

Aneks II

Wnioski naukowe i podstawy do wydania pozytywnej opinii przedstawione przez Europejską Agencję Leków

Wnioski naukowe

Ogólne podsumowanie oceny naukowej dotyczącej produktu Dexamed (patrz aneks I)

Deksamfetamina, (2S)-1-fenylopropano-2-amina, jest prawoskrętnym stereoizomerem amfetaminy. Jej pobudzające działanie na ośrodkowy układ nerwowy jest silniejsze niż w przypadku mieszaniny racemicznej. Amfetaminy zwiększają stężenie katecholamin w szczelinie synaptycznej poprzez blokowanie wychwyty zwrotnego noradrenaliny i dopaminy w neuronach presynaptycznych, uwalnianie dopaminy i noradrenaliny przez neurony dopaminergiczne oraz prawdopodobnie poprzez hamowanie aktywności monoaminooksydazy. Istnieją również dowody na to, że amfetaminy zwiększają uwalnianie i obrót metaboliczny serotoniny.

Obecnie deksamfetamina jest stosowana w kilku państwach Unii Europejskiej, w tym w referencyjnym państwie członkowskim, którego dotyczy niniejsza procedura, w leczeniu narkolepsji oraz zespołu nadpobudliwości psychoruchowej z deficytem uwagi (ang. Attention Deficit Hyperactivity Disorder, ADHD). Mechanizm działania deksamfetaminy w leczeniu ADHD nie jest w pełni znany, jednak jej skuteczność w leczeniu ADHD nie została zakwestionowana podczas tej procedury. Podczas procedury CMDh zgodzono się, iż deksamfetamina jest skuteczna w leczeniu ADHD w stopniu nie mniejszym niż inne środki pobudzające.

Jednak dostrzeżono, iż stosowanie tego leku wiąże się z ryzykiem nielegalnego stosowania oraz nadużywania. W związku z tym w celu zminimalizowania tego ryzyka wnioskodawca zaproponował ograniczenie stosowania deksamfetaminy do leczenia drugiego rzutu w terapii ADHD u dzieci i młodzieży w wieku od 6 do 17 lat w przypadku, gdy inne medyczne i niemedyczne opcje leczenia nie przynoszą oczekiwanego rezultatu.

Dodatkowo podmiot odpowiedzialny zaproponował przeprowadzenie badania nad stosowaniem leku (ang. drug utilisation study, DUS) w celu kontrolowania zgłoszeń dotyczących nadużywania i/lub przedawkowania leku, jak również nieinterwencyjnego badania dotyczącego bezpieczeństwa po wprowadzeniu produktu do obrotu (ang. non-interventional post authorisation safety study, PASS) w celu kontrolowania głównych zdarzeń niepożądanych. Ponadto zostaną udostępnione materiały edukacyjne przeznaczone dla lekarzy oraz pacjentów, w tym listy kontrolne, zgodne z materiałami edukacyjnymi dotyczącymi innych leków stosowanych w leczeniu ADHD.

Po zakończeniu dyskusji CMDh pozostały dwie ważne kwestie, w sprawie których państwa członkowskie nie mogły osiągnąć porozumienia. W związku z tym zwrócono się do CHMP o rozpatrzenie następujących kwestii:

- czy ograniczenie stosowania produktu do leczenia drugiego rzutu oraz zaproponowany plan zarządzania ryzykiem (ang. risk management plan, RMP) są wystarczające do rozwiania obaw związanych z potencjalnym ryzykiem niewłaściwego oraz nielegalnego stosowania leku;
- czy istnieją wystarczające dowody naukowe i kliniczne uzasadniające stosowanie produktu w leczeniu drugiego rzutu u pacjentów z ADHD.

Skuteczność produktu w leczeniu drugiego rzutu u pacjentów z ADHD

Obecny wniosek dotyczący produktu Dexamed jako leku drugiego rzutu do stosowania w leczeniu ADHD ma charakter bibliograficzny (ugruntowane stosowanie). W związku z tym ocenę skuteczności oparto na intensywnej analizie piśmiennictwa oraz aktualnych europejskich wytycznych dotyczących leczenia. Jest to dopuszczalne, gdyż w przypadku wniosków dotyczących ugruntowanego stosowania

nie wymaga się przedkładania przez wnioskodawców wyników badań przedklinicznych ani klinicznych, gdyż można je zastąpić odpowiednim piśmiennictwem naukowym.

Dane z badań klinicznych wskazują, iż istnieją pacjenci z ADHD, u których występuje odpowiedź na leczenie metylofenidatem, a brak jest odpowiedzi na leczenie deksamfetaminą i odwrotnie. W badaniu autorstwa Elia i wsp. (Elia i wsp., 1991) stwierdzono, iż ze względu na zmienność osobniczą w odpowiedzi na leczenie należy wypróbować zastosowanie obu środków pobudzających. Przyczyną różnic w odpowiedzi na leczenie mogą być odmienne farmakologiczne mechanizmy działania. Metylofenidat wiąże się odwracalnie z presynaptycznym białkiem transporterowym, prowadząc do zahamowania wychwytu zwrotnego katecholamin w neuronie presynaptycznym (Volkow i wsp., 2002), zwiększa uwalnianie dopaminy z cytoplazmatycznych pęcherzyków magazynujących znajdujących się w części presynaptycznej synapsy i blokuje wychwyt dopaminy do znajdujących się w neuronach cytoplazmatycznych pęcherzyków magazynujących, zwiększając w cytoplazmie części presynaptycznej dostępność dopaminy uwalnianej do szczeliny synaptycznej (Sulzer i wsp., 2005).

W badaniu autorstwa Elia i wsp. około 30% uczestników nie odpowiedziało na leczenie z zastosowaniem jednego z leków, natomiast u jedynie 4% pacjentów nie nastąpiła odpowiedź na leczenie z zastosowaniem obu leków. Choć brak jest danych dotyczących kolejności stosowania leków, głównie ze względu na naprzemienny charakter badania, wyniki są przekonujące. Istnieją jednak zastrzeżenia dotyczące metodologii tego badania. Liczba pacjentów była mała, a istotność statystyczna wyników wątpliwa. Ponadto było to badanie niezależne opublikowane w 1991 r., co wyklucza ocenę oryginalnych danych. W związku z tym CHMP uznał, że publikację tę należy uznać za potwierdzającą skuteczność, jednak nie zapewniającą rozstrzygających dowodów.

Dane te zostały potwierdzone wynikami badania autorstwa Arnolda i wsp. (Arnold i wsp., 1978). Co ważne, w porównawczej pracy przeglądowej autorstwa LE Arnolda (2000) dokonano analizy sześciu różnych badań, na podstawie których obliczono wskaźnik odpowiedzi na leczenie wynoszący 66% w przypadku siarczanu deksamfetaminy, 56% w przypadku metylofenidatu oraz 85% w przypadku stosowania obu środków pobudzających. Autor uznał, że profile odpowiedzi poszczególnych pacjentów na leczenie różnią się oraz że brak odpowiedzi na leczenie lub wystąpienie niedopuszczalnych działań niepożądanych związanych ze stosowaniem jednego ze środków pobudzających nie wykluczają uzyskania dobrej odpowiedzi na leczenie drugim środkiem. Mimo pewnych ograniczeń związanych z metodyką tej oceny wnioski oparto na odpowiednich dowodach. W publikacji zawarto również kompleksowy przegląd danych dotyczących farmakodynamiki tych dwóch związków uzyskanych w badaniach przedklinicznych, które mogą pomóc w wyjaśnieniu zaobserwowanej zmienności odpowiedzi na leczenie. W publikacji tej uznano, iż metylofenidat jest bardziej selektywny względem transportera dopaminy, natomiast deksamfetamina wykazuje szereg innych działań, w tym bezpośrednie działanie na receptory oraz modulację innych sposobów wychwytu dopaminy, jak również działanie na inne katecholaminy.

Ramtvedt i wsp. (2013) wykazali, że spośród 36 dzieci z rozpoznaniem ADHD (zgodnie z norweskimi wytycznymi diagnostycznymi) objętych badaniem naprzemiennym, które otrzymywały kolejno metylofenidat, deksamfetaminę oraz placebo, deksamfetaminę i metylofenidat, każde przez okres 2 tygodni, korzystną odpowiedź na leczenie uzyskano u 26 pacjentów (72%), przy czym nie zawsze u tego samego dziecka. Jednak liczba dzieci, u których wystąpiła odpowiedź na leczenie wzrosła do 33 (92%) po zastosowaniu obu środków pobudzających. Ocena znaczenia sugerowanego zakresu działania, na podstawie którego oceniono poziom odpowiedzi na leczenie w oparciu o samą publikację, nie jest łatwa, jednak mimo pewnego braku jasności w odniesieniu do metodologii należy zauważyć, iż wnioski zgadzają się z tymi wyciągniętymi w badaniu autorstwa Elia i wsp.

Ponadto co najmniej siedem popartych dowodami wytycznych dotyczących leczenia farmakologicznego ADHD zaleca stosowanie deksamfetaminy jako leku pierwszego rzutu. Inne wytyczne wyraźnie zalecają

stosowanie tego leku jako opcji terapeutycznej w leczeniu ADHD (Seixas i wsp., 2012). Należy zauważyć, że wszystkie wytyczne wspomniane w tym artykule pochodzą z państw, w których deksamfetamina jest już w obrocie jako produkt do stosowania w leczeniu ADHD.

Ponadto należy zauważyć, że lisdeksamfetamina jest nieczynnym prolekiem, który jest wchłaniany do układu krwionośnego, gdzie ulega stopniowemu przekształceniu w deksamfetaminę.

Lisdeksamfetamina została niedawno zatwierdzona w niektórych państwach członkowskich do stosowania w ramach kompleksowego programu leczenia ADHD u dzieci w wieku co najmniej 6 lat, u których odpowiedź na leczenie metylofenidatem uznano za klinicznie niewystarczającą.

Lisdeksamfetaminę i deksamfetaminę można uznać za identyczne pod względem właściwości farmakodynamicznych, zatem w przypadku przyznania pozwolenia na dopuszczenie do obrotu dla deksamfetaminy jako leku drugiego rzutu do stosowania w leczeniu ADHD leczenie to byłoby zgodne z warunkami zatwierdzenia lisdeksamfetaminy do stosowania u tej samej grupy pacjentów.

Biorąc pod uwagę wszystkie dostępne dane Komitet uznał, że istnieją wystarczające dowody pozwalające na stwierdzenie, że osoby, u których nie wystąpiła odpowiedź na leczenie metylofenidatem, mogą odnieść korzyści ze stosowania deksamfetaminy. Pomimo różnych mechanizmów działania te dwie substancje wykazują podobną skuteczność w leczeniu ADHD. Metylofenidat jest bardziej selektywny względem transportera dopaminy, natomiast deksamfetamina wykazuje szereg innych działań, w tym bezpośrednie działanie na receptory oraz modulację innych sposobów wychwytu dopaminy, jak również działanie na inne katecholaminy. Choć wyników żadnego z badań nie można uznać za dostarczające kluczowych dowodów, przedłożone w ramach wniosku publikacje obejmujące nie tylko opublikowane badania, ale również wytyczne oraz podręczniki dotyczące leczenia potwierdzają skuteczność produktu w leczeniu drugiego rzutu u pacjentów z ADHD.

Ryzyko nadużywania produktu i uzależnienia od niego

Podczas oceny wniosku o dopuszczenie do obrotu produktu Dexamed zgłoszono zastrzeżenia dotyczące możliwego nadużywania deksamfetaminy i uzależnienia od niej. Przeciwnie państwo członkowskie uznało, że biorąc pod uwagę właściwości farmakodynamiczne i farmakokinetyczne deksametazonu, potencjalne ryzyko uzależnienia od omawianego produktu i jego nadużywania jest większe niż w przypadku innych opcji leczenia ADHD.

Faktem jest, że stosowanie środków pobudzających, w tym deksamfetaminy, wiąże się z możliwością niewłaściwego lub nielegalnego stosowania leku, jak również uzależnienia. Jednak nie zakwestionowano skuteczności stosowania deksamfetaminy w leczeniu ADHD. Zawarta w niniejszym wniosku propozycja stosowania deksamfetaminy w leczeniu drugiego rzutu u pacjentów z ADHD stanowi działanie mające na celu rozwianie tej obawy. We wskazaniu zawarto również stwierdzenie, że leczenie powinien rozpoczynać i regularnie oceniać lekarz specjalizujący się w dziedzinie zdrowia psychicznego dzieci i młodzieży w następstwie rozpoznania ADHD opartego na kompleksowej ocenie stanu zdrowia pacjenta. Te oraz inne działania uwzględnione w planie zarządzania ryzykiem zaproponowano w celu zapewnienia dostępności deksamfetaminy wyłącznie tym pacjentom, którzy faktycznie potrzebują tego leku i którzy mogą odnieść korzyści z jego stosowania, co minimalizuje ryzyko niewłaściwego lub nielegalnego stosowania leku.

W odniesieniu do ryzyka niewłaściwego i nielegalnego stosowania leku przez pacjentów z ADHD w artykule przeglądowym autorstwa Lee i wsp. (2011) stwierdzono, że pacjenci z ADHD są obciążeni znacznie wyższym ryzykiem nadużywania leku w porównaniu z populacją ogólną (w tym samym wieku). Autorzy innych publikacji wydają się twierdzić, że leczenie ADHD z zastosowaniem środków pobudzających u pacjentów w wieku dziecięcym wiąże się ze zmniejszonym ryzykiem wystąpienia zaburzenia spowodowanego używaniem substancji psychoaktywnych w późniejszym okresie życia (Biederman i wsp. 1999, Wilens i wsp. 2003). Jednak w nowszej metaanalizie autorstwa Humphreysa i wsp. (Humphreys i wsp., 2013) dokonano przeglądu opublikowanych i nieopublikowanych sprawozdań z

łącznej liczby 15 różnych badań i stwierdzono, że skuteczne leczenie ADHD przy zastosowaniu metylofenidatu wydaje się nie mieć wpływu na nadużywanie substancji psychoaktywnych w późniejszym okresie życia. W metaanalizie tej zidentyfikowano kilka kluczowych kwestii, które mogą pomóc w wyjaśnieniu różnic w wynikach badań, natomiast autorzy zauważyli, że choć oparli swoją pracę na analizie autorstwa Wilensa i wsp. (Wilens i wsp., 2003), metaanaliza ta jest stosunkowo skromna pod względem liczby uwzględnionych badań. W związku z tym nie jest obecnie jasne, czy leczenie ADHD za pomocą środków pobudzających wpływa na ryzyko nadużywania substancji psychoaktywnych w późniejszym okresie życia, jednak dowody wydają się wskazywać, iż ryzyko to w grupie pacjentów z ADHD leczonych środkiem pobudzającym nie jest wyższe niż w grupie nieleczonych pacjentów z ADHD.

W trakcie procedury podmiot odpowiedzialny przeprowadził dodatkową analizę danych z piśmiennictwa, informacji dostępnych w internecie oraz w bazach danych europejskich organów ds zdrowia i WHO, a także we własnej bazie danych dotyczących bezpieczeństwa. Choć uznaje się, że niewłaściwe lub nielegalne stosowanie oraz nadużywanie leku, jak również uzależnienie od niego stanowią zdarzenia, które nie zawsze będą zgłaszane lekarzom przepisującym lek, w wyniku wyszukiwania uzyskano bardzo małą częstość występowania tych zdarzeń w państwach, w których deksamfetamina jest dostępna w obrocie jako lek stosowany w leczeniu ADHD.

Należy zauważyć, że wiek może być dominującym czynnikiem w odniesieniu do wystąpienia zaburzenia spowodowanego używaniem substancji psychoaktywnych. Eksperymentowanie z narkotykami rozpoczyna się zazwyczaj w okresie dorastania, natomiast leczenie ADHD można rozpocząć w młodszy wieku. Ponadto środki pobudzające przepisuje się pacjentom z ADHD w następstwie rozpoznania, w przeciwieństwie do celowego dążenia do pozyskania środków pobudzających. Uznaje się, iż choć może dojść do nadużywania i uzależnienia, to wydaje się, że istnieje różnica pomiędzy grupą nadużywającą środków pobudzających a ogólną populacją pacjentów z ADHD. Poproszeni o opinię eksperci uznali, że w przypadku dzieci z ADHD prawdopodobieństwo wystąpienia stanu euforii jest mniejsze, o ile produkty lecznicze stosuje się zgodnie z ich przeznaczeniem. Eksperci uznali, że obecnie istnieje niewiele dowodów sugerujących, że stosowanie deksamfetaminy wiąże się z większym ryzykiem uzależnienia w przypadku grup pacjentów z ADHD w porównaniu do osób zdrowych.

Ponadto oczekuje się, że stosowanie leków krótko działających będzie się wiązało z pewnymi zaletami w porównaniu ze stosowaniem leków długo działających. Prawdopodobieństwo wpływu leków krótko działających na cykl snu i apetyt jest mniejsze niż w przypadku długo działających produktów leczniczych. Stosowanie postaci leku o natychmiastowym uwalnianiu może również ułatwić optyimizację leczenia, kiedy to niezbędne jest początkowe dostosowanie dawki w celu ustalenia odpowiedniego dawkowania.

Komitet zauważył również, że produkty lecznicze zawierające deksamfetaminę są dostępne na terenie UE od kilku lat bez planu zarządzania ryzykiem, zatem oczekuje się, iż wprowadzenie produktu leczniczego zawierającego deksamfetaminę wraz z planem zarządzania ryzykiem będzie stanowiło istotną korzyść dla pacjentów.

Ryzyko związane z długotrwałym stosowaniem

W odniesieniu do innych potencjalnych zagrożeń związanych z długotrwałym stosowaniem deksamfetaminy, takich jak możliwe zaburzenia rozwoju neuropoznawczego oraz ryzyko wystąpienia kardiomiopatii, brak jest dowodów klinicznych potwierdzających, że długotrwałe leczenie wiąże się z jakimkolwiek niekorzystnym wpływem na rozwój neuropoznawczy. Należy jednak zauważyć, że uzyskane w praktyce klinicznej dane uzasadniające to stwierdzenie są skąpe. Zidentyfikowane ryzyko wystąpienia kardiomiopatii wiąże się głównie z przewlekłym stosowaniem leku, zwłaszcza w przypadku przyjmowania wysokich dawek. Grupa ekspertów stwierdziła, że takie ryzyko istnieje, jednak uznała je za rzadko występujące. Zwrócono uwagę na fakt, iż istnieje możliwość wystąpienia zwiększonego

ciśnienia krwi oraz częstoskurczu. W celu zminimalizowania tego ryzyka Komitet zalecił, aby oprócz konkretnych działań uwzględnionych w planie zarządzania ryzykiem wprowadzić kontrolowanie ciśnienia krwi i tętna u pacjentów.

Biorąc pod uwagę wszystkie dostępne dane, Komitet przyjął, że stosowanie deksamfetaminy wiąże się z ryzykiem niewłaściwego i nielegalnego stosowania leku oraz uzależnienia od niego. Jednak Komitet uznał również, że zaproponowane działania służące zminimalizowaniu ryzyka są odpowiednie.

Wskazanie do stosowania ograniczono do leczenia drugiego rzutu, w planie zarządzania ryzykiem omawianego produktu uwzględniono materiały edukacyjne dla lekarzy przepisujących lek oraz pacjentów i ich opiekunów, jak również rozszerzono badanie nad stosowaniem leku w celu gromadzenia danych dotyczących nadużywania i niewłaściwego stosowania leku. Uznano, że wszystkie wyżej wymienione działania łącznie z aktualnymi przepisami krajowymi dotyczącymi produkcji, dystrybucji oraz przepisywania leków kontrolowanych równoważą wspomniane ryzyko.

Plan zarządzania ryzykiem

Proponowane działania służące zminimalizowaniu ryzyka obejmują działania rutynowe (uwzględnienie ostrzeżeń w informacji o produkcie), jak również następujące materiały i narzędzia edukacyjne:

- przewodnik dla lekarza przepisującego zawierający wskazówki dotyczące rozpoznania zgodnego z wytycznymi DSM/ICD, jak również identyfikacji i wykluczenia pacjentów z nadużywaniem, niewłaściwym i nielegalnym stosowaniem leku oraz uzależnieniem w wywiadzie;
- listy kontrolne wykorzystywane do wstępnej selekcji pacjentów oraz kontrolowania ciśnienia krwi, tętna, wzrastania (masy ciała, wzrostu, apetytu) pacjentów, jak również występowania psychoz.

Podczas oceny wniosku na poziomie państw członkowskich zasięgnięto opinii PRAC na temat planu zarządzania ryzykiem, a wnioskodawca zaakceptował następujące zalecenia:

- przeprowadzenie badania nad stosowaniem leku w celu kontrolowania stosowania deksamfetaminy przepisywanej na terenie Unii Europejskiej z wykorzystaniem wielu źródeł danych. Dodatkowo badanie to należy rozszerzyć w celu czynnego pozyskiwania zgłoszeń dotyczących nadużywania, niewłaściwego oraz nielegalnego stosowania leku, jak również uzależnienia w odniesieniu do dzieci z ADHD z centrów zatruc, centrów kontroli leków lub innych baz danych oraz informacji publicznie dostępnych w literaturze i internecie;
- przeprowadzenie badania PASS w celu oceny profilu bezpieczeństwa długotrwałego stosowania deksamfetaminy u dzieci z ADHD, zwłaszcza pod kątem kluczowych kwestii, takich jak zdarzenia sercowo-naczyniowe oraz zdarzenia niepożądane związane ze wzrastaniem i zdrowiem psychicznym. W tym retrospektywnym (nowi użytkownicy) badaniu stosowanie deksamfetaminy w grupie pacjentów zostanie również porównane ze stosowaniem innych środków pobudzających pod kątem ryzyka względnego.

Ponadto CHMP zalecił dalsze zmiany w planie zarządzania ryzykiem (patrz aneks IV).

W trakcie procedury arbitrażowej CHMP zalecił wprowadzenie do informacji o produkcie następujących zmian dotyczących bezpieczeństwa stosowania:

- zmiana w punkcie 4.1 uwzględniająca zalecenie, iż „Leczenie powinno odbywać się pod nadzorem lekarza specjalizującego się w zaburzeniach zachowania u dzieci i młodzieży.” oraz że „Deksamfetamina nie jest przeznaczona do stosowania u wszystkich dzieci z ADHD, a decyzję o zastosowaniu tego leku należy podjąć w oparciu o dokładną ocenę nasilenia i przewlekłości objawów występujących u dziecka, biorąc pod uwagę jego wiek oraz ryzyko nadużywania leku lub jego niewłaściwego bądź nielegalnego stosowania”;

- wprowadzenie do punktu 4.4 stwierdzenia „Nadużywanie oraz niewłaściwe i nielegalne stosowania leku” informującego o tym, że ryzyko jest zasadniczo większe w przypadku krótko działających środków pobudzających niż w przypadku analogicznych produktów długo działających;
- wprowadzenie do punktu 4.8 stwierdzenia dotyczącego zgłaszania podejrzenia wystąpienia działań niepożądanych.

Wyżej wymienione punkty informacji o produkcie zostały odpowiednio zaktualizowane.

Po rozważeniu przedłożonych wraz z wnioskiem danych CHMP uznał, że wyżej wymienione działania w zakresie zarządzania ryzykiem są niezbędne do bezpiecznego i skutecznego stosowania produktu leczniczego.

Ogólny stosunek korzyści do ryzyka

Po rozważeniu danych przedłożonych przez wnioskodawcę CHMP uznał, że istnieją wystarczające dowody pozwalające na stwierdzenie, że osoby, u których nie wystąpiła odpowiedź na leczenie metylofenidatem mogą odnieść korzyści ze stosowania deksamfetaminy. Dostępne dane kliniczne wraz z wytycznymi klinicznymi oraz faktem, iż mechanizm działania różni się w stosunku do innych opcji leczenia, potwierdzają skuteczność deksamfetaminy w leczeniu drugiego rzutu u pacjentów z ADHD.

Przyjmuje się, że deksamfetamina jest potencjalnie związana z ryzykiem niewłaściwego bądź nielegalnego stosowania leku oraz uzależnienia. Stosowanie deksamfetaminy wyłącznie jako leku drugiego rzutu, mimo wykazanej skuteczności, stanowi działanie mające na celu rozwianie tej obawy. We wskazaniu uwzględniono również stwierdzenie, że lek ten powinien przepisywać wyłącznie lekarz specjalista, jeżeli u pacjenta rozpoznano ADHD w oparciu o dokładną ocenę przewlekłości i nasilenia choroby zgodnie z wytycznymi DSM lub ICD oraz jedynie w przypadku, gdy leczenie metylofenidatem okazało się nieskuteczne. W trakcie leczenia należy prowadzić regularną ocenę konieczności stosowania leku (patrz poniżej) oraz potencjalnego nadużywania lub nielegalnego stosowania leku bądź uzależnienia od niego.

Ogólnie Komitet uznał, że działania służące zminimalizowaniu ryzyka zaproponowane w celu zmniejszenia ryzyka nadużywania leku są odpowiednie. W planie zarządzania ryzykiem omawianego produktu uwzględniono materiały edukacyjne dla lekarzy przepisujących lek oraz pacjentów i ich opiekunów, jak również rozszerzono badanie nad stosowaniem leku w celu gromadzenia danych dotyczących nadużywania i niewłaściwego stosowania leku. Uznano, że wszystkie wyżej wymienione działania łącznie z aktualnymi przepisami krajowymi dotyczącymi produkcji, dystrybucji oraz przepisywania leków kontrolowanych równoważą wspomniane ryzyko.

CHMP wziął pod uwagę fakt, iż zaproponowany plan zarządzania ryzykiem jest zgodny z planami zarządzania ryzykiem dotyczącymi innych środków pobudzających (metylofenidatu i lisdeksamfetaminy) oraz że produkty zawierające deksamfetaminę są dostępne w UE od kilkudziesięciu lat bez planu zarządzania ryzykiem. W związku z tym oczekuje się, że wprowadzenie produktu zawierającego deksamfetaminę wraz z planem zarządzania ryzykiem przyniesie istotne korzyści wynikające z gromadzenia informacji dotyczących stosowania produktu w warunkach życia codziennego, jak również z wprowadzenia działań służących zminimalizowaniu ryzyka, które obecnie nie obowiązują.

Podstawy do wydania pozytywnej opinii, zmiany w charakterystyce produktu leczniczego i ulotce dla pacjenta oraz warunki pozwoleń na dopuszczenie do obrotu

Zważywszy, że

- Komitet rozpatrzył powiadomienie o procedurze arbitrażowej wszczętej przez Wielką Brytanię na podstawie art. 29 ust. 4 dyrektywy 2001/83/WE. Niderlandy uznały, że wydanie pozwolenia na dopuszczenie do obrotu stanowi potencjalne poważne zagrożenie dla zdrowia publicznego;
- Komitet dokonał oceny wszystkich danych przedłożonych przez wnioskodawcę w celu potwierdzenia skuteczności deksamfetaminy jako leku drugiego rzutu stosowanego w leczeniu ADHD, jak również propozycji mających na celu zmniejszenie ryzyka niewłaściwego bądź nielegalnego stosowania leku;
- Komitet stwierdził, że mechanizm działania deksamfetaminy różni się od mechanizmu działania metylofenidatu oraz że dostępne dane potwierdzają skuteczność deksamfetaminy w leczeniu ADHD;
- Komitet uznał również, że zaproponowane działania służące zminimalizowaniu ryzyka są odpowiednie do zmniejszenia ryzyka niewłaściwego bądź nielegalnego stosowania leku. Uznano również konieczność przeprowadzenia badania nad stosowaniem leku w celu kontrolowania stosowania deksamfetaminy przepisywanej na terenie Unii Europejskiej z wykorzystaniem wielu źródeł danych. Ponadto Komitet uznał, że należy przeprowadzić badanie PASS w celu oceny profilu bezpieczeństwa długotrwałego stosowania deksamfetaminy u dzieci z ADHD, zwłaszcza pod kątem kluczowych kwestii, takich jak zdarzenia sercowo-naczyniowe oraz zdarzenia niepożądane związane ze wzrastaniem i zdrowiem psychicznym,

CHMP był zdania, że stosunek korzyści do ryzyka stosowania produktu Dexamed i nazw produktów związanych jest korzystny. CHMP wydał pozytywną opinię zalecającą przyznanie pozwoleń na dopuszczenie do obrotu dla produktu Dexamed i nazw produktów związanych (patrz aneks I), w przypadku których charakterystykę produktu leczniczego i ulotkę dla pacjenta przedstawiono w aneksie III do opinii CHMP, a warunki wydania pozwoleń na dopuszczenie do obrotu przedstawiono w aneksie IV do opinii CHMP.