

Bijlage I

Wetenschappelijke conclusies en redenen voor de wijziging van de voorwaarden van de vergunning(en) voor het in de handel brengen

Wetenschappelijke conclusies

Rekening houdend met het beoordelingsrapport van het Risicobedoordelingscomité voor geneesmiddelenbewaking (PRAC) voor het opgelegde, niet-interventionele, definitieve rapport over veiligheidsonderzoek na goedkeuring (PASS) van geneesmiddelen die de werkzame stof dexamfetamine bevatten en waarop het definitieve PASS-rapport van toepassing is, worden de volgende wetenschappelijke conclusies getrokken:

Dit was een 5 jaar durend retrospectief (open) cohortonderzoek naar nieuwe gebruikers, waarbij gegevens werden verzameld uit drie databases voor gezondheidszorg (in het Verenigd Koninkrijk, de VS en Duitsland). Hierbij werd het relatieve risico vergeleken van dexamfetamine en andere stimulerende middelen, met het doel om de verhouding en frequentie van de incidentie van cardiovasculaire, psychiatrische, groeigerelateerde en aan seksuele rijpheid gerelateerde bijwerkingen te vergelijken onder kinderen met de diagnose ADHD die worden behandeld met dexamfetamine, methylfenidaat, lisdexamfetamine of dexmethylfenidaat (alleen in de VS) en tevens een vergelijking te maken van de risico's van bijwerkingen tussen deze verschillende geneesmiddelen.

Bij dexamfetamine was sprake van een significant hogere ongecorrigeerde incidentieverhouding van psychiatrische aandoeningen en het samengestelde eindpunt, vergeleken met methylfenidaat en lisdexamfetamine. Er is ook sprake van een hogere ongecorrigeerde incidentiefrequentie van psychiatrische aandoeningen dan bij methylfenidaat en lisdexamfetamine en van een hogere ongecorrigeerde incidentiefrequentie van het samengestelde eindpunt dan bij methylfenidaat. Wanneer werd gekeken naar multivariabel aangepaste modellen en tendensscores, was bij dexamfetamine sprake van een grotere kans op groeibeperkingen (1,2) en grotere kans op het samengestelde eindpunt (1,1), vergeleken met methylfenidaat. Bij het onderzoek konden er geen absolute verschillen in groei worden gekwantificeerd, maar alleen vergelijkingen worden gemaakt van het percentage patiënten waarbij deze diagnose was gesteld (ja of nee) ten aanzien van de onderzochte geneesmiddelen. Bij berekening van de risicoverhoudingen door middel van multivariabel aangepaste modellen en tendensscoremodellen bleek er bij geen van de relevante bijwerkingen sprake te zijn van verschillen tussen dexamfetamine en de andere geneesmiddelen van het onderzoek.

Over het algemeen blijkt uit het onderzoek dat dexamfetamine even veilig is als andere stimulerende middelen die worden voorgeschreven bij ADHD, ten aanzien van cardiovasculaire, psychiatrische of aan de seksuele rijpheid gerelateerde aandoeningen. Er kan echter wel sprake zijn van een beperkte, maar klinisch significante, iets hogere incidentie van groeistoornissen bij gebruikers van dexamfetamine wanneer wordt vergeleken met methylfenidaat. Het onderzoek laat geen definitieve conclusies toe, aangezien de nagestreefde steekproefomvang aan dexamfetamine-gebruikers niet beschikbaar was in de databases en de schattingen van het betrouwbaarheidsinterval voor dit geneesmiddel wijd uiteenlopen.

Er was sprake van een sterke heterogeniteit tussen de databases (er was sprake van zeer grote verschillen in de incidentie van bijwerkingen tussen de Europese databases en de database uit de Verenigde Staten), waarbij bij patiënten uit de VS sprake was van de hoogste incidentie van bijwerkingen en de kleinste betrouwbaarheidsintervallen voor schattingen. Daarom richt het onderzoek zich hoofdzakelijk op de resultaten die afkomstig zijn uit de Verenigde Staten. Het is waarschijnlijk dat deze onderlinge verschillen tussen de databases voornamelijk het gevolg zijn van hun mogelijkheden voor het vastleggen van gegevens en niet van verschillen in effecten van deze geneesmiddelen tussen de populaties in de Verenigde Staten en Europa.

Gedurende de procedure gaf de houder van de vergunning voor het in de handel brengen een toelichting, vooral ten aanzien van verschillen tussen de verschillende databases, die werden verklaard met de manier waarop de gegevens werden vastgelegd. Bovendien is dexamfetamine alleen

geïndiceerd als er sprake is van een onvoldoende respons op de eerdere behandeling met methylfenidaat en zijn de risico's die in het PASS-rapport worden vastgesteld al opgenomen in de samenvatting van de productkenmerken, waardoor de baten-risicoverhouding gelijk blijft en extra toelichting in hoofdstuk 4.8 niet nodig werd geacht. De veiligheidssignalen ten aanzien van groeistoornissen en aandoeningen ten aanzien van de seksuele rijpheid vormen weliswaar een aanleiding voor nader onderzoek, maar dit kan worden gedaan door middel van de periodieke veiligheidsupdates (PSUR's). In dit stadium leken verdere maatregelen niet echt noodzakelijk te zijn.

Daarom krijgt de houder van de vergunning voor het in de handel brengen het verzoek om een update van het Risk Management Plan (RMP), in te dienen bij de eerst volgende gelegenheid volgens de regulering, om ervoor te zorgen dat aan deze voorwaarde voor markttoelating is voldaan.

Als resultaat van het feit dat het onderzoek aan de regelgeving voldoet, moeten de producten worden verwijderd van de lijst van geneesmiddelen die onder extra bewaking staan.

De CMD(h) stemt in met de door het PRAC getrokken wetenschappelijke conclusies.

Redenen voor de wijziging van de voorwaarden verbonden aan de vergunning(en) voor het in de handel brengen

Op basis van de wetenschappelijke conclusies over de resultaten van het onderzoek naar het (de) geneesmiddel(en) dat (die) de werkzame stof dexamfetamine bevatten en waarop het definitieve PASS-rapport van toepassing is, is de CMD(h) van mening dat de baten-risicoverhouding van het (de) bovengenoemde geneesmiddel(en) ongewijzigd blijft, op voorwaarde dat de voorgestelde wijzigingen in de productinformatie worden aangebracht.

De CMD(h) is van mening dat de vergunning(en) voor het in de handel brengen van producten die binnen het toepassingsgebied van dit definitieve PASS-rapport vallen, dient (dienen) te worden gewijzigd.

Bijlage II

Voorwaarden voor de vergunning(en) voor het in de handel brengen

Veranderingen die moeten worden doorgevoerd in de voorwaarden voor de vergunning(en) voor het in de handel brengen van het (de) geneesmiddel(en) die de werkzame stof dexamfetamine bevatten waarop het opgelegde, niet-interventionele, definitieve rapport over veiligheidsonderzoek na goedkeuring (PASS) betrekking heeft

De houder(s) van de vergunning voor het op markt brengen moeten de volgende voorwaarde(n) verwijderen (nieuwe tekst **onderstreept en vet**, gewiste tekst ~~doorgestreept~~)

~~Veiligheidsonderzoek na goedkeuring, ter beoordeling van de veiligheid van dexamfetamine op de lange termijn~~

Bijlage III

Tijdschema voor de tenuitvoerlegging van deze aanbeveling

Tijdschema voor de tenuitvoerlegging van deze aanbeveling

Vaststelling van de CMD(h)-aanbeveling:	September 2021, bijeenkomst van de CMD(h)
Overdracht van de vertalingen van de bijlagen bij de aanbeveling aan de nationale bevoegde instanties:	1 november 2021
Tenuitvoerlegging van de aanbeveling door de lidstaten (indiening van de wijziging door de houder van de vergunning voor het in de handel brengen):	30 december 2021