

# SILDENAFIL TEVA PHARMA

Datum: 31.1.2016, Version: 1.1

## OFFENTLIG SAMMANFATTNING AV RISKHANTERINGSPLANEN

### VI.2 Delområden av den offentliga sammanfattningen

#### VI.2.1 Information om sjukdomsförekomst

Pulmonell arteriell hypertension (PAH, d.v.s. förhöjt blodtryck i lungorna) är en sjukdom som orsakar förhöjt tryck i lungornas blodkärl och som kan leda till svikt i hjärtats högra del samt en alltför tidig död. Denna typ av hypertension uppkommer då diametern hos största delen av lungornas mycket små artärer minskar (förträngningar i kärlen), vilket i sin tur ökar cirkulationsmotståndet i lungkärlen. De allra vanligaste symtomen hos patienter med PAH utgörs av andnöd vid ansträngning samt svimning. Dessutom kan även andra symtom som yrsel, svullnader i vrister och ben, bröstsmärtor och en mycket snabb puls förekomma. Pulmonell arteriell hypertension är en sällsynt sjukdom som förekommer hos uppskattningsvis 10-52 personer av 1 miljon. PAH kan vara en idiopatisk sjukdom (uppkomma utan någon känd anledning), den kan vara genetiskt betingad (ärfdig), eller den kan uppkomma i samband med någon annan sjukdom, som t.ex. en HIV-infektion. PAH är vanligare bland kvinnor och äldre personer än hos män och yngre. Medelåldern vid diagnosögonblicket ligger på ca 45 år, men symtomen kan uppkomma vid vilken ålder som helst.

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

På basen av tillgängliga data från kliniska prövningar och klinisk erfarenhet av användning av under flera års tid, representerar sildenafil ett effektivt läkemedel för behandling av vuxna, barn och unga (i en ålder av 1-17 år) med förhöjt blodtryck i lungornas blodkärl (pulmonell arteriell hypertension).

Läkemedlet sänker trycket i lungornas blodkärl genom att vidga dem.

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 sildenafil anses effektivt för behandling av de godkända indikationerna.

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

Till dags dato finns inte tillräckliga data gällande bruk av sildenafil (för behandling av PAH) hos gravida kvinnor eller barn under 1 år. Filmragerade tabletter med 20 mg sildenafil har inte undersökts hos följande patientundergrupper: patienter med svår leversvikt, patienter som nyligen haft stroke eller hjärtinfarkt, samt patienter med mycket lågt blodtryck (blodtryck under 90/50 mmHg) vid terapistart.

#### VI.2.4 Sammanfattning av säkerhetsfrågor

##### Viktiga kända risker

Risk	Vad är känt	Möjligheter att förebygga riskerna
------	-------------	------------------------------------

<p>Interaktioner med läkemedel som innehåller nitrater eller bosentan (eller andra läkemedel som inducerar CYP3A4<sup>#</sup>)</p> <p><sup>#</sup> <i>Läkemedel som kan öka clearance av sildenafil</i></p>	<p>Sildenafil kan (vid behandling av PAH) öka den blodtryckssänkande effekten hos nitrater, och därför ska läkemedlet inte användas samtidigt med kväveoxiddonatorer (som amylnitrit) eller nitrater i vilken form som helst. Metabolismen hos sildenafil medieras huvudsakligen av CYP3A4 (huvudsaklig metabolismväg) och CYP2C9 (mindre betydande metabolismväg). Ämnen som inducerar dessa isoenzymer kan därför öka clearance av sildenafil. Justeringar av sildenafil dosen kan behövas vid samtidig användning av CYP3A4-inducerande medel. Effekten av sildenafil hos patienter som sedan tidigare behandlas med bosentan (moderat inducerare av CYP3A4) har inte demonstrerats på ett helt uteslutande sätt. Ett samtidigt bruk av bosentan och sildenafil har uppvisat minskad exposition för sildenafil och ökad exposition för bosentan.</p>	<p>Patienterna ska informera sina läkare eller apotekspersonalen om de använder, nyligen har använt eller kan tänkas ta läkemedel som innehåller nitrater eller kväveoxiddonatorer (som amylnitrit). Patienterna får inte ta sildenafil om de använder något av ovan nämnda läkemedel. Patienterna ska informera sina läkare eller apotekspersonalen om de tar, nyligen har tagit eller kan tänkas ta följande medel:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- behandling för pulmonell hypertension, som bosentan och/eller</li> <li>- läkemedel med Johannesört (växtbaserat läkemedel), rifampicin (för behandling av bakteriella infektioner), karbamazepin, fenytoin eller fenobarbital (läkemedel som bl.a. används vid behandling av epilepsi).</li> </ul>
<p>Vaso-okklusiv kris hos patienter med sickle-cell anemi</p>	<p>Med vaso-okklusiv kris, eller sickle-cell kris, avses en vanlig och smärtsam komplikation hos vuxna och unga med sickle-cell anemi. Den främsta orsaken till att dessa patienter uppsöker första hjälpen på sjukhus är akuta episoder av svår smärta (kriser). Akut smärta hos patienter med sickle-cell anemi orsakas av ischemiska vävnadsskador som uppkommer till följd av den okklusion s.k. sickle-cell erythrocyter orsakar i mikrokärlen i samband med en akut kris. Kronisk smärta orsakas å sin sida av de skador som upprepade kriser orsakar i benbyggnad, leder och inre organ. Sildenafil ska inte användas (för behandling av PAH) hos patienter med pulmonell hypertension som är sekundär till sickle-cell anemi.</p>	<p>Patienterna ska informera sina läkare eller apotekspersonalen om de har någon avvikelse som rör de röda blodkropparna (sickle-cell anemi).</p>
<p>Ökad relativ mortalitet hos pediatrika patienter</p>	<p>I en studie med pediatrika patienter observerades ett ökat antal dödsfall hos patienter som fått högre sildenafil doser än de rekommenderade (för behandling av PAH).</p>	<p>Högre än rekommenderade doser ska inte ges till barn. Denna produkt får inte ges till barn under 1 år.</p>

Näsblod/andra blödningar	Sildenafil kan (vid behandling av PAH) orsaka näsblod eller andra blödningar. Hos vuxna är näsblod en vanlig biverkning (kan förekomma hos upp till 1 av 10 användare), hos barn och unga en mycket vanlig biverkning (kan förekomma hos fler än 1 av 10 användare). Hos vuxna kan blödningar i ögats bakre del förekomma som en vanlig biverkning och blödningar i penis som en mindre vanlig biverkning (kan förekomma hos 1 av 100 användare).	Om någon patient får näsblod eller observerar andra blödningar, ska hen informera sin läkare eller apotekspersonalen om detta. Patienterna ska också informera läkare eller apotekspersonal om de har någon blödningsstörning (som t.ex. hemofili) eller besvär med näsblod sedan tidigare.
--------------------------	---	---

### Viktiga eventuella risker

Risk	Vad är känt (inklusive orsaker till varför detta anses vara en eventuell risk)
Hypotension	Sildenafil (för behandling av PAH) kan sänka blodtrycket. Patienterna får inte ta detta läkemedel om deras blodtryck är mycket lågt (< 90/50 mmHg).
Icke-arteritisk främre ischemisk optikusinfarkt/neuropati (NAION; ett avbrott i blodtillförseln till ögats huvudnerv)	Det finns en risk för att patienter som använder sildenafil (vid behandling av PAH) kan tänkas utveckla synförändringar till följd av ett avbrott i ögats interna blodcirkulation. Fall av NAION, ett sällsynt tillstånd, har rapporterats både inom ramen för spontanrapportering och i samband med en observationsstudie i samband med bruk av såväl sildenafil som andra fosfodiesteras typ 5-hämmare. Sildenafil ska inte användas (för behandling av PAH) hos patienter som upplevt synförlust på någondera ögat till följd av NAION, oberoende av om denna episod förekommit i samband med ett tidigare bruk av någon fosfodiesteras typ 5-hämmare eller inte.
Hörsselförlust	Det finns en risk för att patienter som tar sildenafil (för behandling av PAH) kan uppleva en hörsselförsämring.
Blödning i lungorna i samband med bruk utanför de officiellt godkända indikationerna hos pediatrika patienter	För närvarande finns inte tillräckligt bevismaterial för att påvisa orsakssamband mellan blödningar i lungorna och bruk av sildenafil utanför de officiellt godkända indikationerna vid behandling av pediatrika patienter. Den svåra bakomliggande sjukdomen, andra samtidiga sjukdomar och annan samtidig medicinering hos denna ömtåliga barngrupp kan utgöra en alternativ förklaring till de konstaterade fallen av lungblödningar. Detta läkemedel får inte ges till barn under 1 år.
Läkemedelsinteraktioner med epoprostenol, iloprost, andra PDE5-hämmare och alfa-hämmare	Data gällande bruk av sildenafil i kombination med epoprostenol hos patienter med PAH uppvisar en positiv risk-/nyttoprofil i jämförelse mot epoprostenol ensamt. För närvarande finns inga kontrollerade data gällande bruk av sildenafil hos PAH-patienter som får behandling med iloprost. Sildenafil tillhör en grupp läkemedel som kallas fosfodiesteras typ 5 (PDE5)-hämmare. Säkerhet och effekt hos sildenafil i kombination med andra PDE5-hämmare vid behandling av PAH-patienter har inte undersökts, och sådana kombinationer rekommenderas därför inte. Försiktighet rekommenderas vid bruk av sildenafil hos patienter som använder något alfa-hämmande läkemedel, eftersom en kombination av dessa läkemedel kan orsaka symtom som beror på blodtryckssänkning (t.ex. svindel, yrsel).

### Information saknas

Risk	Vad är känt
------	-------------

Långtidssäkerhet gällande ögonen	Långtidsbehandling med upp till 80 mg sildenafil tre gånger dagligen för behandling av PAH i samband med kliniska studier har inte lett till störningar i förmågan att urskilja detaljer (synskärpa), förändringar i ögontrycket (ögats inre tryck) eller störningar i förmågan att se konstraster (kontrastsensitivitet). Inga tecken på ögontoxicitet har konstaterats i samband med långtidsbruk av sildenafil.
Säkerhet under pågående graviditet	Eftersom inga studier med sildenafil (vid behandling av PAH) har utförts hos gravida kvinnor, känner man väldigt litet till hur sildenafil påverkar gravida kvinnor och deras nyfödda barn. Inga bevis på skadliga effekter har konstaterats i samband med djurförsök.
Säkerhet hos patienter med njursvikt	Eftersom inga studier med sildenafil (vid behandling av PAH) har utförts hos patienter med nedsatt njurfunktion, känner man väldigt litet till hur personer med njurbesvär påverkas av sildenafil (för behandling av PAH).
Säkerhet hos patienter med kardiovaskulära (hjärt- och kärl-)sjukdomar	Inga nya allvarliga kardiovaskulära biverkningar har konstaterats i samband med långtidsanvändning av höga sildenafildoser.
Långtidsmortalitet	Överlevnadssiffrorna för patienter som behandlats med sildenafil i tre års tid motsvarade dem som konstaterats med andra läkemedel, som t.ex. bosentan och epoprostenol.

#### **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.

Inga ytterligare riskminimeringsåtgärder föreslås.

#### **VI.2.6 Utvecklingsplan efter godkännandet för försäljning**

Ej relevant.

#### **VI.2.7 Sammanfattning av uppdateringar i riskhanteringsplanen**

Ej relevant för versioner före beviljande av försäljningstillstånd.