

Deksamfetaminas (2S)-1-fenilpropan-2-aminas) yra dešinysis amfetamino erdvinis izomeras. Tai centrinę nervų sistemą veikiantis stimuliantas, stipresnis už raceminį mišinį. Blokuodami noradrenalino ir dopamino reabsorbciją į priešsinapsinius neuronus, atpalaiduodami dopaminą ir noradrenaliną iš dopaminerginių neuronų ir galimai slopindami monoaminų oksidazę, amfetaminai didina katecholamino koncentraciją sinapsės plyšyje. Įrodymų, kad amfetaminai didina serotonino atpalaidavimą ir apykaitą, nėra.

Keliose ES šalyse, įskaitant šios procedūros referencinę valstybę narę, deksamfetaminu šiuo metu gydoma narkolepsija ir dėmesio stokos ir hiperaktyvumo sutrikimas (DSHS). Šio vaisto veikimo mechanizmas gydant DSHS iki galo neištirtas, tačiau šios procedūros metu jo veiksmingumas gydant DSHS nebuvo ginčijamas. Žmonėms skirtų vaistinių preparatų savitarpio pripažinimo ir decentralizuotos procedūros koordinavimo grupės (CMD(h)) procedūros metu nutarta, kad deksamfetaminu veiksmingai gydomas DSHS ir jo veiksmingumas jokiais aspektais nėra mažesnis už kitų stimuliantų.

Tačiau su šiuo vaistu siejama numanoma vaistų vartojimo ne pagal paskirtį (angl. *diversion*) ir piktnaudžiavimo jais rizika. Siekdamas sumažinti šią riziką pareiškėjas pasiūlė gydant DSHS bei vaikų ir paauglių nuo 6 iki 17 metų populiacijoje deksamfetaminą reitinguoti kaip antraeilį vaistą, kuris būtų vartojamas tik kai kitų medikamentinių ir nemedikamentinių gydymo priemonių nepakanka norimiems rezultatams pasiekti.

Be to, pareiškėjas pasiūlė atlikti vaisto vartojimo tyrimą (DUS) pranešimams apie piktnaudžiavimą šiuo vaistu ir (arba) jo perdozavimą stebėti ir neintervencinį poregistracinį vaisto saugumo tyrimą (PASS) svarbiausiems nepageidaujamiems reiškiniams stebėti. Be to, ir gydytojams, ir pacientams numatyta parengti šviečiamąją medžiagą, įskaitant kontrolinius sąrašus, kuri atitiks informaciją, platinamą kartu su kitais vaistais nuo DSHS.

Paskutinės CMD(h) diskusijos metu iškilo du svarbūs klausimai, dėl kurių valstybėms narėms nepavyko susitarti. Todėl Žmonėms skirtų vaistinių preparatų komiteto (CHMP) buvo paprašyta apsvastyti:

- ar siekiant išspręsti nerimą keliančius klausimus dėl numanomų piktnaudžiavimo deksamfetaminu ir jo vartojimo ne pagal paskirtį galimybių, pakaktų šį preparatą priskirti prie antraeilių vaistų ir įgyvendinti pasiūlytas rizikos valdymo plano (RVP) priemones;
- ar yra pakankamai mokslinių ir klinikinių tyrimų duomenų, kuriais būtų galima pagrįsti šio preparato vartojimą pagal antraeilio vaisto nuo DSHS indikaciją.

Deksamfetamino kaip antraeilio vaisto nuo DSHS veiksmingumas

Ši paraiška dėl Dexamed rinkodaros leidimo suteikimo pagal antraeilio vaisto nuo DSHS indikaciją pagrįsta bibliografiniais duomenimis (plataus vaisto vartojimo). Todėl veiksmingumo vertinimas grindžiamas intensyvia literatūros analize ir šiuo metu galiojančiomis Europos lygmens gydymo gairėmis. Tai tinkama praktika, nes teikiant plačiu vaisto vartojimu pagrįstas paraiškas, pareiškėjams nebūtina pateikti ikiklinikinių bandymų ir klinikinių tyrimų rezultatų; juos galima pakeisti atitinkama moksline literatūra.

Iš klinikinių tyrimų duomenų matyti, kad yra DSHS sergančių pacientų, kurių gydymas metilfenidatu veiksmingas, o deksamfetaminu – ne, ir atvirkščiai. *Elia et al* (1991) tyrimo išvadose teigiama, kad

reikia išbandyti abu stimulantus, nes kiekvieno paciento atsakas į gydymą šiais vaistais skiriasi. Gali būti, kad skirtingą pacientų atsaką į gydymą lemia skirtingi farmakologiniai veikimo mechanizmai. Metilfenidatas grįžtamai jungiasi prie priešsinapsinio transportinio baltymo, dėl to slopinama katecholaminų reabsorbcija į priešsinapsinį neuroną (Volkow et al., 2002), atpalaiduojama daugiau dopamino iš priešsinapsinių citoplazmos vezikulių ir stabdoma dopamino reabsorbcija į neuronų citoplazmos vezikules; dėl to priešsinapsinėje citoplazmoje atsiranda daugiau dopamino, kuris gali būti atpalaiduotas į sinapsės plyšį (Sulzer et al., 2005).

Elia et al atlikto tyrimo metu atsakas į vieną iš vaistų nepasireiškė maždaug 30 % dalyvių, tačiau atsako į abu vaistus nebuvo tik 4 % pacientų. Nors informacijos apie vaistų vartojimo seką nėra, šio tyrimo rezultatai yra įtikinami, visų pirma dėl to, kad tai buvo kryžminio modelio tyrimas. Vis dėlto iškilo tam tikrų metodologinių klausimų apie šį tyrimą. Pacientų skaičius buvo nedidelis ir neaišku, ar gauti rezultatai yra statistiškai reikšmingi. Be to, tai buvo nepriklausomas 1991 m. publikuotas tyrimas, todėl originalių duomenų įvertinti neįmanoma. Todėl CHMP laikėsi nuomonės, kad šią publikaciją galima vertinti kaip veiksmingumą patvirtinančius papildomus duomenis, bet įtikinamų įrodymų ji nesuteikia.

Šiuos duomenis papildomai patvirtina Arnold et al (1978) atliktas tyrimas. Dar svarbiau yra tai, kad Arnold LE (2000) parengtoje palyginamojoje apžvalgoje pateikta šešių nedublikuotų tyrimų analizė, kurioje apskaičiuotas atsako į gydymą deksamfetamino sulfatu rodiklis siekė 66 %, atsako į gydymą metilfenidatu rodiklis siekė 56 %, o atsako į gydymą stimulantais (išbandžius abu vaistus) rodiklis siekė 85 %. Autorius daro išvadą, kad kiekvieno paciento atsako į gydymą charakteristikos yra nevienodos ir kad net jei gydymas vienu vaistu neveiksmingas arba sukelia netoleruojamą šalutinį poveikį, tai dar nereiškia, kad gydymas kitu vaistu neduos gerų rezultatų. Nors ši apžvalga turi metodologinių trūkumų, padarytos išvados pagrįstos svarbiais įrodymais. Šioje publikacijoje taip pat pateikta išsami ikiklinikinių šių dviejų junginių farmakodinamikos tyrimų duomenų apžvalga, kuri gali padėti paaiškinti nustatytus atsako į gydymą skirtumus. Joje pateikiama išvada, kad metilfenidatas yra labiau selektyvus dopamino transporterio atžvilgiu, o deksamfetaminas taip pat turi keletą kitų veikimo būdų, pvz., tiesiogiai veikia receptorių, moduliuoja kitus dopamino reabsorbcijos būdus ir turi tiesioginį poveikį kitiems katecholaminams.

Ramtvedt et al (2013) atlikto kryžminio modelio tyrimo metu, kuriame dalyvavo 36 vaikai, kuriems buvo diagnozuotas DSHS (pagal Norvegijos diagnostikos gaires) ir kurie po 2 savaites iš eilės vartojo metilfenidatą, deksamfetaminą ir placebo, palankus atsakas į gydymą deksamfetaminu ir metilfenidatu pasireiškė 26 vaikams (72 %), bet ne visada tam pačiam vaikui. Tačiau pacientų, kurių gydymas išbandžius abu stimulantus buvo veiksmingas, skaičius padidėjo iki 33 (92 %). Vertinant vien publikacijos duomenis, įvertinti nurodyto poveikio dydžio, kuriuo remiantis buvo vertinamas atsakas į gydymą, reikšmingumą sunku, bet, nepaisant tam tikrų neaiškumų dėl tyrimo metodikos, reikia atkreipti dėmesį, kad jo išvados neprieštaruja Elia et al tyrimo išvadoms.

Be to, ne mažiau kaip septyniose įrodymais pagrįstose farmakologinio DSHS gydymo gairėse deksamfetaminas rekomenduojamas kaip pirmaeilis vaistas; kitose pateikiamos aiškiai palankios rekomendacijos dėl deksamfetamino – kaip vieno iš vaistų nuo DSHS – vartojimo (Seixas et al., 2012). Svarbu tai, kad visos šiame straipsnyje paminėtos gairės yra patvirtintos tose šalyse, kuriose deksamfetamino rinkodaros leidimas pagal DSHS indikaciją jau yra išduotas.

Galiausiai svarbu tai, kad lisdeksamfetaminas yra neaktyvus provaistas, kuris absorbuojamas į kraujotaką, kurioje jis palaipsniui virsta deksamfetaminu. Neseniai kai kuriose valstybėse narėse lisdeksamfetaminas buvo patvirtintas kaip vaistas, kurį leista vartoti vykdant visapusišką DSHS sergančių vaikų nuo 6 metų gydymo programą tuo atveju, kai nusprendžiama, kad prieš tai taikytas gydymas metilfenidatu buvo kliniškai netinkamas. Lisdeksamfetaminą ir deksamfetaminą galima vertinti kaip farmakodinamiškai identiškas medžiagas, todėl deksamfetamino rinkodaros leidimo

suteikimas pagal antraeilio vaisto nuo DSHS indikaciją neprieštarautų neseniai suteiktam leidimui vartoti lisdeksamfetaminą toje pačioje populiacijoje.

Atsižvelgdamas į visus turimus duomenis, komitetas laikėsi nuomonės, kad yra pakankamai įrodymų, kuriais remiantis galima daryti išvadą, kad deksamfetaminas gali būti naudingas pacientams, kurių gydymas metilfenidatu buvo neveiksmingas. Šių dviejų medžiagų veiksmingumas gydant DSHS yra panašus, bet veikimo mechanizmai skiriasi. Metilfenidatas yra labiau selektyvus dopamino transporterio atžvilgiu, o deksamfetaminas taip pat turi keletą kitų veikimo būdų, pvz., tiesiogiai veikia receptorių, moduliuoja kitus dopamino reabsorbcijos būdus ir turi poveikį kitiems katecholaminams. Nors nė vieno atskiro tyrimo negalima vertinti kaip svaraus įrodymo, kartu su paraiškomis pateiktos publikacijos, apimančios ne tik publikuotus tyrimus, bet ir gydymo gaires ir vadovėlius, patvirtina deksamfetamino kaip antraeilio vaisto nuo DSHS veiksmingumą.

Piktnaudžiavimo ir priklausomybės rizika

Vertinant paraišką gauti Dexamed rinkodaros leidimą, iškilo nerimą keliančių klausimų dėl piktnaudžiavimo deksamfetaminu ir priklausomybės nuo jo galimybės. Prieštaraujanti valstybė narė laikėsi nuomonės, kad, atsižvelgiant į deksamfetamino farmakodinamiką ir farmakokinetiką, su šiuo preparatu siejama galima priklausomybės nuo jo ir piktnaudžiavimo juo rizika yra didesnė, nei keliama kitų vaistų nuo DSHS.

Iš tiesų sutariama, kad stimulantai, įskaitant deksamfetaminą, gali būti vartojami netinkamai, kad jie gali būti vartojami ne pagal paskirtį ir kad gali išsivystyti priklausomybė nuo šių medžiagų. Tačiau deksamfetamino veiksmingumu gydant DSHS neabejojama. Šioje paraiškoje deksamfetamino vartojimas pagal antraeilio vaisto nuo DSHS indikaciją – tai priemonė šiam nerimą keliančiam klausimui išspręsti. Indikacijoje taip pat nurodyta, kad gydymą turi pradėti ir nuolat vertinti gydytojas specialistas, turintis vaikų ir paauglių psichikos sveikatos sutrikimų gydymo patirties, kuris prieš tai turi atlikti išsamų vertinimą ir patvirtinti DSHS diagnozę. Šios ir kitos rizikos valdymo plane nurodytos priemonės siūlomos siekiant užtikrinti, kad deksamfetaminą gautų tik tie pacientai, kuriems jo tikrai reikia ir kuriems gydymas šiuo vaistu gali būti naudingas, todėl jos mažina netinkamo vaistų vartojimo ir jų vartojimo ne pagal paskirtį riziką.

Dėl netinkamo vaistų vartojimo ir vartojimo ne pagal paskirtį DSHS populiacijoje rizikos, *Lee et al* (2011) atliktoje metaanalitinėje apžvalgoje prieita prie išvados, kad, palyginti su bendrąja populiacija (pakoregavus pagal amžių), DSHS sergantiems pacientams kyla gerokai didesnė piktnaudžiavimo psichotropinėmis medžiagomis rizika. Kitose publikacijose autoriai daro dar vieną išvadą: DSHS gydymas stimulantais vaikystėje siejamas su mažesne su psichotropinių medžiagų vartojimu susijusių sutrikimų rizika vėlesniame gyvenimo etape (*Biederman et al.* 1999; *Wilens et al.* 2003). Tačiau *Humphreys et al* (2013) vėliau atliktoje metaanalizėje, kurioje buvo analizuojamos ir publikuotos, ir nepublikuotos iš viso 15 skirtingų tyrimų ataskaitos, prieita prie išvados, kad veiksmingas DSHS gydymas, paprastai vartojant metilfenidatą, lyg ir neturi poveikio piktnaudžiavimui psichotropinėmis medžiagomis vėlesniame gyvenimo etape. Šioje metanalizėje įvardyta keletas pagrindinių problemų, kuriomis būtų galima paaiškinti tyrimų rezultatų skirtumus, be to, autoriai atkreipė dėmesį, kad nors metaanalizėje remtasi *Wilens et al* (2003) publikacija, į ją buvo įtraukta palyginti nedaug tyrimų. Todėl šiuo metu neaišku, ar DSHS sergančių pacientų gydymas stimulantais turi įtaką piktnaudžiavimo psichotropinėmis medžiagomis vėlesniame gyvenimo etape rizikai, ar ne, bet duomenys lyg ir patvirtina, jog ši rizika stimulantais gydytų DSHS sergančių pacientų populiacijoje yra ne didesnė, nei jais negydytų DSHS sergančių pacientų.

Procedūros metu rinkodaros leidimo turėtojas toliau analizavo mokslinę literatūrą, internete skelbiamus, taip pat Europos sveikatos priežiūros ir PSO duomenų bazėse ir savo saugumo duomenų bazėje esančius duomenis. Nors pripažįstama, kad netinkamas vaistų vartojimas, piktnaudžiavimas jais ir jų vartojimas ne pagal paskirtį yra tie reiškiniai, ar apie kuriuos vaistus skiriantiems gydytojams

pranešama ne visada, atlikus duomenų paiešką, šalyse, kuriose deksamfetaminas platinamas kaip vaistas nuo DSHS, nustatytas labai nedidelis tokių atvejų skaičius.

Atkreipiamas dėmesys į tai, kad amžius yra svarbiausias su psichotropinių medžiagų vartojimu susijusių sutrikimų veiksnys. Eksperimentuoti su narkotikais paprastai pradedama paauglystėje, o DSHS gydymas gali būti pradėtas ankstesniame amžiuje. Be to, DSHS sergantiems pacientams stimulantai skiriami tik patvirtinus DSHS diagnozę, o ne tuomet, kai pacientas prašo skirti stimulantų. Pripažįstama, kad pacientai gali pradėti piktnaudžiauti deksamfetaminu ir kad gali išsivystyti priklausomybė nuo šio vaisto, tačiau stimulantais piktnaudžiaujančių pacientų populiacija skiriasi nuo bendrosios DSHS populiacijos. Ekspertai, su kuriais konsultuotasi, teigė, kad dėl DSHS tikimybė, kad vaikai, kurie šiuos preparatus vartoja taip, kaip numatyta, patirs euforiją, yra mažesnė. Ekspertai laikėsi nuomonės, kad šiuo metu yra nedaug įrodymų, kuriais remiantis būtų galima teigti, kad šiuo vaistu gydomų DSHS sergančių pacientų populiacijoje deksamfetaminas kelia didesnę priklausomybės riziką, palyginti su DSHS nesergančiais žmonėmis.

Be to, trumpalaikio poveikio vaistai turėtų turėti tam tikrą pranašumą prieš ilgalaikio poveikio vaistus. Iš tiesų tikimybė, kad trumpalaikio poveikio vaistai paveiks miegą ar apetitą, yra mažesnė, nei vartojant ilgalaikio poveikio preparatus. Vartojant greito atpalaidavimo preparatus, optimizuoti gydymą, kai pacientui būtinas pradinis vaisto titravimo etapas tinkamai jo dozei nustatyti, taip pat lengviau.

Komitetas taip pat atkreipė dėmesį, kad Europos Sąjungoje preparatai su deksamfetaminu platinami jau keletą metų, nors jų rizikos mažinimo planas nepatvirtintas, todėl rinkai pateikus deksamfetamino preparatą su patvirtintu rizikos valdymo planu, pacientams vartoti tokius vaistus būtų gerokai saugiau.

Su ilgalaikiu vartojimu siejama rizika

Kalbant apie kitus galimus pavojus, susijusius su ilgalaikiu deksamfetamino vartojimu, pvz., galimą neurokognityvinės funkcijos vystymosi sutrikimą ir kardiomiopatijos riziką, klinikinių tyrimų duomenų, kuriais remiantis būtų galima patvirtinti, kad ilgalaikis gydymas neigiamai veikia neurokognityvinės funkcijos vystymąsi, nėra. Tačiau atkreipiamas dėmesys į tai, kad apskritai klinikinės praktikos duomenų, kuriais būtų galima pagrįsti šį teiginį, yra labai nedaug. Nustatytas kardiomiopatijos pavojus daugiausia siejamas su ilgalaikiu vartojimu, ypač kai vartojamos didelės vaisto dozės. Ekspertų grupė pripažįsta šią riziką, bet laikosi nuomonės, kad tai yra retas reiškinys. Atkreiptas dėmesys į tai, kad pacientams gali padidėti kraujospūdis, taip pat išsivystyti tachikardija. Be rizikos mažinimo plane nurodytų konkrečių priemonių, komitetas rekomendavo stebėti pacientų kraujospūdį ir širdies ritmą, kad šių reiškinų rizika būtų kuo mažesnė.

Atsižvelgdamas į visus turimus duomenis, komitetas pripažino, kad deksamfetaminas gali būti vartojamas netinkamai, kad jis gali būti vartojamas ne pagal paskirtį ir kad gali išsivystyti priklausomybė nuo šio vaisto. Tačiau komitetas taip pat laikėsi nuomonės, kad pasiūlytos rizikos mažinimo priemonės yra tinkamos šiai rizikai sumažinti. Deksamfetamino indikacija apribota, numatant galimybę šį vaistą vartoti tik kaip antraeilę gydymo priemonę; į preparato rizikos valdymo planą įtraukta ir vaistus skiriantiems gydytojams, ir pacientams (pacientus slaugantiems asmenims) skirta šviečiamoji medžiaga, o vaisto vartojimo tyrimas išplėstas, kad būtų galima surinkti konkrečią informaciją apie piktnaudžiavimą vaistu ir netinkamą jo vartojimą. Manoma, kad visos šios priemonės kartu su galiojančiais nacionalinės teisės aktais, kuriais reglamentuojama kontroliuojamų narkotinių medžiagų gamyba, platinimas ir skyrimo tvarka, yra proporcingos šių vaistų keliamai rizikai.

Rizikos valdymo planas

Pasiūlytos rizikos mažinimo priemonės – tai įprasta rizikos mažinimo veikla (į preparato informacinius dokumentus bus įtraukti tam tikri įspėjimai) bei ši šviečiamoji medžiaga ir priemonės:

- Vaistų skyrimo vadovas gydytojui, kuriame pateikiamos ligos diagnozavimo gairės pagal diagnostikos ir statistikos vadovo (DSV)/tarptautinio ligų klasifikatoriaus (TLK) gaires ir gairės dėl pacientų, kurie praeityje piktnaudžiavo psichotropinėmis medžiagomis, jas netinkamai vartojo, vartojo ne pagal paskirtį arba kurie buvo priklausomi nuo jų, atpažinimo ir gydymo neskirimo tokiems pacientams.
- Kontroliniai sąrašai, pagal kuriuos gydytojai turi įvertinti pacientų kraujospūdį, širdies ritmą, augimą (svorį, ūgį, apetitą) ir psichozų pasireiškimą prieš skirdami gydymą ir nuolat gydymo laikotarpiu.

Kai paraiška buvo vertinama valstybės narėse, CHMP kreipėsi patarimo dėl rizikos valdymo plano į Farmakologinio budrumo rizikos valdymo komitetą (PRAC), ir pareiškėjas sutiko su rekomendacija:

- atlikti vaisto vartojimo tyrimą (DUS), kad būtų galima stebėti receptinio deksamfetamino vartojimą Europos Sąjungoje naudojant kelis duomenų šaltinius. Be to, DUS reikėtų išplėsti, kad būtų galima aktyviai rinkti duomenis apie užfiksuotus DSHS sergančių vaikų piktnaudžiavimo vaistais, netinkamo jų vartojimo, jų vartojimo ne pagal paskirtį ir priklausomybės nuo jų atvejus iš apsinuodijimo gydymo centrų, narkotinių medžiagų kontrolės centrų, kitų duomenų bazių, literatūroje viešai prieinamos informacijos ir internete;
- atlikti poregistracinį vaisto saugumo tyrimą (PASS), kad būtų galima įvertinti ilgalaikės deksamfetamino saugumo charakteristikas gydant DSHS sergančius vaikus, dėmesį sutelkiant į svarbiausius klausimus, tokius kaip širdies ir kraujagyslių sistemos reiškiniai, augimas ir su psichika susiję nepageidaujami reiškiniai. Atliekant šį retrospektyvinį (naujų vartotojų) tyrimą, taip pat bus lyginama santykinė deksamfetamino ir kitų stimulantų keliama rizika šioje pacientų populiacijoje.

Be to, CHMP rekomendavo vėliau atnaujinti rizikos valdymo planą (žr. IV priedą).

Kreipimosi procedūros metu CHMP rekomendavo padaryti šiuos su saugumu susijusius preparato informacinių dokumentų pakeitimus:

- iš dalies pakeisti 4.1 skyriaus teksto formuluotę, joje nurodant, kad „Gydymą turi stebėti vaikų ir (arba) paauglių elgesio sutrikimų specialistas“ ir kad „Deksamfetaminu galima gydyti ne visus DSHS sergančius vaikus, o sprendimas dėl gydymo deksamfetaminu turi būti pagrįstas nuodugniu vaikui pasireiškiančių simptomų sunkumo ir ilgalaikiškumo, atsižvelgiant į jo amžių ir piktnaudžiavimo vaistu, jo netinkamo vartojimo ar vartojimo ne pagal paskirtį galimybes, vertinimu.“;
- 4.4 skyriuje skyrelyje „Piktnaudžiavimas, netinkamas vartojimas ir vartojimas ne pagal paskirtį“ nurodyti, kad apskritai ši rizika vartojant trumpalaikio poveikio stimulantus yra didesnė, nei vartojant atitinkamus ilgalaikio poveikio preparatus;
- 4.8 skyriuje reikia pateikti informaciją dėl pranešimo apie įtariamas nepageidaujamas reakcijas.

Atnaujinti atitinkami preparato informacinių dokumentų skyriai.

Apsvarstęs paraiškoje pateiktus duomenis, CHMP laikosi nuomonės, kad minėta rizikos mažinimo veikla yra būtina saugiam ir veiksmingam vaistinio preparato vartojimui užtikrinti.

Bendras naudos ir rizikos santykis

Apsvarstęs pareiškėjo pateiktus duomenis, komitetas laikėsi nuomonės, kad yra pakankamai įrodymų, kuriais remiantis galima padaryti išvadą, kad deksamfetaminas gali būti naudingas pacientams, kurių

gydymas metilfenidatu buvo neveiksmingas. Turimi klinikinių tyrimų duomenys, kartu atsižvelgiant į klinikinės praktikos gaires ir į tai, kad deksamfetamino veikimo mechanizmas skiriasi nuo kitų vaistų, kuriuos būtų galima vartoti šiuo atveju, patvirtina deksamfetamino veiksmingumą, kai jis vartojamas kaip antraeilis vaistas nuo DSHS.

Pripažįstama, kad deksamfetaminas gali būti vartojamas netinkamai, kad jis gali būti vartojamas ne pagal paskirtį ir kad gali išsivystyti priklausomybė nuo šio vaisto. Siekiant sumažinti šią riziką, deksamfetaminą, nepaisant įrodyto jo veiksmingumo, numatyta vartoti tik kaip antraeilį vaistą. Indikacijos formuluotėje taip pat nurodyta, kad šį vaistą gali skirti tik specialistas, tik diagnozavus DSHS ir išsamiai įvertinus ligos simptomų ilgalaikiškumą ir sunkumą pagal DSV ar TLK gaires, ir tik įrodžius, kad gydymas metilfenidatu buvo neveiksmingas. Gydomo laikotarpiu reikia periodiškai vertinti, ar pacientui būtinas tolesnis gydymas (žr. toliau) ir ar jis nepiktnaudžiauja vaistu, ar jis nėra priklausomas nuo vaisto ir ar vaistas nevartojamas ne pagal paskirtį.

Apskritai komitetas laikėsi nuomonės, kad pasiūlytos rizikos mažinimo priemonės yra tinkamos piktnaudžiavimo rizikai sumažinti. Į preparato rizikos valdymo planą įtraukta ir vaistus skiriantiems gydytojams, ir pacientams (pacientus slaugantiems asmenims) skirta šviečiamoji medžiaga, o vaisto vartojimo tyrimas buvo išplėstas, kad būtų galima surinkti konkrečią informaciją apie piktnaudžiavimą vaistu ir netinkamą jo vartojimą. Laikomasi nuomonės, kad visos šios priemonės kartu su galiojančiais nacionalinės teisės aktais, kuriais reglamentuojama kontroliuojamų narkotinių medžiagų gamyba, platinimas ir skyrimo tvarka, yra proporcingos šių vaistų keliamai rizikai.

CHMP atsižvelgė į tai, kad pasiūlytas RVP atitinka esamus kitų stimulantų (metilfenidato ir lisdekamfetamino) rizikos valdymo planus, ir į tai, kad Europos Sąjungoje preparatai su deksamfetaminu platinami jau keletą metų, nors jų rizikos mažinimo planas nepatvirtintas. Todėl manoma, kad rinkai pateikus deksamfetamino preparatą su patvirtintu rizikos valdymo planu, pacientams bus gerokai saugiau vartoti tokius vaistus, nes bus surinkta informacija apie šio preparato vartojimą realiomis aplinkybėmis, taip pat nustatytos rizikos mažinimo priemonės, kurių šiuo metu nėra.

Pagrindas priimti teigiamą nuomonę, iš dalies pakeisti preparato charakteristikų santrauką ir pakuotės lapelį ir nustatyti rinkodaros leidimų galiojimo sąlygas

Kadangi

- komitetas apsvarstė pranešimą apie kreipimąsi, kurį vadovaudamasi Direktyvos 2001/83/EB 29 straipsnio 4 dalimi inicijavo Jungtinė Karalystė; Nyderlandai laikėsi nuomonės, kad suteikus rinkodaros leidimą, visuomenės sveikatai gali iškilti rimtas pavojus;
- komitetas peržiūrėjo visus duomenis, kuriuos pareiškėjas pateikė siekdamas pagrįsti deksamfetamino veiksmingumą, jį vartojant kaip antraeilį vaistą nuo DSHS, bei pasiūlymus dėl netinkamo šio vaisto vartojimo ir jo vartojimo ne pagal paskirtį rizikos mažinimo;
- komitetas laikosi nuomonės, kad deksamfetamino veikimo mechanizmas skiriasi nuo metilfenidato, o papildomi duomenys patvirtina deksamfetamino veiksmingumą gydant DSHS;
- komitetas taip pat laikosi nuomonės, kad pasiūlytos rizikos mažinimo priemonės yra tinkamos netinkamo vaisto vartojimo ir jo vartojimo ne pagal paskirtį rizikai sumažinti. Taip pat nurodyta atlikti vaisto vartojimo tyrimą, kad būtų galima stebėti receptinio deksamfetamino vartojimą Europos Sąjungoje naudojant kelis duomenų šaltinius; be to, komitetas pareikalavo atlikti poregistracinį vaisto saugumo tyrimą (PASS), kad būtų galima įvertinti ilgalaikes deksamfetamino saugumo charakteristikas gydant DSHS sergančius vaistus, ypatingą dėmesį skiriant svarbiausiems klausimams, tokiems kaip širdies ir kraujagyslių sistemos reiškiniai, augimas ir su psichika susiję nepageidaujami reiškiniai;

CHMP laikėsi nuomonės, kad Dexamed ir susijusių pavadinimų naudos ir rizikos santykis yra teigiamas. CHMP paskelbė teigiamą nuomonę, kurioje rekomendavo suteikti Dexamed ir susijusių pavadinimų (žr. I priedą), kurių preparato charakteristikų santrauka ir pakuotės lapelis išdėstyti CHMP nuomonės III priede, rinkodaros leidimus, kurių galiojimo sąlygos nurodytos CHMP nuomonės IV priede.