

Priloga I

**Znanstveni zaključki in podlaga za spremembo pogojev dovoljenja
(dovoljenj) za promet z zdravilom**

Znanstveni zaključki

Upoštevajoč končno poročilo Odbora za oceno tveganja na področju farmakovigilance (PRAC) za zdravila, ki vsebujejo učinkovino deksamfetamin in jih zadeva končno poročilo PASS, so bili sprejeti naslednji znanstveni zaključki:

To je bila 5-letna retrospektivna (odprta) kohortna študija novih uporabnikov z zbiranjem podatkov iz treh zdravstvenih zbirk podatkov (v Veliki Britaniji, ZDA in Nemčiji) in primerjavo relativnega tveganja med deksamfetaminom in drugimi stimulansi, z namenom oceniti delež in incidenco stopnje pojavnosti srčno-žilnih, psihiatričnih, s starostjo in spolno zrelostjo povezanih neželenih učinkov pri otrocih z diagnozo ADHD, zdravljenih z deksamfetaminom, metilfenidatom, lisdeksamfetaminom ali deksmetilfenidatom (samo v ZDA) in primerjati tveganje za omenjene neželene učinke med temi zdravili.

Deksamfetamin je imel bistveno večji neprilagojen delež pojavnosti psihiatričnih motenj in sestavljeni izid v primerjavi z metilfenidatom in lisdeksamfetaminom. Pokazal je tudi višjo neprilagojeno stopnjo pojavnosti psihiatričnih motenj kot metilfenidat in lisdeksamfetamin ter višjo neprilagojeno stopnjo pojavnosti pri sestavljenem izidu kot metilfenidat. Pri upoštevanju multivariabilnih prilagojenih modelov in ujemanju stopnje nagnjenosti k rezultatom, je bil deksamfetamin povezan z večjo verjetnostjo za okvaro rasti (1.2) in večjo verjetnostjo za sestavljen opazovani dogodek (1.1) v primerjavi z metilfenidatom. V študiji ni mogoče količinsko opredeliti absolutnih razlik v rasti, primerja lahko le delež bolnikov z diagnozo te težave (da ali ne) med preučevanimi zdravili. Vendar pa primerjava deksamfetamina z drugimi zdravili v študiji razmerja nevarnosti, izračunani z uporabo več spremenljivih modelov in modelov, usklajenih s stopnjo nagnjenosti, ni pokazala razlik za nobenega od neželenih dogodkov, ki so nas zanimali.

Na splošno je študija pokazala, da je deksamfetamin lahko enako varen kot drugi stimulansi, predpisani za motnjo hiperaktivnosti s pomanjkanjem pozornosti, kar zadeva srčno-žilne, psihiatrične motnje ali motnje spolne zrelosti. Vendar pa je možno, da obstaja pri uporabnikih deksamfetamina majhna, vendar klinično pomembna incidenca motnje rasti v primerjavi z metilfenidatom. Študija ne dopušča dokončnih zaključkov, saj ciljna velikost vzorca za uporabnike deksamfetamina ni bila na voljo v zbirkah podatkov, ocene za to zdravilo pa so povezane s širokimi intervali zaupanja.

Med zbirkami podatkov je vladala velika heterogenost (med evropskimi zbirkami podatkov in zbirko podatkov Združenih držav Amerike so bile ugotovljene zelo velike razlike v pojavnosti neželenih dogodkov), pri čemer so imeli bolniki iz Združenih držav Amerike največjo pojavnost neželenih dogodkov in najožje intervale zaupanja za ocene. Zato se študija osredotoča predvsem na rezultate, ki izvirajo iz Združenih držav Amerike. Verjetno so te razlike med zbirkami podatkov predvsem posledica njihove sposobnosti zajemanja podatkov in ne različnih učinkov teh zdravil v ZDA ali Evropi.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom je med postopkom predložil pojasnila, pri čemer so bile razlike med zbirkami podatkov utemeljene kot posledica zajemanja podatkov in - glede na to, da je deksamfetamin indiciran le, če je odziv na prejšnje zdravljenje z metilfenidatom klinično neustrezen - in da so tveganja, opredeljena v PASS, že opisana v trenutnem povzetku glavnih značilnosti zdravila, ostaja razmerje med koristmi in tveganji nespremenjeno in ugotovi se, da v poglavje 4.8 ni treba dodati besedila. Varnostni signali v zvezi z okvaro rasti in motnjami spolnega zorenja bi lahko bili vredni dodatne preiskave, vendar bi se lahko to nadalje spremljalo v PSUR. Kaže, da na tej stopnji niso potrebni dodatni ukrepi.

Zato mora imetnik dovoljenja za promet z zdravilom ob naslednji regulatorni priložnosti predložiti posodobljen RMP, v katerem bo obravnaval izpolnjenost tega pogoja za dovoljenje za promet.

Zaradi zaključka študije je treba zdravila črtati s seznama zdravil pod dodatnim nadzorom.

Skupina CMDh se strinja z znanstvenimi zaključki odbora PRAC.

Podlaga za spremembo pogojev dovoljenja (dovoljenj) za promet z zdravilom

Na podlagi znanstvenih zaključkov za rezultate študije za zdravilo(a), ki vsebujejo učinkovino deksamfetamin in jih zadeva končno poročilo PASS, skupina CMDh meni, da je razmerje med koristjo in tveganjem zgoraj navedenih zdravil(-a), nespremenjeno ob upoštevanju predlaganih sprememb v informacijah o zdravilu.

Skupina CMDh je sprejela stališče, da je potrebna sprememba dovoljenja (dovoljenj) za promet z zdravili, ki jih zadeva to končno poročilo PASS.

Priloga II

Pogoji dovoljenja (dovoljenj) za promet z zdravilom

Spremembe pogojev dovoljenja (dovoljenj) za promet z zdravilom, ki vsebujejo učinkovino deksamfetamin, ki jih zadeva neintervencijsko naročeno končno poročilo PASS

Imetnik(i) dovoljenja za promet z zdravilom bodo odstranili naslednji(e) pogoj(e) (novo besedilo je **podčrtano in označeno krepko**, izbrisano besedilo je ~~prečrtano~~)

~~Študija varnosti po pridobitvi dovoljenja za trženje za oceno dolgoročne varnosti deksamfetamina~~

Priloga III

Časovnica za uveljavitev tega stališča

Časovnica za uveljavitev tega stališča

Sprejetje stališča skupine CMDh:	Zasedanje skupine CMDh september 2021
Posredovanje prevodov prilog k stališču pristojnim nacionalnim organom:	1. november 2021
Uveljavitev stališča v državah članicah (predložitev spremembe s strani imetnika dovoljenja za promet z zdravilom):	30. december 2021