

II pielikums

Zinātniskie secinājumi un pozitīvā atzinuma pamatojums, ko iesniegusi Eiropas Zāļu aģentūra

Zinātniskie secinājumi

Dexamed zinātniskā novērtējuma vispārējs kopsavilkums (skatīt I pielikumu)

Deksamfetamīns, (2S)-1-fenilpropān-2-amīns, ir pa labi rotēts amfetamīna stereoizomērs. Tas ir centrālo nervu sistēmu stimulējošs līdzeklis, daudz iedarbīgāks par racēmisko maisījumu. Amfetamīns paaugstina kateholamīna līmeni sinaptiskajā spraugā, bloķējot noradrenalīna un dopamīna atpakaļsaisti presinaptiskajos neironos, atbrīvojot dopamīnu un noradrenalīnu no dopamīnērgiskajiem neironiem un, iespējams, inhibējot monoamīna oksidāzi. Iegūti arī pierādījumi, ka amfetamīni palielina serotonīna izdalīšanos un apriti.

Deksamfetamīnu pašlaik lieto narkolepsijas un uzmanības deficīta un hiperaktivitātes sindroma ārstēšanai vairākās Eiropas Savienības valstīs, to vidū šīs procedūras atsaucies dalībvalstī. Darbības mehānisms uzmanības deficīta un hiperaktivitātes sindroma gadījumā nav pilnīgi skaidrs, bet tā iedarbīgumu uzmanības deficīta un hiperaktivitātes sindroma ārstēšanā šīs procedūras laikā neapsprieda. *CMDh* procedūras laikā panāca vienošanos, ka deksamfetamīns ir iedarbīgs uzmanības deficīta un hiperaktivitātes sindroma gadījumā un nekādā gadījumā nav sliktāks par citiem stimulējošiem līdzekļiem.

Tomēr saistībā ar šīm zālēm ir konstatēts zāļu novirzīšanas pārdošanai un ļaunprātīgas lietošanas risks. Tādēļ pieteikuma iesniedzējs kā riska mazināšanas pasākumu ierosināja noteikt deksamfetamīnu par otrās izvēles zālēm uzmanības deficīta un hiperaktivitātes sindroma gadījumā un bērniem un pusaudžiem no 6 līdz 17 gadu vecumam, ja citas zāles un nemedikamentozas ārstēšanas iespējas nav devušas atbilstošus rezultātus.

Pieteikuma iesniedzējs ierosināja veikt arī zāļu patēriņa pētījumu, lai uzraudzītu ziņojumus par ļaunprātīgu zāļu lietošanu un/vai pārdozēšanu, kā arī beziejaukšanās pēcreģistrācijas drošuma pētījumu, lai uzraudzītu galvenās nevēlamās blakusparādības. Gan ārstiem, gan pacientiem tiktu nodrošināti izglītojoši materiāli, tostarp kontrolesaraksti, kas ir līdzīgi kā citām uzmanības deficīta un hiperaktivitātes sindroma ārstēšanai paredzētām zālēm.

CMDh galīgās apspriedes laikā bija divi būtiski jautājumi, par kuriem dalībvalstis nespēja vienoties. Tādēļ *CHMP* tika lūgts izvērtēt:

- vai zāļu noteikšana par otrās izvēles līdzekli un ierosinātie riska pārvaldības plāna pasākumi ir pietiekami, lai mazinātu bažas par konstatēto iespējamo zāļu nepareizo lietošanu un novirzīšanu pārdošanai;
- vai ir pietiekami daudz zinātnisku un klīnisku pierādījumu, kas atbalstītu šo zāļu lietošanu kā otrās izvēles līdzekli uzmanības deficīta un hiperaktivitātes sindroma gadījumā.

Iedarbīgums kā otrās izvēles līdzeklim uzmanības deficīta un hiperaktivitātes sindroma gadījumā

Pašreizējais *Dexamed* kā otrās izvēles līdzekļa uzmanības deficīta un hiperaktivitātes sindroma ārstēšanai pieteikums ir bibliogrāfisks pieteikums (pamatojoties uz plašu lietošanas pieredzi). Tādēļ iedarbīguma novērtējums ir balstīts uz intensīviem literatūras meklējumiem, kā arī pašreizējām Eiropā spēkā esošajām ārstēšanas vadlīnijām. Tas ir pieņemami, jo kopā ar pieteikumiem, kas balstīti uz plašu lietošanas pieredzi, nav jāiesniedz preklīnisko pārbaudi un klīnisko pētījumu rezultāti, tie jāaizstāj ar atbilstošu zinātnisko literatūru.

Klīniskie pētījumi liecina, ka ir uzmanības deficīta un hiperaktivitātes sindroma pacienti, kuri reaģē uz metilfenidātu un nereaģē uz deksamfetamīnu un otrādi. *Elia et al.* (1991) veiktajā pētījumā secināja, ka ir jāizmēģina abi stimulējošie līdzekļi, jo atbildes reakcija var būt individuāli atšķirīga. Atšķirīgās atbildes reakcijas, iespējams, var izskaidrot ar atšķirīgu farmakoloģisko darbības mehānismu. Metilfenidāts atgriezeniski saistās ar presinaptisko transportproteīnu, nomācot kateholamīnu atpakaļsaisti presinaptiskā neironā (*Volkow et al.*, 2002), palielina dopamīna izdalīšanos no presinaptiskām citoplazmas krājumu vezikulām un bloķē dopamīna saistīšanos neironu citoplazmas krājumu vezikulās, padarot dopamīnu pieejamāku presinaptiskajā citoplazmā, lai tas varētu izdalīties sinaptiskajā spraugā (*Sulzer et al.*, 2005).

Elia et al. pētījumā aptuveni 30 % dalībnieku nebija atbildes reakcijas uz vienu ārstēšanas līdzekli, bet tikai 4 % nebija atbildes reakcijas uz abiem līdzekļiem. Lai gan nav informācijas par ārstēšanas secību, galvenokārt krusteniskā plānojuma dēļ rezultāti ir pārliecinoši. Taču ar šo pētījumu ir saistītas metodoloģijas problēmas. Pacientu skaits bija mazs un atražu statistiskā ticamība nav skaidra. Turklāt šis bija neatkarīgs, 1991. gadā publicēts pētījums, kas neļauj novērtēt oriģinālos datus. Tādēļ *CHMP* uzskatīja, ka šo publikāciju var uzskatīt par iedarbīgumu atbalstošu, bet tā nesniedz pārliecinošus pierādījumus.

Šos datus atbalsta arī *Arnold et al.* (1978) pētījums. Vēl svarīgāk, *Arnold LE* (2000) salīdzinošajā pārskatā bija analizēti seši nedublējoši pētījumi, pamatojoties uz kuriem aprēķinātais atbildes reakcijas biežums bija 66 %, lietojot deksamfetamīna sulfātu, 56 %, lietojot metilfenidātu, un 85 %, lietojot stimulējošu līdzekli, ja bija izmēģināti abi preparāti. Autors secina, ka konkrētā pacienta atbildes reakcijas profili nav vienveidīgi un ka atbildes reakcijas neesamība vai nepanesamas blakusparādības, lietojot vienu stimulējošu līdzekli, neizslēdz labu atbildes reakciju pret kādu citu līdzekli. Lai gan pārskatam ir metodoloģiski ierobežojumi, izdarītie secinājumi ir pamatoti ar atbilstošiem pierādījumiem. Šajā publikācijā ir ietverts arī visaptverošs pārskats par abu savienojumu preklīnisko farmakodinamiku, kas var palīdzēt izskaidrot novērotās atbildes reakcijas atšķirības. Tajā secināts, ka metilfenidāts ir selektīvāks pret dopamīna transportvielu, bet deksamfetamīnam piemīt vairākas citas iedarbības, to vidū tieša iedarbība uz receptoriem un citu dopamīna saistīšanas veidu modulācija, kā arī ietekme uz citiem kateholamīniem.

Ramtveldt et al. (2013) ziņoja, ka krusteniskā klīniskā pētījumā ar 36 bērniem, kuriem diagnosticēts uzmanības deficīta un hiperaktivitātes sindroms (atbilstoši Norvēģijas diagnostikas vadlīnijām) un kuri ik pa 2 nedēļām secīgi saņēma metilfenidātu, deksamfetamīnu un placebo, deksamfetamīns un metilfenidāts katrs radīja labvēlīgu atbildes reakciju 26 bērniem (72 %), bet ne vienmēr vienam un tam pašam bērnam. Taču pēc abu stimulējošu līdzekļu izmantošanas pacientu ar atbildes reakciju skaits palielinājās līdz 33 (92 %). Tikai pēc publikācijas vien ir grūti novērtēt, kāda nozīme ir ierosinātajiem ietekmes apjomiem, pamatojoties uz kuriem vērtēts atbildes reakcijas līmenis, bet, neraugoties uz dažām neskaidrībām par metodiku, ņēma vērā, ka secinājumi atbilst *Elia et al.* pētījuma secinājumiem.

Turklāt vismaz septiņās uz pierādījumiem balstītās vadlīnijās par uzmanības deficīta un hiperaktivitātes sindroma farmakoloģisko ārstēšanu deksamfetamīns ieteikts kā pirmās izvēles līdzeklis; citās dots pārliecinoši labvēlīgs ieteikums lietot to kā terapijas iespēju uzmanības deficīta un hiperaktivitātes sindroma gadījumā (*Seixas et al.*, 2012). Jāņem vērā, ka visas šajā rakstā minētās vadlīnijas ir spēkā valstīs, kurās deksamfetamīns jau ir pieejams tirgū uzmanības deficīta un hiperaktivitātes sindroma ārstēšanai.

Jāņem vērā, ka lisdeksamfetamīns ir neaktīvas priekšzāles, kas uzsūcas asinsritē, kur tās pakāpeniski pārveidojas par deksamfetamīnu. Lisdeksamfetamīnu dažās dalībvalstīs nesen apstiprināja visaptverošas terapijas programmas ietvaros uzmanības deficīta un hiperaktivitātes sindroma ārstēšanai bērniem no 6 gadu vecuma, ja atbildes reakciju uz iepriekš veikto ārstēšanu ar

metilfenidātu uzskata par klīniski neatbilstošu. Lisdeksamfetamīnu un deksamfetamīnu var uzskatīt par farmakodinamiski identiskiem, tādēļ deksamfetamīna reģistrēšana otrās izvēles terapijai uzmanības deficīta un hiperaktivitātes sindroma gadījumā atbilstu nesenojai lisdeksamfetamīna reģistrācijai lietošanai šai pašai populācijai.

Nemot vērā visus pieejamos datus, Komiteja uzskatīja, ka ir pietiekami daudz pierādījumu, lai secinātu, ka pacientiem bez atbildes reakcijas uz metilfenidātu ieguvumu var sniegt deksamfetamīns. Abām vielām ir līdzīgs iedarbīgums uzmanības deficīta un hiperaktivitātes sindroma gadījumā, bet atšķirīgi darbības mehānismi. Metilfenidāts ir selektīvāks pret dopamīna transportvielu, bet deksamfetamīnam piemīt vairākas citas iedarbības, to vidū tieša iedarbība uz receptoriem un citu dopamīna saistīšanas veidu modulācija, kā arī ietekme uz citiem kateholamīniem. Lai gan nevienam atsevišķu pētījumu nevar uzskatīt par galveno pierādījumu, kopā ar pieteikumu iesniegtās publikācijas, kas ietver ne tikai publicētos pētījumus, bet arī terapeitiskās vadlīnijas un mācību grāmatas, apliecina iedarbīgumu uzmanības deficīta un hiperaktivitātes sindroma otrās izvēles terapijā.

Ļaunprātīgas lietošanas un atkarības risks

Vērtējot *Dexamed* reģistrācijas pieteikumu, radās bažas par deksamfetamīna iespējamu ļaunprātīgu lietošanu un atkarību no tā. Iebilstošā dalībvalsts uzskatīja, ka, pamatojoties uz deksamfetamīna farmakodinamiku un farmakokinētiku, iespējama atkarības un ļaunprātīgas lietošanas risks saistībā ar šīm zālēm ir lielāks nekā citiem uzmanības deficīta un hiperaktivitātes sindroma ārstēšanas līdzekļiem.

Jāpiekrīt, ka stimulējošie līdzekļi, to vidū deksamfetamīns, var būt saistīti ar nepareizu zāļu lietošanu, to novirzīšanu pārdošanai un atkarību. Taču deksamfetamīna iedarbīgums uzmanības deficīta un hiperaktivitātes sindroma ārstēšanā netiek apspriests. Pašreizējā pieteikumā deksamfetamīna lietošana uzmanības deficīta un hiperaktivitātes sindroma otrās izvēles terapijai ir pasākums, kas ieviests, lai mazinātu šīs bažas. Indikācija ietver arī norādi, ka ārstēšana būtu jāsāk un regulāri jānovērtē ārstam speciālistam, kuram ir pieredze saistībā ar bērnu un pusaudžu garīgo veselību, pēc tam, kad visaptverošas novērtēšanas rezultātā ir noteikta uzmanības deficīta un hiperaktivitātes sindroma diagnoze. Šie un citi riska pārvaldības plānā iekļautie pasākumi ir ierosināti, lai nodrošinātu, ka deksamfetamīns ir pieejams vienīgi tiem pacientiem, kuriem tas reāli nepieciešams un kuri var gūt no tā labumu, tādējādi mazinot nepareizas lietošanas un novirzīšanas pārdošanai risku.

Attiecībā uz nepareizas lietošanas un novirzīšanas pārdošanai risku uzmanības deficīta un hiperaktivitātes sindroma populācijā *Lee et al.* (2011) veiktajā metaanalītiskajā pārskatā secināts, ka pacientiem ar uzmanības deficīta un hiperaktivitātes sindromu vielu ļaunprātīgas lietošanas risks ir būtiski lielāks nekā (atbilstoša vecuma) vispārējā populācijā. Citās publikācijās autori secinājuši, ka uzmanības deficīta un hiperaktivitātes sindroma ārstēšana ar stimulējošiem līdzekļiem bērnībā ir saistīta ar narkomānijas riska samazināšanos turpmāk dzīves laikā (*Biederman et al.* 1999; *Wilens et al.* 2003). Taču jaunākā *Humphreys et al.* (2013) veiktajā meta-analīzē pētīti gan publicēti, gan nepublicēti ziņojumi par kopumā 15 dažādiem pētījumiem un secināts, ka uzmanības deficīta un hiperaktivitātes sindroma efektīva ārstēšana parasti ar metilfenidātu nerada ietekmi uz ļaunprātīgu vielu lietošanu vēlāk dzīves laikā. Šajā metaanalīzē konstatēja vairākus būtiskus aspektus, kas var izskaidrot pētījumu iznākumu atšķirības, un autori norādīja, ka ir ņemts vērā *Wilens et al.* (2003) paveiktais, tomēr meta-analīze aizvien ir salīdzinoši vidēji liela, vērtējot iekļauto pētījumu skaitu. Tādēļ pašlaik nav skaidrs, vai uzmanības deficīta un hiperaktivitātes sindroma pacientu ārstēšana ar stimulējošiem līdzekļiem ietekmē narkomānijas risku vēlāk dzīves laikā, bet pierādījumi, šķiet, liecina, ka risks ar stimulējošu līdzekli ārstētā uzmanības deficīta un hiperaktivitātes sindroma pacientu populācijā nav lielāks kā neārstētu uzmanības deficīta un hiperaktivitātes sindroma pacientu populācijā.

Procedūras laikā reģistrācijas apliecības īpašnieks turpināja meklējumus literatūrā, tiešaistē, Eiropas veselības nozares kompetento iestāžu un PVO datu bāzēs un savā drošuma datu bāzē. Lai gan ir atzīts,

ka nepareiza zāļu lietošana, ļaunprātīga zāļu lietošana, atkarība un zāļu novirzīšana pārdošanai ir gadījumi, par kuriem ne vienmēr ziņo zāļu parakstītājiem, meklējumu rezultātā tika iegūta informācija par ļoti maz gadījumiem valstīs, kurās deksamfetamīns ir pieejams tirgū uzmanības deficīta un hiperaktivitātes sindroma ārstēšanai.

Jāņem vērā, ka vecums var būt noteicošais narkomānijas veidošanās faktors. Eksperimentēšana ar apreibinošām vielām parasti sākas pusaudža gados, bet uzmanības deficīta un hiperaktivitātes sindroma ārstēšanu var sākt agrīnākā vecumā. Turklāt uzmanības deficīta un hiperaktivitātes sindroma pacientiem stimulējošus līdzekļus paraksta pēc uzmanības deficīta un hiperaktivitātes sindroma diagnozes noteikšanas, atšķirībā no personām, kuras ar nolūku meklē stimulējošus līdzekļus. Zināms, ka ir iespējama zāļu ļaunprātīga lietošana un atkarība, taču šķiet, ir atšķirības starp populāciju, kas ļaunprātīgi lieto stimulējošus līdzekļus, un uzmanības deficīta un hiperaktivitātes sindroma pacientu vispārējo populāciju. Eksperti-konsultanti akcentēja faktu, ka uzmanības deficīta un hiperaktivitātes sindroms eiforiju bērniem izraisa retāk, ja zāles lieto paredzētajā veidā. Eksperti uzskatīja, ka pašlaik ir maz pierādījumu, kas liecinātu, ka deksamfetamīns ir saistīts ar lielāku atkarības risku ārstētajā uzmanības deficīta un hiperaktivitātes sindroma populācijā nekā cilvēkiem bez uzmanības deficīta un hiperaktivitātes sindroma.

Turklāt īslaicīgas darbības ārstēšanas līdzekļiem ir paredzami ieguvumi, salīdzinot ar ilgstošas darbības ārstēšanas līdzekļiem. Patiešām īslaicīgas darbības ārstēšanas līdzekļiem mazāk ir raksturīga ietekme uz miegu un ēstgribu, salīdzinot ar ilgstošas darbības līdzekļiem. Arī ārstēšanas optimizāciju ar tūlītējas darbības zāļu formām var būt īstenot vieglāk, ja ir nepieciešama sākotnējā titrēšanas fāze, lai noteiktu pareizu dozēšanas līmeni.

Komiteja ņēma arī vērā, ka deksamfetamīnu saturošas zāles Eiropas Savienībā ir bijušas pieejamas vairākus gadus bez riska pārvaldības plāna, un tādēļ paredzams, ka deksamfetamīna preparāta ar riska pārvaldības plānu ieviešana sniegs nozīmīgu uzlabojumu pacientiem.

Ar ilgstošu lietošanu saistītais risks

Attiecībā uz citu iespējamo risku, kas saistīts ar ilgstošu deksamfetamīna lietošanu, piemēram, iespējamiem neirokognitīvās attīstības traucējumiem un kardiomiopātijas risku, nav klīnisku pierādījumu, kas apliecinātu, ka ilgstoša ārstēšana rada negatīvu ietekmi uz neirokognitīvo attīstību. Taču jāņem vērā, ka kopumā klīniskā praksē ir pieejams ļoti maz datu, kas to apliecinātu. Konstatētais kardiomiopātijas risks galvenokārt ir saistīts ar ilgstošu lietošanu, jo īpaši ar lielu devu lietošanu. Ekspertu grupa atzīst šo risku, bet uzskata, ka tā biežums ir mazs. Ņēma vērā, ka var paaugstināties asinsspiediens, kā arī rasties tahikardija. Lai mazinātu šo risku, papildus specifiskiem riska pārvaldības plānā iekļautiem pasākumiem komiteja ieteica uzraudzīt asinsspiedienu un pulsu.

Ņemot vērā visus pieejamos datus, Komiteja akceptēja, ka deksamfetamīns var būt saistīts ar nepareizu zāļu lietošanu, zāļu novirzīšanu pārdošanai, kā arī atkarību. Tomēr Komiteja arī uzskatīja, ka ierosinātie riska mazināšanas pasākumi ir atbilstoši, lai mazinātu risku. Indikācija ir ierobežota, nosakot šīs par otrās izvēles zālēm, zāļu riska pārvaldības plāns ietver izglītojošu materiālu zāļu parakstītājiem un pacientiem/aprūpētājiem, kā arī ir paplašināts zāļu patēriņa pētījums, lai apkopotu informāciju tieši par zāļu ļaunprātīgu un nepareizu lietošanu. Uzskata, ka visi šie pasākumi kopā ar esošiem valstu likumiem par kontrolējamu zāļu ražošanu, izplatīšanu un parakstīšanu līdzsvaro risku.

Riska pārvaldības plāns

Ierosinātie riska mazināšanas pasākumi ietver parastās darbības (brīdinājumu iekļaušanu zāļu informācijā) un šādus izglītojošos materiālus un instrumentus:

- norādījumus ārstam par zāļu parakstīšanu, to vidū norādījumus par diagnostiku saskaņā ar DSM/ICD vadlīnijām un par pacientu, kam anamnēzē ir zāļu ļaunprātīga lietošana, nepareiza lietošana, novirzīšana pārdošanai un atkarība, atpazīšanu un izslēgšanu;
- kontrolesarakstu pacientu asinsspiediena, sirdsdarbības ātruma, augšanas (ķermeņa masas, auguma, ēstgribas) un psihožu rašanās sākotnējai pārbaudei un nepārtrauktai uzraudzībai.

Vērtējot pieteikumu dalībvalsts līmenī, ņēma vērā PRAC ieteikumu riska pārvaldības plānam, un pieteikuma iesniedzējs piekrita ieteikumam:

- veikt zāļu patēriņa pētījumu, lai izsektu parakstītā deksamfetamīna lietošanai Eiropas Savienībā, izmantojot vairākus datu avotus. Turklāt zāļu patēriņa pētījums ir jāpaplašina, lai no toksikoloģijas centriem, zāļu uzraudzības centriem, citām datu bāzēm, publiski pieejamās literatūras un tiešsaistē aktīvi iegūtu ziņojumus par zāļu ļaunprātīgu lietošanu, nepareizu lietošanu, novirzīšanu pārdošanai un atkarību bērniem ar uzmanības deficīta un hiperaktivitātes sindromu;
- veikt pēcreģistrācijas drošuma pētījumu, lai novērtētu deksamfetamīna ilgtermiņa drošības profilu bērniem ar uzmanības deficīta un hiperaktivitātes sindromu, īpašu uzmanību pievēršot galvenajiem aspektiem, piemēram, kardiovaskulāriem traucējumiem, augšanai un saistītām psihiskām nevēlamām blakusparādībām. Šajā retrospektīvajā (jaunu lietotāju) pētījumā tiks salīdzināts arī deksamfetamīna un citu stimulējošo līdzekļu relatīvais risks šajā pacientu populācijā.

CHMP ieteica vēl papildināt riska pārvaldības plānu (skatīt IV pielikumu).

Pārvērtēšanas procedūras laikā CHMP ieteica veikt zāļu informācijā ar drošumu saistītas izmaiņas:

- grozījumus 4.1. apakšpunktā, lai ieteiktu, ka "Ārstēšana jāveic bērnu un/vai pusaudžu uzvedības traucējumu ārstēšanā pieredzējuša speciālista uzraudzībā." un ka "Deksamfetamīns nav indicēts visiem bērniem ar uzmanības deficīta un hiperaktivitātes sindromu un ka lēmums par deksamfetamīna lietošanu jābalsta uz ļoti rūpīgu bērna simptomu smaguma un hroniskuma novērtējumu, ņemot vērā bērna vecumu un zāļu ļaunprātīgas lietošanas, nepareizas lietošanas vai novirzīšanas pārdošanai iespējamību.";
- iekļaut 4.4. apakšpunktā informāciju par "zāļu ļaunprātīgu lietošanu, nepareizu lietošanu un novirzīšanu pārdošanai", norādot, ka risks, lietojot īslaicīgas darbības stimulējošus līdzekļus, parasti ir lielāks, nekā lietojot atbilstošus ilgstošas darbības preparātus;
- iekļaut 4.8. apakšpunktā informāciju par iespējamo nevēlamo blakusparādību ziņošanu.

Atbilstoši atjaunināja zāļu informācijas atbilstošos apakšpunktus.

Ņemot vērā kopā ar pieteikumu iesniegtos datus, CHMP uzskata, ka iepriekš minētie riska pārvaldības pasākumi ir nepieciešami drošai un efektīvai zāļu lietošanai.

Vispārējā ieguvumu un riska attiecība

Ņemot vērā pieteikuma iesniedzēja iesniegtos datus, CHMP uzskatīja, ka ir pietiekami daudz pierādījumu, lai secinātu, ka pacientiem bez atbildes reakcijas uz metilfenidātu ieguvumu var sniegt deksamfetamīns. Pieejamie klīniskie dati apvienojumā ar klīniskām vadlīnijām un faktu, ka darbības mehānisms ir savādāks nekā citiem terapeitiskajiem līdzekļiem, apliecina deksamfetamīna iedarbīgumu uzmanības deficīta un hiperaktivitātes sindroma otrās izvēles terapijā.

Akceptēts, ka deksamfetamīns var būt saistīts ar zāļu nepareizu lietošanu, novirzīšanu pārdošanai, kā arī atkarību. Tā lietošana tikai otrās izvēles terapijai, neraugoties uz pierādīto iedarbīgumu, ir

pasākums, kas veikts, lai mazinātu šīs bažas Indikācija ietver arī norādi, ka zāles drīkst parakstīt vienīgi speciālists, kad pacientam ir diagnosticēts uzmanības deficīta un hiperaktivitātes sindroms, ir veikta visaptveroša hroniskuma un smaguma novērtēšana saskaņā ar DSM vai ICD pamatnostādnēm un tikai tad, kad ārstēšana ar metilfenidātu izrādījusies neefektīva. Ārstēšanas laikā regulāri jāvērtē ārstēšanas nepieciešamība (skatīt turpmāk) un pārmērīgas lietošanas, atkarības vai zāļu novirzīšanas pārdošanai iespējamība.

Kopumā Komiteja uzskatīja, ka riska mazināšanas pasākumi, kas ierosināti zāļu Jaunprātīgas lietošanas riska mazināšanai, ir atbilstoši. Zāļu riska pārvaldības plāns ietver izglītojošu materiālu zāļu parakstītājiem un pacientiem/aprūpētājiem, kā arī ir paplašināts zāļu patēriņa pētījums, lai apkopotu informāciju tieši par zāļu Jaunprātīgu un nepareizu lietošanu. Uzskata, ka visi šie pasākumi kopā ar esošiem valstu likumiem par kontrolējamu zāļu ražošanu, izplatīšanu un parakstīšanu līdzsvaro risku.

CHMP ņēma vērā faktu, ka ierosinātais riska pārvaldības plāns atbilst esošajiem citu stimulējošo līdzekļu (metilfenidāta un lisdeksamfetamīna) riska pārvaldības plāniem, kā arī to, ka deksamfetamīnu saturošas zāles Eiropas Savienībā ir bijušas pieejamas vairākus gadu desmitus bez riska pārvaldības plāna. Tādēļ paredzams, ka deksamfetamīna preparāta ar riska pārvaldības plānu ieviešana sniegs nozīmīgu uzlabojumu, apkopojot informāciju par zāļu lietošanu reālos apstākļos, kā arī ieviešot riska mazināšanas pasākumus, kādi pašlaik netiek īstenoti.

Pozitīvā atzinuma, zāļu apraksta un lietošanas instrukcijas grozījumu, kā arī reģistrācijas apliecību nosacījumu pamatojums

Tā kā:

- Komiteja ņēma vērā paziņojumu par Apvienotās Karalistes saskaņā ar Direktīvas 2001/83/EK 29. panta 4. punktu ierosināt pārvērtēšanu; Nīderlande uzskatīja, ka reģistrācijas apliecības piešķiršana rada iespējamu nopietnu risku sabiedrības veselībai;
- Komiteja pārskatīja visus pieteikuma iesniedzēja iesniegtos datus, kas apliecina deksamfetamīna iedarbīgumu uzmanības deficīta un hiperaktivitātes sindroma otrās izvēles terapijā, un ierosinājumus zāļu nepareizas lietošanas un novirzīšanas pārdošanai riska mazināšanai;
- Komiteja uzskata, ka deksamfetamīnam ir citāds darbības mehānisms nekā metilfenidātam un ka pieejamie dati apliecina deksamfetamīna iedarbīgumu uzmanības deficīta un hiperaktivitātes sindroma ārstēšanā;
- tāpat Komiteja uzskata, ka ierosinātie riska mazināšanas pasākumi ir atbilstoši, lai mazinātu zāļu nepareizas lietošanas un novirzīšanas pārdošanai risku. Pieprasīja veikt arī zāļu patēriņa pētījumu, lai izsekotu parakstītā deksamfetamīna lietošanai Eiropas Savienībā, izmantojot vairākus datu avotus. Komiteja lūdza veikt arī pēcreģistrācijas drošuma pētījumu, lai novērtētu deksamfetamīna ilgtermiņa drošības profilu bērniem ar uzmanības deficīta un hiperaktivitātes sindromu, īpašu uzmanību pievēršot galvenajiem aspektiem, piemēram, kardiovaskulāriem traucējumiem, augšanai un saistītām psihiskām nevēlamām blakusparādībām;

tādēļ CHMP uzskatīja, ka *Dexamed* un sinonīmisko nosaukumu zāļu ieguvumu un riska attiecība ir labvēlīga. CHMP sniedza pozitīvu atzinumu, iesakot izsniegt reģistrācijas apliecības, zāļu aprakstu un lietošanas instrukciju iekļaujot CHMP atzinuma par *Dexamed* un sinonīmisko nosaukumu zālēm (skatīt I pielikumu) III pielikumā un reģistrācijas apliecību nosacījumus - CHMP atzinuma IV pielikumā.