

## **STRESZCZENIE PLANU ZARZĄDZANIA RYZYKIEM**

### **Streszczenie planu zarządzania ryzykiem dla produktu leczniczego Concerta (chlorowodorek metylofenidat)**

To jest streszczenie planu zarządzania ryzykiem dla produktu leczniczego Concerta. Dokument opisuje w szczególności 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.

Streszczenie planu zarządzania ryzykiem dla produktu Concerta powinno się czytać biorąc pod uwagę wszystkie dane zawarte w raporcie oceniającym i streszczeniu napisanym w potocznym języku, wchodzących w skład Publicznego Raportu Oceniającego.

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 chlorowodorek metylofenidatu jako substancję czynną, podawany jest doustnie w tabletkach o przedłużonym uwalnianiu.

Dalsze informacje na temat oceny korzyści ze stosowania produktu Concerta można znaleźć w Publicznym Raporcie Oceniającym dla produktu Concerta, włączając w to streszczenie napisane językiem potocznym, dostępne na stronie internetowej Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych pod nazwą produktu leczniczego.

### **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 przypadku produktu leczniczego Concerta powyższe działania są uzupełniane dodatkowymi środkami minimalizacji ryzyka ustalonymi dla konkretnych istotnych zagrożeń wymienionych poniżej.

W uzupełnieniu do tych działań, regularnie gromadzi się i analizuje informacje o niepożądanych działaniach produktu leczniczego, włączając w to ocenę okresowych raportów o bezpieczeństwie PSUR, 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).

<b>Lista istotnych zagrożeń i brakujących informacji</b>	
Istotne zidentyfikowane ryzyka	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Ciężkie zdarzenia sercowo-naczyniowe</li> <li>• Psychoza / mania</li> <li>• Tiki werbalne lub motoryczne (ruchowe)</li> <li>• Depresja</li> <li>• Agresja</li> <li>• Nadużywanie substancji/ uzależnienie substancji</li> <li>• Zespół z odstawienia</li> <li>• Zmniejszony przyrost masy ciała</li> <li>• Zmniejszone tempo rozwoju</li> <li>• Napady drgawkowe</li> <li>• Zaburzenia naczyniowo-mózgowe</li> </ul>
Istotne potencjalne ryzyka	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Samobójstwo</li> <li>• Opóźnienie dojrzewania płciowego</li> </ul>
Brakujące informacje	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Odległe skutki terapii/bezpieczeństwo stosowania w długiej perspektywie czasowej</li> </ul>

**II.B Podsumowanie informacji o istotnych ryzykach**

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

<b>Istotne zidentyfikowane ryzyko: Ciężkie zdarzenia sercowo-naczyniowe</b>	
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 również w aktualnych drukach informacyjnych produktu CONCERTA.
Czynniki ryzyka i grupy ryzyka	<p>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, 2012a).</p> <p>Zespół długiego odstępu QT może być dziedziczny i częściej występuje u dzieci głuchych. U chłopców odstępy QT często wracają do normy po okresie dojrzewania (National Heart, Lung &amp; Blood Institute, 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, 2012b).</p> <p>Przyczyny arytmii (w tym tachykardii (częstoskurczu)) u dzieci obejmują kardiomiopatię lub wrodzoną chorobę serca. Innymi częstymi przyczynami są infekcje, nieprawidłowe wartości parametrów chemicznych, gorączka i niektóre leki (Cleveland Clinic, 2011).</p> <p>Tachyarytmie przedsionkowe najczęściej obserwuje się u dzieci z wrodzonymi wadami serca, u których wykonano operację serca. Według niemieckiego badania (Grosse-Wortmann i in., 2010) u 494 noworodków i starszych dzieci w ciągu pierwszych 72 godzin po operacji wrodzonej choroby serca stwierdzono, że u noworodków płęć 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.</p> <p>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 i in., 2010). Czynniki ryzyka u dzieci obejmują historię hipercholesterolemii oraz wczesnej choroby niedokrwiennej serca w rodzinie (Dadfarmay i Dixon, 2009).</p> <p>Długotrwałe nadciśnienie i zawał mięśnia sercowego (miopatia niedokrwienna) są znanymi czynnikami ryzyka rozwoju kardiomiopatii. Literatura według Cooper i wsp. (Cooper i wsp., 2011) wykazała, że wśród młodych i w średnim wieku osób dorosłych (w wieku od 25 do 64 lat) obecne lub nowe stosowanie leków 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.</p>

	<p>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 rozwinęcia się wysokiego ciśnienia tętniczego / lub zawału mięśnia sercowego, w tym również teoretycznie potencjalnym ryzykiem rozwoju kardiomiopatii.</p> <p>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: 1,4 do 74,9) (Gould i in., 2009).</p>
Środki minimalizacji ryzyka	<p><b>Rutynowe środki minimalizacji ryzyka:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Punkty 4.2, 4.3, 4.4, 4.8 w ChPL</li> <li>• Punkty 2, 4 w UdP</li> </ul> <p><b>Dodatkowe środki minimalizacji ryzyka:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Materiały/ narzędzia edukacyjne</li> </ul>
Dodatkowe aktywności związane z nadzorem nad bezpieczeństwem farmakoterapii	<p>Dodatkowe aktywności związane z nadzorem nad bezpieczeństwem farmakoterapii:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Badania ADDUCE (Attention Deficit Hyperactivity Disorder Drugs Use Chronic Effects)</li> </ul>
<b>Istotne zidentyfikowane ryzyko: Psychoza / Mania</b>	
Dowody wskazujące na istnienie związku przyczynowo-skutkowego między stosowaniem leku a istnieniem danego zagrożenia	Przypadki psychozy / manii zgłaszano w badaniach klinicznych u dzieci i po wprowadzeniu produktu do obrotu, a także opisano je w aktualnych drukach informacyjnych produktu CONCERTA

Czynniki ryzyka i grupy ryzyka	Dane z kontrolowanych badań i nadzoru po wprowadzeniu do obrotu leków na ADHD w populacji pediatrycznej wykazały przypadki psychozy / manii u dzieci narażonych na leki ADHD, podczas gdy nie wystąpiły porównywalne zdarzenia z narażeniem na placebo (Mosholder i in., 2009). W prospektywnym, reprezentatywnym na poziomie krajowym badaniu kohortowym z Wielkiej Brytanii, w którym uczestniczyło ponad 2200 dwunastoletnich dzieci, obserwowanych od 5 roku życia, zidentyfikowano również potencjalne czynniki ryzyka wystąpienia objawów psychotycznych u dzieci, obejmujące czynniki rodzinne i dziedziczne; społeczne czynniki ryzyka (np. mieszkanie w mieście); zaburzenia poznawcze w wieku 5 lat; czynniki ryzyka związane z wychowywaniem w domu (np. emocje matczyne); problemy behawioralne (np. objawy ADHD), problemy emocjonalne i edukacyjne w młodym wieku; oraz współistniejące stany, takie jak samookaleczenie, objawy depresji i lęk (Polańczyk i in., 2010). Potencjalne czynniki ryzyka niepsychotycznych omamów słuchowych u dzieci i młodzieży mogą obejmować stresy osobiste i rodzinne, zmianę szkoły, przyjęcie do szpitala, faktyczne lub grożące rozstanie z rodzicami oraz utratę przyjaciół lub krewnych w wyniku śmierci, a także wyższy wskaźnik obecności psychozy i depresji w wywiadzie rodzinnym (Perera i in., 2011; Yates i Bannard, 1988; Burke i in., 1985).
Środki minimalizacji ryzyka	<p><b>Rutynowe środki minimalizacji ryzyka:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Punkty 4.2, 4.3, 4.4, 4.8 w ChPL</li> <li>• Punkty 2, 4 w UdP</li> </ul> <p><b>Dodatkowe środki minimalizacji ryzyka:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Materiały/ narzędzia edukacyjne</li> </ul>
<b>Istotne zidentyfikowane ryzyko: tiki werbalne lub ruchowe</b>	
Dowody wskazujące na istnienie związku przyczynowo-skutkowego między stosowaniem leku a istnieniem danego zagrożenia	Przypadki tików werbalnych lub ruchowych zgłaszano w badaniach klinicznych u dzieci i po wprowadzeniu produktu do obrotu, a także są opisane w aktualnych drukach informacyjnych produktu CONCERTA.
Czynniki ryzyka i grupy ryzyka	Ośrodki kontroli i zapobiegania chorobom (Centers for Disease Control and Prevention, 2014a) podsumowały, że badania genetyczne wykazały, że zespół Tourette'a jest dziedziczony przez gen dominujący, z około 50% szansą, że rodzice przekażą gen swoim dzieciom; chłopcy z genem są 3 do 4 razy bardziej narażeni na objawy niż dziewczynki a zespół Tourette'a może być wywołany nieprawidłowym metabolizmem dopaminy. Dodatkowe badane czynniki ryzyka obejmują matkę pijącą alkohol lub palącą podczas ciąży, powikłania porodowe, niską masę urodzeniową i infekcje.
Środki minimalizacji ryzyka	<p><b>Rutynowe środki minimalizacji ryzyka:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Punkty 4.4, 4.8 w ChPL</li> <li>• Punkty 2, 4 w UdP</li> </ul> <p><b>Dodatkowe środki minimalizacji ryzyka:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Materiały/ narzędzia edukacyjne</li> </ul>

<b>Istotne zidentyfikowane ryzyko: Depresja</b>	
Dowody wskazujące na istnienie związku przyczynowo-skutkowego między stosowaniem leku a istnieniem danego zagrożenia	Przypadki depresji zgłaszano w badaniach klinicznych u dzieci i po wprowadzeniu produktu do obrotu, a także są opisane w aktualnych drukach informacyjnych produktu CONCERTA.
Czynniki ryzyka i grupy ryzyka	Zwiększone ryzyko depresji u dzieci i młodzieży może być związane z płcią żeńską; występowaniem depresji w rodzinie, szczególnie u rodziców, subklinicznymi objawami depresji, niepokojem, stresującymi wydarzeniami życiowymi, rozregulowaniem neurobiologicznym, temperamentem (np. neurotyczność), negatywnymi warunkami, problemami z samoregulacją i radzeniem sobie i zaburzeniami interpersonalnymi. Czynniki te zwiększają szanse osoby na stres i zmniejszają jej zdolność radzenia sobie ze stresem, gdy tylko wystąpi (Garber, 2006).
Środki minimalizacji ryzyka	<p><b>Rutynowe środki minimalizacji ryzyka:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Punkty 4.3, 4.4, 4.8 w ChPL</li> <li>• Punkty 2, 4 w UdP</li> </ul> <p><b>Dodatkowe środki minimalizacji ryzyka:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Materiały/ narzędzia edukacyjne</li> </ul>
<b>Istotne zidentyfikowane ryzyko: Agresja</b>	
Dowody wskazujące na istnienie związku przyczynowo-skutkowego między stosowaniem leku a istnieniem danego zagrożenia	Przypadki agresji/wrogości zgłaszano w badaniach klinicznych u dzieci i po wprowadzeniu do produktu obrotu, a także są opisane w aktualnych drukach informacyjnych produktu CONCERTA.
Czynniki ryzyka i grupy ryzyka	Wskaźniki niektórych współistniejących chorób psychicznych związanych z zachowaniami agresywnymi są większe u pacjentów z ADHD. Jednak generalnie potencjalne czynniki ryzyka agresywnych zachowań u dzieci mogą obejmować: rodziny skonfliktowane które nie wytworzyły więzi, wysoki poziom surowej dyscypliny rodzicielskiej, wysoki poziom wiktymizacji ze strony rówieśników i wysokie hamowanie behawioralne (Watson i in., 2004).
Środki minimalizacji ryzyka	<p><b>Rutynowe środki minimalizacji ryzyka:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Punkty 4.4, 4.8 w ChPL</li> <li>• Punkty 2, 4 w UdP</li> </ul> <p><b>Dodatkowe środki minimalizacji ryzyka:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Materiały/ narzędzia edukacyjne</li> </ul>
<b>Istotne zidentyfikowane ryzyko: nadużywanie/uzależnienie od substancji</b>	
Dowody wskazujące na istnienie związku przyczynowo-skutkowego między stosowaniem leku a istnieniem danego zagrożenia	Przypadki nadużywania/uzależnienia od substancji zgłaszano w badaniach klinicznych u dzieci i po wprowadzeniu produktu do obrotu, a także są opisane w aktualnych drukach informacyjnych produktu CONCERTA.

Czynniki ryzyka i grupy ryzyka	Pacjenci z uzależnieniem od substancji lub alkoholu w wywiadzie są potencjalnie narażeni na ryzyko, ponieważ są bardziej podatni na nadużywanie tego produktu. Czynniki, które mogą zwiększać ryzyko zażywania narkotyków u dzieci i młodzieży, obejmują wczesne zachowania agresywne, brak nadzoru rodzicielskiego, nadużywanie substancji, dostępność narkotyków i ubóstwo; podczas gdy czynniki ochronne mogą obejmować samokontrolę, kontrolę rodziców, kompetencje akademickie, polityki antynarkotykowe i silne więzi sąsiedzkie (National Institute on Drug Abuse, 2003). Metaanaliza sugeruje, że leczenie zaburzeń ADHD za pomocą leków pobudzających w dzieciństwie, ani nie chroni, ani nie zwiększa ryzyka późniejszych zaburzeń związanych z używaniem substancji (Humphreys i in., 2013), również sugerowane w niedawnym badaniu (Molina i in., 2013). Jeśli chodzi o nielegalne stosowanie chlorowodoru metylofenidatu, istnieje 5 specjalnych populacji, które mogą być obciążone wysokim ryzykiem: uczniowie szkół średnich, studenci, młodzi dorośli (nie uczęszczający na studia), osoby, o których wiadomo, że używają substancji innych niż chlorowodorek metylofenidatu, oraz osoby posiadające legalne recepty na chlorowodorek metylofenidatu (Bogle i Smith, 2009).
Środki minimalizacji ryzyka	<p><b>Rutynowe środki minimalizacji ryzyka:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Punkty 4.1, 4.2, 4.4 w ChPL</li> <li>• Punkty 1, 2, 3 w UdP</li> </ul> <p><b>Dodatkowe środki minimalizacji ryzyka:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Materiały/ narzędzia edukacyjne</li> </ul>
<b>Istotne zidentyfikowane ryzyko: zespół z odstawienia</b>	
Dowody wskazujące na istnienie związku przyczynowo-skutkowego między stosowaniem leku a istnieniem danego zagrożenia	Przypadki zespołu z odstawienia zgłaszano w badaniach klinicznych u dzieci i po wprowadzeniu produktu do obrotu, a także są opisane w aktualnych drukach informacyjnych produktu CONCERTA.
Czynniki ryzyka i grupy ryzyka	Nieznane
Środki minimalizacji ryzyka	<p><b>Rutynowe środki minimalizacji ryzyka:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Punkt 4.4 w ChPL</li> <li>• Punkt 2 w UdP</li> </ul> <p><b>Dodatkowe środki minimalizacji ryzyka:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Materiały/ narzędzia edukacyjne</li> </ul>
<b>Istotne zidentyfikowane ryzyko: zmniejszenie przyrostu masy ciała</b>	
Dowody wskazujące na istnienie związku przyczynowo-skutkowego między stosowaniem leku a istnieniem danego zagrożenia	Przypadki zmniejszenia przyrostu masy ciała/anoreksji zgłaszano w badaniach klinicznych u dzieci i po wprowadzeniu produktu do obrotu, a także są opisane w aktualnych drukach informacyjnych produktu CONCERTA.
Czynniki ryzyka i grupy ryzyka	Dane dostępne z badań klinicznych produktu CONCERTA nie wskazują, że którakolwiek grupa jest szczególnie narażona na objawy anoreksji, podczas gdy choroba, jadłowstręt psychiczny, występuje głównie u dziewcząt / kobiet, nawet wśród dzieci z ADHD (Curtin i in., 2013).

Środki minimalizacji ryzyka	<p><b>Rutynowe środki minimalizacji ryzyka:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Punkty 4.2, 4.3, 4.4, 4.8 w ChPL</li> <li>• Punkty 2, 4 w UdP</li> </ul> <p><b>Dodatkowe środki minimalizacji ryzyka:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Materiały/ narzędzia edukacyjne</li> </ul>
Dodatkowe aktywności związane z nadzorem nad bezpieczeństwem farmakoterapii	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Badania ADDUCE</li> </ul>
<b>Istotne zidentyfikowane ryzyko: zmniejszone tempo rozwoju</b>	
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 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, 2013).
Środki minimalizacji ryzyka	<p><b>Rutynowe środki minimalizacji ryzyka:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Punkty 4.2, 4.4, 4.8 w ChPL</li> <li>• Punkty 3, 4 w UdP</li> </ul> <p><b>Dodatkowe środki minimalizacji ryzyka:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Materiały/ narzędzia edukacyjne</li> </ul>
Dodatkowe aktywności związane z nadzorem nad bezpieczeństwem farmakoterapii	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Badania ADDUCE</li> </ul>
<b>Istotne zidentyfikowane ryzyko: napady drgawkowe</b>	
Dowody wskazujące na istnienie związku przyczynowo-skutkowego między stosowaniem leku a istnieniem danego zagrożenia	Przypadki napadów drgawkowych zgłaszano w badaniach klinicznych u dzieci i po wprowadzeniu produktu do obrotu, a także są opisane w aktualnych drukach informacyjnych produktu CONCERTA.
Czynniki ryzyka i grupy ryzyka	Opublikowana literatura zawiera różne wnioski na temat wpływu metylofenidatu na próg drgawkowy. Niektóre badania sugerują, że chlorowodorek metylofenidatu może obniżać próg drgawkowy u pacjentów z wcześniejszymi napadami drgawek w wywiadzie, u pacjentów z wcześniejszymi nieprawidłowościami w badaniu elektroencefalograficznym (EEG) w przypadku braku drgawek, a rzadko u pacjentów bez drgawek w wywiadzie i bez zaburzeń EEG.
Środki minimalizacji ryzyka	<p><b>Rutynowe środki minimalizacji ryzyka:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Punkty 4.4, 4.8 w ChPL</li> <li>• Punkty 2, 4 w UdP</li> </ul> <p><b>Dodatkowe środki minimalizacji ryzyka:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Materiały/ narzędzia edukacyjne</li> </ul>



<b>Istotne zidentyfikowane ryzyko: zaburzenia mózgowo-naczyniowe</b>	
Dowody wskazujące na istnienie związku przyczynowo-skutkowego między stosowaniem leku a istnieniem danego zagrożenia	Przypadki zaburzeń mózgowo-naczyniowych zgłaszano po wprowadzeniu produktu do obrotu, a także są opisane w aktualnych drukach informacyjnych produktu CONCERTA.
Czynniki ryzyka i grupy ryzyka	Większość dzieci z udarem ma podstawowy czynnik ryzyka, taki jak anemia sierpowata, wrodzona lub nabyta choroba serca. Ponadto inne czynniki ryzyka u dzieci mogą obejmować infekcje głowy i szyi, stany ogólnoustrojowe, takie jak choroba zapalna jelit i zaburzenia autoimmunologiczne, uraz głowy i odwodnienie (Roach i in., 2008).
Środki minimalizacji ryzyka	<p><b>Rutynowe środki minimalizacji ryzyka:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Punkty 4.3, 4.4, 4.8 w ChPL</li> <li>• Punkty 2, 4 w UdP</li> </ul> <p><b>Dodatkowe środki minimalizacji ryzyka:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Materiały/ narzędzia edukacyjne</li> </ul>
<b>Istotne zidentyfikowane ryzyko: próby samobójcze</b>	
Dowody wskazujące na istnienie związku przyczynowo-skutkowego między stosowaniem leku a istnieniem danego zagrożenia	Przypadki prób samobójczych zgłaszano w badaniach klinicznych u dzieci i po wprowadzeniu produktu do obrotu, a także są opisane w aktualnych drukach informacyjnych produktu CONCERTA.
Czynniki ryzyka i grupy ryzyka	W przeglądzie podsumowano główne czynniki ryzyka samobójstwa wśród nastolatków: poprzednia próba samobójcza, zaburzenie psychiczne / współwystępowanie, zaburzenia osobowości, dostępność środków umożliwiających samobójstwo, impulsywna agresja, poczucie beznadziejności i bezwartościowości, depresja lub samobójstwo w rodzinie, utrata rodzica z powodu śmierci lub rozwodu, wykorzystywanie fizyczne i / lub seksualne, brak sieci wsparcia społecznego i radzenie sobie z homoseksualizmem bez wsparcia rodziny lub wrogie środowisko szkolne (Cash and Bridge, 2009).
Środki minimalizacji ryzyka	<p><b>Rutynowe środki minimalizacji ryzyka:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Punkty 4.2, 4.3, 4.4, 4.8 w ChPL</li> <li>• Punkty 2, 4 w UdP</li> </ul> <p><b>Dodatkowe środki minimalizacji ryzyka:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Materiały/ narzędzia edukacyjne</li> </ul>
<b>Istotne zidentyfikowane ryzyko: opóźnione dojrzewanie płciowe</b>	
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, <i>craniopharyngioma</i> , agenezja przewodów Mullera, przegroda pochwy, niedojrzała błona dziewicza i zespół niewrażliwości na androgeny (Maharaj, 2012).

Środki minimalizacji ryzyka	<p><b>Rutynowe środki minimalizacji ryzyka:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Punkty 4.2 i 4.4 w ChPL</li> </ul> <p><b>Dodatkowe środki minimalizacji ryzyka:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Brak</li> </ul>
Dodatkowe aktywności związane z nadzorem nad bezpieczeństwem farmakoterapii	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Badania ADDUCE</li> </ul>
<b>Brakujące informacje: Skutki długoterminowe</b>	
Środki minimalizacji ryzyka	<p><b>Rutynowe środki minimalizacji ryzyka:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Punkty 4.2, 4.4 w ChPL</li> <li>• Punkty 2, 4 w UdP</li> </ul> <p><b>Dodatkowe środki minimalizacji ryzyka:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Brak</li> </ul>
Dodatkowe aktywności związane z nadzorem nad bezpieczeństwem farmakoterapii	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Badania ADDUCE</li> </ul>

## 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 prerejestracyjne 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.