

## **VI.2. Podsumowanie planu zarządzania ryzykiem dotyczącego produktu leczniczego Emerpand przeznaczone do publicznej wiadomości**

### **VI.2.1. Omówienie rozpowszechnienia choroby**

Choroba Alzheimera (ang. *Alzheimer disease*, AD) jest chorobą mózgu objawiającą się głównie upośledzeniem pamięci, mowy i myślenia, prowadzącym do ograniczenia kontaktów z innymi ludźmi, możliwości pracy i życia codziennego. Obliczono, że w Stanach Zjednoczonych choroba Alzheimera dotyczy 5,4 mln osób, w tym około 200 000 osób w wieku poniżej 65 lat.

W 2000 roku Światowa Organizacja Zdrowia opublikowała raport na temat występowania demencji na świecie (Global Burden of Dementia) w oparciu o 47 badań ankietowych przeprowadzonych w 17 krajach. Wyniki sugerowały, że w grupie wiekowej między 60 a 69 rokiem życia liczba osób z objawami otępienia niezależnie od przyczyny nie przekracza 1%, zwiększając się do 39% u osób w wieku od 90 do 95 lat.

Liczba chorych na chorobę Alzheimera zwiększa się wraz z wiekiem. Większość zachorowań odnotowano u osób, które ukończyły 60 lat.

### **VI.2.2. Podsumowanie korzyści wynikających z leczenia**

Chorobę Alzheimera można leczyć, ale nie da się jej całkowicie wyleczyć.

Wczesne rozpoznanie i leczenie choroby Alzheimera pozwala na utrzymanie najwyższego możliwego poziomu rozumienia i funkcjonowania u chorych. W zapobieganiu lub opóźnieniu pogorszenia rozumienia u chorych na chorobę Alzheimera mogą pomóc inhibitory cholinesterazy (ang. *cholinesterase inhibitor*, ChEI) i ćwiczenia umysłowe.

Inhibitory cholinesterazy działające na ośrodkowy układ nerwowy (tauryna, donepezyl, rywastygmina, galantamina) spowalniają rozkład neuroprzekaźnika - acetylocholiny.

Wszystkie leki z tej grupy wykazały umiarkowane korzyści w zakresie poziomu rozumienia i codziennego funkcjonowania u chorych. W trakcie leczenia ChEI obserwuje się wolniejsze pogarszanie rozumienia i parametrów czynnościowych niż u chorych otrzymujących placebo. Leki te jednak nie działają na podstawową przyczynę zaburzenia czynności neuronów, utrzymującą się w trakcie choroby. Inhibitory cholinesterazy mogą także łagodzić inne objawy choroby Alzheimera, takie jak niepokój, wędrowanie i zachowania niewłaściwe społecznie. Działania niepożądane ze strony żołądka i jelit można zredukować, stosując plastry przezskórne zamiast doustnych postaci leku.

Skuteczna opieka nad chorym, ale także odpowiednie szkolenie opiekunów w zakresie właściwej opieki mogą pomóc skuteczniej kontrolować objawy choroby Alzheimera. Metody te stosuje się często w leczeniu niektórych innych możliwych objawów w połączeniu z innymi lekami, np. ze środkami przeciwlękowymi w celu leczenia lęku i niepokoju, lekami przeciwpsychotycznymi (trankwilizery) w przypadku urojeń lub omamów i lekami przeciwdepresyjnymi lub stabilizującymi nastrojów w przypadku zaburzeń nastroju i specyficznych objawów (np. epizody gniewu lub agresji).

### **VI.2.3. Niewiadome związane z korzyściami z leczenia**

Na podstawie obecnie dostępnych danych, nie zostały zidentyfikowane braki w wiedzy na

temat skuteczności leku w populacji docelowej, które uzasadniałyby prowadzenie dalszych badań skuteczności po wydaniu pozwolenia na dopuszczenie do obrotu. Co więcej brak jest dowodów sugerujących, że wyniki leczenia byłyby różne w różnych podgrupach populacji docelowej, biorąc pod uwagę czynniki ryzyka takie jak: wiek, płeć, rasa lub zaburzenia narządów.

#### VI.2.4. Podsumowanie informacji dotyczących bezpieczeństwa stosowania

##### Istotne zidentyfikowane ryzyko

| Ryzyko   | Dostępne informacje  | Możliwość zapobiegania   |
|--|--|--|
| Objawy zaburzenia żołądka i jelit (nudności, wymioty i biegunka; odwodnienie spowodowane przedłużającymi się wymiotami lub biegunką)                 | Nudności, wymioty i biegunka są często występującymi reakcjami na rywastygminę. Odwodnienie jest niezbyt często występującą reakcją na rywastygminę.   | Tak, poprzez dożylnie podanie płynów i zmniejszenie dawki lub przerwanie leczenia.                               |
| Nasilenie zaburzeń motoryki związane z chorobą Parkinsona (nasilenie objawów choroby Parkinsona takich jak: drżenie, sztywność i powłóczenie nogami) | Częstość nasilenia choroby Parkinsona nie może być określona na podstawie dostępnych danych.   | Nie jest znana żadna szczególna metoda zapobiegania nasileniu zaburzeń motoryki związanych z chorobą Parkinsona. |
| Zapalenie trzustki   | Częstość występowania zapalenia trzustki nie może być określona na podstawie dostępnych danych.  | Nie jest znana żadna szczególna metoda zapobiegania zapaleniu trzustki.  |
| Arytmie serca (nieregularne bicie serca)   | Bradykardia (wolny rytm serca) jest niezbyt często występującą reakcją na rywastygminę. Częstość występowania bloku przedsionkowo-komorowego (zaburzenie przewodzenia pomiędzy przedsionkami i komorami serca), migotanie przedsionków (nieregularny rytm serca i tętno), tachykardia (kołatanie serca), zespół chorego węzła zatokowego (zaburzenie rytmu serca) nie mogą być | Nie jest znana żadna szczególna metoda zapobiegania arytmiiom serca.   |

|   |   |  |
|---|---|--|
|   | określone na podstawie dostępnych danych.   |  |
| Nasilenie astmy (stan, który powoduje zwężenie dróg oddechowych) i POChP (przewlekła obturacyjna choroba płuc)    | Należy zachować ostrożność podczas przepisywania rywastygminy pacjentom z astmą lub z obturacyjną chorobą płuc w wywiadzie.   | Nie jest znana żadna szczególna metoda zapobiegania nasileniu astmy i przewlekłej obturacyjnej choroby płuc.           |
| Reakcje skórne w miejscu aplikacji (plastów)  | Stosowanie rywastygminy w postaci plastrów przeskórnych może powodować alergiczne kontaktowe zapalenie skóry (wysypka skórna). Reakcje skórne w miejscu aplikacji (np. rumień (zaczerwienienie skóry), świąd (swędzenie), obrzęk (zatrzymanie wody), zapalenie skóry (problemy skórne), podrażnienie skóry) są często występującymi reakcjami dla rywastygminy. | Jeśli objawy w znacznym stopniu nie ustąpią w ciągu 48 godzin po usunięciu plastra, leczenie powinno zostać przerwane. |
| Nadciśnienie tętnicze (wysokie ciśnienie tętnicze krwi)   | Częstość występowania nadciśnienia tętniczego nie może być określona na podstawie dostępnych danych.  | Nie jest znana żadna szczególna metoda zapobiegania nadciśnieniu tętniczemu.   |
| Owrzodzenie przewodu pokarmowego, krwawienie i perforacja (uszkodzenie żołądka i jelita, krwawienie i perforacja) | Owrzodzenie przewodu pokarmowego jest niezbyt często występującą reakcją na rywastygminę. Krwawienie z przewodu pokarmowego jest bardzo rzadko występującą reakcją na rywastygminę.   | Nie jest znana żadna szczególna metoda zapobiegania owrzodzeniu przewodu pokarmowego, krwawieniu i perforacji.         |
| Drgawki (napady padaczkowe)   | Częstość występowania drgawek nie może być określona na podstawie dostępnych danych.  | Nie jest znana żadna szczególna metoda zapobiegania drgawkom.  |
| Omamy (widzenie, słyszenie i odczuwanie rzeczy których nie ma)  | Częstość występowania omamów nie może być określona na podstawie dostępnych danych.   | Nie jest znana żadna szczególna metoda zapobiegania omamom.  |
| Omdlenie i utrata świadomości   | Omdlenie jest często występującą reakcją na rywastygminę.   | Nie jest znana żadna szczególna metoda zapobiegania omdleniom.   |

|  |   |  |
|--|---|--|
| <p>Nieprawidłowe użycie leku (plastrów)</p>          | <p>Nieprawidłowe użycie produktu leczniczego oraz błędy w dawkowaniu rywastygminy w postaci plastrów przezskórnych powodowały działania niepożądane, w niektórych przypadkach wymagające hospitalizacji i w rzadkich przypadkach były przyczyną zgonu. Większość przypadków nieprawidłowego użycia produktu leczniczego i błędów w dawkowaniu polegała na założeniu nowego plastra przezskórnego bez usunięcia poprzedniego oraz na zastosowaniu kilku plastrów jednocześnie.</p> | <p>Należy poinformować pacjentów i ich opiekunów o ważnych zasadach dotyczących aplikacji plastrów przezskórnych zawierających rywastygminę.</p> |
| <p>Błędy medyczne (dotyczące plastrów)</p>           | <p>Nieprawidłowe użycie produktu leczniczego oraz błędy w dawkowaniu rywastygminy w postaci plastrów przezskórnych powodowało działania niepożądane, w niektórych przypadkach wymagające hospitalizacji i w rzadkich przypadkach były przyczyną zgonu. Większość przypadków nieprawidłowego użycia produktu leczniczego i błędów w dawkowaniu polegała na założeniu nowego plastra przezskórnego bez usunięcia poprzedniego oraz na zastosowaniu kilku plastrów jednocześnie.</p> | <p>Należy poinformować pacjentów i ich opiekunów o ważnych zasadach dotyczących aplikacji plastrów przezskórnych zawierających rywastygminę.</p> |
| <p>Odwodnienie (utrata zbyt dużej ilości płynów)</p> | <p>Odwodnienie jest niezbyt często występującą reakcją na rywastygminę.</p>   | <p>Tak, poprzez dożylną podanie płynów i zmniejszenie dawki lub przerwanie leczenia.</p>   |
| <p>Zaburzenia wątroby</p>                            | <p>Częstość występowania zapalenia wątroby (stan zapalny wątroby powodujący zażółcenie skóry lub oczu) i podwyższenie aktywności</p>  | <p>Nie jest znana żadna szczególna metoda zapobiegania zaburzeniom wątroby.</p>  |

|   |  |  |
|---|--|--|
|   | enzymów wątrobowych nie może być określone na podstawie dostępnych danych. |  |
| Ciężkie reakcje skórne (reakcje pęcherzowe) | Brak dostępnych danych dla tego ryzyka.                                    | Nie jest znana żadna szczególna metoda zapobiegania ciężkim reakcjom skórnym (reakcjom pęcherzowym). |

### Istotne potencjalne zagrożenia

| Ryzyko   | Dostępne dane (włączające przyczynę uznania za potencjalne ryzyko)   |
|--|--|
| Zawał mięśnia sercowego (atak serca)                           | Brak dostępnych danych dla tego ryzyka   |
| Zdarzenia mózgowo-naczyniowe (udar mózgu)                      | Brak dostępnych danych dla tego ryzyka   |
| Zapalenia płuc   | Brak dostępnych danych dla tego ryzyka   |
| Zgon   | Nieprawidłowe użycie produktu leczniczego i błędy w dawkowaniu rywastygminy w postaci plastrów przezskórnych w rzadkich przypadkach powodowały zgon. |
| Ostra niewydolność nerek (ciężka lub nagła niewydolność nerek) | Brak dostępnych danych dla tego ryzyka   |

### Brakujące informacje

| Ryzyko | Dostępne informacje |
|--------|---------------------|
| ND.    | –                   |

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

Wszystkie produkty lecznicze posiadają charakterystyki produktów leczniczych (ChPL), które dostarczają lekarzom, farmaceutom i fachowym pracownikom opieki zdrowotnej szczegółów, w jaki sposób stosować produkt leczniczy oraz informują o zagrożeniach i zaleceniach dotyczących ich minimalizacji. Skrócona wersja tego dokumentu, napisana potocznym językiem, dostarczana jest w formie ulotki dla pacjenta. Działania przedstawione w tych dokumentach są znane jako rutynowe środki minimalizacji ryzyka.

Ten produkt leczniczy ma specjalne warunki i ograniczenia dla jego bezpiecznego i skutecznego stosowania (dodatkowe sposoby minimalizujące ryzyko). Jednak to jak są one wdrożone w każdym państwie będzie zależało od uzgodnień pomiędzy podmiotem odpowiedzialnym a władzami danego państwa.

Dodatkowe sposoby minimalizujące ryzyko są przewidziane w następujących przypadkach:

Ryzyko nieprawidłowego użycia (plastrów)

### **Sposoby minimalizacji ryzyka**

Cel i uzasadnienie: Większość przypadków nieprawidłowego użycia produktu leczniczego i błędów w dawkowaniu polegała na założeniu nowego plastra przezskórnego bez usunięcia poprzedniego oraz na zastosowaniu kilku plastrów jednocześnie. Należy poinstruować pacjentów i ich opiekunów o ważnych zasadach dotyczących aplikacji plastrów przezskórnych zawierających rywastygminę. W związku z tym ważne jest przypomnienie choremu, w jaki sposób należy prawidłowo stosować plastry przezskórne w trakcie leczenia, aby uniknąć nieprawidłowego użycia i błędów w dawkowaniu.

Najważniejsze dodatkowe sposoby minimalizacji ryzyka:

Przygotowanie dla chorego karty przypominającej, zawierającej następujące główne informacje:

#### 1. Instrukcję stosowania:

- Przed nałożeniem JEDNEGO nowego plastra poprzedni plaster należy usunąć
- Stosować tylko jeden plaster na dobę.
- Nie należy przecinać plastra na mniejsze kawałki.
- Mocno docisnąć plaster wewnętrzną stroną dłoni i przytrzymać przez co najmniej 30 sekund.

#### 2. Ilustracje przedstawiające odpowiedni sposób zakładania plastra oraz lokalizacje miejsc aplikacji plastra na ciele.

3. Miejsce do odnotowywania przez chorego stosowanych leków, będące integralną częścią karty przypominającej, zawierające miejsce na odnotowanie 60 dawek, w tym:

- kolumna wskazująca datę aplikacji;
- kolumna wskazująca dzień tygodnia;
- kolumna wskazująca, czy poprzedni plaster został zdjęty;
- kolumna wskazująca lokalizację miejsca założenia plastra.

## Błędy medyczne (dotyczące stosowania plastrów)

### Sposoby minimalizacji ryzyka

Cel i uzasadnienie: Większość przypadków nieprawidłowego użycia produktu leczniczego i błędów w dawkowaniu polegała na założeniu nowego plastra przezskórnego bez usunięcia poprzedniego oraz na zastosowaniu kilku plastrów jednocześnie. Należy poinstruować pacjentów i ich opiekunów o sposobie aplikacji plastrów przezskórnych zawierających rywastygminę. W związku z tym ważne jest przypomnienie choremu, w jaki sposób należy prawidłowo stosować plastry przezskórne w trakcie leczenia, aby uniknąć nieprawidłowego użycia i błędów w dawkowaniu.

Najważniejsze dodatkowe sposoby minimalizacji ryzyka:

Przygotowanie dla chorego karty przypominającej, zawierającej następujące główne informacje:

#### 1. Instrukcję stosowania:

- Przed nałożeniem JEDNEGO nowego plastra poprzedni plaster należy usunąć
- Stosować tylko jeden plaster na dobę.
- Nie należy przecinać plastra na mniejsze kawałki.
- Mocno docisnąć plaster wewnętrzną stroną dłoni i przytrzymać przez co najmniej 30 sekund.

#### 2. Ilustracje przedstawiające odpowiedni sposób zakładania plastra oraz lokalizacje miejsc aplikacji plastra na ciele.

3. Miejsce do odnotowywania przez chorego stosowanych leków, będące integralną częścią karty przypominającej, zawierające miejsce na odnotowanie 60 dawek, w tym:

- kolumna wskazująca datę aplikacji;
- kolumna wskazująca dzień tygodnia;
- kolumna wskazująca, czy poprzedni plaster został zdjęty;
- kolumna wskazująca lokalizację miejsca założenia plastra.

### VI.2.6. Przewidywany plan rozwoju po wprowadzeniu do obrotu

Obecnie nie są prowadzone, ani nie są planowane żadne badania porejestacyjne dotyczące bezpieczeństwa i skuteczności rywastygminy.

## VI.2.7. Podsumowanie zmian wprowadzonych w planie zarządzania ryzykiem w porządku chronologicznym

**Tabela 1.** Istotne zmiany w planie zarządzania ryzykiem

| Wersja dokumentu | Data       | Zagadnienie   | Komentarze   |
|------------------|------------|---|--|
| 1.0              | 04.12.2012 | Nie stwierdzono zidentyfikowanego ryzyka, potencjalnych zagrożeń ani brakujących informacji   | Początkowa wersja – Lestigmal, 4,6 mg/24 godziny i 9,5 mg/24 godziny   |
| 2.0              | 13.12.2012 | Jako potencjalne zagrożenie dodano ryzyko nieprawidłowego użycia i błędów w dawkowaniu, prowadzące do przedawkowania  | Nowy wniosek rejestracyjny w ramach procedury centralnej nr EMEA/H/C/2036/X/05 dla produktu leczniczego Rivastigmine Actavis, 4,6 mg/24 godziny i 9,5 mg/24 godziny                  |
| 3.0              | 11.02.2013 | ND.   | Zaproponowano nowe działania minimalizujące ryzyko (materiał edukacyjny)   |
| 3.1              | 13.02.2013 | ND.   | Bez zmian dotyczących bezpieczeństwa w częściach 3.2 i 5.2   |
| 4.0              | 28.06.2013 | ND.   | Nowy wniosek rejestracyjny w ramach procedury zdecentralizowanej nr DK/H/2329/001-003/DC dla produktu leczniczego VIVACTRA 4,6 mg/24 godziny, 9,5 mg/24 godziny i 13,3 mg/24 godziny |
| 4.1              | 30.09.2013 | ND.   | Nowy wniosek rejestracyjny w ramach procedury centralnej nr EMEA/H/C/0003824 dla produktu leczniczego Rivastigmine 3M, 4,6 mg/24 godziny i 9,5 mg/24 godziny                         |
| 5.0              |            | <p><u>Dodano istotne zidentyfikowane ryzyko:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Objawy zaburzenia żołądka i jelit (nudności, wymioty i</li> </ul> | Raport oceniający z Danii na Dzień 120 do procedury DK/H/2329/001-003/DC dla produktu leczniczego Dazzact.   |



|  |  |   |  |
|--|--|---|--|
|  |  | <p>biegunka;<br/>odwodnienie<br/>spowodowane<br/>przedłużającymi się<br/>wymiotami lub<br/>biegunką)</p> <ul style="list-style-type: none"><li>• Nasilenie zaburzeń motoryki związane z chorobą Parkinsona</li><li>• Zapalenie trzustki</li><li>• Arytmie serca</li><li>• Nasilenie astmy i przewlekłej obturacyjnej choroby płuc</li><li>• Reakcje skórne w miejscu aplikacji (plastów)</li><li>• Nadciśnienie tętnicze</li><li>• Owrzodzenie przewodu pokarmowego, krwawienie i perforacja</li><li>• Drgawki</li><li>• Omamy</li><li>• Omdlenie i utrata świadomości</li><li>• Odwodnienie</li><li>• Zaburzenia wątroby</li><li>• Ciężkie reakcje skórne (reakcje pęcherzowe)</li></ul> <p><u>Istotne potencjalne zagrożenie:</u></p> <ul style="list-style-type: none"><li>• Zawał mięśnia sercowego</li><li>• Zdarzenia mózgowo-naczyniowe</li><li>• Zakażenia płuc</li><li>• Zgon</li><li>• Ostra niewydolność nerek</li></ul> |  |
|--|--|---|--|