

## 7.2 Część VI.2 Podsumowanie planu zarządzania ryzykiem dotyczącego produktu leczniczego Rivastigmine Sandoz, przeznaczone do publicznej wiadomości

### 7.2.1 Część VI.2.1 Omówienie rozpowszechnienia choroby

Częstość występowania otępienia typu alzheimerowskiego w skali roku szacuje się na 7,5 przypadku na 1000 osób. Wyjątkiem są kraje afrykańskie, gdzie wartości te są mniejsze (Qiu et al. 2007). W USA chorobę Alzheimera (ang. Alzheimer's disease, AD) diagnozuje się rocznie u około 53 na 1000 osób w wieku od 65 do 74 lat, a liczba ta rośnie do 170 na 1000 osób w wieku od 75 do 84 lat i 231 na 1000 osób w wieku powyżej 85 lat (Alzheimer's Association 2012). Według innych doniesień związana z wiekiem częstość AD nie zależy znacząco od płci (Mebane-Sims 2009). Obserwuje się różnice w rocznej częstości AD w różnych krajach: w grupie wiekowej 60-65 lat częstość ta wynosi w Europie 2,5/1000, w USA 6,1/1000 i w Azji 0,7/1000, zaś w grupie wiekowej 85-89 lat częstość ta zwiększa się i wynosi, odpowiednio, 46,1/1000, 38,4/1000 i 39,7/1000 (Kukull et al. 2000).

### 7.2.2 Część VI.2.2 Podsumowanie korzyści wynikających z leczenia

Rywastygmina, lek stosowany w leczeniu łagodnej do średniozaawansowanej choroby Alzheimera, jest pierwszym inhibitorem cholinesterazy dostępnym w postaci systemu transdermalnego, plastra. Większość opiekunów pacjentów z łagodną do średniozaawansowaną chorobą Alzheimera przedkłada tę postać leku nad postać doustną. Opiekunowie zgłaszają też zadowolenie ze stosowania leku w tej postaci, łatwość używania i mniejszy wpływ na codzienną aktywność, a także poprawę stanu pacjentów w porównaniu ze stanem podczas wcześniejszego leczenia (Reñé R et al. 2013). U pacjentów z łagodną do średniozaawansowanej AD rywastygmina w systemie transdermalnym pozwala na skuteczne podtrzymanie funkcji poznawczych przez 18 miesięcy (Gauthier S et al 2013).

### 7.2.3 Część VI.2.3 Niewiadome związane z korzyściami z leczenia

Nie ma.

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

**Tabela 7-5 Istotne zidentyfikowane ryzyko**

Ryzyko	Dostępne informacje	Możliwość zapobiegania
Objawy żołądkowo-jelitowe (nudności, wymioty i biegunka)	Objawy żołądkowo-jelitowe, takie jak nudności, wymioty i biegunka, mogą wystąpić na początku leczenia i (lub) podczas zwiększania dawki rywastygminy. Pacjenci mogą reagować na zmniejszenie dawki leku. Długotrwałe wymioty i biegunka mogą prowadzić do odwodnienia.	Objawy można kontrolować dostosowując dawkę do indywidualnych potrzeb pacjenta.
Pogorszenie objawów ruchowych związanych z chorobą Parkinsona	Otępienie w przebiegu choroby Parkinsona pojawia się na ogół na późnym etapie choroby, a obraz kliniczny samej choroby jest zwykle różny. Uważa się, że znaczny deficyt cholinergiczny w chorobie Parkinsona koreluje z zaburzeniami poznawczymi i behawioralnymi. Pobudzenie cholinergiczne pacjentów	Nie ma jednoznacznych testów diagnostycznych oceniających stan i zaawansowanie choroby. Nie ma też wyraźnych wzorców dla cech pacjenta służących zapobieganiu lub przewidywaniu działania niepożądanego. Objawy ruchowe związane z chorobą Parkinsona można rozpoznać

	z otępieniem w przebiegu choroby Parkinsona może nasilać objawy ruchowe choroby.	klinicznie badaniem neurologicznym. Działania niepożądane obserwowane podczas leczenia rywastygminą ustępują po zmniejszeniu dawki lub odstawieniu leku.
Zapalenie trzustki	Pobudzenie cholinergiczne może zwiększyć wydzielanie enzymów trzustkowych.	Nie jest obecnie znane, gdyż nie określono czynników ryzyka.
Zaburzenia rytmu serca	Zaburzenia rytmu serca, jako istotne działanie niepożądane wszystkich inhibitorów cholinoesterazy, mogą mieć znaczenie dla pacjentów stanowiących grupę docelową, którzy są w podeszłym wieku i mogą mieć zaburzenia czynności serca oraz przyjmować leki oddziałujące z rywastygminą. Interakcja może prowadzić do zwiększenia ryzyka zaburzeń rytmu serca, a w ciężkich przypadkach może spowodować nagły zgon pacjenta.	Należy zachować ostrożność u pacjentów z zaburzeniami rytmu serca lub przewodzenia w wywiadzie. U pacjentów, u których występuje to działanie niepożądane, zaleca się stopniowe zwiększanie dawki.
Nasilenie objawów astmy i POChP	Rywastygmina hamuje rozkład acetylocholin i może nasilić skurcz oskrzeli oraz zwiększyć sekrecję oskrzelową z możliwością zaostrzenia istniejącej przewlekłej obturacyjnej choroby płuc.	Należy zachować ostrożność podczas leczenia pacjentów z astmą lub POChP. U pacjentów, u których występuje to działanie niepożądane, zaleca się stopniowe zwiększanie dawki.
Reakcje miejscowe i podrażnienie skóry w miejscu aplikacji	Nasilenie reakcji skórnych może sięgać od łagodnej wysypki lub świądu do ciężkich uogólnionych reakcji skórnych, które w rzadkich wypadkach mogą prowadzić do zgonu.	Nie są znane inne środki zaradcze poza unikaniem ekspozycji na produkt leczniczy pacjentów ze znaną nadwrażliwością na rywastygminę lub substancje pomocnicze.
Nadciśnienie tętnicze	Inhibitory cholinoesterazy mogą spowodować zmiany ciśnienia tętniczego.	Zapobieganiu nadciśnieniu tętniczemu podczas leczenia rywastygminą może pomóc rozpoznanie nadciśnienia lub jego czynników ryzyka oraz odpowiednie kontrolowanie istniejącego już nadciśnienia lub obecnych czynników ryzyka.
Owrzodzenie błony śluzowej żołądka i (lub) jelit, krwotok i perforacja	Pobudzenie cholinergiczne może spowodować zwiększenie wydzielania kwasu solnego w żołądku i prowadzić do owrzodzenia błony śluzowej żołądka i dwunastnicy.	Podczas leczenia rywastygminą należy unikać stosowania niesteroidowych leków przeciwzapalnych (NLPZ). Należy uważnie kontrolować, czy u pacjentów nie występują objawy czynnego lub utajonego krwawienia z przewodu pokarmowego. Dotyczy to zwłaszcza pacjentów ze zwiększonym ryzykiem

		owrzodzenia, takich jak pacjenci z chorobą wrzodową w wywiadzie lub przyjmujący jednocześnie NLPZ.
Napady drgawek	Inhibitory cholinesterazy, do których należy rywastygmina, mogą wywoływać napady drgawkowe. Jest to tzw. efekt klasy- potencjalne zagrożenie dotyczy wszystkich leków będących inhibitorami acetylocholinoesterazy.	Należy zachować ostrożność przepisując rywastygminę pacjentom ze zwiększonym ryzykiem napadów drgawkowych. Właściwe kontrolowanie istniejących czynników ryzyka może być pomocne w zmniejszeniu ryzyka rozwoju napadów drgawkowych podczas leczenia rywastygminą.
Omamy	U osób z otępieniem w przebiegu choroby Alzheimera lub Parkinsona zwiększone jest ryzyko omamów. Jest ono również większe u pacjentów z zaawansowaną chorobą niż na wczesnym etapie choroby.	Nie ma wiarygodnych lub znaczących testów, które pozwoliłyby przewidzieć, u których pacjentów ryzyko tego działania niepożądanego jest zwiększone.
Omdlenie i utrata przytomności	Omdlenie i (lub) utrata przytomności może mieć podłoże neurologiczne lub sercowe i może spowodować upadek, a w konsekwencji urazy (głowy, złamanie itd.), w niektórych przypadkach śmiertelne.	Ryzyko omdleń można zmniejszyć przez odpowiednie kontrolowanie wyjściowego ryzyka w postaci np. chorób układu krążenia, rozważne stosowanie innych leków, które mogą zwiększyć działanie inhibitorów acetylocholinoesterazy (AChEI) i ostrożne zwiększanie dawki AChEI. Ponadto zapobieganie odwodnieniu i niedociśnieniu tętniczemu również zmniejsza to ryzyko.
Niewłaściwe stosowanie produktu leczniczego	Czynnikiem ryzyka jest niestosowanie się ściśle do instrukcji stosowania systemów transdermalnych z rywastygminą zawartych w ulotce dla pacjenta. Pacjenci lub ich opiekunowie, którzy nie rozumieją i (lub) nie przestrzegają tych instrukcji, zwiększają zagrożenie niewłaściwego zastosowania leku i związanych z tym działań niepożądanych.	Ścisłe przestrzeganie zaleceń zawartych w instrukcji stosowania systemów transdermalnych z rywastygminą może zapobiec niewłaściwemu zastosowaniu leku i wystąpieniu związanych z tym działań niepożądanych.
Błędy medyczne	Czynnikiem ryzyka jest niestosowanie się ściśle do instrukcji stosowania systemów transdermalnych z rywastygminą zawartych w ulotce dla pacjenta. Pacjenci lub ich opiekunowie, którzy nie rozumieją i (lub) nie przestrzegają tych instrukcji, zwiększają zagrożenie	Ścisłe przestrzeganie zaleceń zawartych w instrukcji stosowania systemów transdermalnych z rywastygminą może zapobiec wystąpieniu działań niepożądanych związanych z błędami medycznymi.

	wystąpienia u pacjenta działań niepożądanych wynikających z błędów medycznych.	
Zaburzenia wątroby	U pacjentów z istotnymi klinicznie zaburzeniami czynności wątroby może wystąpić więcej działań niepożądanych.	U pacjentów z lekkimi do umiarkowanych zaburzeniami czynności wątroby modyfikacja dawki nie jest konieczna. Jednak ze względu na zwiększoną w tej populacji ekspozycję należy ściśle przestrzegać zaleceń dotyczących zwiększania dawki w celu ustalenia dawkowania zgodnie z indywidualną tolerancją.
Ciężkie reakcje skórne (reakcje pęcherzowe)	Nasilenie reakcji skórnych może sięgać od łagodnej wysypki lub świądu do ciężkich uogólnionych reakcji skórnych, które w rzadkich wypadkach mogą prowadzić do zgonu.	Nie są znane inne środki zaradcze poza unikaniem ekspozycji na produkt leczniczy pacjentów ze znaną nadwrażliwością na rywastygminę lub substancje pomocnicze.

**Tabela 7-6 Istotne potencjalne zagrożenia**

Ryzyko	Dostępne dane (włączające przyczynę uznania za potencjalne ryzyko)
Zawał mięśnia sercowego	Takie leki, jak rywastygmina, mogą wpływać na szybkość akcji serca (np. spowolnienie – bradykardia). Może to mieć szczególne znaczenie u pacjentów z zespołem chorego węzła zatokowego lub innymi nadkomorowymi zaburzeniami przewodzenia. Dlatego istnieje prawdopodobieństwo, że leczenie rywastygminą może wywołać zawał mięśnia sercowego.
Zdarzenie mózgowo-naczyniowe (udar)	Nie ustalono innych szczególnych grup ryzyka lub czynników ryzyka niż częste dla zdarzenia mózgowo-naczyniowego w postaci nadciśnienia tętniczego, hiperlipidemii, migotania przedsionków, cukrzycy itp.
Zapalenie płuc	Rywastygmina hamuje rozkład acetylocholino i może nasilić skurcz oskrzeli oraz zwiększyć sekrecję oskrzelową z możliwością zaostrzenia istniejącej przewlekłej obturacyjnej choroby płuc. Zaostrzenie astmy lub POChP może zwiększyć ryzyko zakażeń płuc.
Zgon	W porównaniu z opisywanym w piśmiennictwie odsetkiem zgonów wśród pacjentów z nieleczoną chorobą Alzheimera częstość zgonów obserwowana w okresie po wprowadzeniu rywastygminy do obrotu jest mniejsza. Możliwe, że w okresie tym liczba zgłoszeń była mniejsza niż rzeczywista liczba przypadków.

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

Wszystkie leki posiadają charakterystykę produktu leczniczego (ChPL), w której zawarte są szczegółowe informacje przeznaczone dla lekarzy, farmaceutów i innych fachowych pracowników ochrony zdrowia, i dotyczące stosowania leku, zagrożeń i zaleceń w celu ich zminimalizowania. Skróconą wersję ChPL w potocznym języku stanowi ulotka dla pacjenta. Metody przedstawione w obu dokumentach uznaje się za rutynowe sposoby minimalizacji ryzyka.

Dla tego leku istnieją szczególne warunki i ograniczenia w celu bezpiecznego i skutecznego stosowania (dodatkowe metody minimalizacji ryzyka). Metody te dotyczą następujących zagrożeń:

**Tabela 7-7 Podsumowanie metod minimalizacji ryzyka dla błędów medycznych i niewłaściwego stosowania leku**

<b>Metody minimalizacji ryzyka</b>
<p>Podsumowanie głównych dodatkowych metod minimalizacji ryzyka: Błędy medyczne i niewłaściwe stosowanie leku</p> <p>Cel i założenie: Edukowanie pacjentów i opiekunów na temat właściwego stosowania plastrów, dostarczenie materiału do codziennego przypominania o właściwym stosowaniu plastrów i, poprzez inne czynności z zakresu monitorowania działań niepożądanych leku, śledzenie skuteczności działań na rzecz minimalizacji ryzyka w postaci zmniejszenia liczby doniesień o użyciu jednocześnie więcej niż jednego plastra.</p> <p>Proponowane działanie <u>Informacyjna karta pacjenta</u> Karta jest połączeniem rejestru zastosowania leku z instrukcją użycia i stanowi materiał, który należy rozpowszechnić poprzez marketing i dział sprzedaży wśród lekarzy i farmaceutów, którzy następnie przekażą je pacjentom i ich opiekunom. Karta jest pomyślana tak, aby umożliwić odznaczenie każdorazowego naklejenia i codzienne przypomnienie dla pacjenta lub opiekuna. Zawiera ona również schematy ciała, które można stosować jako instruktaż dla pacjenta, a także umożliwić wyraźne wskazanie miejsc aplikacji każdego plastra.</p>

**7.2.6 Część VI.2.6 Przewidywany plan rozwoju po wprowadzeniu do obrotu**

Nie ma.

**7.2.7 Część VI.2.7 Podsumowanie zmian wprowadzanych w planie zarządzania ryzykiem w porządku chronologicznym**

Wersja dokumentu	Data	Zagadnienie	Komentarze
2.0	14.07.2014	Ryzyko „ostrej niewydolności nerek” zostało usunięte z punktu „Ważne potencjalne zagrożenia” Ryzyko „odwodnienia” zostało usunięte z punktu „Ważne rozpoznane zagrożenia”	<i>Zmian dokonano wg Pharmacovigilance Risk Assessment Committee report 05-Sep-2013/EMA/PRAC 473053/2013. RMP uaktualniono na podstawie wersji 8. RMP dla leku Exelon® z 1.04.2014.</i>
2.1	24.02.2015	Nie dotyczy.	Określenie „istotne” zostało usunięte z wyrażenia „ważne brakujące informacje”, zgodnie z RMS Day 120 Assessment Report.