

Serdolect 4 mg, 12 mg, 16 mg, 20 mg tablett

4.3.2015, Version 4.0

OFFENTLIG SAMMANFATTNING AV RISKHANTERINGSPLANEN

VI.2 Delområden av en offentlig sammanfattning

VI.2.1 Information om sjukdomsförekomst

Sertindol används för behandling av schizofreni hos patienter som har prövat åtminstone ett annat läkemedel mot schizofreni som de inte tolererade.

Schizofreni är den vanligaste formen av allvarlig psykisk sjukdom, och ca 24 miljoner människor runtom i världen lider av sjukdomen. Sjukdomen är vanligen långvarig, och den består av kortvariga episoder med allvarliga psykotiska symtom, varvade med längre perioder då symtomen är lindrigare eller kan försvinna helt. Schizofreni kan försvaga den sociala funktionsförmågan och göra det svårt att klara av dagliga rutiner. Största delen av patienter med schizofreni insjuknar när de är mellan 15 och 25 år. Schizofreni kan för närvarande inte botas, men störande symtom, såsom hallucinationer, kan behandlas effektivt med läkemedel. En betydande del av patienterna visar dock bara en delvis eller dålig respons på antipsykotiska läkemedel, vilket gör att de uppvisar störande symtom.

VI.2.2 Sammanfattning av nyttan av behandlingen

Sertindol är ett effektivt läkemedel för behandling av schizofreni.

Sertindols kliniska effekt på kort sikt har påvisats i fyra ändamålsenliga och välkontrollerade studier. Haloperidol användes som jämförelsepreparat i dessa 8 veckor långa, placebokontrollerade studier eftersom det då var det mest allmänt använda läkemedlet mot psykos. Instrumentet som användes för att mäta effekten var PANSS, en klinisk schizofreniskala med vilken man utvärderar positiva symtom (hallucinationer, såsom hörselvillor, eller vanföreställningar, ibland synvillor) och negativa symtom (depression, social tillbakadragning, brist på motivation, energi eller intresse).

I dessa fyra studier var både sertindol och haloperidol mera effektiva än placebo mot positiva symtom vid schizofreni.

Risperidon, en av de mest allmänt använda av andra generationens antipsykotika, användes som jämförelsepreparat i en studie där behandling med sertindol och risperidon jämfördes blint. Även i denna studie visade sertindol lika god effekt som jämförelsepreparatet.

Sertindols effekt på lång sikt har påvisats i en dubbelblind studie på ett år med haloperidol som jämförelsepreparat, och stöds ytterligare av resultat från två öppna, upp till 4 år långa studier. Under den kliniska utvecklingen fick mer än 2 700 patienter sertindol.

VI.2.3 Okända faktorer för nyttan av behandlingen

I en retrospektiv studie visades det att andelen patienter som inte vårdades på sjukhus, som var med i arbetslivet eller levde i ett stabilt parförhållande var större under behandling med sertindol jämfört med andra behandlingar. Den allmänna funktionsförmågan (mätt med GAF-skala) var bättre under behandling med sertindol jämfört med andra antipsykotiska läkemedel.

VI.2.4 Sammanfattning av säkerhetsfrågor

Tabell VI.2.4 - 1 Viktiga kända risker

Risk	Vad är känt	Förebyggande möjligheter
Plötsligt hjärtdöd	I den omfattande SCoP-studien med nästan 10 000 patienter jämfördes dödligheten hos patienter som fått sertindol eller ett annat antipsykos-läkemedel. Totaldödligheten var den samma, men i sertindol-gruppen dog fler patienter av hjärtsjukdomar.	Sertindol ska endast användas om det inte finns några kontraindikationer för behandling. Regelbunden EKG-uppföljning. Eftersom även andra läkemedel kan orsaka EKG-förändringar eller förstärka sertindols effekt, är det viktigt att läkaren känner till alla läkemedel som patienten använder.

<p>En förändring i hjärtats elektriska aktivitet som kommer fram vid EKG-undersökning, med en viss typ av arytm som följd (torsade de pointes / förlängd QT-tid)</p>	<p>Kliniska studier har visat att sertindol kan ändra hjärtats elektriska aktivitet mer än vissa andra antipsykotiska läkemedel.</p> <p>Därför ska sertindol endast ges om patienten har prövat åtminstone ett annat anti-psykosläkemedel.</p> <p>Innan behandling med sertindol inleds samt medan den pågår ska hjärtfilm (EKG) tas regelbundet för att försäkra att den är inom normala gränser. EKG-förändringar är vanliga under behandling med sertindol.</p> <p>Förändringarna ger ofta inga symtom, men kan i en del fall öka risken för mer allvarlig arytm.</p> <p>Det har förekommit hos 1/10–1/100 patienter.</p>	<p>Sertindol ska endast användas om det inte finns några kontraindikationer för behandling.</p> <p>Eventuella EKG-förändringar kan upptäckas vid uppföljning, och det är viktigt att patienten uppsöker läkare för uppföljningsbesök.</p> <p>Eftersom även andra läkemedel kan orsaka EKG-förändringar eller förstärka sertindols effekt, är det viktigt att läkaren känner till alla läkemedel som patienten använder.</p>
<p>Hjärtsjukdom (arytm)</p>	<p>Under utvecklingsarbetet med sertindol förekom hjärtrelaterade biverkningar hos 16–74 av tusen patienter som fick sertindol (i olika dosgrupper), jämfört med 21 av tusen patienter som fick placebo (sockerpiller).</p> <p>Allmänna riskfaktorer för hjärtsjukdomar är bl.a. rökning, övervikt, hög kolesterolhalt, diabetes och ålder.</p>	<p>Sertindol ska endast användas om det inte finns några kontraindikationer för behandling.</p> <p>Regelbunden EKG-uppföljning.</p> <p>Eftersom även andra läkemedel kan orsaka EKG-förändringar eller förstärka sertindols effekt, är det viktigt att läkaren känner till alla läkemedel som patienten använder.</p>

<p>Samtidig användning av läkemedel som orsakar förändringar i hjärtats elektriska aktivitet som kommer fram vid EKG-undersökning, med en viss typ av arytm som följd (samtidig användning av läkemedel som förlänger QT-tiden)</p>	<p>Användning av flera läkemedel samtidigt kan ge interaktioner. Under behandling med sertindol ska man inte använda andra läkemedel som kan ändra hjärtats elektriska aktivitet, med en viss typ av arytm som följd.</p>	<p>Sertindol ska inte användas i kombination med andra läkemedel som man känner till påverkar hjärtats elektriska aktivitet.</p> <p>Om du behöver ta flera läkemedel, rådfråga läkare.</p>
<p>Samtidig användning av läkemedel som hämmar aktiviteten av vissa enzymer (proteiner) i levern som behövs för modifiering av sertindol, vilket leder till en ökad koncentration av sertindol (samtidig användning av läkemedel som hämmar CYP3A- eller 2D6-enzym)</p>	<p>Användning av flera läkemedel samtidigt kan ge interaktioner. Vid användning av sertindol kan andra läkemedel hämma dess nedbrytning, vilket kan höja sertindolhalten i blodet.</p>	<p>Sertindol ska inte användas i kombination med andra läkemedel som man känner till har interaktioner med dessa enzymer.</p> <p>Om du behöver ta flera läkemedel, rådfråga läkare.</p>

<p>Blodproppar (ventrombos)</p>	<p>Alla antipsykotiska läkemedel, inklusive sertindol, har förknippats med blodproppar, främst i benen (ventrombos) eller lungorna. Frekvensen av dessa är inte känd. Symtom på blodproppar i benen är svullnad, smärta och rodnad i benet. Blodproppen kan färdas genom blodkärlen till lungorna, vilket orsakar bröstsmärta och andnings-svårigheter.</p> <p>Andra riskfaktorer är bl.a. rökning, över 40 års ålder, övervikt, användning av preventivpiller eller hormonerersättningsterapi, graviditet, sviterna efter en operation, orörlighet, nyss erhållen skada, långvariga resor och cancer. Om något av dessa symtom inträffar ska man genast uppsöka vård.</p>	<p>Det är viktigt att minska riskfaktorerna.</p> <p>Det är viktigt att omedelbart uppsöka läkare om symtom uppstår.</p> <p>En blodpropp kan behandlas med antikoagulationsmedel.</p>
<p>Allvarlig reaktion mot neuroleptika (neuroleptikumsyndrom)</p>	<p>Inga allvarliga reaktioner av denna typ kom fram i placebo-kontrollerade studier. Några få fall har rapporterats efter att sertindol kom på marknaden.</p> <p>Neuroleptikumsyndrom orsakar feber och muskelsvårigheter, höjer puls-frekvensen och sänker medvetandenivån.</p> <p>Det har förekommit hos 1/1 000–1/10 000 patienter.</p>	<p>Behandling ska inledas snabbt, och medicineringen (ett eller flera läkemedel) som orsakade symtomen ska avslutas.</p>

Krampattacker (konvulsioner)	Attackerna orsakas av en onormal elektrisk urladdning i hjärnan. Antipsykotiska läkemedel kan sänka kramptröskeln. Attacker är mindre vanliga under behandling med sertindol. De har förekommit hos 1/100–1/1 000 patienter.	Sertindol ska användas med försiktighet om patienten har tidigare haft krampattacker. Attacker kan behandlas med antikonvulsiva läkemedel.
Högt blodsocker (störning i sockermetabolismen)	Högt blodsocker är mindre vanligt under behandling med sertindol. Det har förekommit hos 1/100–1/1 000 patienter.	Uppföljning av blodsocker hos patienter som har diabetes eller riskfaktorer för diabetes.
Förhöjt prolaktinhormonvärde (ökad koncentration av prolaktin i blodet)	Förhöjd prolaktinhalt är en känd effekt av antipsykotiska läkemedel, men har rapporterats mindre vanligt med sertindol. Förhöjning har förekommit hos 1/100–1/1 000 patienter.	Använd minsta effektiva doser av sertindol. Prolaktinvärden ska uppföljas hos patienter med kliniska symtom.

Tabell VI.2.4 - 2 Viktiga eventuella risker

Risk	Vad är känt
Hjärtsvikt	Fall med hjärtsvikt under behandling med sertindol uppföljs noga, men något samband mellan hjärtsvikt och behandling med sertindol har inte visats. Riskfaktorer är bl.a. högt blodtryck och alkohol. Symptom är bl.a. trötthet, andnöd och svullnad.
Rörelsestörning (extrapyramidala symtom, såsom tardiv dyskinesi)	Studier med andra antipsykotika har visat att användning av dessa läkemedel ofta är förknippad med ofrivilliga rörelser. Dessa ofrivilliga rörelser observerades i studier med sertindol, men i samma utsträckning som hos patienter som fick placebo (sockerpiller). Tardiv dyskinesi är en viss typ av ofrivilliga rörelser som är svår att behandla. Denna form observerades inte i studier med sertindol, men eftersom den har orsakats av andra antipsykotiska läkemedel, misstänker man att den också kan

	orsakas av sertindol.
Stroke (hjärnslag) (hjärncirkulationsstörning)	<p>Studier har visat att demenspatienter som använder anti-psykotiska läkemedel har en tre gånger större risk för stroke.</p> <p>Mekanismen bakom den ökade risken är inte känd.</p> <p>Stroke, som orsakas av en blodpropp eller blödning i hjärnan, förekommer i synnerhet hos äldre personer. Följderna av stroke kan vara förödande och leda till en betydande nedsättning av funktionsförmågan resten av livet.</p> <p>Sertindol ska användas med försiktighet hos patienter som har riskfaktorer för stroke.</p> <p>Sertindol har inte godkänts för behandling av beteendestörningar vid demens.</p> <p>Eftersom antalet riskfaktorer för stroke är högre hos äldre personer ska sertindol användas med försiktighet hos personer över 65 år.</p> <p>Behandlingen ska inledas först efter en grundlig hjärtundersökning.</p>
Leversjukdom (störd leverfunktion)	<p>Medicinering kan ofta leda till en kortvarig förhöjning av leverenzymvärden. Riskfaktorer är bl.a. läkemedel, alkohol och infektioner.</p> <p>Om patienten har en lindrig eller medelsvår leversjukdom är det skäl att använda lägre sertindoldoser än vanligt.</p> <p>Patienter med svår leversjukdom ska inte behandlas med sertindol. Effekter på levern uppföljs noga.</p>
Högt blodtryck (hypertoni)	<p>Högt blodtryck har rapporterats i några få fall under behandling med sertindol.</p> <p>Risker för högt blodtryck är bl.a. ålder, rökning, övervikt, riklig användning av salt, alkohol och brist på motion.</p> <p>Högt blodtryck ger vanligen inga symtom, men om det inte behandlas kan problem uppstå senare.</p> <p>Blodtrycket kan monitoreras.</p>
En minskning av antalet vita blodkroppar (leukopeni)	<p>Detta anses vara en potentiell risk med alla antipsykotika, en så kallad klasseffekt.</p> <p>Under utvecklingsarbetet med sertindol hade fyra av tusen patienter som fick sertindol en biverkning förknippad med en minskning av antalet vita blodkroppar, medan motsvarande andel i placebogruppen var 3/1 000.</p> <p>En minskning av antalet vita blodkroppar betyder en minskning av antalet celler som bekämpar infektioner i kroppen, vilket ökar benägenheten för infektioner.</p> <p>Patienter som misstänks ha ett minskat antal vita blodkroppar ska uppföljas, och infektioner ska behandlas omgående.</p> <p>Om minskningen av antalet vita blodkroppar orsakas av medicinering ska användning av läkemedlet avslutas.</p>

Tabell VI.2.4 - 3 Återstående information

Risk	Vad är känt
Begränsad information om användning hos barn och unga	Sertindol rekommenderas inte för behandling av barn och unga under 18 år eftersom det inte finns tillräckligt med information om dess säkerhet i denna åldersgrupp.
Begränsad information om användning hos äldre patienter	I studier observerades inga skillnader mellan unga och äldre deltagare. Det finns dock endast begränsad information om patienter över 65 år från kliniska studier. Därför ska hjärtat undersökas grundligt innan behandling med sertindol inleds, och dosen ska vara lägre än hos personer under 65.
Begränsad information om användning under graviditet och amning	Eftersom sertindols säkerhet under graviditet inte har undersökts ska det inte användas under graviditet. Studier med ammande mödrar har inte utförts, men man antar att sertindol går över i modersmjölk. Om behandling med sertindol anses nödvändigt, ska fortsatt amning övervägas noga.

VI.2.5 Sammanfattning av riskminimeringsåtgärder

Riskminimeringsåtgärderna i tabell VI.2.5 - 1 gäller följande risker: plötsligt hjärtdöd, en förändring i hjärtats elektriska aktivitet som konstateras på EKG (torsade de pointes / förlängd QT-tid), hjärtsjukdom (arytmi) och hjärtsvikt.

Tabell VI.2.5 - 1 Säkerhetsfrågor: Plötsligt hjärtdöd, en förändring i hjärtats elektriska aktivitet som konstateras på EKG (torsade de pointes / förlängd QT-tid), hjärtsjukdom (arytmi) och hjärtsvikt.

Riskminimeringsåtgärder: 1. Direkt kontakt med vårdpersonal (brev till läkare) 2. Utbildningsmaterial
Mål och motivering: Ytterligare riskminimeringsåtgärder är avsedda att öka trygg användning av sertindol. De beskriver och understryker främst sertindols hjärtrisker samt åtgärder som ska vidtas för att minska dem.
En sammanfattning av ytterligare riskminimeringsåtgärder. Huvudpunkter: 1. Ett brev skickas till alla läkare när sertindol blir tillgängligt. I brevet förklarar man vem som kan använda läkemedlet. Därtill berättar man om riskerna med sertindol och hur läkaren ska göra för att minska dem. 2. Utbildningsmaterial har gjorts för både läkare och patienter. Syftet med materialet är att hjälpa dem förstå för- och nackdelarna med användning av sertindol.

VI.2.6 Utvecklingsplan efter godkännande för försäljning

Tabell VI.2.6 - 1 Förteckning över studier i utvecklingsplan

Studie (studienummer)	Mål	Identifierade frågeställningar gällande säkerhet/effekt	Status	Planerat datum för interimsoch slutresultat
DUD Danmark	Att förstå användning av sertindol bättre när det kommer tillbaka till marknaden, samt relatera användningen till eventuella säkerhetsproblem.	Få mera information om alla säkerhetsproblem som listats.	Avslutad	Mars 2010
SCoP (99824)(1) (1) En studie där man jämför säkerheten av sertindol och risperidon: en randomiserad, delvis blindad, aktivkontrollerad studie med parallella grupper efter godkännande för försäljning	Övergripande mål med studien var att jämföra säkerheten av sertindol och risperidon under normala användningsförhållanden.	Dödlighet av alla orsaker (första primära slutpunkt)	Avslutad	Presenterades i augusti 2008

Den nu avslutade SCoP-studien var ett villkor för godkännandet av försäljning.

VI.2.7 Sammanfattning av uppdateringar i riskhanteringsplan

Tabell VI.2.7 - 1 Avsevärda uppdateringar i riskhanteringsplan

Version-nummer	Datum	Säkerhetsfrågor	Anmärkning
Version 0.1	26.10.2005	<p>Identifierade risker: Hjärt- och kärlhändelser, såsom förlängd QT-tid; dödsfall och plötsligt död</p> <p>Eventuella risker: Klasseffekter av atypiska antipsykotika</p>	<p>Första riskhanteringsplan</p> <p>Layouten i riskhanteringsplanen avviker avsevärt från tidigare och nuvarande EU-mall</p>
Version 0.2	20.2.2006	<p>Identifierade risker: Hjärt- och kärlhändelser, såsom förlängd QT-tid; dödsfall och plötsligt död</p> <p>Eventuella risker: Klasseffekter av atypiska antipsykotika</p>	<p>Layouten i riskhanteringsplanen avviker avsevärt från tidigare och nuvarande EU-mall, ingen sammanfattning av förändringarna, men innehåller samma identifierade risker som den första riskhanteringsplanen</p>
Version 0.3	6.5.2008	<p>Identifierade risker: Hjärt- och kärlhändelser, såsom förlängd QT-tid; dödsfall och plötsligt död</p> <p>Eventuella risker: Högt blodtryck, hjärtsvikt, störning i sockermetabolismen, störningar i hjärncirkulationen, hjärtklappning, leukopeni, dödsfall, förlängd QT-tid, orkeslöshet, störningar i hjärtfunktionen, pankreatit, förhöjd prolaktinnivå samt störningar i leverfunktionen</p>	<p>Layouten i riskhanteringsplanen avviker avsevärt från tidigare och nuvarande EU-mall, ingen sammanfattning av förändringarna, inget versionsnummer</p> <p>Identifierade och eventuella risker presenteras inte i tabellform, och en del risker nämns både som identifierade och eventuella.</p>
Version 1	29.1.2010	<p>Identifierade risker: Högt blodtryck, hjärtsvikt, störning i sockermetabolism, störningar i hjärncirkulationen, hjärtklappning, leukopeni, dödsfall, förlängd QT-tid som syns på EKG, orkeslöshet, störning i hjärtfunktionen, pankreatit, förhöjd prolaktinnivå i blodet, störningar i leverfunktionen</p> <p>Viktiga eventuella risker: Ventrombos</p> <p>Återstående information: Säkerheten och effekten har inte påvisats i behandling av pediatriska patienter.</p>	<p>Det här är den första riskhanteringsplanen där man använde den (<i>då</i>) nya EU-mallen.</p> <p>Innehållsmässigt är denna riskhanteringsplan likadan som den förra, men layouten har ändrats betydligt. Den enda nya säkerhetsuppgiften är tillägg av ventrombos, som nu anses vara en klasseffekt av alla antipsykotika; en varning om detta inkluderas i produktresumén för EU-området fr.o.m. 1.3.2010.</p>

Version 1.1	28.6.2010	<p>Identifierade risker: Högt blodtryck, hjärtsvikt, störning i sockermetabolismen, störning i hjärncirkulationen, hjärtklappning, leukopeni, dödsfall, förlängd QT-tid som syns på EKG, orkeslöshet, störning i hjärtfunktionen, pankreatit, förhöjd prolaktinmängd i blodet, störningar i leverfunktionen</p> <p>Viktiga eventuella risker: Ventrombos</p> <p>Återstående information: Säkerheten och effekten har inte påvisats i behandling av pediatrika patienter.</p>	<p>Den kliniska ESPO-studien presenterades, och forskningsrapport & tillägg finns med som ny bilaga.</p> <p>ESPO-studien där effektiviteten av en säkerhetsåtgärd utvärderades har lagts till. (Godkändes inte som passande.)</p> <p>En dansk DUD-studierapport har lagts till riskhanteringsplanen som en ny bilaga</p>
Version 1.2	21.1.2011	<p>Identifierade risker: Högt blodtryck, hjärtsvikt, störning i sockermetabolismen, störning i hjärncirkulationen, hjärtklappning, leukopeni, dödsfall, förlängd QT-tid som syns på EKG, orkeslöshet, störning i hjärtfunktionen, pankreatit, förhöjd prolaktinmängd i blodet, störningar i leverfunktionen</p> <p>Viktiga eventuella risker: Ventrombos</p> <p>Återstående information: Säkerheten och effekten har inte påvisats i behandling av pediatrika patienter.</p>	<p>En begärd mortalitetsstudie/jämförande studie som kompletterar den danska DUD-studien har lagts till</p>
Version 2	16.8.2011	<p>Identifierade risker: Högt blodtryck, hjärtsvikt, störning i sockermetabolismen, störning i hjärncirkulationen, hjärtklappning, leukopeni, dödsfall, förlängd QT-tid som syns på EKG, orkeslöshet, störning i hjärtfunktionen, pankreatit, förhöjd prolaktinmängd i blodet, störningar i leverfunktionen, ventrombos</p> <p>Återstående information: Säkerheten och effekten har inte påvisats i behandling av pediatrika patienter.</p>	<p>Uppdatering: den nyligen föreslagna EKG-följsamhetsstudien (14290A) har lagts till som planerad åtgärd.</p> <p>Uppdatering: ventrombos som identifierad risk.</p> <p>Bilaga II Observationsstudie gällande EKG-följsamhet - provningsplan</p> <p>Bilaga III Observationsstudie gällande EKG-följsamhet - motivering för studien</p>

Version 3	11.1.2013	<p>Neuroleptikumsyndrom, kramper och viktökning har lagts till som identifierade risker.</p> <p>Hjärtsvikt, störning i hjärncirkulationen, störning i leverfunktionen, högt blodtryck och leukopeni har flyttats från identifierade risker till eventuella risker. Pankreatit och orkeslöshet har strukits från säkerhetsinformation.</p>	<p>Som en följd av GVP-modul V har riskhanteringsplanen i den nya EU-mallen förnyats helt.</p>
Version 4	11.1.2015	<p>Identifierade risker: Plötsligt hjärtdöd, torsade de pointes / förlängd QT-tid (SMQ), arytmier (HLGT), samtidig användning av läkemedel som förlänger QT-tiden, samtidig användning av läkemedel som hämmar CYP3A eller 2D6, ventrombos, neuroleptikumsyndrom, kramp, störning i sockermetabolismen, förhöjd prolaktinmängd i blodet</p> <p>Eventuella risker: Hjärtsvikt, extrapyramidala symtom, såsom tardiv dyskinesi, störning i hjärncirkulationen, störning i leverfunktionen, högt blodtryck, leukopeni</p> <p>Återstående information: Säkerhet hos pediatrik population, säkerhet hos äldre patienter, säkerhet under graviditet och amning.</p>	<p>Slutsatser från utvärderingsrapporten har lagts till.</p> <p>Strukna från viktiga identifierade risker: dödsfall, förlängd QT-tid som syns på EKG, störningar i hjärtfunktionen.</p> <p>Uppdaterade som viktiga identifierade risker: Plötsligt hjärtdöd, torsade de pointes / förlängd QT-tid (SMQ), arytmier (HLGT), samtidig användning av läkemedel som förlänger QT-tiden, samtidig användning av läkemedel som hämmar CYP3A eller 2D6.</p> <p>Uppdaterade som viktiga eventuella risker: extrapyramidala symtom, såsom tardiv dyskinesi</p>