Anexo I

Lista das denominações, forma farmacêutica, dosagem, via de administração dos medicamentos e dos requerentes nos Estados-membros

Estado-membro UE/EEE	**Requerente nome da empresa, endereço**	**Nome (de fantasia)**	**Dosagem**	**Forma farmacêutica**	**Via de administração**
Dinamarca	Kohne Pharma GmbH Schallbruch 1 42781 Haan Germany	Dexamed	5 mg	Comprimido	Via oral
Finlândia	Kohne Pharma GmbH Schallbruch 1 42781 Haan Germany	Attentin 5 mg	5 mg	Comprimido	Via oral
Irlanda	Kohne Pharma GmbH Schallbruch 1 42781 Haan Germany	Dexamed 5 mg tablets	5 mg	Comprimido	Via oral
Luxemburgo	Kohne Pharma GmbH Schallbruch 1 42781 Haan Germany	Attentin 5 mg	5 mg	Comprimido	Via oral
Noruega	Kohne Pharma GmbH Schallbruch 1 42781 Haan Germany	Attentin	5 mg	Comprimido	Via oral
Espanha	Kohne Pharma GmbH Schallbruch 1 42781 Haan Germany	Dexamed 5 mg comprimidos	5 mg	Comprimido	Via oral

Estado-membro UE/EEE	**Requerente nome da empresa, endereço**	**Nome (de fantasia)**	**Dosagem**	**Forma farmacêutica**	**Via de administração**
Suécia	Kohne Pharma GmbH Schallbruch 1 42781 Haan Germany	Attentin 5 mg	5 mg	Comprimido	Via oral
Países Baixos	Kohne Pharma GmbH Schallbruch 1 42781 Haan Germany	Tentin 5 mg	5 mg	Comprimido	Via oral
Reino Unido	Kohne Pharma GmbH Schallbruch 1 42781 Haan Germany	Dexamed 5 mg	5 mg	Comprimido	Via oral

Anexo II

Conclusões científicas e fundamentos para o parecer positivo apresentados pela Agência Europeia de Medicamentos

Conclusões científicas

Resumo da avaliação científica de Dexamed (ver Anexo I)

A dexanfetamina, (2S)-2-amino-1-fenilpropano, é o estereoisómero dextrorrotatório da anfetamina. Trata-se de um estimulante do sistema nervoso central, mais potente do que a mistura racémica. As anfetaminas aumentam os níveis de catecolamina na fenda sináptica ao bloquearem a recaptação de noradrenalina e dopamina por neurónios pré-sinápticos, ao libertarem dopamina e noradrenalina dos neurónios dopaminérgicos e, possivelmente, ao inibirem a monoamina oxidase. Existe também evidência de que as anfetaminas aumentam a libertação e renovação da serotonina.

Atualmente, a dexanfetamina é utilizada no tratamento da narcolepsia e da perturbação de hiperatividade com défice de atenção (PHDA) em diversos países da UE, incluindo o Estado-Membro de referência (EMR) deste procedimento. O seu mecanismo de ação na PHDA não é totalmente compreendido mas, durante este procedimento, a sua eficácia no tratamento da PHDA não foi contestada. Chegou-se a acordo durante o procedimento do CMDh de que a dexanfetamina é eficaz na PHDA, não sendo de forma alguma inferior aos outros estimulantes.

Contudo, existem riscos conhecidos de uso para fins recreativos e abuso associados a esta medicação. Por conseguinte, como medida para mitigar este risco, o requerente propôs reduzir a dexanfetamina a uma utilização de segunda linha na PHDA e para crianças e adolescentes com idades compreendidas entre os 6 e os 17 anos, no caso de outras opções de tratamento médico e não médico não alcançarem os resultados adequados.

Além disso, o requerente propôs efetuar um estudo de utilização do medicamento (DUS - *drug utilisation study*) para monitorizar notificações de abuso e/ou sobredosagem, bem como um estudo de segurança pós-autorização (PASS - *post authorisation safety study*) sem intervenção para monitorizar os principais acontecimentos adversos. Adicionalmente, seriam também disponibilizados, tanto aos médicos como aos doentes, materiais educacionais, incluindo o fornecimento de listas de verificação, em consonância com os existentes para outros medicamentos destinados ao tratamento da PHDA.

No final do debate no CMDh, os Estados-Membros não chegaram a acordo em duas questões essenciais. Por conseguinte, foi solicitado ao CHMP que considerasse:

- se restringir o medicamento ao tratamento de segunda linha e introduzir as medidas propostas no PGR são meios suficientes para mitigar preocupações relacionadas com o potencial reconhecido para utilização incorreta e uso para fins recreativos;
- se existe evidência científica e clínica suficiente para fundamentar o uso do medicamento como tratamento de segunda linha da PHDA.

Eficácia no tratamento de segunda linha da PHDA

O presente pedido para o Dexamed como tratamento de segunda linha da PHDA consiste num pedido bibliográfico (finalidade terapêutica já explorada). Por conseguinte, a avaliação da eficácia baseia-se numa pesquisa intensiva da literatura, bem como nas atuais normas orientadoras do tratamento na Europa. Isto é aceitável na medida em que, no pedido com finalidade terapêutica já explorada, não é necessário que os requerentes forneçam resultados de testes pré-clínicos e ensaios clínicos; estes devem ser substituídos por literatura científica adequada.

Estudos clínicos realizados mostram que existem doentes com PHDA que respondem ao metilfenidato e não à dexanfetamina, e vice-versa. O estudo da autoria de Elia et al. (1991) concluiu que existe a

necessidade de experimentar ambos os estimulantes devido à variabilidade individual em termos de resposta. Os diferentes mecanismos de ação farmacológicos poderão ser o motivo das diferentes respostas. O metilfenidato liga-se de forma reversível à proteína transportadora pré-sináptica, com a resultante inibição da recaptação das catecolaminas para os neurónios présinápticos (Volkow et al., 2002), aumenta a libertação de dopamina das vesículas de armazenamento citoplasmáticas pré-sinápticas e bloqueia a captação de dopamina para as vesículas de armazenamento citoplasmáticas neuronais, tornando a dopamina mais disponível no citoplasma pré-sináptico para libertação para a fenda sináptica (Sulzer et al., 2005).

No estudo da autoria de Elia et al., cerca de 30% dos participantes não apresentaram qualquer resposta a um tratamento, mas apenas 4% não apresentaram qualquer resposta a ambos. Embora não existam informações acerca da sequência dos tratamentos, essencialmente devido ao seu desenho cruzado, os resultados são convincentes. Contudo, existem problemas metodológicos com este estudo. O número de doentes foi reduzido e a significância estatística dos achados é incerta. Além disso, este foi um estudo independente, publicado em 1991, o que impede a avaliação dos dados originais. Por conseguinte, o CHMP considerou que esta publicação pode ser encarada como fundamentando a eficácia, mas não fornecendo evidência conclusiva.

Estes dados são adicionalmente suportados pelo estudo de Arnold et al. (1978). Mais importante ainda, a revisão comparativa de Arnold LE (2000) analisou seis estudos não duplicativos, com base nos quais calculou uma taxa de resposta de 66% para o sulfato de dexanfetamina, 56% para o metilfenidato e 85% de resposta estimuladora se ambos forem experimentados. O autor conclui que os perfis de resposta dos doentes individuais são não congruentes e que a ausência de resposta ou a ocorrência de efeitos secundários intoleráveis com um estimulante não impede uma boa resposta ao outro. Ainda que a revisão tenha limitações metodológicas, as conclusões alcançadas basearam-se em evidência relevante. Esta publicação também inclui uma revisão abrangente da farmacodinâmica pré-clínica dos dois compostos, o que pode ajudar a explicar a variabilidade observada a nível da resposta. Conclui que o metilfenidato é mais seletivo para o transportador da dopamina, enquanto a dexanfetamina tem também uma série de outras ações, incluindo ações diretas nos recetores, modulação de outros modos de captação da dopamina e ainda efeitos noutras catecolaminas.

Ramtvedt et al. (2013) comunicaram que, num estudo clínico cruzado, que incluiu 36 crianças com um diagnóstico de PHDA (de acordo com as normas orientadoras de diagnóstico norueguesas) que receberam, sequencialmente, 2 semanas cada de metilfenidato, dexanfetamina e placebo; tanto a dexanfetamina como o metilfenidato geraram, cada um, uma resposta favorável em 26 crianças (72%), mas não sempre na mesma criança. Contudo, o número de crianças com resposta aumentou para 33 (92%) depois de ambos os estimulantes serem experimentados. Com base apenas na publicação, é difícil avaliar a pertinência das dimensões sugeridas do efeito com base nas quais se procedeu à avaliação do nível de resposta, mas, apesar de uma certa falta de clareza em termos de metodologia, constatou-se que as conclusões estão em consonância com as obtidas no estudo da Elia et al.

Além disso, pelo menos sete normas orientadoras baseadas na evidência para o tratamento farmacológico da PHDA recomendam a dexanfetamina como terapêutica de primeira linha; outras fornecem uma recomendação favorável explícita para uso como opção terapêutica na PHDA (Seixas et al., 2012). Constatou-se que todas as normas orientadoras mencionadas neste artigo provêm de países onde a dexanfetamina já é comercializada para a PHDA.

Por último, constatou-se que a lisdexanfetamina é um prófármaco inativo que é absorvido na circulação sanguínea, onde é gradualmente convertido em dexanfetamina. Recentemente, a lisdexanfetamina foi aprovada em alguns Estados-Membros enquanto parte de um programa de tratamento abrangente para a PHDA em crianças com idade igual ou superior a 6 anos, quando a

resposta ao tratamento prévio com o metilfenidato é considerada clinicamente inadequada. A lisdexanfetamina e a dexanfetamina podem ser consideradas idênticas a nível farmacodinâmico. Por conseguinte, conceder uma Autorização de Introdução no Mercado para a dexanfetamina como tratamento de segunda linha da PHDA será consistente com a recente aprovação da lisdexanfetamina para uso na mesma população.

Tendo em consideração todos os dados disponíveis, o Comité considerou que existe evidência suficiente para concluir que as crianças que não respondem ao metilfenidato poderão beneficiar da dexanfetamina. As duas substâncias têm uma eficácia semelhante na PHDA, mas diferentes mecanismos de ação. O metilfenidato é mais seletivo para o transportador da dopamina, ao passo que a dexanfetamina tem também uma série de outras ações, incluindo ações diretas nos recetores, modulação de outros modos de captação da dopamina e ainda efeitos noutras catecolaminas. Ainda que nenhum estudo individual possa ser considerado evidência essencial, as publicações apresentadas no âmbito do pedido, que incluem não apenas estudos publicados mas também normas orientadoras terapêuticas e manuais, fundamentam a eficácia no tratamento de segunda linha da PHDA.

Risco de abuso e dependência

Durante a avaliação do pedido de Autorização de Introdução no Mercado para o Dexamed, surgiram preocupações quanto ao potencial de abuso e dependência da dexanfetamina. O Estado-Membro objetor considerou que, com base na farmacodinâmica e farmacocinética da dexanfetamina, o potencial risco de dependência e abuso associado a este medicamento é maior do que o de outras opções de tratamento para a PHDA.

Na realidade, é facto aceite que os estimulantes, incluindo a dexanfetamina, têm potencial para utilização incorreta, uso para fins recreativos e dependência. Contudo, não existe qualquer dúvida quanto à eficácia da dexanfetamina no tratamento da PHDA. No pedido em apreço, a utilização da dexanfetamina como tratamento de segunda linha da PHDA é uma medida introduzida para mitigar esta preocupação. No texto da indicação refere-se também que o tratamento deve ser iniciado e regularmente avaliado por um médico especializado em saúde mental infantil e juvenil após o diagnóstico de PHDA ser estabelecido com base numa avaliação abrangente. Estas e outras medidas no plano de gestão dos riscos são propostas para garantir que a dexanfetamina só é disponibilizada a doentes que precisam verdadeiramente desta substância e que podem beneficiar dela, mitigando, por conseguinte, o risco de utilização incorreta e de uso para fins recreativos.

Relativamente ao risco de utilização incorreta e de uso para fins recreativos na população com PHDA, uma revisão meta-analítica da autoria de Lee et al. (2011) concluiu que, em comparação com a população em geral (com correspondência etária), os doentes com PHDA encontram-se numa situação de risco consideravelmente mais elevado para o abuso de substâncias. Noutras publicações, os autores concluíram adicionalmente que o tratamento da PHDA com estimulantes durante a infância está associado a uma redução do transtorno decorrente do uso substâncias numa fase posterior da vida (Biederman et al. 1999; Wilens et al. 2003). Contudo, uma meta-análise mais recente da autoria de Humphreys et al. (2013) analisou relatórios publicados e não publicados, num total de 15 estudos diferentes, e concluiu que o tratamento eficaz da PHDA, habitualmente através do uso do metilfenidato, não parece ter impacto no abuso de substâncias numa fase posterior da vida. Esta meta-análise identificou uma série de questões-chave que poderão explicar a diferença a nível dos resultados dos estudos, e os autores constataram que, embora partindo da meta-análise de Wilens et al. (2003), esta é ainda relativamente modesta em termos do número de estudos incluídos. Por conseguinte, atualmente, não é claro se o tratamento de doentes com PHDA com estimulantes altera o risco de transtorno decorrente do uso substâncias numa fase posterior da vida, mas a evidência existente parece indicar que o risco na população com PHDA tratada com estimulantes não é mais elevado do que na população com PHDA não tratada.

Durante o procedimento, o titular da AIM realizou pesquisa adicional na literatura, *online*, em bases de dados das autoridades de saúde europeias e da OMS e na própria base de dados de segurança. Embora se reconheça que a utilização incorreta, o abuso, a dependência e o uso para fins recreativos são acontecimentos que nem sempre serão notificados aos prescritores, a pesquisa obteve uma taxa de acontecimentos muito baixa nos países onde a dexanfetamina está disponível no mercado para o tratamento da PHDA.

Constatou-se que a idade pode ser um fator dominante no transtorno decorrente do abuso de substâncias. A experimentação de drogas com fins recreativos começa, de um modo geral, durante a adolescência, ao passo que o tratamento da PHDA pode começar numa idade mais precoce. Além disso, os estimulantes são prescritos aos doentes com PHDA depois de obtido um diagnóstico de PHDA, em oposição à procura deliberada de estimulantes. Reconhece-se a possibilidade de ocorrência de abuso e dependência. Contudo, parece existir uma diferença entre a população que abusa de estimulantes e a população geral com PHDA. Os peritos consultados expressaram ser menos provável que o PHDA produza euforia em crianças quando os medicamentos são utilizados conforme pretendido. Os peritos consideraram que, atualmente, existe pouca evidência que sugira que a dexanfetamina está associada a um risco maior de dependência na população de PHDA tratada do que nos indivíduos sem PHDA.

Mais ainda, é de esperar que os tratamentos de curta duração de ação tenham alguns benefícios em relação os tratamentos de longa duração de ação. Na realidade, a probabilidade de os tratamentos de curta duração de ação afetarem o padrão do sono e do apetite é menor do que com os tratamentos de longa duração de ação. A otimização do tratamento pode também ser mais fácil de atingir com as formas de libertação imediata, quando é necessária uma fase de titulação inicial para determinar os níveis de dosagem corretos.

O Comité constatou igualmente que os medicamentos contendo dexanfetamina estão disponíveis na UE há vários anos sem um plano de gestão dos riscos e, por conseguinte, prevê-se que a introdução de um medicamento com dexanfetamina com um plano de gestão dos riscos represente uma melhoria significativa para os doentes.

Riscos associados à utilização de longa duração

Relativamente a outros riscos potenciais associados à utilização de longa duração da dexanfetamina, como possível deficiência do desenvolvimento neurocognitivo e risco de cardiomiopatia, não existe evidência clínica que suporte que o tratamento de longa duração tem qualquer influência negativa no desenvolvimento neurocognitivo. Contudo, constatou-se que, globalmente, são muitos poucos os dados disponíveis na prática clínica para suportar este facto. O risco identificado de cardiomiopatia está essencialmente associado a uma utilização crónica, sobretudo com a utilização de doses altas. O painel de peritos reconhece este risco, mas considera que a sua frequência é baixa. Foi notificada a possibilidade de ocorrência de aumento da tensão arterial e de taquicardia. Além das medidas no plano de gestão dos riscos, o Comité recomendou a monitorização da tensão arterial e da frequência cardíaca, com o propósito de minimizar estes riscos.

Tendo em conta todos os dados disponíveis, o Comité aceitou que a dexanfetamina tem potencial para utilização incorreta, uso para fins recreativos e também dependência. Contudo, o Comité também considerou que as medidas de minimização dos riscos propostas são adequadas para mitigar o risco. A indicação foi restrita à segunda linha, o plano de gestão dos riscos para o medicamento inclui material educacional tanto para os prescritores como para os doentes/cuidadores, bem como um estudo de utilização do medicamento que foi expandido para recolher informações específicas sobre o abuso e a utilização incorreta. Considera-se que todas estas medidas, implementadas em conjunto com as leis nacionais relativamente ao fabrico, à distribuição e prescrição de fármacos controlados, equilibram o risco.

Plano de gestão dos riscos

As medidas de minimização dos riscos propostas são uma combinação de atividades de rotina (inclusão de advertências na informação do medicamento) com os seguintes materiais educacionais e ferramentas:

- O guia de prescrição do médico, incluindo indicação para diagnóstico de acordo com as normas orientadoras do DSM/ICD e para o reconhecimento e exclusão de doentes com antecedentes de abuso, utilização incorreta, uso para fins recreativos e dependência;
- Listas de verificação para monitorização pré-rastreio e continuada da tensão arterial, frequência cardíaca, crescimento (peso, altura e apetite) e surgimento de psicoses do doente.

Durante a avaliação do pedido a nível do Estado-Membro, tentou obter-se aconselhamento junto do PRAC sobre o plano de gestão dos riscos e o requerente concordou com a recomendação para:

- Realizar um DUS concebido para seguir a utilização da dexanfetamina prescrita na União Europeia através do uso de várias fontes de dados. Além disso, o DUS deve ser expandido para garantir uma obtenção ativa de notificações de abuso, utilização incorreta, uso para fins recreativos e dependência em crianças com PHDA, a partir de centros antiveneno, centros de monitorização de drogas, outras bases de dados, informações disponíveis para o público em geral na literatura e *online*.
- Efetuar um PASS para avaliar o perfil de segurança da dexanfetamina a longo prazo em crianças com PHDA, visando especificamente problemas-chave, como acontecimentos cardiovasculares, crescimento e acontecimentos adversos psiquiátricos relacionados. Este estudo retrospetivo (novos utilizadores) irá também comparar o risco relativo entre a dexanfetamina e outros estimulantes na população de doentes.

Além disso, o CHMP recomendou uma atualização adicional do plano de gestão dos riscos (ver anexo IV).

Durante o procedimento de consulta, o CHMP recomendou alterações na informação do medicamento relacionadas com a segurança:

- Uma alteração na secção 4.1 para informar que o «Tratamento deve ser realizado sob a supervisão de um especialista em perturbações comportamentais na infância e/ou adolescência.» e que «A dexanfetamina não está indicada em todas as crianças com PHDA, e a decisão de utilizar a dexanfetamina tem de ter por base uma avaliação extremamente cuidadosa da gravidade e da cronicidade dos sintomas da criança relativamente à idade da mesma e ao potencial para abuso, utilização incorreta ou uso para fins recreativos.»
- A introdução de uma declaração na secção 4.4 relativa ao «Abuso, utilização incorreta e uso para fins recreativos», onde se refira que o risco é geralmente maior nos estimulantes de curta duração de ação do que nos correspondentes medicamentos de longa duração de ação.
- A introdução de uma declaração na secção 4.8 relativa à notificação de suspeitas de reações adversas.

As secções da informação do medicamento relevantes foram atualizadas em conformidade.

Depois de analisar os dados apresentando no pedido, o CHMP considera que as atividades de minimização dos riscos supramencionadas são necessárias para a utilização segura e eficaz do medicamento:

Perfil benefício-risco geral

Tendo analisado os dados apresentados pelo requerente, o CHMP considerou que existe evidência suficiente para concluir que os doentes sem resposta ao metilfenidato poderão beneficiar da dexanfetamina. Os dados clínicos disponíveis, considerados em conjunto com as normas orientadoras clínicas e com o facto de o mecanismo de ação ser diferente do existente para outras opções terapêuticas, suportam a eficácia da dexanfetamina no tratamento de segunda linha da PHDA.

É facto aceite que a dexanfetamina tem potencial para utilização incorreta, uso para fins recreativos e também dependência. A sua utilização apenas como tratamento de segunda linha, apesar da eficácia comprovada, é uma medida introduzida com o propósito de mitigar esta preocupação. A indicação também inclui uma afirmação de que só deve ser prescrita por um especialista quando o doente foi diagnosticado com PHDA após uma avaliação abrangente da cronicidade e gravidade da perturbação segundo a diretriz do DSM ou ICD, e apenas quando o tratamento com o metilfenidato demonstrou ser ineficaz. No decurso dos tratamentos, devem ser realizadas avaliações regulares relativas à necessidade de tratamento (ver abaixo) e possível utilização excessiva, dependência ou uso para fins recreativos.

Globalmente, o Comité considerou serem adequadas as medidas de minimização dos riscos propostas para mitigar o risco de abuso. O plano de gestão dos riscos para o medicamento inclui material educacional tanto para os prescritores como para os doentes/cuidadores, bem como um estudo de utilização do medicamento que foi expandido para recolher informações específicas sobre o abuso e a utilização incorreta. Considera-se que todas estas medidas, implementadas em conjunto com as leis nacionais relativamente ao fabrico, distribuição e prescrição de fármacos controlados, equilibram o risco.

O CHMP registou o facto de o PGR estar em consonância com os planos de gestão dos riscos existentes de outros estimulantes (metilfenidato e lisdexanfetamina), e ainda que os medicamentos contendo dexanfetamina estão disponíveis na UE há várias décadas sem um plano de gestão dos riscos. Por conseguinte, prevê-se que a introdução de um medicamento contendo dexanfetamina com um plano de gestão dos riscos proporcione uma melhoria significativa, tanto porque recolhe informações acerca do uso do medicamento num cenário de vida real como porque introduz medidas de minimização dos riscos que não estão atualmente implementadas.

Fundamentos para o parecer positivo, alterações do Resumo das Características do Medicamento e do Folheto Informativo e condições da Autorização de Introdução no Mercado

Considerando que

- o Comité teve em linha de conta a notificação do procedimento de consulta desencadeado pelo Reino Unido nos termos do n.º 4 do artigo 29.º da Diretiva 2001/83/CE. Os Países Baixos consideraram que a concessão da autorização de introdução no mercado constitui um potencial risco grave para a saúde pública,
- o Comité analisou todos os dados apresentados pelo requerente em suporte da eficácia da dexanfetamina no tratamento de segunda linha da PHDA, bem como as propostas para a mitigação do risco de utilização incorreta e do uso para fins recreativos,
- o Comité considera que a dexanfetamina tem um mecanismo de ação diferente do mecanismo de ação do metilfenidato, e que os dados disponíveis suportam a eficácia da dexanfetamina no tratamento da PHDA,
- o Comité considera também que as medidas de minimização dos riscos propostas são adequadas para mitigar os riscos de utilização incorreta e do uso para fins recreativos. Era igualmente necessário um estudo de utilização do medicamento para seguir a utilização da dexanfetamina prescrita na União Europeia através do uso de várias fontes de dados. Adicionalmente, o Comité solicitou a realização de um PASS para avaliar o perfil de segurança a longo prazo da dexanfetamina em crianças com PHDA, visando especificamente problemas-chave, como acontecimentos cardiovasculares, crescimento e acontecimentos adversos psiquiátricos relacionados,

por conseguinte, o CHMP concluiu que a relação benefício-risco do Dexamed e nomes associados é considerada favorável. O CHMP emitiu um parecer positivo recomendando a concessão de autorizações de introdução no mercado para as quais o Resumo das Características do Medicamento e o Folheto Informativo se encontram estabelecidos no Anexo III do parecer do CHMP, e as condições para as autorizações de introdução no mercado no Anexo IV do parecer do CHMP para o Dexamed e nomes associados (ver Anexo I).

Anexo III

Alterações ao Resumo das Características do Medicamento e Folheto Informativo

Nota: Estas alterações serão incorporadas no Resumo das Características do Medicamento, Rotulagem e Folheto informativo válidos que constituem as versões finais obtidas durante o procedimento do grupo de Coordenação.

RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

[O texto abaixo deverá ser inserido no topo do documento]

▼ Este medicamento está sujeito a monitorização adicional. Isto irá permitir a rápida identificação de nova informação de segurança. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas. Para saber como notificar reações adversas, ver secção 4.8.

[...]

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

[O texto desta secção deverá ter a redação seguinte]
A dexanfetamina é indicada como parte de um programa de tratamento abrangente para a Perturbação de Hiperatividade e Décife de Atenção (PHDA), em crianças e adolescentes com idades entre os 6 e os 17 anos, quando a resposta ao tratamento anterior com metilfenidato é considerada clinicamente inadequada. Um programa de tratamento abrangente inclui habitualmente medidas psicológicas, educacionais e sociais.

O diagnóstico deve ser feito de acordo com os critérios do DSM-5 ou com as normas de orientação da ICD-10 e deverá basear-se numa avaliação multidisciplinar abrangente do doente.

A dexanfetamina não é indicada em todas as crianças com PHDA e a decisão de utilizar dexanfetamina deve basear-se numa avaliação muito exaustiva da gravidade e cronicidade dos sintomas da criança, em relação à sua idade e potencial para abuso, utilização inadequada ou para fins não terapêuticos.

O tratamento deve ser efetuado sob a supervisão de um especialista em perturbações do comportamento da infância e/ou adolescência.

[…]

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

[…]
Abuso, utilização inadequada e utilização para fins não terapêuticos
[…]
[O texto abaixo deverá ser eliminado]
A dexanfetamina possui um potencial elevado para causar dependência e o seu abuso tem sido/é frequente.
[A frase seguinte deverá ser acrescentada em seu lugar]
O risco é geralmente maior com estimulantes de ação curta do que com os medicamentos correspondentes de ação prolongada (ver secção 4.1).
[…]

4.8 Efeitos indesejáveis

[…]
[O texto seguinte deverá ser acrescentado no fim desta secção]
Notificação de suspeitas de reações adversas
A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas através do sistema nacional de notificação mencionado no Apêndice V.

FOLHETO INFORMATIVO

Folheto informativo: Informação para o doente

Dexamed 5 mg comprimidos

Sulfato de dexanfetamina

[O texto abaixo deverá ser inserido no topo do documento]

▼Este medicamento está sujeito a monitorização adicional. Isto irá permitir a rápida identificação de nova informação de segurança. Poderá ajudar, comunicando quaisquer efeitos secundários que tenha. Para saber como comunicar efeitos secundários, veja o final da secção 4.

1. O QUE É DEXAMED E PARA QUE É UTILIZADO

[…]

Para que é utilizado

[Estes pontos deverão ter a redação seguinte]

Dexamed é utilizado para tratar a Perturbação de Hiperatividade e Défice de Atenção (PHDA).

- é utilizado em crianças e adolescentes com idades entre os 6 e os 17 anos.
- não é indicado em todas as crianças com PHDA.
- é utilizado apenas quando outro medicamento chamado metilfenidato não foi suficientemente eficaz.
- Deve ser utilizado como parte de um programa de tratamento que inclui habitualmente medidas psicológicas, educacionais e sociais.

[…]

4. EFEITOS SECUNDÁRIOS POSSÍVEIS

[…]

[O texto seguinte deverá ser acrescentado no fim desta secção]

Comunicação de efeitos secundários

Se tiver quaisquer efeitos secundários, incluindo possíveis efeitos secundários não indicados neste folheto, fale com o seu médico ou farmacêutico. Também poderá comunicar efeitos secundários diretamente através do sistema nacional de notificação mencionado no Apêndice V. Ao comunicar efeitos secundários, estará a ajudar a fornecer mais informações sobre a segurança deste medicamento.

Anexo IV

Condições para as Autorizações de Introdução no Mercado

Condições das Autorizações de Introdução no Mercado

As autoridades nacionais competentes, coordenadas pelo Estado-Membro de referência, deverão assegurar que as seguintes condições são cumpridas pelos titulares das autorizações de introdução no mercado:

Condições	**Data**
O requerente apresentará um PGR atualizado que tome em linha de conta as seguintes recomendações: 1. A secção VI.2.5 da Documentação para o resumo público deve incluir um resumo das medidas de minimização dos riscos devido a preocupações de segurança. 2. O anexo 2 deve incluir o texto proposto do folheto informativo, além do RCM proposto. 3. O anexo 7 deve incluir o texto de um formulário de seguimento proposto para utilização para o seguimento específico de acontecimentos adversos. 4. Na parte III, um plano de farmacovigilância de categoria 1 deve ser adicionado aos estudos PASS e DUS.	No prazo de 3 meses a contar da Decisão da Comissão
O requerente procederá à realização de um DUS concebido para seguir a utilização da dexanfetamina prescrita na União Europeia através do uso de várias fontes de dados. Como parte deste estudo, o titular da AIM obterá ativamente notificações de abuso, utilização incorreta, uso para fins recreativos e dependência em crianças com PHDA, a partir de centros antiveneno, centros de monitorização de drogas, outras bases de dados, informações disponíveis para o público em geral na literatura e *online*.	Apresentação do protocolo em conformidade com a n.º 1 do artigo 107.º-N da Diretiva 2001/83/CE no prazo de 3 meses a contar da Decisão da Comissão Entrega dos resultados finais do estudo no 2.º trimestre de 2020.
O requerente procederá à realização de um PASS para avaliar o perfil de segurança da dexanfetamina a longo prazo em crianças com PHDA, visando especificamente problemas-chave, como acontecimentos cardiovasculares, crescimento e acontecimentos adversos psiquiátricos relacionados. Este estudo retrospetivo (novos utilizadores) de 5 anos irá também comparar o risco relativo entre a dexanfetamina e outros estimulantes na população de doentes.	Apresentação do protocolo em conformidade com o n.º 1 do artigo 107.º-N da Diretiva 2001/83/CE no prazo de 3 meses a contar da Decisão da Comissão Entrega dos resultados finais do estudo no 2.º trimestre de 2020.