

6.2 Podsumowanie planu zarządzania ryzykiem dotyczącego produktu leczniczego Rivamylan przeznaczone do publicznej wiadomości

6.2.1 Omówienie rozpowszechnienia choroby

Choroba Alzheimera jest najczęstszą formą otępienia, stanowiąc 50% -60% wszystkich przypadków. Częstość występowania otępienia u osób w wieku 60-64 lat wynosi poniżej 1%, ale wraz z wiekiem wykazuje gwałtowny wzrost zachorowań, tak że u osób w wieku 85 lat lub starszych występowanie otępienia w krajach zachodnich dotyka od 24% do 33% tej populacji wiekowej (ref. 1). Reprezentatywne dane z krajów rozwijających są rzadko dostępne, ale szacuje się, że około 60% wszystkich pacjentów z otępieniem żyje w tych krajach. Uważa się, że w Unii Europejskiej około 54% przypadków demencji ma związek z chorobą Alzheimera (ref. 2). Choroba Alzheimera występuje bardzo często, a zatem jest poważnym problemem zdrowia publicznego. W 2001 roku ponad 24 milionów osób miało demencję, z w związku z prawdopodobnym wzrostem długości życia (ref. 1), spodziewane jest, że liczba ta będzie się podwajać co 20 lat i osiągnie 81 milionów w 2040 roku.

6.2.2 Podsumowanie korzyści wynikających z leczenia

Od kiedy choroba Alzheimera stała się dla społeczeństwa głównym obciążeniem zdrowotnym i ekonomicznym, podejmowane jest wiele wysiłków w celu opracowania strategii terapeutycznej aby modyfikować przebieg naturalny tej choroby. Po odkryciu 25 lat temu, w mózgach osób z chorobą Alzheimera znacznego pre-synaptycznego deficytu cholinergicznego, zebrano znaczną ilość danych z badań doświadczalnych, w których badano charakter, zakres i kliniczne znaczenie tej zmiany. Liczne badania dotyczące choroby Alzheimera wykazały nieprawidłowości wielu układów neurotransmiterów (szczególnie zmiany w obrębie układu glutaminergicznego), z których najbardziej znany jest ciężkie uszkodzenie układu cholinergicznego z selektywną utratą presynaptycznych neuronów cholinergicznym rzutujących (wysyłających włókna projekcyjne) do kory mózgowej i hipokampa, co doprowadziło do powstania tzw. "hipotezy cholinergicznej". Hipoteza cholinergiczna doprowadziła do opracowania inhibitorów cholinesterazy które działają poprzez hamowanie dwóch enzymów odpowiedzialnych za degradację acetylocholin: acetylocholinoesterazy (AChE) lub butyrylocholinoesterazy (BuChE) (ref. 2). Tak więc, uważa się, że niektóre objawy choroby Alzheimera, wynikają z deficytu cholinergicznego. Teoria ta doprowadziła do kilku prób terapeutycznych w celu przywrócenia aktywności cholinergicznej w ośrodkowym centralnym układzie nerwowym (OUN). Do chwili obecnej, najbardziej udane rozwiązania dotyczą inhibitora cholinoesterazy (ChE-i), który zwiększa ilość acetylocholin w neuronalnej szczelinie synaptycznej poprzez hamowanie enzymu odpowiedzialnego za degradację acetylocholin, poprawiając w ten sposób przewodnictwo neuronalne (ref. 3). Uważa się, że korzyści kliniczne ze stosowania inhibitorów cholinoesterazy (ChE) wynikają przede wszystkim ze wzrostu stężenia poziomów synaptycznej acetylocholin (ACh), co prowadzi do zwiększonego neuroprzebieżnictwa cholinergicznego poprawiając czynności życia codziennego (ADL - ang. *activities of daily living*), zachowanie i funkcje poznawcze (sygn. 2). Rywastygmina jest klasyfikowana jako działająca w sposób pośredni lub pozornie-nieodwracalny, ze względu na jej długi czas wpływu hamującego na AChE, trwający nawet do 10 godzin. W przedklinicznych badaniach biochemicznych wykazano, że rywastygmina wykazuje przewagę działania selektywnego na ośrodkowy układ nerwowy w porównaniu z selektywnością hamowania obwodowego. Łagodzi zaburzenia pamięci u szczurów z uszkodzeniami przodomózgowia. Rywastygminy oferuje lekarzom kolejny środek terapeutyczny w leczeniu choroby Alzheimera (ref. 4).

Rywastygmina jest małą cząsteczką, łatwo przenikającą przez barierę krew-mózg. Rywastygmina posiada również właściwości hamujące BuChE i AChE (ref. 5). Rywastygmina jest dostępna w postaci preparatów doustnych oraz transdermalnych. Uważa się, że cholinergiczne działania niepożądane są wynikiem wysokiego maksymalnego stężenia leku w osoczu leku (C_{max}), szybkiego wchłaniania do krwioobiegu, co w krótkim czasie prowadzi do osiągnięcia do C_{max} (t_{max}), o częstotoci i wielkości nasilenia w wyniku powstałych wahań poziomu leku w surowicy krwi. Plaster transdermalny może zapewnić sprawne i ciągłe dostarczanie leku, obniżając C_{max} i wydłużając t_{max} przy zachowaniu ekspozycji na lek. Taki profil farmakokinetyczny ma potencjał zmniejszenia częstości występowania cholinergicznym działań niepożądanych, co pozwala pacjentom łatwiej stosować optymalne dawki terapeutyczne, a tym samym poprawia skuteczność leczenia w porównaniu z

podaniu doustnym (ref. 6). Opracowano i zatwierdzono nowatorski system transdermalny rywastygminy do leczenia na całym świecie łagodnej do umiarkowanej postaci choroby Alzheimera, w tym w USA, Ameryce Łacińskiej, Europie i Azji. Plaster rywastygminy jest przeskórnym leczeniem z wyboru w chorobie Alzheimera. Farmakokinetycznym uzasadnieniem dla stosowania plastrów jest fakt, że może on zapewnić skuteczność kliniczną z korzystniejszym profilem tolerancji pozwalającym na stopniowe dostosowywanie dawki do zalecanej dawki terapeutycznej (ref. 7). Jako że są to małe (<500Da) lipofilowe i hydrofilowe cząsteczki, przenikają one szybko przez skórę do krwiobiegu. Z tego powodu leczenie z użyciem plastrów jest uważane za korzystne. Ponadto rywastygmina jest silnym inhibitorem cholinesterazy, wymagającym tylko niewielkich dawek leku do skutecznego leczenia. Pozwala to na to, aby plastry były małe i dyskretne, co zwiększa ich przyczepność i ogranicza ryzyko wystąpienia niepożądanych reakcji skórnych (ref. 8). Główną zaletą plastrów transdermalnych w porównaniu do preparatów doustnych jest ciągle dostarczanie leku w wyniku czego zachowane jest stałe stężenie osoczu z niższym maksymalnym stężeniem w osoczu (C_{max}). To stałe i ciągle dostarczanie leku może zmniejszyć problemy związane z tolerancją wahań stężenia w osoczu i zwiększyć liczbę pacjentów, u których możliwe jest osiągnięcie dawki terapeutycznej. Oba te czynniki są korzystne, zwłaszcza u pacjentów w podeszłym wieku, którzy mogą być bardziej wrażliwi na zmieniające się stężenie leku w osoczu z powodu ograniczeń w funkcjonowaniu wątroby i nerek, innych stanów chorobowych i jednoczesnego stosowania innych leków (ref. 9).

VI.2.3. Niewiadome związane z korzyściami z leczenia

Nie dotyczy.

VI.2.4 Podsumowanie informacji dotyczących bezpieczeństwa stosowania

Istotne zidentyfikowane ryzyko

Ryzyko	Dostępne informacje	Możliwość zapobiegania
Objawy żołądkowo-jelitowe (nudności, wymioty i biegunka)	U niektórych pacjentów mogą wystąpić reakcje żołądkowo-jelitowe, takie jak mdłości (nudności), wymioty i biegunka. Jeśli wymioty lub biegunka są długotrwałe może wystąpić odwodnienie (utrata zbyt dużej ilości płynów).	Pacjenci, u których wystąpiły reakcje żołądkowo-jelitowe powinni skontaktować się z lekarzem przed zastosowaniem rywastygminy. Mogą oni wymagać bardziej szczegółowego monitorowania podczas stosowania tego leku.
Nasilenie objawów motorycznych związanych z chorobą Parkinsona	Niektórzy pacjenci mogą odczuwać nasilenie objawów choroby Parkinsona takich jak drżenie, sztywność i powłóczenie nogami.	Pacjenci, u których występuje drżenie powinni skontaktować się z lekarzem przed zastosowaniem leku. Mogą oni wymagać bardziej szczegółowego monitorowania podczas stosowania rywastygminy.
Zapalenie trzustki	U niektórych pacjentów może wystąpić zapalenie trzustki – objawy mogą obejmować silne bóle w nadbrzuszu, często połączone z nudnościami i wymiotami.	Należy natychmiast zdjąć plaster i skontaktować się z lekarzem.
Zaburzenia rytmu serca	W niektórych przypadkach pacjenci leczeni rywastygminą mogą odczuwać szybkie, wolne	Należy natychmiast zdjąć plaster i skontaktować się z lekarzem.

	lub nieregularne bicie serca. Dotyczy to w szczególności pacjentów, którzy w przeszłości cierpieli na nieregularne bicie serca.	
Nasilenie astmy i przewlekłej obturacyjnej choroby płuc (POChP)	Pacjenci, którzy w przeszłości cierpieli z powodu astmy lub poważnych chorób układu oddechowego mogą odczuwać pogorszenie stanu w związku z leczeniem rywastygminą.	Pacjenci u których występują reakcje ze strony układu oddechowego powinni skontaktować się z lekarzem przed zastosowaniem rywastygminy. Mogą oni wymagać bardziej szczegółowego monitorowania podczas stosowania tego leku.
Reakcje skórne w miejscu podania i podrażnienie	W niektórych przypadkach pacjenci leczeni rywastygminą doświadczali reakcji alergicznych w miejscu stosowania plastra, takich jak powstawanie pęcherzy lub stan zapalny skóry.	Należy natychmiast zdjąć plaster i skontaktować się z lekarzem.
Choroba wrzodowa, krwawienie i perforacja	U niektórych pacjentów mogą wystąpić wrzody żołądka, wrzody w obrębie jelit, krwawienie z jelita objawiające się krwią w stolcu lub podczas wymiotów. Dodatkowo u pacjentów, u których występowała agresywna postać choroby dochodziło do pęknięcia struktury łączącej usta z żołądkiem (przełyku).	Pacjenci, u których wystąpiły reakcje żołądkowo-jelitowe powinni skontaktować się z lekarzem przed zastosowaniem rywastygminy
Drgawki	U niektórych pacjentów podczas leczenia rywastygminą mogą wystąpić drgawki.	Pacjenci u których występują lub w przeszłości występowały drgawki powinni skontaktować się z lekarzem przed zastosowaniem leku, ponieważ mogą wymagać bardziej szczegółowego monitorowania podczas leczenia rywastygminą.
Halucynacje (omamy)	Podczas leczenia rywastygminą niektórzy pacjenci mogą zacząć widzieć rzeczy, które nie istnieją (omamy).	Należy natychmiast zdjąć plaster i skontaktować się z lekarzem.
Omdlenia i utrata przytomności	W pewnych przypadkach u pacjentów leczonych rywastygminą mogą wystąpić omdlenia i utrata przytomności.	Należy natychmiast zdjąć plaster i skontaktować się z lekarzem.
Nieprawidłowe użycie	W celu uniknięcia niewłaściwego podania leku, takiego jak błąd w dawkowaniu lub drodze podania, błąd przy przepisaniu leku lub błąd przy zastosowaniu leku lub postaci leku w konkretnej chorobie lub	Pacjent lub jego opiekun powinien zawsze stosować ten lek dokładnie tak jak zalecił to lekarz. W razie jakichkolwiek wątpliwości należy skontaktować się z lekarzem lub farmaceutą. Do leku jest

	<p>stanie chorobowym, zastosowanie przeterminowanych leków, nieprzestrzeganie właściwego czasu stosowania leku lub brak świadomości o działaniach niepożądanych stosowania pewnych połączeń leków, punkt 3 ulotki zawiera szczegółowe informacje dla pacjenta lub jego opiekuna jak stosować plastry z rywastygminą.</p>	<p>dołączona Karta przypominająca dla pacjenta z instrukcjami dotyczącymi sposobu podawania leku i innych szczegółów leczenia.</p>
<p>Błędy w leczeniu</p>	<p>W celu uniknięcia niewłaściwego podania leku, takiego jak błąd w dawkowaniu lub drodze podania, błąd przy przepisaniu leku lub błąd przy zastosowaniu leku lub postaci leku w konkretnej chorobie lub stanie chorobowym, zastosowanie przeterminowanych leków, nieprzestrzeganie właściwego czasu stosowania leku lub brak świadomości o działaniach niepożądanych stosowania pewnych kombinacji leków, punkt 3 ulotki zawiera szczegółowe informacje dla pacjenta lub jego opiekuna jak stosować plastry z rywastygminą.</p>	<p>Pacjent lub jego opiekun powinien zawsze stosować ten lek dokładnie tak jak zalecił to lekarz. W razie jakichkolwiek wątpliwości należy skontaktować się z lekarzem lub farmaceutą. Do leku jest dołączona Karta przypominająca dla pacjenta z instrukcjami dotyczącymi sposobu podawania leku i innych szczegółów leczenia.</p>
<p>Odwodnienie</p>	<p>W przypadku gdy wymioty lub biegunka przedłużają się, u pacjenta może wystąpić odwodnienie (utrata zbyt dużej ilości płynów).</p>	<p>Pacjenci, u których wystąpiły reakcje żołądkowo-jelitowe powinni skontaktować się z lekarzem przed zastosowaniem rywastygminy. Mogą oni wymagać bardziej szczegółowego monitorowania podczas stosowania tego leku.</p>
<p>Zaburzenia czynności wątroby</p>	<p>W niektórych przypadkach u pacjentów leczonych rywastygminą występowały zaburzenia czynności wątroby (zażółcenie skóry, zażółcenie białek oczu, ciemne zabarwienie moczu, nudności niewyjaśnionego pochodzenia, wymioty, uczucie zmęczenia, brak apetytu) lub zmiany w wynikach badań wątroby.</p>	<p>Należy natychmiast zdjąć plaster i skontaktować się z lekarzem. Pacjenci cierpiący na zaburzenia czynności wątroby powinni skontaktować się z lekarzem przed zastosowaniem tego leku.</p>
<p>Ciężkie reakcje skórne (reakcje skórne z powstawaniem pęcherzy)</p>	<p>W niektórych przypadkach pacjenci leczeni rywastygminą doświadczali reakcji alergicznych w miejscu</p>	<p>Należy natychmiast zdjąć plaster i skontaktować się z lekarzem.</p>

	stosowania plastra, takich jak powstawanie pęcherzy lub stan zapalny skóry	
--	--	--

Istotne potencjalne zagrożenia

Ryzyko	Dostępne dane (włączające przyczynę uznania za potencjalne ryzyko)
Zawał serca	Ból w klatce piersiowej spowodowany skurczem serca jest wymieniany jako działanie niepożądane podczas leczenia rywastygminą. Jako że ból w klatce piersiowej był obserwowany podczas stosowania rywastygminy w postaci kapsułek może on również wystąpić podczas stosowania plastrów. Z tego powodu pacjenci u których wystąpi ból w klatce piersiowej powinni natychmiast poinformować o tym lekarza.
Udar mózgu	Udar mózgu jest istotnym i potencjalnie zagrażającym życiu skutkiem wśród populacji pacjentów leczonych rywastygminą. Jest to spowodowane faktem, że są to pacjenci w podeszłym wieku i występuje u nich wiele czynników ryzyka takich jak miażdżycy tętnic, cukrzyca, hiperlipidemia i nadciśnienie tętnicze.
Zapalenie płuc	Rywastygmina zwiększając stężenie acetylocholino może nasilać skurcz oskrzeli i powstawanie wydzieliny oskrzelowej z tendencją do zaostrzenia wcześniej istniejącej przewlekłej obturacyjnej choroby płuc. Zaostrzenie astmy i POChP może zwiększyć ryzyko rozwoju zapalenia płuc.
Śmierć	Ze względu na postęp choroby Alzheimera, pogorszenie współistniejących stanów chorobowych i podeszły wiek, śmierć jest istotnym, potencjalnym ryzykiem leczenia rywastygminą. Aktywne leczenie współistniejących stanów chorobowych, zapobieganie upadkom i związanych z nimi powikłań, może pomóc ograniczyć śmiertelność.
Ostra niewydolność nerek	Zaobserwowano, że u pacjentów z klinicznie znaczącymi zaburzeniami czynności nerek może wystąpić więcej działań niepożądanych (patrz punkt 4.2 i 5.2 charakterystyki produktu leczniczego). U tych pacjentów plastry transdermalne 4,6 mg/24 h powinny być zarówno dawką początkową jak i maksymalną .

Brakujące informacje

Nie dotyczy

VI.2.5. Podsumowanie dodatkowych aktywności minimalizujących ryzyko w odniesieniu do określonych zagrożeń

Dla rywastygminy zalecane są zarówno rutynowe jak i dodatkowe środki minimalizacji ryzyka.

Rutynowe środki minimalizacji ryzyka obejmują dodanie informacji w różnych punktach ChPL i ulotce dla pacjenta, w celu poinformowania pracowników służby zdrowia i pacjentów o kwestiach dotyczących bezpieczeństwa.

Dodatkowe środki minimalizacji ryzyka obejmują dostarczenie pacjentowi i jego opiekunowi razem z lekiem karty przypominającej i instrukcji jej użytkowania w celu ograniczenia istotnych rozpoznanych zagrożeń nieprawidłowego użycia oraz błędów w leczeniu związanych ze stosowaniem plastrów transdermalnych z rywastygminą.

Środki minimalizacji ryzyka
Nieprawidłowe użycie
Cel i uzasadnienie: ograniczenie istotnych rozpoznanych zagrożeń nieprawidłowego użycia plastrów transdermalnych z rywastygminą.
Proponowane działania: rozpowszechnienie
<ul style="list-style-type: none">• Kart przypominających dla pacjenta• Instrukcji użytkowania kart przypominających dla pacjenta i jego opiekuna
Błędy w leczeniu
Cel i uzasadnienie: ograniczenie istotnych rozpoznanych zagrożeń nieprawidłowego użycia plastrów transdermalnych z rywastygminą.
Proponowane działania: rozpowszechnienie
<ul style="list-style-type: none">• Kart przypominających dla pacjenta• Instrukcji użytkowania kart przypominających dla pacjenta i jego opiekuna

VI.2.6. Przewidywany plan rozwoju po wprowadzeniu do obrotu

Ze względu, że jest to wniosek rejestracyjny dla produktu odtwórczego (generycznego), nie zaplanowano rozwoju tego produktu po dopuszczeniu do obrotu.

VI.2.7. Podsumowanie zmian w prowadzonych w planie zarządzania ryzykiem w porządku chronologicznych

Jest to pierwszy plan zarządzania ryzykiem przygotowany dla generycznego wniosku rejestracyjnego dla produktu Rivamylan, 4,6 mg/24 h, 9,5 mg/24 h, plaster transdermalny.