

VI.2 Podsumowanie planu zarządzania ryzykiem dotyczącego produktu leczniczego Rivastigmine Teva przeznaczone do publicznej wiadomości

VI.2.1 Omówienie rozpowszechnienia choroby

Choroba Alzheimera jest najczęstszą formą otępienia. Najważniejszym czynnikiem ryzyka jest zaawansowany wiek. Choroba Alzheimera najczęściej rozwija się u osób powyżej 65 roku życia. Według danych z 2010 roku, liczba osób cierpiących na chorobę Alzheimera wynosiła około 25 milionów i co roku odnotowuje się przynajmniej 4 tysiące nowych przypadków.

VI.2.2 Podsumowanie korzyści wynikających z leczenia

Skuteczność rywastygminy została oceniona w trzech badaniach porównujących bezpieczeństwo i skuteczność różnych wielkości dawek (1-12 mg/dobę doustnie) rywastygminy i placebo u pacjentów z łagodną do umiarkowaną postacią choroby Alzheimera. Grupa 1449 pacjentów została losowo przypisana do leczenia rywastygminą, i 647 pacjentów otrzymało placebo. Poprawa funkcji poznawczych (obejmujących zaburzenia pamięci, ograniczenia w zakresie językowym/mowy, obniżoną zdolność myślenia i oceny wykraczające poza normalne zmiany związane z wiekiem), możliwości wykonywania codziennych czynności oraz ogólna odpowiedź stanowiły punkty końcowe badań. Analiza wyników wykazała, że u pacjentów przyjmujących rywastygminę w dawce od 6 do 12 mg/ dobę zaobserwowano znaczną poprawę mierzonych punktów końcowych w porównaniu do pacjentów otrzymujących placebo.

Po zastosowaniu systemów transdermalnych 9,5 mg/dobę, ekspozycja na lek była podobna do ekspozycji obserwowanej po podaniu dawki doustnej 12 mg/dobę. Skuteczność systemu transdermalnego w dawce 13,3 mg/dobę została wykazana w 48-tygodniowym badaniu z porównawczą substancją czynną z udziałem 527 pacjentów z chorobą Alzheimera otrzymujących rywastygminę w systemach transdermalnych w dawce 13,3 mg/dobę lub 9,5 mg/dobę.

Stosowany zgodnie z zaleceniami wymienionymi w Charakterystyce produktu leczniczego oraz z uwzględnieniem przeciwwskazań, ostrzeżeń i środków ostrożności, Rivastigmine 4,6 mg/24 h system transdermalny, Rivastigmine 9,5 mg/24 h system transdermalny oraz Rivastigmine 13,3 mg/24 h system transdermalny jest skuteczny w zatwierdzonych wskazaniach i ogólnie dobrze tolerowany.

VI.2.3 Niewiadome związane z korzyściami leczenia

Nie dotyczy.

VI.2.4 Podsumowanie informacji dotyczących bezpieczeństwa stosowania

Istotne zidentyfikowane ryzyko

Ryzyko	Dostępne informacje	Możliwości zapobiegania
Objawy ze strony żołądka i jelit (nudności, wymioty i biegunka) (Objawy żołądkowo-jelitowe [nudności, wymioty i biegunka]))	U pacjentów stosujących systemy transdermalne z rywastygminą plastrach obserwowano występowanie nudności, wymiotów i biegunki. Nudności, wymioty i biegunka są związane z dawką i mogą wystąpić na początku leczenia i (lub) podczas	Pacjenci, u których wystąpiły reakcje żołądkowo-jelitowe, takie jak mdłości (nudności), wymioty lub biegunka powinni poinformować o tym swojego lekarza oraz (lub) farmaceutę. Mogą oni wymagać bardziej szczegółowego monitorowania podczas stosowania

	zwiększania dawki i częściej występują u kobiet.	tego leku. W razie nudności, wymiotów i biegunki, należy przerwać leczenie, aż do ustąpienia tych działań niepożądanych.
Pogorszenie objawów związanych z chorobą Parkinsona (Nasilenie objawów motorycznych związanych z chorobą Parkinsona)	U niektórych pacjentów obserwowano nasilenie objawów choroby Parkinsona takich jak drżenie, spowolnienie ruchów, sztywność, zaburzenia równowagi, objawy pozapiramidowe (niemożność zainicjowania ruchu i niezdolność do pozostania bez ruchu, kurcze mięśni). Może dojść do zaostrzenia lub wywołania pozapiramidowych objawów niepożądanych. Objawy pozapiramidowe obserwowano u pacjentów stosujących systemy transdermalne z rywastygminą.	Pacjenci, u których występuje drżenie powinni powiadomić o tym lekarza i (lub) farmaceutę. Mogą oni wymagać bardziej szczegółowego monitorowania podczas stosowania rywastygminy.
Zapalenie trzustki	U pacjentów stosujących rywastygminę w postaci plastrów obserwowano występowanie zapalenia trzustki.	Brak
Zaburzenia rytmu serca (arytmia serca)	U pacjentów stosujących rywastygminę w postaci plastrów obserwowano spowolniony rytm serca.	Pacjenci, u których występowały w przeszłości zaburzenia rytmu serca powinni poinformować o tym lekarza i (lub) farmaceutę. Mogą oni wymagać bardziej szczegółowego monitorowania podczas stosowania rywastygminy. Należy zachować ostrożność w przypadku pacjentów z zaburzonym rytmem serca (zespół chorego węzła zatokowego lub zaburzeniami przewodzenia [blok zatokowo-przedsionkowy, blok przedsionkowo-komorowy])
Nasilenie astmy i choroby płuc (Zaostrzenie astmy i przewlekłej obturacyjnej choroby płuc (POChP)	Może dojść do nasilenia astmy i choroby płuc objawiającego się kaszlem, dusznością i wydzieliną.	Pacjenci, u których występowała w przeszłości astma lub ciężka choroba układu oddechowego powinni poinformować o tym lekarza i (lub) farmaceutę. Mogą oni wymagać bardziej szczegółowego monitorowania podczas stosowania tego leku. Należy zachować ostrożność w przypadku pacjentów z astmą lub przewlekłą obturacyjną chorobą płuc w wywiadzie.
Reakcje miejscowe w miejscu naklejenia plastra (Reakcje skórne w miejscu podania i podrażnienie w wyniku stosowania plastrów)	Po zastosowaniu systemu transdermalnego z rywastygminą obserwowano miejscowe reakcje (rumień, świąd, obrzęk, podrażnienie, zapalenie skóry) w miejscu naklejenia plastra, o lekkim lub umiarkowanym nasileniu. Same reakcje w miejscu podania nie wskazują na uczulenie. Jednak	Nie należy nalepiać systemu transdermalnego na skórę zaczerwienioną, podrażnioną lub rozciętą. Aby zminimalizować ryzyko podrażnienia skóry, należy unikać ponownego przyklejania plastra dokładnie w to samo miejsce w okresie 14 dni W razie występowania objawów

	<p>stosowanie systemów transdermalnych z rywastygminą może prowadzić do rozwoju alergicznego kontaktowego zapalenia skóry.</p> <p>Należy podejrzewać wystąpienie alergicznego kontaktowego zapalenia skóry, jeśli odczyn miejscowy rozprzestrzeni się na obszar skóry większy niż sam plaster.</p> <p>Możliwe, że pacjenci uczuleni na rywastygminę przez kontakt z plasterem nie będą mogli przyjmować rywastygminy w żadnej postaci.</p>	<p>wskazujących na silniejszą reakcję miejscową lub jeśli objawy nie ulegną znacznej poprawie w ciągu 48 godzin od usunięcia plastra, należy przerwać leczenie.</p> <p>U pacjentów, u których wystąpiły miejscowe reakcje wskazujące na alergiczne kontaktowe zapalenie skóry na skutek zastosowania systemu transdermalnego z rywastygminą, a którzy w dalszym ciągu wymagają leczenia rywastygminą, można zastosować rywastygminę doustną dopiero po uzyskaniu ujemnego wyniku testu alergicznego i pod ścisłym nadzorem lekarskim.</p>
Podwyższone ciśnienie tętnicze krwi (Nadciśnienie tętnicze)	Może wystąpić podwyższone ciśnienie tętnicze krwi.	Brak
Choroba wrzodowa żołądka lub jelit, krwawienie i perforacja (Choroba wrzodowa żołądka i dwunastnicy, krwawienie i perforacja)	<p>U niektórych pacjentów stosujących plastry z rywastygminą wystąpiły wrzody żołądka.</p> <p>Wrzody w obrębie jelit oraz krwawienie obserwowano u pacjentów przyjmujących kapsułki lub roztwór doustny, ale nie system transdermalny.</p>	<p>Pacjenci, u których występuje lub występowała w przeszłości czynna choroba wrzodowa żołądka powinni poinformować o tym lekarza i (lub) farmaceutę. Mogą oni wymagać bardziej szczegółowego monitorowania podczas stosowania tego leku.</p> <p>Należy zachować ostrożność w przypadku pacjentów z czynną chorobą wrzodową żołądka lub dwunastnicy, lub pacjentów z predyspozycją do tej choroby, ponieważ rywastygmina może zwiększać wydzielanie żołądkowe.</p>
Szybkie i niekontrolowane drżenie ciała (Napady drgawkowe)	U niektórych pacjentów obserwowano szybkie i niekontrolowane drżenie ciała.	<p>Pacjenci, u których występują lub w przeszłości występowały drgawki powinni poinformować o tym lekarza i (lub) farmaceutę. Mogą oni wymagać bardziej szczegółowego monitorowania podczas stosowania tego leku.</p> <p>Należy zachować ostrożność w przypadku pacjentów z predyspozycją do napadów drgawkowych, gdyż cholinomimetyki mogą wywoływać lub nasilać tę chorobę.</p>
Halucynacje (omamy)	Omamy obserwowano u pacjentów stosujących plastry z rywastygminą. Objawy przedawkowania mogą obejmować halucynacje.	Brak
Omdlenia (Omdlenia i utrata przytomności)	Rywastygmina w plastrach może powodować omdlenia.	Brak

<p>-Niewłaściwe stosowanie plastra (Niewłaściwe użycie) - Błędy w dawkowaniu (Błędy w dawkowaniu podczas użycia plastra)</p>	<p>Niewłaściwe stosowanie produktu leczniczego i błędy w dawkowaniu powodowały ciężkie działania niepożądane, wymagające niekiedy hospitalizacji, a rzadko kończyły się zgonem. Obserwowano przedawkowanie (w wyniku błędu w podaniu leku). Objawy przedawkowania obejmują nudności, wymioty i biegunkę, zwiększenie ciśnienia tętniczego krwi lub omamy oraz zmiany w rytmie serca. W przypadku bezobjawowego przedawkowania należy natychmiast usunąć wszystkie systemy transdermalne i nie stosować produktu leczniczego przez następne 24 godziny. Jeżeli przedawkowaniu towarzyszą silne nudności i wymioty, należy rozważyć podanie leków przeciwwymiotnych. W razie konieczności należy zastosować leczenie objawowe innych działań niepożądanych. W przypadku znacznego przedawkowania można podać atropinę. Zaleca się dożylnie podanie siarczanu atropiny w dawce początkowej 0,03 mg/kg, zaś kolejne dawki ustala się na podstawie uzyskanej odpowiedzi klinicznej. Nie zaleca się stosowania skopolaminy, jako odtrutki.</p>	<p>Pacjentów i ich opiekunów należy zapoznać z istotnymi instrukcjami stosowania- każdorazowo przed nałożeniem nowego plastra należy usunąć poprzedni plaster; plaster należy wymienić na nowy po upływie 24 godzin; jednocześnie należy stosować tylko jeden plaster; plaster należy mocno docisnąć dłonią przez co najmniej 30 sekund, aby krawędzie plastra dobrze przylegały do skóry; jeśli plaster się odklei, należy nakleić nowy plaster na resztę dnia, a następnego dnia o zwykłej porze wymienić go na nowy; plaster można nosić wykonując codzienne czynności, włącznie z kąpielą lub podczas upalnej pogody; plastra nie należy narażać na długotrwałe działanie ekstremalnych źródeł ciepła; plastra nie należy przecinać na mniejsze kawałki.</p>
<p>Zaburzenia czynności wątroby</p>	<p>W niektórych przypadkach występowały zaburzenia czynności wątroby i zmiany w wynikach badań wątroby. U pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby nie należy zmniejszać dawki. U pacjentów z istotnymi zaburzeniami czynności wątroby może wystąpić więcej działań niepożądanych.</p>	<p>Pacjenci, u których występują zaburzenia czynności wątroby powinni poinformować o tym lekarza i (lub) farmaceutę. Mogą oni wymagać bardziej szczegółowego monitorowania podczas stosowania tego leku. U pacjentów z istotnymi zaburzeniami czynności wątroby, lekarz może rozważyć zastosowanie systemu transdermalnego 4,6 mg/dobę jako dawki początkowej i maksymalnej.</p>
<p>Ciężkie reakcje skórne (zmiany skórne objawiające rozległym rumieniem i pęcherzami) (Ciężkie reakcje skórne) [reakcje pęcherzowe]</p>	<p>Alergiczne reakcje skórne obejmujące całe ciało były obserwowane bez względu na drogę podania (doustnie, przezskórną). Występowały rozsiane reakcje nadwrażliwości skórnej.</p>	<p>System transdermalny z rywastygminą nie powinien być stosowany przez pacjentów uczulonych na rywastygminę, podobny rodzaj produktów leczniczych (karbaminiany) lub na którąkolwiek substancję pomocniczą leku. W razie wystąpienia takich objawów należy przerwać leczenie.</p>

Istotne potencjalne ryzyko

Ryzyko	Dostępne dane (włączające przyczynę uznania za potencjalne ryzyko)
Zawał serca (Zawał mięśnia sercowego)	W przypadku stosowania dawek większych niż 13,3 mg/24 h, niewydolność serca obserwowano częściej niż po podaniu dawki 13,3 mg/24 h lub placebo, co wskazuje na prawdopodobną zależność niewydolności serca od dawki. Ból serca obserwowano po podaniu rywastygminy w kapsułkach i roztworze doustnym, ale nie w postaci systemu transdermalnego. Ponieważ niewydolność serca obserwowano w przypadku systemu transdermalnego, a ból serca w przypadku kapsułek i roztworu, może dojść do zawału serca.
Udar mózgu	Może wystąpić udar mózgu (nagle ustanie funkcji mózgu na skutek zaburzeń w przepływie krwi do mózgu.) (Przyczyny nie są znane)
Infekcje płuc	Może wystąpić infekcja płuc. (Przyczyny nie są znane)
Śmierć	Niewłaściwe stosowanie produktu leczniczego i błędy w dawkowaniu powodowały ciężkie działania niepożądane, wymagające niekiedy hospitalizacji, a w rzadkich przypadkach kończyły się zgonem.

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.

Rywastygmina, system transdermalny posiada specjalne warunki i ograniczenia zapewniające bezpieczne stosowanie (dodatkowe środki minimalizacji ryzyka). Wdrożenie dodatkowych środków w poszczególnych krajach zależy od ustaleń pomiędzy producentem i władzami krajowymi.

Dodatkowe środki minimalizacji ryzyka dotyczą następujących ryzyk:

Nieprawidłowe użycie i błędy w leczeniu

Środki minimalizacji ryzyka Materiały edukacyjne powinny zawierać następujące elementy: <ul style="list-style-type: none">• ChPL• dzienniczek pacjenta (karta przypominająca dla pacjenta)• instrukcja użytkowania dzienniczka pacjenta (karty przypominającej) dla pacjentów i opiekunów
Cel i uzasadnienie
Ograniczenie ryzyka przedawkowania w wyniku nieprawidłowego użycia plastrów transdermalnych z rywastygminą oraz zwiększenie stosunek korzyści do ryzyka dla tego produktu leczniczego.
Proponowane działanie:

Dzienniczek pacjenta (karta przypominająca dla pacjenta) powinna zawierać następujące kluczowe informacje:

- przed nałożeniem NOWEGO plastra należy usunąć poprzedni plaster;
- jednocześnie należy stosować tylko jeden plaster;
- plastra nie należy przecinać na mniejsze kawałki;
- plaster należy mocno docisnąć dłonią przez co najmniej 30 sekund;
- Jak używać dzienniczek pacjenta (kartę przypominającą dla pacjenta) do zapisywania terminów naklejania i usuwania plastrów.

VI.2.6 Przewidywany plan rozwoju po wprowadzeniu do obrotu

Brak

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

Tabela 2. Najważniejsze zmiany w planie zarządzania ryzykiem

Wersja	Data	Zagadnienie	Komentarze
1.0	23 lipca 2012	<p><u>Zidentyfikowane ryzyka:</u> Pogorszenie objawów związanych z chorobą Parkinsona; nudności, wymioty i biegunka; zwiększona aktywność amylazy, lipazy, zapalenie trzustki; reakcje i podrażnienia w miejscu podania; niedokrwistość; podrażnienia oka; infekcje płuc; zaburzenia rytmu serca; zaostrzenie astmy i POChP; zaburzenia czynności serca (zawał mięśnia sercowego); zaburzenia czynności wątroby (zapalenie wątroby); hematuria; udar mózgu; niedrożność dróg moczowych; wrzody żołądka; śmierć; reakcje pęcherzowe; napady drgawkowe; delirium; gorączka; agresja; przedawkowanie (w wyniku błędu w leczeniu).</p> <p><u>Potencjalne ryzyka-</u> brak</p> <p><u>Brakujące informacje-</u> brak</p>	<p>Kwestie dotyczące bezpieczeństwa dla Rivastigmine 4,6 mg/24 h i 9,5 mg/24 h, system transdermalny zidentyfikowane i wymienione w v. 1.0 zostały oparte na EPAR dla lidera marki z 2007 roku (Exelon, Novartis).</p>
2.0	25 marca 2013	<p><u>Dodane zidentyfikowane ryzyka:</u> halucynacje, omdlenia i utrata przytomności, niewłaściwe stosowanie systemu transdermalnego, odwodnienie</p> <p><u>Przemianowane zidentyfikowane ryzyka:</u> nudności, wymioty i biegunka na objawy żołądkowo-jelitowe; zwiększona aktywność amylazy, lipazy i zapalenie trzustki na zapalenie trzustki; wrzody żołądka na choroba wrzodowa żołądka i dwunastnicy, krwawienie i perforacja; przedawkowanie (w wyniku błędu w leczeniu) na niewłaściwe</p>	<p>Wszystkie kwestie dotyczące bezpieczeństwa dla leków generycznych Teva zostały uaktualnione zgodnie z obowiązującym RMP dla Exelonu.</p> <p>Usunięte kwestie dot. bezpieczeństwa nie są wymienione jako istotne</p>

		<p>użycie plastrów</p> <p>niedokrwistość; podrażnienia oka; hematuria; niedrożność dróg moczowych; delirium; gorączka; agresja <u>usunięto z grupy zidentyfikowanych ryzyk.</u></p> <p>Dodano ostrą niewydolność nerek jako <u>potencjalne ryzyko.</u></p> <p>infekcje płuc, zawał mięśnia sercowego, udar mózgu i śmierć <u>przesunięto do potencjalnych zagrożeń</u></p>	<p>zidentyfikowane ryzyka w obowiązującym RMP dla Exelonu. Terminy: niedokrwistość, hematuria, niedrożność dróg moczowych nie są objęte definicją zidentyfikowanych ryzyk; tj. ryzyka nie są wymienione w oznakowaniu.</p> <p>RMP został uaktualniony na podstawie Przewodnika dot. formatu planu zarządzania ryzykiem (RMP) w UE dla leków generycznych</p>
2.1	14 czerwca 2013	Bez zmian	Zmiana w punkcie VI.2.1 („Omówienie rozpowszechnienia choroby”)
2.2	16 grudnia 2013	Bez zmian	Rivastigmine 13,3 mg/24 h, system transdermalny ujęty w RMP.
2.3	24 września 2014	Bez zmian	Nie dotyczy-wersja/wersje przed zatwierdzeniem
2.4	04 grudnia 2014	Bez zmian	Nie dotyczy-wersja/wersje przed zatwierdzeniem
2.5	26 stycznia 2015	Bez zmian	Nie dotyczy-wersja/wersje przed zatwierdzeniem
2.6	06 maja 2015	Bez zmian	Nie dotyczy-wersja/wersje przed zatwierdzeniem
2.7	20 maja 2015	Bez zmian	Nie dotyczy-wersja/wersje przed zatwierdzeniem