

Vedlegg I

Vitenskapelige konklusjoner og grunnlag for endring i vilkårene for markedsføringstillatelsen

Vitenskapelige konklusjoner

Basert på evalueringsrapporten fra PRAC vedrørende den ikke-intervensjonelle obligatoriske PASS-sluttrapporten for legemidler som inneholder virkestoffet deksamfetamin og som er berørt av PASS-sluttrapporten, er de vitenskapelige konklusjonene som følger:

Dette var en 5-årig retrospektiv (åpen) kohortstudie av nye brukere, samlede data fra tre helsedatabaser (i Storbritannia, USA og Tyskland), som sammenlignet den relative risikoen mellom deksamfetamin og andre sentralstimulerende midler, for å vurdere andel og hyppighet av forekomsten av kardiovaskulære, psykiatriske, vekst- og kjønnsmodenhetsrelaterte bivirkninger hos barn med ADHD-diagnose, behandlet med deksamfetamin, metylfenidat, lisdeksamfetamin eller deksmetylfenidat (kun i USA) og sammenligne risikoen for ovennevnte bivirkninger mellom disse legemidlene.

Deksamfetamin hadde en betydelig høyere ujustert forekomst av psykiatriske lidelser og det sammensatte resultatet sammenlignet med metylfenidat og lisdeksamfetamin. Den viste også høyere ujustert forekomst av psykiatriske lidelser enn metylfenidat og lisdeksamfetamin og høyere ujustert forekomst for det sammensatte resultatet enn metylfenidat. Når overensstemmelsen mellom multivariable justerte modeller og probensitetsverdi ble vurdert, var deksamfetamin forbundet med økte odds for redusert vekst (1.2) og økte odds for det sammensatte endepunktet (1.1) sammenlignet med metylfenidat. Studien klarer ikke å kvantifisere absolutte forskjeller i vekst, kun å sammenligne andelen pasienter diagnostisert med dette problemet (ja eller nei) på tvers av de undersøkte legemidlene. Hasard ratio beregnet ved bruk av multivariable justerte modeller og probensitetsverdi viste imidlertid ingen forskjeller i noen av bivirkningene av interesse når deksamfetamin ble sammenlignet med de andre legemidlene i studien.

Samlet sett antyder studien at deksamfetamin kan være like trygt som andre sentralstimulerende midler som forskrives for ADHD når det gjelder kardiovaskulære-, psykiatriske- eller kjønnsmodenhetsforstyrrelser. Det kan imidlertid være litt, men klinisk signifikant, høyere forekomst av redusert vekst hos deksamfetaminbrukere sammenlignet med metylfenidat. Studien tillater ikke endelige konklusjoner ettersom målprøvestørrelsen for deksamfetaminbrukere ikke var tilgjengelig i databasene, og estimerer for dette legemidlet er forbundet med brede konfidensintervaller.

Det var sterk heterogenitet mellom databasene (svært store forskjeller i forekomst av bivirkninger ble funnet mellom de europeiske databasene og USAs database), der pasienter fra USA hadde den høyeste forekomsten av bivirkninger og de smaleste konfidensintervallene for estimerer. Derfor fokuserer studien hovedsakelig på resultatene som stammer fra USA. Det er sannsynlig at disse forskjellene mellom databasene hovedsakelig skyldes deres evne til å innhente data, og ikke fra forskjellige effekter av disse legemidlene på populasjoner fra USA eller Europa.

I løpet av prosedyren ga innehaveren av markedsføringstillatelsen avklaringer, særlig ble forskjellene mellom databasene begrunnet med hvordan data innhentes, og gitt at deksamfetamin kun indikeres når respons på tidligere metylfenidatbehandling anses som klinisk utilstrekkelig, og at risikoen identifisert av PASS allerede er beskrevet i gjeldende preparatomtale, forblir nytte-/risikoforholdet uforandret og tillegg av ordlyden i avsnitt 4.8 ble ikke ansett som nødvendig. Sikkerhetssignaler vedrørende redusert vekst og kjønnsmodningsforstyrrelser kan kreve ytterligere undersøkelser, men dette kan følges opp videre i sikkerhetsoppdateringsrapportene. Ingen ytterligere tiltak synes nødvendig på dette stadiet.

Derfor bør innehaveren av markedsføringstillatelsen sende inn en oppdatert RMP ved neste mulighet for regulering, for sørge for at denne betingelsen for markedsføringstillatelse er oppfylt.

Som et resultat av gjennomføringen av studien, bør produktene fjernes fra listen over legemidler som er under ytterligere overvåking.

CMDh støtter PRACs vitenskapelige konklusjoner.

Grunnlag for endring i vilkårene for markedsføringstillatelsen(e)

Basert på de vitenskapelige konklusjonene for resultatene av studien for legemidlet (legemidler) som inneholder virkestoffet deksamfetamin og er berørt av PASS-sluttrapporten, mener CMDh at nytte-/risiko-forholdet for legemidlet (legemidler) nevnt ovenfor er uforandret under forutsetning av de foreslåtte endringene i produktinformasjonen.

CMDh er kommet frem til at markedsføringstillatelsen(e) for legemidler som omfattes av denne PASS-sluttrapporten, skal endres.

Vedlegg II
Vilkår for markedsføringstillatelsen

Endringer i produktinformasjonen for nasjonalt godkjent(e) legemiddel(legemidler) som inneholder virkestoffet deksamfetamin berørt av den ikke-intervensjonelle obligatoriske PASS-sluttrapporten

Innehaveren av markedsføringstillatelsen skal fjerne følgende vilkår (ny tekst er **understreket og i fet skrift**, slettet tekst er ~~gjennomstreket~~)

~~Sikkerhetsstudie etter godkjenning for å evaluere langsiktig sikkerhet av deksamfetamin~~

Vedlegg III

Tidsplan for gjennomføring av vedtaket

Tidsplan for gjennomføring av vedtaket

Godkjenning av CMDh-vedtak:	September 2021 CMDh-møte
Oversettelsene av vedleggene til vedtaket oversendes til nasjonalemyndigheter:	1. november 2021
Medlemsstatene implementerer vedtaket (MT-innehaver sender inn endringssøknad):	30. desember 2021