

Streszczenie planu zarządzania ryzykiem dla produktu leczniczego Concerta (*Methylphenidati hydrochloridum*)

To jest streszczenie planu zarządzania ryzykiem dla produktu leczniczego Concerta. Dokument opisuje w szczegółowy sposób istotne ryzyka związane ze stosowaniem produktu Concerta, w jaki sposób ryzyko można ograniczyć i jak pozyskać więcej informacji o zagrożeniach i danych na temat brakujących informacji związanych z przyjmowaniem produktu leczniczego Concerta.

Charakterystyka produktu leczniczego Concerta i ulotka dla pacjenta zawiera najważniejsze informacje dla osób wykonujących zawody medyczne i dla pacjentów, jak produkt leczniczy Concerta powinien być stosowany.

Ważne nowe zagadnienia lub zmiany odnoszące się do już opisanych kwestii zostaną zawarte w aktualizacji RMP dla produktu leczniczego Concerta.

I. Informacje o produkcie i wskazaniach do jego stosowania

Produkt leczniczy Concerta zarejestrowany jest do stosowania we wskazaniu Zespół nadpobudliwości psychoruchowej z deficytem uwagi (ADHD) (patrz: Charakterystyka produktu leczniczego w celu uzyskania pełnych wskazań). Produkt leczniczy zawiera chlorowodrek metylofenidatu jako substancję czynną, podawany jest doustnie w tabletkach o przedłużonym uwalnianiu.

II. Ryzyko związane ze stosowaniem produktu leczniczego i aktywności jakie należy podjąć w celu zmniejszenia ryzyka lub dalszego jego scharakteryzowania

Istotne ryzyka produktu leczniczego Concerta, łącznie z działaniami podejmowanymi w celu zmniejszenia tych ryzyk i propozycje badań umożliwiającymi lepsze poznanie zagrożeń związanych ze stosowaniem produktu leczniczego Concerta wymieniono poniżej.

Działania podejmowane w celu zmniejszenia ryzyka to:

- Specjalne informacje, takie jak ostrzeżenia i specjalne środki ostrożności, zalecenia odnoszące się do prawidłowego sposobu stosowania, zamieszczone w ulotce dla pacjenta, w Charakterystyce produktu leczniczego przeznaczonej dla osób wykonujących zawody medyczne;
- Ważne zalecenia zamieszczone na opakowaniu leku;
- Zatwierdzenie odpowiedniej wielkości opakowania leku, zapewniające jego właściwe stosowanie;
- Nadanie właściwej kategorii dostępności leku – sposób w jaki pacjent nabywa lek (np. z lub bez recepty) może zminimalizować ryzyko związane z jego stosowaniem.

Wszystkie te działania to rutynowe środki minimalizacji ryzyka.

W uzupełnieniu do tych działań, regularnie gromadzi się i analizuje informacje o niepożądanych działaniach produktu leczniczego, włączając w to ocenę okresowych raportów o bezpieczeństwie, aby w razie potrzeby niezwłocznie podjąć konieczne kroki. Działania te stanowią rutynowe aktywności nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii.

Jeżeli brakuje jeszcze istotnych informacji, które mogłyby wpływać na bezpieczeństwo stosowania produktu leczniczego Concerta są one wymienione poniżej jako „brakujące informacje”.

II.A Lista istotnych zagrożeń i brakujących informacji

Istotne ryzyka związane ze stosowaniem produktu leczniczego Concerta to ryzyka, które wymagają specjalnych działań z zakresu zarządzania ryzykiem, w celu dalszego zbadania lub podjęcia kroków minimalizujących ryzyko, w taki sposób, żeby produkt leczniczy mógł być bezpiecznie przyjmowany. Istotne ryzyka mogą odnosić się do ryzyka zidentyfikowanego lub potencjalnego. Zidentyfikowane ryzyka odnoszą się do sytuacji, w których w wystarczający sposób możemy udowodnić zależność ryzyka od stosowania produktu Concerta. Potencjalne ryzyka odnoszą się do sytuacji, w których związek zagrożenia ze stosowaniem leku jest oceniany jako możliwy, po wzięciu pod uwagę dostępnych danych, ale ten związek nie jest dotychczas w pełni ustalony i wymaga dalszej oceny. Brakujące informacje odnoszą się do informacji dotyczących bezpieczeństwa stosowania leku, których obecnie brakuje i wymagają zgromadzenia niezbędnych danych (np. dotyczące bezpieczeństwa podczas długotrwałego stosowania leku).

Lista istotnych zagrożeń i brakujących informacji	
Istotne zidentyfikowane ryzyka	• Ciężkie zdarzenia sercowo-naczyniowe • Zmniejszony przyrost masy ciała (tylko wskazanie u dzieci) • Zmniejszone tempo rozwoju (tylko wskazanie u dzieci)
Istotne potencjalne ryzyka	• Opóźnienie dojrzewania płciowego (tylko wskazanie u dzieci)
Brakujące informacje	• Odległe skutki leczenia/bezpieczeństwo stosowania w długiej perspektywie czasowej

II.B Podsumowanie informacji o istotnych ryzykach

Informacja dotycząca bezpieczeństwa zawarta w proponowanej informacji o produkcie leczniczym jest zgodna z informacją dla leku referencyjnego.

Istotne zidentyfikowane ryzyko: Ciężkie zdarzenia sercowo-naczyniowe	
Dowody wskazujące na istnienie związku przyczynowo-skutkowego między stosowaniem leku a istnieniem danego zagrożenia	Przypadki ciężkich zdarzeń sercowo-naczyniowych zgłaszano w badaniach klinicznych dzieci i po wprowadzeniu produktu do obrotu, a przypadki nagłej śmierci zgłaszano również po wprowadzeniu produktu do obrotu. Zdarzenia sercowo-naczyniowe opisane są również w aktualnych drukach informacyjnych produktu CONCERTA.
Czynniki ryzyka i grupy ryzyka	Wiek jest niezależnym czynnikiem ryzyka chorób układu krążenia u dorosłych, a ryzyko to może być potęgowane przez dodatkowe czynniki, w tym osłabienie, otyłość i cukrzycę (Rodgers 2019). Ogólne czynniki ryzyka nadciśnienia u dorosłych obejmują starszy wiek, rasę (pochodzenie afrykańskie), nadwagę lub otyłość, brak aktywności fizycznej, występowanie nadciśnienia w rodzinie, używanie tytoniu i alkoholu oraz stres (Mayo Clinic 2021). Ogólne czynniki ryzyka nadciśnienia u dzieci obejmują nadwagę lub otyłość, wysokie ciśnienie tętnicze w rodzinie, cukrzycę typu 2 lub duże stężenie glukozy na czczo oraz duże stężenie cholesterolu i trójglicerydów (Mayo Clinic 2018). U osób dorosłych przyczyny arytmii obejmują chorobę wieńcową, nadciśnienie tętnicze, kardiomiopatię, zaburzenia zastawek, zaburzenia równowagi elektrolitowej we krwi (w tym sodu lub potasu), uraz w wyniku zawału serca i po operacji serca (Cleveland Clinic 2018). Przyczyny arytmii u dzieci obejmują kardiomiopatię lub wrodzoną chorobę serca. Innymi częstymi przyczynami są infekcje, nieprawidłowe wartości parametrów chemicznych, gorączka i niektóre leki (Cleveland Clinic 2011).

	Zespół długiego odstępu QT może być dziedziczony i częściej występuje u dzieci głuchych. U chłopców odstępy QT często wracają do normy po okresie dojrzewania (NHLBI 2013). Ponadto, dzieci i młodzież, które doświadczają niewyjaśnionego omdlenia, topienia się lub innych wypadków oraz niewyjaśnionych napadów drgawkowych, mogą być również zagrożone. Leki, o których wiadomo, że wydłużają odstępy QT i powodują zaburzenia odżywiania, takie jak anoreksja, mogą również przyczyniać się do zwiększonego ryzyka (Mayo Clinic 2012). Tachyarytmie przedsionkowe najczęściej obserwuje się u dzieci z wrodzonymi wadami serca, u których wykonano operację serca. Według niemieckiego badania (Grosse-Wortmann 2010) u 494 noworodków i starszych dzieci w ciągu pierwszych 72 godzin po operacji wrodzonej choroby serca stwierdzono, że u noworodków płeć męska i dłuższy czas zacisku na aorcie niezależnie zwiększają ryzyko arytmii. Korekcja ubytku przegrody międzykomorowej była silnym czynnikiem ryzyka wystąpienia ektopowego częstoskurczu węzłowego u noworodków i starszych dzieci. Wreszcie, starszy wiek i zamknięcie wad przegrody przedsionków predysponowało niemowlęta i dzieci do wszelkiego rodzaju zaburzeń rytmu serca. Czynniki ryzyka niedokrwiennych zdarzeń sercowych obejmują brak aktywności fizycznej, palenie tytoniu, duże stężenie cholesterolu we krwi i innych lipidów, wysokie ciśnienie tętnicze, nieprawidłową dietę, nadwagę i otyłość oraz cukrzycę (Lloyd-Jones 2010). Czynniki ryzyka u dzieci obejmują historię hipercholesterolemii oraz wczesnej choroby niedokrwiennej serca w rodzinie (Dadfarmay 2009). Długotrwałe nadciśnienie i zawał mięśnia sercowego (miopatia niedokrwienna) są znanymi czynnikami ryzyka rozwoju kardiomiopatii. Literatura według Cooper i wsp. (Cooper 2011) wykazała, że wśród młodych i w średnim wieku osób dorosłych (w wieku od 25 do 64 lat) obecne lub nowe stosowanie leków stosowanych w ADHD nie było związane ze zwiększonym ryzykiem ciężkich zdarzeń sercowo-naczyniowych. Jednak nadciśnieniowa choroba serca (lub długotrwałe nadciśnienie) może objawiać się przerostem lewej komory z izolowaną dysfunkcją rozkurczową i zachowaną funkcją skurczową. Z powodu postępującej przebudowy, przerost może przerodzić się w kardiomiopatię rostrzeniową z zaburzeniami skurczu. Choć kardiomiopatia przerostowa jest zwykle dziedziczna, może również rozwinąć się z długotrwałego nadciśnienia. Pacjenci, którzy stosują produkt CONCERTA przez długi czas w wieku dorosłym, mogą być obciążeni ryzykiem rozwinienia się wysokiego ciśnienia tętniczego i/lub zawału mięśnia sercowego, w tym również teoretycznie potencjalnym ryzykiem rozwoju kardiomiopatii. Częstość występowania nagłej śmierci sercowej i nagłej nieoczekiwanej śmierci wzrasta wraz z wiekiem i stwierdzono, że są one większe u chłopców/mężczyzn niż dziewcząt/kobiet we wszystkich grupach wiekowych i populacjach. Znane czynniki ryzyka chorób sercowo-naczyniowych obejmują palenie papierosów, nadciśnienie, brak aktywności fizycznej, otyłość, dyslipidemię, hiperinsulinemię, homocysteinemię i złe odżywianie. ADHD nie został zidentyfikowany jako czynnik ryzyka nagłej śmierci. Uważa się jednak, że pacjenci z nieprawidłowościami budowy serca mogą być narażeni na większe ryzyko nagłej śmierci podczas leczenia produktem CONCERTA. Na przykład w badaniu kliniczno-kontrolnym z dopasowanym dobozem, w którym 564 przypadki nagłej śmierci występującej w wieku od 7 do 19 lat w Stanach Zjednoczonych, porównano do 564 osób umierających w wypadkach komunikacyjnych, zaobserwowano, że 1,8% nagłych zgonów dotyczyło młodzieży przyjmującej używkę w porównaniu z 0,4 % w grupie kontrolnej. Stąd stwierdzono istotny związek stosowania stymulantów z nagłą śmiercią na podstawie dokładnej warunkowej regresji logistycznej (iloraz szans 7,4; 95% przedział ufności [CI]: 1,4 do 74,9) (Gould 2009).
--	--

Środki minimalizacji ryzyka	Rutynowe środki minimalizacji ryzyka: • Punkty 4.2, 4.3, 4.4, 4.8 w ChPL • Punkty 2, 4 w UdP Dodatkowe środki minimalizacji ryzyka: • Brak
Dodatkowe aktywności związane z nadzorem nad bezpieczeństwem farmakoterapii	Dodatkowe aktywności związane z nadzorem nad bezpieczeństwem farmakoterapii: • Badania ADDUCE (Attention Deficit Hyperactivity Disorder Drugs Use Chronic Effects)
Istotne zidentyfikowane ryzyko: zmniejszenie przyrostu masy ciała (tylko wskazanie u dzieci)	
Dowody wskazujące na istnienie związku przyczynowo-skutkowego między stosowaniem leku a istnieniem danego zagrożenia	Przypadki zmniejszenia przyrostu masy ciała zgłaszano w badaniach klinicznych u dzieci i po wprowadzeniu produktu do obrotu, a także przypadki te są opisane w aktualnych drukach informacyjnych produktu CONCERTA.
Czynniki ryzyka i grupy ryzyka	Dane dostępne z badań klinicznych produktu CONCERTA nie wskazują, aby którakolwiek grupa była szczególnie narażona na zmniejszenie przyrostu masy ciała.
Środki minimalizacji ryzyka	Rutynowe środki minimalizacji ryzyka: • Punkty 4.2, 4.3, 4.4, 4.8 w ChPL • Punkty 2, 4 w UdP Dodatkowe środki minimalizacji ryzyka: • Brak
Dodatkowe aktywności związane z nadzorem nad bezpieczeństwem farmakoterapii	• Badania ADDUCE
Istotne zidentyfikowane ryzyko: zmniejszone tempo rozwoju (tylko wskazanie u dzieci)	
Dowody wskazujące na istnienie związku przyczynowo-skutkowego między stosowaniem leku a istnieniem danego zagrożenia	Przypadki zmniejszonego tempa rozwoju zgłaszano po wprowadzeniu produktu do obrotu, a także przypadki te są opisane w aktualnych drukach informacyjnych produktu CONCERTA.
Czynniki ryzyka i grupy ryzyka	Wiele czynników wpływa na tempo rozwoju, a genetyka odgrywa znaczącą rolę. Niski wzrost jest najczęściej zdeterminowany genetycznie i dobrze koreluje z wzrostem rodzicielskim. Dodatkowe czynniki opóźnionego lub spowolnionego rozwoju mogą obejmować przewlekłą chorobę, zaburzenia endokrynologiczne, zdrowie emocjonalne, infekcje i złe odżywianie (Medline Plus 2013a).
Środki minimalizacji ryzyka	Rutynowe środki minimalizacji ryzyka: • Punkty 4.2, 4.4, 4.8 w ChPL • Punkty 3, 4 w UdP Dodatkowe środki minimalizacji ryzyka: • Brak
Dodatkowe aktywności związane z nadzorem nad bezpieczeństwem farmakoterapii	• Badania ADDUCE
Istotne zidentyfikowane ryzyko: opóźnione dojrzewanie płciowe (tylko wskazanie u dzieci)	

Dowody wskazujące na istnienie związku przyczynowo-skutkowego między stosowaniem leku a istnieniem danego zagrożenia	Przypadki opóźnionego dojrzewania płciowego zgłaszano po wprowadzeniu produktu do obrotu.
Czynniki ryzyka i grupy ryzyka	Typowe przyczyny opóźnionego dojrzewania płciowego obejmują niewydolność jajników, opóźnienie rozwoju osobniczego, czynniki psychologiczne i żywieniowe, nielegalne substancje (takie jak marihuana), czynniki związane z gospodarką hormonalną (takie jak zaburzenia czynności tarczycy, zespół Cushinga, gruczolak przysadki prolaktynozależny, wrodzony przerost nadnerczy, cukrzyca), niedobór gonadotropin, niedoczynność przysadki, wrodzone wady ośrodkowego układu nerwowego, łagodne lub złośliwe zmiany przysadki, czaszkomogardlak (<i>craniopharyngioma</i>), agenezja przewodów Mullera, przegroda pochwy, niedojrzała błona dziewicza i zespół niewrażliwości na androgeny (Maharaj 2012).
Środki minimalizacji ryzyka	Rutynowe środki minimalizacji ryzyka: • Punkty 4.2 i 4.4 w ChPL Dodatkowe środki minimalizacji ryzyka: • Brak
Dodatkowe aktywności związane z nadzorem nad bezpieczeństwem farmakoterapii	• Badania ADDUCE
Brakujące informacje: Odległe skutki leczenia	
Środki minimalizacji ryzyka	Rutynowe środki minimalizacji ryzyka: • Punkty 4.2, 4.4 w ChPL • Punkty 2, 4 w UdP Dodatkowe środki minimalizacji ryzyka: • Brak
Dodatkowe aktywności związane z nadzorem nad bezpieczeństwem farmakoterapii	• Badania ADDUCE

II.C Plan przewidywanego rozwoju po dopuszczeniu produktu do obrotu

II.C.1 Badania, których przeprowadzenie stanowi warunek uzyskania pozwolenia na dopuszczenie do obrotu produktu leczniczego

Brak badań stanowiących warunek dopuszczenia produktu leczniczego do obrotu lub będących wynikiem specyficznych zobowiązań dotyczących produktu leczniczego Concerta.

II.C.2 Inne badania porejestacyjne uwzględnione w planie rozwoju produktu leczniczego

Badania ADDUCE

Cel badania: Podmioty odpowiedzialne są zobowiązane do oceny publikacji badań ADDUCE w celu ustalenia, czy dostarczają dodatkowych informacji z zakresu nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii w odniesieniu do długoterminowych brakujących informacji.