

I pielikums

Zinātniskie secinājumi un reģistrācijas nosacījumu izmaiņu pamatojums

Zinātniskie secinājumi

Ņemot vērā Farmakovigilances riska vērtēšanas komitejas (*Pharmacovigilance Risk Assessment Committee — PRAC*) novērtējuma ziņojumu par pienākumu uzlikto neintervences pēcreģistrācijas drošuma pētījumu (PASS) zālēm, kas satur aktīvo vielu deksamfetamīnu un uz kurām attiecas PASS gala ziņojums, zinātniskie secinājumi ir šādi:

šis bija 5 gadus ilgs retrospektīvs (atklāts) kohortu pētījums ar jauniem lietotājiem, kurā tika apkopoti dati no trim veselības aprūpes datu bāzēm (Apvienotās Karalistes, ASV un Vācijas) un salīdzināts relatīvais risks starp deksamfetamīnu un citiem stimulantiem ar mērķi novērtēt sirds un asinsvadu, psihisko, augšanas un ar dzimumbriedumu saistīto nevēlamo blakusparādību sastopamību un biežumu bērniem ar UDHS diagnozi, kuri saņem ārstēšanu ar deksamfetamīnu, metilfenidātu, lisdeksamfetamīnu vai deksmetilfenidātu (tikai ASV), kā arī lai salīdzinātu iepriekš minēto nevēlamo blakusparādību risku starp šīm zālēm.

Deksamfetamīnam bija ievērojami lielāka psihisko traucējumu nekoriģētā sastopamība un saliktais iznākums, salīdzinot ar metilfenidātu un lisdeksamfetamīnu. Tas arī uzrādīja augstāku psihisko traucējumu nekoriģēto sastopamību nekā metilfenidāts un lisdeksamfetamīns, un augstāku nekoriģēto sastopamību saliktajā iznākumā nekā metilfenidāts. Veicot daudzfaktoru pielāgoto modeļu un tendences rādītāju saskaņošanu, deksamfetamīns uzrādīja saistību ar palielinātu augšanas traucējumu izredžu koeficientu (1.2.) un palielinātu izredžu koeficientu saliktajam mērķkritērijam (1.1.), salīdzinot ar metilfenidātu. Pētījumā nebija iespējams noteikt absolūtās augšanas atšķirības, lai salīdzinātu tikai to pacientu proporciju, kuriem tika diagnosticēta šī problēma (jā vai nē) pētītajām zālēm. Tomēr, salīdzinot deksamfetamīnu ar citām pētījumā iekļautajām zālēm, riska attiecība, kas tika aprēķināta, izmantojot daudzfaktoru pielāgotos modeļus un tendences rādītāju saskaņotos modeļus, neuzrādīja nekādas atšķirības.

Kopumā pētījums liecina, ka deksamfetamīns varētu būt tikpat drošs kā citi stimulantu, kas paredzēti uzmanības deficīta un hiperaktivitātes traucējumu ārstēšanai, attiecībā uz sirds un asinsvadu, psihiskiem vai dzimumbrieduma traucējumiem. Tomēr deksamfetamīna lietotājiem varētu būt neliela, bet klīniski nozīmīgi lielāka augšanas traucējumu sastopamība, salīdzinot ar metilfenidātu. Pētījums neļauj izdarīt galīgos secinājumus, jo deksamfetamīna lietotāju izlases lielums datu bāzēs nebija pieejams, un šo zāļu blakusparādību aprēķini bija saistīti ar plašiem ticamības intervāliem.

Starp datu bāzēm bija vērojams izteikts nevienādīgums (tika konstatētas ļoti lielas nevēlamo blakusparādību sastopamības atšķirības starp Eiropas datubāzēm un Amerikas Savienoto Valstu datubāzi), jo pacientiem no Amerikas Savienotajām Valstīm bija vislielākā nevēlamo blakusparādību sastopamība un šaurākie ticamības intervāli novērtējumiem. Tādējādi pētījums galvenokārt koncentrējas uz rezultātiem, kas tika iegūti Amerikas Savienotajās Valstīs. Iespējams, ka šīs atšķirības starp datubāzēm galvenokārt izriet no to iespējām iegūt datus, nevis no šo zāļu atšķirīgās ietekmes Amerikas Savienotajās Valstīs vai Eiropas populācijās.

Procedūras laikā RAĪ sniedza skaidrojumus, proti, par atšķirībām starp datubāzēm, kas tika pamatotas ar to, kā dati tika iegūti, un, ņemot vērā to, ka deksamfetamīns ir indicēts tikai tad, ja atbildes reakcija uz iepriekšējo metilfenidāta terapiju tiek uzskatīta par klīniski nepietiekamu, un ka PASS identificētie riski jau ir aprakstīti pašreizējā zāļu aprakstā, ieguvuma un riska līdzsvars paliek nemainīgs, un papildinformācijas pievienošana 4.8. apakšpunktā nav nepieciešama. Drošuma signāli attiecībā uz augšanas traucējumiem un dzimumbrieduma traucējumiem varētu būt par pamatu papildu izpētei, ko var turpināt PADZ. Šajā posmā nav nepieciešami nekādi papildu pasākumi.

Tādēļ reģistrācijas apliecības īpašniekam pie nākamās regulatīvās iespējas jāiesniedz atjaunināts RPP, lai uzrādītu, ka šis reģistrācijas apliecības nosacījums ir izpildīts.

Pētījuma izpildes rezultātā zāles ir jāsvītro no papildu uzraudzībā esošo zāļu saraksta.

Humāno zāļu savstarpējās atzīšanas un decentralizēto procedūru koordinācijas grupa (*Coordination Group for Mutual Recognition and Decentralised Procedures-Human — CMDh*) piekrīt *PRAC* zinātniskajiem secinājumiem.

Reģistrācijas nosacījumu izmaiņu pamatojums

Pamatojoties uz zinātniskajiem secinājumiem par pētījuma rezultātiem attiecībā uz zālēm, kas satur aktīvo vielu deksamfetamīnu, un uz kurām attiecas PASS gala ziņojums, *CMDh* uzskata, ka ieguvuma un riska līdzsvars iepriekš minētajām zālēm ir nemainīgs, ja tiek veiktas ieteiktās izmaiņas zāļu informācijā.

CMDh ir vienojusies par nostāju, ka sakarā ar PASS gala ziņojumu ir jāmaina zāļu reģistrācijas nosacījumi.

II pielikums
Reģistrācijas nosacījumi

Izmaiņas, kas jāveic zāļu, kuras satur aktīvo vielu deksamfetamīnu un uz kurām attiecas par pienākumu uzliktā neintervences PASS gala ziņojums, reģistrācijas nosacījumos

Reģistrācijas apliecības īpašnieks(-i) noņem šādu(-us) nosacījumu(-us) (jaunais teksts **ir pasvītrots un treknrakstā**, dzēstais teksts ~~pārsvītrots~~)

~~Pēc reģistrācijas drošuma pētījums, lai novērtētu deksametamīna ilgtermiņa drošumu~~

III pielikums

Šis vienošanās ieviešanas grafiks

Šis vienošanās ieviešanas grafiks

CMDh vienošanās pieņemšana:	2021. gada septembra CMDh sanāksme
Vienošānās pielikumu tulkojumu nosūtīšana valstu kompetentajām iestādēm	2021. gada 1. novembris
Vienošānās ieviešana, ko veic dalībvalstis (reģistrācijas apliecības īpašnieks iesniedz izmaiņu pieteikumu)	2021. gada 30. decembris