

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 referente ao relatório final do estudo PASS não intervencional imposto, relativo ao(s) medicamento(s) contendo a substância ativa dexanfetamina e abrangido(s) pelo relatório final do estudo PASS, as conclusões científicas são as seguintes:

Este consistiu num estudo retrospectivo (em aberto) com a duração de 5 anos, de coortes de novos utilizadores, de dados coligidos a partir de três bases de dados de cuidados de saúde (no RU, EUA e Alemanha), que comparou o risco relativo entre dexanfetamina e outros estimulantes, com o objetivo de avaliar a proporção de incidência e a taxa de incidência de acontecimentos adversos (AE) cardiovasculares, psiquiátricos e relacionados com o crescimento e a maturidade sexual em crianças com o diagnóstico de PHDA, tratados com dexanfetamina, metilfenidato, lisdexanfetamina ou dexmetilfenidato (apenas nos EUA) e comparar o risco dos AE acima mencionados entre estes medicamentos.

A dexanfetamina tinha uma proporção de incidência não ajustada significativamente mais elevada de perturbações psiquiátricas e do resultado composto em comparação com o metilfenidato e a lisdexanfetamina. Também revelou uma taxa de incidência não ajustada mais elevada de perturbações psiquiátricas do que o metilfenidato e a lisdexanfetamina e uma taxa de incidência não ajustada mais elevada do resultado composto do que o metilfenidato. Quando se consideraram modelos ajustados de multivariáveis e a concordância de pontuações relacionadas com a predisposição, a dexanfetamina foi associada a uma maior probabilidade de deficiência do crescimento (1,2) e a uma maior probabilidade relativamente ao critério de avaliação composto (1,1) quando comparada com o metilfenidato. O estudo não tem a capacidade de quantificar as diferenças absolutas no crescimento, apenas de comparar a proporção de doentes diagnosticados com este problema (sim ou não) considerando todos os medicamentos estudados. Contudo, as razões de risco calculadas utilizando os modelos ajustados de multivariáveis e os modelos da concordância de pontuações relacionadas com a predisposição não revelaram quaisquer diferenças em qualquer dos acontecimentos adversos de interesse quando se comparou a dexanfetamina com os outros medicamentos do estudo.

No global, o estudo indica que a dexanfetamina pode ser tão segura como os outros estimulantes prescritos para a perturbação da hiperatividade e défice de atenção no que respeita às perturbações cardiovasculares, psiquiátricas ou da maturidade sexual. Contudo, poderá haver uma incidência pequena, mas de forma significativa clinicamente mais elevada, de deficiência do crescimento nos utilizadores de dexanfetamina em comparação com o metilfenidato. O estudo não permite tirar conclusões definitivas dado que os tamanhos das amostras previstos de utilizadores da dexanfetamina não estava disponível nas bases de dados e as estimativas relativas a este medicamento têm intervalos de confiança largos.

Verificou-se uma forte heterogeneidade entre as bases de dados (detetaram-se diferenças muito grandes na incidência de acontecimentos adversos entre as bases de dados europeias e as bases de dados americanas), tendo os doentes dos Estados Unidos a incidência mais elevada de acontecimentos adversos e os intervalos de confiança mais estreitos para as estimativas. Consequentemente, o estudo concentra-se principalmente nos resultados provenientes dos Estados Unidos. É provável que estas diferenças entre bases de dados resultem principalmente da sua capacidade de capturar dados e não dos efeitos diferentes destes medicamentos nas populações americanas ou europeias.

Durante o decorrer do procedimento, o titular da AIM forneceu esclarecimentos, nomeadamente foram justificadas as diferenças entre as bases de dados com sendo causadas pela maneira como os dados foram capturados e, dado que a dexanfetamina é indicada apenas quando a resposta ao tratamento anterior com metilfenidato é considerada clinicamente inadequada, e que os riscos identificados pelo PASS já estão descritos no RCM atual, a relação benefício-risco permanece inalterada não sendo

considerada necessária a adição de texto na secção 4.8. Os sinais de segurança respeitantes à deficiência de crescimento e perturbações da maturação sexual poderiam merecer investigação adicional mas esta poderá ser ulteriormente seguida nos PSUR. Nesta fase não parecem ser efetivamente necessárias novas medidas.

Por conseguinte, o titular da AIM deverá apresentar um PGR atualizado na próxima oportunidade regulamentar a fim de confirmar que esta condição da autorização de introdução no mercado foi cumprida.

Como consequência da realização do estudo, os medicamentos devem ser removidos da lista de medicamentos sujeitos a monitorização adicional.

O CMDh concorda com as conclusões científicas do PRAC.

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

Com base nas conclusões científicas relativas aos resultados do estudo sobre o(s) medicamento(s) contendo a substância ativa dexanfetamina e abrangido(s) pelo relatório final do estudo PASS, o CHMP considera que o perfil benefício-risco do medicamento acima mencionado se mantém inalterado, na condição de serem introduzidas as alterações propostas na informação do medicamento.

O CMDh conclui que os termos da(s) autorização(ções) de introdução no mercado dos medicamentos abrangidos pelo relatório final deste estudo PASS devem ser alterados.

Anexo II

Condições relativas à Autorização de Introdução no Mercado

Alterações a serem feitas às condições da(s) autorização(ções) de introdução no mercado do(s) medicamento(s) contendo a substância ativa dexanfetamina abrangido(s) pelo relatório final do estudo PASS não intervencional imposto

O(s) titular(es) da(s) autorização(ções) de introdução no mercado devem remover as seguintes condições (novo texto **sublinhado e em negrito**, texto eliminado ~~riscado~~)

~~Estudo de Segurança Pós-autorização para avaliar a segurança a longo prazo da dexanfetamina~~

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 setembro de 2021
Transmissão às Autoridades Nacionais Competentes das traduções dos anexos da posição:	1 de novembro de 2021
Implementação da posição pelos Estados-Membros (apresentação da alteração pelo titular da Autorização de Introdução no Mercado):	30 de dezembro de 2021