

Aneks I

**Wnioski naukowe i podstawy zmiany warunków pozwolenia (pozwoleń) na
dopuszczenie do obrotu**

Wnioski naukowe

Uwzględniając raport oceniający komitetu PRAC w sprawie raportu końcowego nieinterwencyjnego badania PASS dotyczącego produktu leczniczego (produktów leczniczych) zawierającego (zawierających) jako substancję czynną deksamfetaminę oraz objętego (objętych) raportem końcowym badania PASS, wnioski naukowe są następujące:

Było to 5-letnie retrospektywne (otwarte) badanie kohortowe nowych użytkowników, w którym zebrano dane z trzech baz danych opieki zdrowotnej (w Wielkiej Brytanii, Stanach Zjednoczonych i Niemczech), porównano względne ryzyko między deksamfetaminą a innymi środkami pobudzającymi, w celu oceny odsetka zapadalności i częstości występowania sercowo-naczyniowych, psychicznych i związanych ze wzrostem i dojrzałością płciową działań niepożądanych u dzieci z rozpoznaniem ADHD, leczonych deksamfetaminą, metylofenidatem, lisdeksamfetaminą lub deksmetylofenidatem (tylko w USA) oraz porównanie między tymi lekami ryzyka wyżej wymienionych działań niepożądanych.

Deksamfetamina miała istotnie większy nieskorygowany odsetek zapadalności na zaburzenia psychiczne i wynik złożony w porównaniu z metylofenidatem i lisdeksamfetaminą. Wykazano również większą nieskorygowaną częstość występowania zaburzeń psychicznych niż w przypadku metylofenidatu i lisdeksamfetaminy oraz większą nieskorygowaną częstość występowania dla wyniku złożonego niż w przypadku metylofenidatu. Po uwzględnieniu skorygowanych modeli wielu zmiennych i dopasowania wyniku tendencji, stosowanie deksamfetaminy było związane ze zwiększonym prawdopodobieństwem wystąpienia zaburzeń wzrostu (1,2) i zwiększonym prawdopodobieństwem wystąpienia złożonego punktu końcowego (1,1) w porównaniu z metylofenidatem. Na podstawie badania nie można określić ilościowo bezwzględnych różnic we wzroście, a jedynie porównać między badanymi lekami odsetek pacjentów, u których rozpoznano ten problem (tak lub nie). Jednak współczynniki ryzyka, obliczone z zastosowaniem skorygowanych modeli wielu zmiennych oraz modeli z dopasowaniem wyniku tendencji, nie wykazały różnic w zakresie któregośkolwiek z omawianych działań niepożądanych podczas porównania deksamfetaminy z innymi lekami w badaniu.

Ogólnie badanie wskazuje, że deksamfetamina może być równie bezpieczna jak inne leki pobudzające przepisywane w zespole nadpobudliwości psychoruchowej, z deficytem uwagi (ang. ADHD) w odniesieniu do zaburzeń układu sercowo-naczyniowego, psychicznych lub dojrzałości płciowej. Może jednak wystąpić niewielka, ale klinicznie istotna większa częstość zaburzeń wzrostu u osób stosujących deksamfetaminę w porównaniu z metylofenidatem. Na podstawie tego badania nie można wyciągnąć ostatecznych wniosków, ponieważ docelowa wielkość próby dla osób stosujących deksamfetaminę nie była dostępna w bazach danych, a dane szacunkowe dla tego leku wiążą się z szerokimi przedziałami ufności.

Stwierdzono silną niejednorodność między bazami danych (bardzo duże różnice w częstości występowania działań niepożądanych stwierdzono między europejskimi bazami danych a bazą danych ze Stanów Zjednoczonych), przy czym pacjenci ze Stanów Zjednoczonych charakteryzowali się największą częstością występowania działań niepożądanych i największymi przedziałami ufności dla oszacowań. W związku z tym badanie koncentruje się głównie na wynikach pochodzących ze Stanów Zjednoczonych. Jest prawdopodobne, że te różnice między bazami danych wynikają głównie z ich zdolności do gromadzenia danych, a nie z różnych skutków stosowania tych leków w populacjach amerykańskiej i europejskiej.

W trakcie procedury podmiot odpowiedzialny przedstawił wyjaśnienia, w szczególności różnice między bazami danych zostały uzasadnione jako spowodowane sposobem gromadzenia danych, a biorąc pod uwagę, że deksamfetamina jest wskazana do stosowania jedynie w przypadku, gdy odpowiedź na poprzednie leczenie metylofenidatem jest uważana za klinicznie niewystarczającą oraz że zagrożenia zidentyfikowane przez badanie PASS są już opisane w aktualnej ChPL, bilans korzyści do ryzyka

pozostaje niezmieniony, a dodanie tekstu w punkcie 4.8 nie zostało uznane za konieczne. Może być konieczne dodatkowe zbadanie sygnałów dotyczących bezpieczeństwa stosowania w zakresie zaburzenia wzrostu i zaburzeń dojrzewania płciowego, ale można to dokładniej prześledzić w raporcie PSUR. Na tym etapie nie wydaje się naprawdę konieczne podejmowanie dalszych działań.

W związku z tym podmiot odpowiedzialny powinien przedłożyć zaktualizowany RMP przy najbliższej okazji regulacyjnej w celu zapewnienia, że ten warunek pozwolenia na dopuszczenie do obrotu został spełniony.

W wyniku badania stwierdza się, że produkty te należy usunąć z wykazu leków podlegających dodatkowemu monitorowaniu.

Grupa koordynacyjna CMDh zgodziła się z wnioskami naukowymi komitetu PRAC.

Podstawy zmiany warunków pozwolenia (pozwoleń) na dopuszczenie do obrotu

Na podstawie wniosków naukowych dotyczących wyników badania produktu leczniczego (produktów leczniczych) zawierających jako substancję czynną deksamfetaminę i objętych raportem końcowym badania PASS grupa koordynacyjna CMDh uznała, że bilans korzyści do ryzyka stosowania wyżej wymienionego produktu leczniczego (produktów leczniczych) pozostaje niezmieniony, pod warunkiem wprowadzenia proponowanych zmian do druków informacyjnych.

Grupa koordynacyjna CMDh przyjęła stanowisko, że należy zmienić pozwolenie (pozwolenia) na dopuszczenie do obrotu produktów objętych oceną niniejszego raportu końcowego badania PASS.

Aneks II

Warunki pozwolenia (pozwoleń) na dopuszczenie do obrotu

Zmiany do wprowadzenia w warunkach pozwolenia (pozwoleń) na dopuszczenie do obrotu produktu leczniczego (produktów leczniczych) zawierającego (zawierających) jako substancję czynną deksamfetaminę, których dotyczy raport końcowy nieinterwencyjnego badania PASS

Podmiot odpowiedzialny powinien usunąć następujący warunek (następujące warunki) (nowy tekst jest **podkreślony i pogrubiony**, usunięty tekst jest ~~przekreślony~~)

~~Badanie bezpieczeństwa stosowania po wprowadzeniu do obrotu, oceniające długoterminowe bezpieczeństwo stosowania deksamfetaminy~~

Aneks III

Terminarz wdrażania niniejszego stanowiska

Terminarz wdrażania niniejszego stanowiska

Przyjęcie stanowiska przez grupę CMDh:	posiedzenie CMDh we wrześniu 2021 r.
Przekazanie tłumaczeń aneksów do stanowiska właściwym organom krajowym:	1. listopada 2021 r.
Wdrażanie stanowiska przez państwa członkowskie (przedłożenie zmiany przez podmiot odpowiedzialny):	30. grudnia 2021 r.