

Příloha I

Vědecké závěry a zdůvodnění změny v registraci

Vědecké závěry

S ohledem na hodnotící zprávu výboru PRAC týkající se pravidelně aktualizovaných zpráv o bezpečnosti (PSUR) rivastigminu, dospěl výbor CHMP k těmto vědeckým závěrům:

- **Srdeční arytmie**

Srdeční arytmie/bradykardie jsou známé nežádoucí účinky rivastigminu.

Během sledovaného období byly hlášeny 2 případy torsade de pointes. U těchto 2 případů torsade de pointes s pozitivním dechallenge po snížení dávky nebo vysazení rivastigminu nebylo možné vyloučit kauzální roli rivastigminu. Důvodem jsou jeho nežádoucí účinky související s možným rozvojem bradykardie navzdory dalším spolupůsobícím faktorům (venlafaxin, tiaprid).

Je známo, že rivastigmin vyvolává bradykardii, což představuje rizikový faktor pro prodloužení QT intervalu. Případy srdeční arytmie byly hlášeny právě v souvislosti s použitím rivastigminu po uvedení na trh, zejména u pacientů s dalšími rizikovými faktory pro prodloužení QTc/torsade de pointes (TdP), (konkomitantní léčba vyvolávající TdP, relevantní srdeční poruchy).

- **Noční můry**

Během sledovaného období bylo hlášeno 35 případů nočních můr a kumulativně 324 případů (124 při perorálním podání, 176 u náplastí, 16 při neznámém způsobu podání a 4 jak při perorálním podání, tak i u náplastí). Bylo identifikováno 26 relevantních případů s pozitivním dechallenge (po vysazení či snížení dávky), respektive s pozitivním rechallenge. Dokumentace časové souvislosti mezi rozvojem nežádoucího účinku a zahájením léčby rivastigminem ukazuje na kauzální vztah.

Na podkladě vědecké literatury, významného podílu hlášení případů (proportional reporting ratio, PRR) nočních můr v systému EudraVigilance, dat z klinických studií (pro perorální podání) a případů po uvedení na trh (u obou lékových forem) výbor PRAC souhlasil s přidáním "nočních můr" jako nežádoucího účinku v bodě 4.8 SmPC s frekvencí "není známo" pro náplastové formy a frekvencí "časté" pro perorální formy léků s obsahem rivastigminu.

S ohledem na dostupné údaje týkající se srdeční arytmie a nočních můr, považuje výbor PRAC změny informací o přípravku za odůvodněné.

CHMP souhlasí s vědeckými závěry výboru PRAC.

Zdůvodnění doporučující změnu podmínek rozhodnutí o registraci

Na základě vědeckých závěrů týkajících se rivastigminu zastává výbor CHMP stanovisko, že poměr přínosů a rizik rivastigminu je příznivý pod podmínkou, že v údajích o přípravku budou provedeny navržené změny.

Výbor CHMP doporučuje změnit podmínky rozhodnutí o registraci.

Příloha II

Změny v textech doprovázejících léčivé přípravky

Změny, které mají být vloženy do příslušných bodů souhrnu údajů o přípravku (nový text **podtržený a tučně**, vymazaný text ~~přeškrtnutý~~)

- **Bod 4.4**

Je třeba přidat toto upozornění (všechny lékové formy):

„Rivastigmin může vyvolat bradykardii, která představuje rizikový faktor pro výskyt torsade de pointes, převážně u pacientů s rizikovými faktory. Doporučuje se opatrnost u pacientů s vyšším rizikem torsade de pointes; například u pacientů s nekompenzovaným srdečním selháním, u pacientů, kteří nedávno prodělali infarkt myokardu, u pacientů s bradyarytmií, u pacientů, kteří mají predispozici k hypokalémii nebo hypomagnezémii, nebo kterým jsou současně podávány léčivé přípravky vyvolávající prodloužení QT intervalu a/nebo torsade de pointes (viz bod 4.5 a 4.8)“

- **Bod 4.8**

V rámci třídy orgánových systémů „psychiatrické poruchy“ by měl být přidán nežádoucí účinek **„noční můry“** s frekvencí **„není známo“** pro *náplastové formy* a **„časté“** pro *perorální formy*.

Změny, které mají být vloženy do příslušných bodů příbalové informace (nový text **podtržený a tučně**, vymazaný text ~~přeškrtnutý~~)

Příbalová informace by měla být aktualizována takto:

- **Upozornění a opatření (všechny lékové formy)**

Před užitím přípravku [název léčivého přípravku] se poraďte se svým lékařem:

(...)

- jestliže máte nebo jste někdy měl(a) nepravidelnou nebo pomalou srdeční akci.

- **Možné nežádoucí účinky**

„Noční můry“ – frekvence **„není známo“** pro *náplastové formy* a **„časté“** pro *perorální formy*.