

# RIVASTIGMIN RATIOPHARM DEPOTPLÅSTER

Datum: 24.9.2014, Version: 2.3

## OFFENTLIG SAMMANFATTNING AV RISKHANTERINGSPLANEN

### VI.2 Delområden av den offentliga sammanfattningen

#### VI.2.1 Information om sjukdomsförekomst

Alzheimers sjukdom är den vanligaste formen av demens. En stigande ålder utgör den viktigaste riskfaktorn för denna sjukdom. Sjukdomen konstateras i de flesta fall hos personer över 65 år. Antalet patienter runt om i världen uppgår till uppskattningsvis 25 miljoner (data från år 2010), och 4 miljoner nya fall konstateras varje år.

#### VI.2.2 Sammanfattning av nyttan av behandlingen

Effekten av rivastigmin har utvärderats i tre studier utförda för jämförande av säkerhet och effekt hos olika rivastigmindoser (på mellan 1 och 12 mg/dag via munnen) mot placebo hos patienter med lindrig eller måttlig Alzheimers sjukdom. 1 449 patienter randomiserades till rivastigmin och 647 till placebo. De primära utfallsmåtten i studierna utgjordes av förbättring i kognition (inklusive minnesproblem, språkliga svårigheter, förändringar i tankeförmåga och omdömesförmåga som överskrider normala åldersförändringar) och dagliga aktiviteter, samt allmän behandlingsrespons. Analys av resultaten visade att de patienter som tog doser på 6 - 12 mg rivastigmin/dag uppvisade en statistiskt signifikant förbättring av de granskade utfallsmåtten i jämförelse mot placebo.

Depotplåster på 9,5 mg/24 h uppvisar motsvarande exponering för rivastigmin som 12 mg rivastigmin/dag via munnen. Effekten hos depotplåster på 13,3 mg/24 h har påvisats i en studie på 48 veckor med aktivt jämförelsepreparat, där 527 patienter med Alzheimers sjukdom fick antingen 13,3 mg/24 h eller 9,5 mg/24 h i form av transdermalt administrerat rivastigmin.

Under förutsättning att läkemedlet används enligt de indikationer som anges i produktresumén samt med iakttagande av de kontraindikationer, varningar och försiktighetsåtgärder som anges i samma dokument, kan depotplåster med rivastigmin på 4,6 mg/24 h, 9,5 mg/24 h och 13,3 mg/24 h anses effektiva för behandling av de godkända indikationerna och generellt sett vältolererade.

#### VI.2.3 Okända faktorer som gäller nyttan av behandlingen

Ej relevant.

#### VI.2.4 Sammanfattning av säkerhetsfrågor

Risk	Vad är känt	Möjligheter att förebygga riskerna
Symtom från mage och tarm (illamående, kräkningar och diarré) [Magtarmkanalen (illamående, kräkningar och diarré)]	Illamående, kräkningar och diarré har konstaterats hos 1 användare av 100-> högst 1 användare av 10. Förekomsten av illamående, kräkningar och diarré beror på dosen, och dessa kan förekomma då behandlingen inleds och/eller då dosen ökas. Dessa biverkningar är vanligare hos kvinnor än hos män.	Patienterna bör informera sina läkare eller apotekspersonalen om de får reaktioner som rör mage eller tarm, som t.ex. illamående, kräkningar eller diarré. I dessa fall kan läkaren behöva följa upp patienten noggrannare än vanligt under denna läkemedelsbehandling. Vid fall av dessa biverkningar ska läkemedelsbehandlingen avbrytas tills illamåendet, kräkningarna och diarrén gått över.

<p>Förvärrande symtom förknippade med Parkinsons sjukdom (förvärrade motoriska symtom på Parkinsons sjukdom)</p>	<p>Förvärrad Parkinsons sjukdom, som skakningar, långsamma rörelser, stelhet, balanssvårigheter och extrapyramidala biverkningar (oförmåga att starta rörelser, oförmåga att vara helt stilla, muskelspasmer), har observerats. Förekomsten av dessa är okänd. Extrapyramidala biverkningar kan förvärras eller uppkomma för första gången i samband med denna behandling. Extrapyramidala symtom har konstaterats hos färre än 1 användare av 10 000.</p>	<p>Patienterna bör informera sina läkare eller apotekspersonalen om de upplever skakningar i samband med behandlingen. I dessa fall kan läkaren behöva följa upp patienten noggrannare än vanligt under denna läkemedelsbehandling.</p>
<p>Bukspottkörtelinflammation (pankreatit)</p>	<p>Fall av bukspottkörtelinflammation har observerats, men förekomsten av denna biverkning är okänd.</p>	<p>Inga särskilda åtgärder.</p>
<p>Oregelbunden hjärtrytm (rytmrubbningar)</p>	<p>Sänkt puls har observerats hos 1 användare av 1 000 -&gt; högst 1 användare av 100.</p>	<p>Patienterna bör informera sina läkare eller apotekspersonalen om de har eller någonsin haft oregelbundna hjärtslag. I dessa fall kan läkaren behöva följa upp patienten noggrannare än vanligt under denna läkemedelsbehandling. Försiktighet ska iaktas vid behandling av patienter med avvikande hjärtrytm [sinusknutesyndrom eller retledningsstörningar (sinoatriellt eller atrioventrikulärt block)].</p>
<p>Förvärrad astma eller annan lungsjukdom (förvärrad astma eller KOL)</p>	<p>Förvärrad astma eller annan lungsjukdom med symtom som hosta, andnöd och ökad sekretion, kan förekomma.</p>	<p>Patienterna bör informera sina läkare eller apotekspersonalen om de har eller någonsin haft astma eller någon annan svår lungsjukdom. I dessa fall kan läkaren behöva följa upp patienten noggrannare än vanligt under denna läkemedelsbehandling. Försiktighet ska iaktas vid behandling av patienter med astma eller obstruktiv lungsjukdom i anamnesen.</p>

Lokala reaktioner vid depotplåstrets administreringsställe (hudreaktioner vid administreringsstället och hudirritation i samband med bruk av depotplåstren)	Lokala reaktioner vid depotplåstrens administreringsställen (hudrodnad, klåda, svullnad, irritation, dermatit) har observerats hos 1 användare av 100 -> högst 1 användare av 10. De lokala reaktionerna vid administreringsställena är lindriga eller måttliga till sin intensitet. Hudreaktioner vid administreringsstället är inte i sig ett tecken på sensitisering, men depotplåster med rivastigmin kan leda till allergisk kontaktdermatit. Allergisk kontaktdermatit bör misstänkas om hudreaktionen vid administreringsstället breder ut sig över ett område som är större än själva plåstrets yta. Patienter som blivit känsliga för rivastigmin i form av depotplåster kan kanske inte ta rivastigmin i någon form.	Depotplåstren får inte fästas på röd, irriterad eller söndrig hud. Ett nytt depotplåster får inte fästas på samma hudområde innan minst 14 dygn förflutit sedan föregående plåster togs bort från området i fråga. Om tecken på en särskilt kraftig lokal reaktion förekommer, eller om symtomen inte förbättras betydligt inom 48 timmar efter att depotplåstret tagits bort, ska behandlingen avbrytas. Patienter som uppvisar tecken som kan tyda på allergisk kontaktdermatit orsakad av depotplåstren med rivastigmin, men som fortfarande behöver behandlas med rivastigmin, kan endast byta till oral behandling efter negativt allergitest och under noggrann uppföljning av läkare.
Förhöjt blodtryck (hypertension)	Blodtryckshöjning kan förekomma.	Inga särskilda åtgärder.
Sår, blödningar och perforationer i mage och tarm (gastrointestinala sår, blödningar och perforationer)	Magsår har observerats hos 1 användare av 1 000 -> högst 1 användare av 100. Sår och blödningar i tarmarna har konstaterats hos färre än 1 användare av 10 000 bland de patienter som tagit kapslar eller oral lösning, men dessa reaktioner har inte konstaterats med depotplåster.	Patienterna bör informera sina läkare eller apotekspersonalen om de har eller någonsin haft ett aktivt magsår. I dessa fall kan läkaren behöva följa upp patienten noggrannare än vanligt under denna läkemedelsbehandling. Försiktighet bör iaktas vid behandling av patienter med aktivt sår i mage eller tolvfingertarm samt patienter som predisponerats för dessa tillstånd, eftersom rivastigmin kan öka sekretionen i magsäcken.
Anfall av snabba och okontrollerade skakningar i kroppen (krampanfall)	Anfall av snabba och okontrollerade skakningar i kroppen har observerats, men förekomsten av denna typ av reaktioner är okänd.	Patienterna bör informera sina läkare eller apotekspersonalen om de har eller någonsin haft krampanfall. I dessa fall kan läkaren behöva följa upp patienten noggrannare än vanligt under denna läkemedelsbehandling. Försiktighet bör iaktas vid behandling av patienter som tidigare upplevt anfall av snabba och okontrollerade skakningar i kroppen, eftersom läkemedel som efterapar effekterna av acetylkolin kan orsaka eller förvärra sådana sjukdomstillstånd.
Hallucinationer	Hallucinationer har observerats, men förekomsten är okänd. Symtom vid fall av överdosering kan inkludera hallucinationer.	Inga särskilda åtgärder.
Medvetandeförlust (svimning och medvetlöshet)	Medvetandeförlust har observerats hos 1 användare av 100 -> högst 1 användare av 10.	Inga särskilda åtgärder.

<ul style="list-style-type: none"> <li>- Felaktig användning av depotplåstren (felaktig läkemedelsanvändning)</li> <li>- Doseringsfel (medicineringsfel med depotplåstren)</li> </ul>	<p>Felaktig användning och doseringsfel i samband med depotplåstren har lett till allvarliga biverkningar. En del fall har krävt sjukhusvård, och i sällsynta fall har dessa lett till patientens död. Överdoser (p.g.a. doseringsfel/felaktig användning) har observerats. Symtom på överdosering kan vara t.ex. illamående, kräkningar och diarré, förhöjt blodtryck, hallucinationer och förändrad puls. Vid fall av överdosering utan symtom ska alla depotplåster med rivastigmin genast avlägsnas och inga nya plåster läggas på innan 24 timmar förflutit. Vid fall av överdosering som orsakar svårt illamående och kräkningar, kan bruk av läkemedel mot illamående och kräkningar övervägas. Behandling av andra biverkningsymtom ska ges enligt behov. Vid fall av massiv överdosering kan atropin användas. I dessa fall rekommenderas en intravenös startdos på 0,03 mg atropinsulfat/kg, följd av fler doser på basen av uppnådd klinisk respons. Bruk av skopolamin som antidot rekommenderas ej.</p>	<p>Patienter och deras vårdare/närstående ska informeras om de viktigaste instruktionerna för användning, d.v.s. att: föregående dags depotplåster ska avlägsnas innan ett nytt sätts på varje dag; depotplåstret ska alltid ersättas med ett nytt efter 24 timmar; endast ett depotplåster ska bäras på en gång; depotplåstret ska tryckas stadigt fast mot huden i minst 30 sekunders tid för att också kanterna ska fästa ordentligt; om depotplåstret faller av, ska det ersättas med ett nytt, som sedan byts ut vid normal tidpunkt följande dag; depotplåstret kan användas under normala dagliga aktiviteter inklusive bad och varmt väder; depotplåstren får inte utsättas för yttre värmekällor under någon längre tid; depotplåstren får inte klippas i mindre delar.</p>
<p>Störningar i leverns funktion</p>	<p>Leverinflammation och förhöjda leverfunktionsvärden har observerats, men förekomsten av dessa är okänd. Dosen ska inte minskas hos patienter med leverstörningar. Patienter med svåra störningar i leverns funktion kan uppleva mer biverkningar än andra.</p>	<p>Patienterna bör informera sina läkare eller apotekspersonalen om deras leverfunktion är nedsatt. I dessa fall kan läkaren behöva följa upp patienten noggrannare än vanligt under denna läkemedelsbehandling. Hos patienter med märkbart nedsatt leverfunktion kan läkaren överväga att använda depotplåstret på 4,6 mg/24 h både som startdos och maxdos.</p>
<p>Svåra hudreaktioner (hudskador karaktäriserade av större områden med hudrodnad och blåsor) (svåra hudreaktioner med blåsor)</p>	<p>Allergiska hudreaktioner som omfattar hela kroppen har observerats oberoende av administreringsväg (via munnen, transdermalt). Disseminerade (vitt spridda) överkänslighetsreaktioner i huden har observerats.</p>	<p>Patienter ska inte använda depotplåster med rivastigmin om de är allergiska mot rivastigmin, andra läkemedel av samma typ (karbamaterivat), eller mot något annat innehållsämne i depotplåstren. Behandlingen ska avbrytas vid fall av allergi.</p>

### Viktiga eventuella risker

Risk	Vad är känt (inklusive orsaker till varför detta anses vara en eventuell risk)
<p>Hjärtattack (hjärtinfarkt)</p>	<p>Hjärtsvikt har konstaterats oftare vid bruk av större doser än 9,5 mg/24 h än vid bruk av doser under 9,5 mg/24 h eller placebo. Förekomsten av denna biverkning ser ut att vara dosberoende. Smärtor i hjärtat har observerats med kapslar och oral lösning, men inte vid användning av depotplåster. Eftersom hjärtsvikt konstaterats med depotplåstren och smärtor i hjärtat med kapslar och lösning, kan hjärtinfarkt förekomma.</p>
<p>Stroke (cerebrovaskulära händelser)</p>	<p>Stroke (plötslig, snabb förlust av hjärnfunktioner på grund av en rubbning i hjärnans blodtillförsel) kan förekomma (orsak okänd).</p>

Infektioner i lungorna (lunginfektioner)	Infektioner i lungorna kan förekomma (orsak okänd).
Dödsfall	Felaktig användning av läkemedlet och doseringsfel har resulterat i allvarliga biverkningar. Vissa fall har krävt sjukhusvård, och i sällsynta fall har händelserna lett till patientens död.

### VI.2.5 Sammanfattning av riskminimeringsåtgärderna

För alla läkemedel finns det en produktresumé som ger läkare, apotekspersonal och annan hälso- och sjukvårdspersonal information om hur läkemedlet ska användas, om risker gällande användning och rekommendationer för minimering av dem. En allmänspråklig kortversion av produktresumén finns i form av en bipacksedel. Åtgärderna som anges i produktresumén och bipacksedeln är rutinmässiga riskminimeringsåtgärder.

Rivastigmin ratiopharm 4,6 mg/24 h och 9,5 mg/24 h depotplåstren har inga ytterligare riskminimeringsåtgärder.

För Rivastigmin ratiopharm 13,3 mg/24 h depotplåstren finns särskilda krav och restriktioner för en säker och effektiv användning (ytterligare riskminimeringsåtgärder). Implementeringen av dessa åtgärder i respektive land beror dock på de överenskommelser tillverkaren slutit med läkemedelsmyndigheterna i ifrågavarande land.

Dessa ytterligare riskminimeringsåtgärder gäller följande risker:

#### Felaktig användning och doseringsfel

<p><b>Riskminimeringsåtgärd</b></p> <p><b>Informationsmaterialet (gäller endast 13,3 mg/24 h depotplåstren) ska innehålla följande element:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• produktresumé</li> <li>• patientdagbok (påminnelsekort för patienten)</li> <li>• instruktioner att ge patientdagboken (påminnelsekortet för patienten) till patienter och deras skötare</li> </ul>
Mål med, och motivering för, åtgärderna
Avsedda att minska risken för överdosering till följd av felaktig användning av rivastigminplåstren på 13,3 mg/24 h och att förbättra risk-/nyttoförhållandet för denna produkt.
Föreslagna åtgärder
<p><b>Riskminimeringsåtgärd</b></p> <p><b>Informationsmaterialet (gäller endast 13,3 mg/24 h depotplåstren) ska innehålla följande element:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• produktresumé</li> <li>• patientdagbok (påminnelsekort för patienten)</li> <li>• instruktioner att ge patientdagboken (påminnelsekortet för patienten) till patienter och deras skötare</li> </ul>
<p>Patientdagboken (påminnelsekortet för patienten) ska innehålla följande nyckelbudskap:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Avlägsna föregående depotplåster från huden innan du lägger på ETT nytt depotplåster.</li> <li>• Använd endast ett depotplåster per dag.</li> <li>• Depotplåstren får inte klippas i mindre delar.</li> <li>• Tryck stadigt fast depotplåstret mot huden i minst 30 sekunders tid.</li> <li>• Instruktioner för användning av patientdagboken (påminnelsekortet för patienter) avsedd för att bokföra applicering och avlägsnande av plåster.</li> </ul>

### VI.2.6 Utvecklingsplan efter godkännandet för försäljning

Ej relevant.

### VI.2.7 Sammanfattning av uppdateringar i riskhanteringsplanen

Tabell 2. Betydande uppdateringar i riskhanteringsplanen

Version nummer	Datum	Säkerhetsfrågor	Anmärkningar
----------------	-------	-----------------	--------------

1.0	23.6.2012	<p><u>Kända risker:</u> Förvärrande symtom förknippade med Parkinsons sjukdom; illamående, kräkningar och diarré; förhöjda amylas- och lipasvärden, pankreatit; lokala reaktioner och hudirritation vid depotplåstrets administreringsställe; anemi; ögonirritation; lunginfektioner; rytmrubbningar; förvärrad astma eller KOL; störningar som rör hjärtat (hjärtinfarkt); störningar som rör levern (hepatit); hematuri; cerebrovasculära händelser; obstruktion i urinvägarna; magsår; dödsfall; hudreaktioner med blåsor; krampfall; delirium; feber; aggressivitet; överdosering (p.g.a. felaktig användning/doseringsfel).</p> <p><u>Eventuella risker:</u> Inga kända</p> <p><u>Information saknas:</u> Inga kända</p>	De säkerhetsrelaterade aspekter gällande Rivastigmin ratiopharm 4,6 mg/24 h och 9,5 mg/24 h depotplåstren som identifierats och anges i version 1.0 av riskhanteringsplanen är baserade på EPAR-rapporten från 2007 gällande marknadsledarens produkt (Exelon, Novartis).
2.0	25.3.2013	<p><u>Adderat till kända risker:</u> Hallucinationer; svimning och medvetandeförlust; felaktig användning av depotplåstren; uttorkning</p> <p><u>Kända risker där termen ändrats:</u> Illamående, kräkningar och diarré -&gt; symtom från mage och tarm; förhöjda amylas- och lipasvärden, pankreatit -&gt; pankreatit; magsår -&gt; gastrointestinala sår, blödningar och perforationer; överdosering (p.g.a. felaktig användning/doseringsfel) -&gt; medicineringsfel med depotplåstren.</p> <p><u>Reaktioner som tagits bort ur förteckningen över kända risker:</u> Anemi, ögonirritation, hematuri, obstruktion i urinvägarna, delirium, feber, aggressivitet</p> <p><u>Reaktioner som lagts till som eventuella risker:</u> Akut njursvikt.</p> <p><u>Reaktioner som omklassificerats till eventuella risker:</u> Lunginfektioner, hjärtinfarkt, cerebrovasculära händelser och dödsfall.</p>	Riskhanteringsplanen har uppdaterats på basen av instruktionerna i "Guidance on format of the risk management plan (RMP) in the EU for generics" gällande generika inom EU.
2.1	14.6.2013	Inga ändringar	Uppdatering av avsnitt VI.2.1 ("Information om sjukdomsförekomst").
2.2	16.12.2013	Inga ändringar	Rivastigmin ratiopharm 13,3 mg/24 h depotplåstren adderade till riskhanteringsplanen.
2.3	24.9.2014	Ej relevant	Ej relevant - version före godkännande av tillstånd.