

Anexo I

**Conclusões científicas e fundamentos da alteração dos termos da(s)
autorização(ões) de introdução no mercado**

Conclusões científicas

Tendo em conta o relatório de avaliação do PRAC sobre os relatórios periódicos de segurança (RPS) para a lisdexanfetamina, as conclusões científicas são as seguintes:

O PRAC teve em consideração a informação atualmente disponível sobre os riscos da exposição à lisdexanfetamina, anfetamina e dextroanfetamina durante a gravidez:

- O PRAC analisou o estudo de Huybrechts *et al.* de 2018. É, em geral, um estudo bem realizado, no qual a associação entre a utilização de metilfenidato e anfetamina/dextroanfetamina na gravidez, respetivamente, e o risco de malformações congénitas foi estudada numa grande coorte. A quantidade de exposições no primeiro trimestre à anfetamina/dextroanfetamina é grande, correspondendo a cerca de 5570 gravidezes. Não existem indicações de um aumento da ocorrência de malformações congénitas neste conjunto de dados (qualquer malformação congénita, totalmente ajustado, 1,05 [0,93-1,19] IC de 95%).
- Outro estudo de coortes (Cohen *et al.* 2017) foi também tido em consideração pelo PRAC. Este estudo envolveu aproximadamente 3100 gravidezes expostas a anfetamina/dextroanfetamina. Identificou um risco aumentado de pré-eclampsia (RR ajustado 1,33 [IC de 95% 1,12-1,58]) e sugeriu um risco aumentado de nascimentos prematuros em associação com a exposição a anfetamina-dextroanfetamina nas primeiras 20 semanas da gravidez. É igualmente conhecida a ocorrência acrescida de nascimentos prematuros de mulheres dependentes de anfetamina e que as utilizam durante a gravidez.
- Finalmente, o PRAC levou em consideração as propriedades farmacológicas primárias da lisdexanfetamina enquanto estimulante, pelo qual podem ocorrer sintomas de privação no caso de cessação abrupta e que têm sido notificados sintomas de privação com a utilização da lisdexanfetamina (ver secção 4.4 do RCM). Os sintomas de privação são também um risco potencial no PGR. Além disso, o PRAC registou experiência de mulheres dependentes de anfetamina e que as utilizaram durante a gravidez, podendo os respetivos recém-nascidos desenvolver sintomas de privação. O PRAC também levou em consideração dois relatos de caso de síndrome de privação em recém-nascidos de mulheres tratadas com lisdexanfetamina durante a gravidez durante o período de RPS.

Com base no supramencionado, o PRAC considera que se justifica a atualização da secção 4.6 do RCM e da secção 2 do FI para descreverem a informação atual obtida da utilização de lisdexanfetamina, anfetamina e dextroanfetamina durante a gravidez.

Com base na informação recebida durante o período de revisão, conclui-se que o perfil benefício-risco da lisdexanfetamina na indicação autorizada no tratamento da PHDA permanece inalterado.

O CMDh concorda com as conclusões científicas do PRAC.

Fundamentos da alteração dos termos da(s) autorização(ões) de introdução no mercado

Com base nas conclusões científicas relativas à lisdexanfetamina, o CMDh considera que o perfil benefício-risco do(s) medicamento(s) que contém(contêm) lisdexanfetamina se mantém inalterado na condição de serem introduzidas as alterações propostas na informação do medicamento.

O CMDh conclui que os termos da(s) autorização(ões) de introdução no mercado no âmbito desta avaliação única do RPS devem ser alterados. Na medida em que outros medicamentos que contêm

lisdexanfetamina estão atualmente autorizados na UE ou serão objeto de procedimentos de autorização no futuro, o CMDh recomenda que os Estados Membros envolvidos e o requerente/titulares das autorizações de introdução no mercado tomem em devida consideração esta posição do CMDh.

Anexo II

**Alterações à Informação do Medicamento do(s) medicamento(s)
autorizado(s) por meio de procedimentos nacionais**

Alterações a incluir nas secções relevantes do Folheto Informativo (novo texto **sublinhado e a negrito**, texto a ser eliminado ~~rasurado~~)

Resumo das Características do Medicamento

Secção 4.6

~~“Não existem estudos adequados e bem controlados com Nome Comercial em mulheres grávidas.”~~

Dados de um estudo de coortes com um total de aproximadamente 5570 gravidezes expostas a anfetamina durante o primeiro trimestre não sugerem um risco aumentado de malformações congénitas. Dados de outro estudo de coortes em aproximadamente 3100 gravidezes expostas a anfetamina durante as primeiras 20 semanas da gravidez sugerem um risco aumentado de pré-eclampsia e de nascimentos prematuros. Os recém-nascidos expostos a anfetamina durante a gravidez podem ter sintomas de privação.

Folheto Informativo

- Secção 2

2. O que precisa de saber antes de tomar [NOME COMERCIAL]

Gravidez, amamentação e fertilidade

~~Não se sabe se Nome Comercial afetará o seu bebé que irá nascer.~~

Os dados disponíveis sobre a utilização de [Nome Comercial] durante os primeiros três meses da gravidez não indicam um risco aumentado de defeitos à nascença para o bebé, mas pode aumentar o risco de pré-eclampsia (uma doença que ocorre habitualmente depois das 20 semanas da gravidez, caracterizada por tensão arterial elevada e proteínas na urina) e nascimentos prematuros. Os recém-nascidos expostos a anfetamina durante a gravidez podem ter sintomas de privação (tremores, irritabilidade, rigidez muscular).

Anexo III

Calendário para a implementação da presente posição

Calendário para a implementação da presente posição

Adoção da posição do CMDh:	Reunião do CMDh de outubro de 2019
Transmissão às Autoridades Nacionais Competentes das traduções dos anexos da posição:	01 de dezembro de 2019
Implementação da posição pelos Estados-Membros (apresentação da alteração pelo titular da Autorização de Introdução no Mercado):	30 de janeiro de 2020