

PREPARATOMTALE

1. LEGEMIDLETS NAVN

Serdolect 4 mg filmdrasjerte tabletter
Serdolect 12 mg filmdrasjerte tabletter
Serdolect 16 mg filmdrasjerte tabletter
Serdolect 20 mg filmdrasjerte tabletter

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hver 4 mg tablett inneholder:	sertindol 4 mg
Hver 12 mg tablett inneholder:	sertindol 12 mg
Hver 16 mg tablett inneholder:	sertindol 16 mg
Hver 20 mg tablett inneholder:	sertindol 20 mg

Hjelpestoffer med kjent effekt:

Hver 4 mg filmdrasjerte tablett inneholder 57,74 mg laktose
Hver 12 mg filmdrasjerte tablett inneholder 80,29 mg laktose
Hver 16 mg filmdrasjerte tablett inneholder 90,32 mg laktose
Hver 20 mg filmdrasjerte tablett inneholder 112,90 mg laktose
Se pkt. 4.4

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Tablett, filmdrasjert

Beskrivelse av tablettene:

4 mg: Ovale, gule bikonvekse filmdrasjerte tabletter merket med "S4" på den ene siden
12 mg: Ovale, beige bikonvekse filmdrasjerte tabletter merket med "S12" på den ene siden
16 mg: Ovale, rødbrune bikonvekse filmdrasjerte tabletter merket med "S16" på den ene siden
20 mg: Ovale, rosa bikonvekse filmdrasjerte tabletter merket med "S20" på den ene siden

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1. Indikasjoner

Sertindol er indisert for behandling av schizofreni.

Av hensyn til kardiovaskulær sikkerhet bør sertindol kun brukes av pasienter som er intolerante overfor minst ett annet antipsykotisk legemiddel.

Sertindol bør ikke brukes i situasjoner hvor hurtig lindring av symptomer hos akutt forstyrrede pasienter er nødvendig.

4.2. Dosering og administrasjonsmåte

Sertindol gis peroralt som én daglig dose, med eller uten mat. Hos pasienter hvor det er ønskelig med sedasjon kan benzodiazepiner gis i tillegg.

Merk: EKG monitorering kreves før og under behandling med sertindol; se pkt. 4.4.
Kliniske studier har vist at sertindol forlenger QT-intervallet i større grad enn visse andre antipsykotika. Sertindol bør derfor bare brukes av pasienter som er intolerante overfor minst ett annet antipsykotisk legemiddel.
Forskrivende lege bør følge forsiktighetsreglene nøye, se pkt. 4.3 og 4.4

Titring

Alle pasienter bør gis en startdose på 4 mg/dag. Dosen økes med intervaller på 4 mg etter 4-5 dager på hver dose inntil man når optimal daglig vedlikeholdsdose i doseringsområdet 12-20 mg. På grunn av α_1 -blokkerende aktivitet av sertindole kan symptomer på postural hypotensjon opptre i den initiale dosetitreringsfasen. En startdose på 8 mg eller rask doseøkning gir en betydelig økt risiko for postural hypotensjon.

Vedlikeholdsbehandling

Avhengig av individuell respons kan dosen økes til 20 mg/dag. Kun unntaksvis bør maksimaldosen på 24 mg vurderes, da det i kliniske studier ikke er vist konsistent bedre effekt over 20 mg, og QT forlengelse kan øke i øvre del av doseområdet.

Blodtrykket bør monitoreres i titreringsfasen og tidlig i vedlikeholdsfasen.

Eldre

En farmakokinetisk studie viste ingen forskjell mellom unge og eldre individer, men det foreligger begrenset dokumentasjon fra kliniske studier på pasienter over 65 år. Behandling skal bare påbegynnes etter grundig hjerte-karundersøkelse. Langsommere dosetitrering og lavere vedlikeholdsdose bør vurderes hos eldre (se pkt. 4.4).

Pediatrisk populasjon

Serdolect anbefales ikke brukt til barn pga. manglende data om sikkerhet og effekt.

Redusert nyrefunksjon:

Sertindol kan gis i vanlige doser til pasienter med redusert nyrefunksjon (se pkt 4.3). Sertindols farmakokinetikk påvirkes ikke av hemodialyse.

Redusert leverfunksjon:

Pasienter med mild til moderat nedsatt leverfunksjon trenger langsommere dosetitrering og lavere vedlikeholdsdose.

Gjennopptak av avbrutt behandling:

Pasienter som har hatt mindre enn én ukes opphold med sertindol behøver ikke gjennomgå en ny dosetitreringsfase, men kan begynne rett på den tidligere vedlikeholdsdosen. Lengre opphold krever ny dosetitrering. EKG skal tas før ny titrering av sertindol.

Overgang fra andre antipsykotika:

Behandling med sertindol kan påbegynnes med vanlig dosetitrering parallelt med seponering av andre orale antipsykotika. For pasienter behandlet med depot-antipsykotika kan sertindolbehandling påbegynnes istedenfor neste depot-injeksjon.

4.3. Kontraindikasjoner

Overfølsomhet overfor sertindol eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.

Sertindol er kontraindisert hos pasienter med kjent ukorrigert hypokalemi, og hos pasienter med kjent ukorrigert hypomagnesemi.

Sertindol er kontraindisert hos pasienter med klinisk signifikant hjerte-karsykdom, stuvningssvikt, hjertehypertrofi, arytmier eller bradykardier (<50 slag per minutt) i anamnesen.

Sertindol skal ikke brukes hos pasienter med medfødt langt QT syndrom eller en familieanamnese med denne sykdommen, eller hos pasienter med kjent erhvervet forlenget QT-intervall (QTc over 450 msek hos menn og 470 msek hos kvinner).

Sertindol er kontraindisert hos pasienter som får legemidler som er kjent for å forlenge QT intervallet. Relevante klasser omfatter:

- klasse Ia og III antiarytmika (eks. kinidin, amiodaron, sotalol, dofetilid)
- visse antipsykotika (eks. tioridazin)
- visse makrolider (eks. erytromycin)
- visse antihistaminer (eks. terfenadin, astemizole)
- visse kinoloner (eks. gatifloxacin, moxifloxacin)

Listen over er ikke utfyllende og andre enkeltstående legemidler som er kjent for å gi forlenget QT intervall (eks. cisaprid, litium) er også kontraindisert.

Samtidig administrasjon av sertindol med legemidler kjent som potente hemmere av leverens cytokrom P450 3A enzymer er kontraindisert (se pkt 4.5). Relevante klasser omfatter:

- systemisk behandling med "azol" antisoppmidler (eks. ketokonazol, itraconazol)
- makrolidantibiotika (eks. erytromycin, klaritromycin)
- HIV proteasehemmere (eks. indinavir)
- Noen kalsiumkanalblokkere (eks. diltiazem, verapamil)

Listen over er ikke utfyllende og andre enkeltstående legemidler som er kjent for å være kraftige hemmere av CYP3A enzymer (eks. cimetidin) er også kontraindisert.

Sertindol er kontraindisert hos pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon.

4.4. Advarsler og forsiktighetsregler

Hjerte-kar

Kliniske studier har vist at sertindol forlenger QT intervallet i større grad enn visse andre antipsykotika. Gjennomsnittlig QT forlengelse er større i øvre del av det anbefalte doseringsområdet (20 og 24 mg). Forlengelse av QTc intervallet ved noen legemidler er assosiert med mulig utvikling av Torsade de Pointes (TdP) arytmier (en potensielt fatal polymorf ventrikulær takykardi), og plutselig død. Kliniske og pre-kliniske data har ikke kunnet vise om sertindol er mer arrytmogen enn andre antipsykotika. Sertindol bør derfor kun brukes av pasienter som er intolerante overfor minst ett annet antipsykotisk legemiddel.

Forskrivende lege bør følge forsiktighetsreglene nøye:

EKG monitorering:

- EKG monitorering er påkrevet før og under behandling med sertindol.
- Sertindol er kontraindisert hvis QTc intervallet er mer enn 450 msek hos menn og 470 msek hos kvinner ved behandlingsstart.
- EKG monitorering skal utføres før behandlingsstart, ved "steady state" etter ca. 3 uker eller når man når 16 mg, og igjen etter 3 måneders behandling.
- Under vedlikeholdsbehandling er EKG påkrevet hver 3. måned.
- Under vedlikeholdsbehandling skal EKG monitoreres før og etter en eventuell doseøkning.
- EKG anbefales etter tillegg eller økning av dose av annen samtidig behandling som kan øke konsentrasjonen av sertindol (se pkt. 4.5).
- Observeres ett QTc intervall på mer enn 500 msek under behandling med sertindol skal behandlingen avsluttes.
- For pasienter som opplever symptomer som palpitasjoner, kramper eller synkoper som kan indikere forekomst av arytmier, skal nødvendig evaluering initieres, inklusive EKG monitorering.

- EKG monitorering utføres ideelt sett om morgenen. Bazett eller Fridericia formlene for QTc beregning foretrekkes.

Risikoen for QT forlengelse øker hos pasienter som samtidig behandles med legemidler som forlenger QTc intervallet eller som hemmer sertindolmetabolismen (se pkt. 4.3)

Før behandling med sertindol initieres bør serum kalium- og magnesiumnivåene bestemmes hos pasienter med risiko for betydelige elektrolyttforstyrrelser. Lav serum kalium og magnesium bør korrigeres før behandlingen starter. Bestemmelse av serum kalium anbefales hos pasienter som opplever oppkast, diare, behandling med diuretika som påvirker kaliumnivåene, eller andre elektrolyttforstyrrelser.

På grunn av den α_1 -blokkerende effekten kan sertindol gi symptomer på ortostatisk hypotensjon under den initiale dosetitreringsfasen.

Antipsykotiske legemidler kan hemme effekten av dopaminagonister. Sertindol bør brukes med forsiktighet hos pasienter med Parkinsons sykdom.

Visse SSRI, som fluoxetin og paroxetin (potente hemmere av CYP2D6), kan øke plasmanivåene av sertindol med en faktor på 2 til 3. Sertindol bør derfor bare brukes sammen med disse legemidlene med stor forsiktighet, og bare hvis den potensielle fordelene oppveier risikoen. En lavere vedlikeholdsdose av sertindol kan være nødvendig, og nøye EKG monitorering bør utføres før og etter en doseendring av disse legemidlene (se pkt. 4.5).

Sertindol bør brukes med forsiktighet hos pasienter som er langsomme omsettere av CYP2D6 (se pkt.4.5).

Hyperglykemi eller forverring av allerede eksisterende diabetes er rapportert i svært sjeldne tilfeller under behandling med sertindol. Klinisk oppfølging anbefales for diabetikere og pasienter med risikofaktorer for utvikling av diabetes mellitus.

Økt dødelighet hos eldre pasienter med demens

Data fra to større observasjonsstudier har vist at eldre pasienter med demens behandlet med antipsykotika har litt økt risiko for død sammenlignet med de som ikke har fått denne behandlingen. Dataene er ikke tilstrekkelige til å gi et klart estimat av risikoomfanget og årsaken til økt risiko er ikke kjent.

Sertindol er ikke godkjent til behandling av demens-relaterte adferdsforstyrrelser.

Risiko for cerebrovaskulære hendelser

Hos demente pasienter er det i randomiserte placebo-kontrollerte kliniske studier med noen atypiske antipsykotika, sett en tredobbel økning i risiko for cerebrovaskulære hendelser. Mekanismen for denne økte risikoen er ikke kjent. Økt risiko kan ikke utelukkes for andre antipsykotika eller andre pasientpopulasjoner. Serdolect bør brukes med forsiktighet hos pasienter som har risikofaktorer for hjerneslag.

Med tanke på den økte risikoen for signifikant hjerte-karsykdom hos eldre bør sertindol brukes med forsiktighet hos pasienter over 65 år. Behandling skal bare påbegynnes etter grundig hjerte-karundersøkelse.

Venøs tromboembolisme

Det er rapportert tilfeller av venøs tromboembolisme (VTE) ved bruk av antipsykotika. Siden pasienter som er behandlet med antipsykotika ofte har risikofaktorer for VTE, bør alle mulige risikofaktorer for VTE identifiseres før og under behandling med sertindol, og forebyggende tiltak iverksettes.

Redusert leverfunksjon

Pasienter med lett til moderat nedsatt leverfunksjon bør følges nøye. Redusert dosetitreringshastighet og lavere vedlikeholdsdose kan være nødvendig.

Tardive dyskinesier

Tardive dyskinesier antas å skyldes dopaminreseptorhypersensitivitet i basalgangliene på grunn av kronisk reseptorblokkade med antipsykotika. Sertindol viser lav insidens av ekstrapyramidale symptomer (på nivå med placebo) i kliniske studier. Langvarig behandling med antipsykotika (særlig i høye doser) kan være assosiert med risiko for tardive dyskinesier. Reduksjon av dosen eller seponering av legemiddel bør derfor vurderes hvis det skulle oppstå tegn på tardive dyskinesier.

Kramper

Sertindol bør brukes med forsiktighet hos pasienter med kjent tendens til kramper.

Malignt neuroleptikasyndrom

Malignt neuroleptikasyndrom er et potensielt fatalt symptomkompleks som har vært rapportert i sammenheng med antipsykotiske legemidler. Behandling av malignt neuroleptikasyndrom omfatter umiddelbar seponering av det antipsykotiske legemiddelet.

Seponering

Akutte seponeringssymptomer, inkludert kvalme, oppkast, svetting og insomni, er sett etter brå seponering av antipsykotiske legemidler. Tilbakefall av psykotiske symptomer kan forekomme, og ufrivillige bevegelser kan oppstå (slik som akatisi, dystoni og dyskinesi). Det anbefales derfor gradvis seponering.

Hjelpestoffer

Tablettene inneholder laktosemonohydrat. Pasienter med sjeldne arvelige problemer med galaktoseintoleranse, total laktasemangel eller glukose-galaktose malabsorpsjon bør ikke ta dette legemidlet.

Dette legemidlet inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) i hver tablett, og er så godt som «natriumfritt».

4.5. Interaksjoner med andre legemidler og andre former for interaksjoner

Økning i QT intervallet som kan ses ved sertindolbehandling kan forsterkes av samtidig administrasjon av andre legemidler som kan forlenge QT intervallet. Samtidig administrasjon av slike legemidler er derfor kontraindisert (se pkt. 4.3). Slike interaksjoner kan f.eks. forekomme mellom kinidin og sertindol. I tillegg til effektene på forlenget QT intervall (se pkt. 4.3), inhiberes CYP2D6 merkbart av kinidin.

Sertindol metaboliseres i betydelig grad av CYP2D6 og CYP3A isoenzymene i cytokrom P450 systemet. CYP2D6 er polymorf i befolkningen og begge isoenzymene kan hemmes av en rekke psykotrope legemidler og andre legemidler (se pkt. 4.4).

CYP2D6

Plasmakonsentrasjonen av sertindol øker med en faktor på 2-3 hos pasienter som samtidig behandles med fluoxetin eller paroxetin (potente hemmere av CYP2D6). Sertindol skal derfor bare brukes med stor forsiktighet sammen med disse eller andre CYP2D6 hemmere. En lavere vedlikeholdsdose av sertindol kan være nødvendig og nøye EKG monitorering bør utføres før og etter en doseendring av disse legemidlene (se pkt. 4.4).

CYP3A

Mindre økning (< 25 %) av sertindol plasmakonsentrasjonen er sett med makrolidantibiotika (e.g. erytromycin, en hemmer av CYP3A) og kalsiumkanalantagonister (diltiazem, verapamil). Den inhibitoriske effekten kan forsterkes hos sakte metaboliserere av CYP2D6 (siden eliminering av sertindol ved både CYP2D6 og CYP3A vil være påvirket). Fordi det ikke er mulig å identifisere pasienter som er sakte metaboliserere av CYP2D6 rutinemessig, er samtidig administrasjon av CYP3A hemmere kontraindisert da det kan medføre signifikant økning i sertindol nivåene (se pkt. 4.3).

Metabolismen av sertindol økes betydelig av substanser som induserer CYP isoenzymer, særlig rifampicin, karbamazepin, fenytoin og fenobarbital. Disse kan redusere plasmakonsentrasjonen av sertindol med en faktor på 2-3. Redusert antipsykotisk effekt hos pasienter som samtidig behandles med disse eller andre enzyminduserende substanser kan gjøre det nødvendig å øke dosen med sertindol til øvre del av anbefalt doseområde.

4.6. Fertilitet, graviditet og amming

Fertilitet

Oral administrering av sertindol har vist svekket mannlig fertilitet i mus og rotter ved systemisk eksponering lik eller lavere enn det som forventes hos mennesker ved maksimal anbefalt klinisk dose. Nedsatt fertilitet hos voksne hanner, som var reversibel, er sannsynligvis pga. α_1 -adrenoceptor antagonisme.

Hos mennesker er bivirkninger som hyperprolaktinemi, galaktore, erektil dysfunksjon, unormal ejakulasjon og ejakulasjonssvikt rapportert. Disse tilfellene kan ha negativ påvirkning på kvinnelig og/eller mannlig seksualfunksjon og fertilitet.

Hvis klinisk signifikant hyperprolaktinemi, galaktore eller seksuell dysfunksjon oppstår, bør en dosereduksjon (hvis mulig) eller seponering vurderes.

Effektene er reversible ved seponering.

Graviditet

Sikkerhet ved bruk under graviditet er ikke klarlagt.

Sertindol var ikke teratogent i reproduksjonsstudier i dyr. En peri/postnatal studie hos rotter viste nedsatt fertilitet hos avkom ved doser innenfor det terapeutiske området for mennesker (se pkt. 5.3).

Sertindol bør derfor ikke brukes under graviditet.

Nyfødte eksponert for antipsykotika (inkludert Serolect) i løpet av 3. trimester av svangerskapet har risiko for bivirkninger, inkludert ekstrapyramidale og/eller seponeringssymptomer som kan variere i alvorlighetsgrad og varighet etter fødsel. Det er rapportert uro, hypertoni, hypotoni, tremor, søvnighet, pustevansker og problemer med mating. Nyfødte bør derfor overvåkes nøye.

Amming

Det er ikke utført studier på kvinner som ammer, men det antas at sertindol utskilles i morsmelk. Hvis sertindolbehandling anses som nødvendig bør det vurderes å stoppe amming.

4.7. Påvirkning av evnen til å kjøre bil eller bruke maskiner

Sertindol er ikke sedativt, men pasienter bør likevel frarådes å kjøre bil eller bruke maskiner inntil de vet hvordan de reagerer på behandlingen.

4.8. Bivirkninger

Bivirkninger

Bivirkninger assosiert med behandling med sertindol med en insidens over 1 % og signifikant forskjellig fra placebo i kliniske studier var (oppført etter avtagende frekvens): rhinitt/tett nese, unormal ejakulasjon (nedsatt ejakulasjonsvolum), svimmelhet, munntørrehet, postural hypotensjon, vektøkning, perifere ødem, tungpustethet, parestesier og forlenget QT-intervall (se pkt 4.4).

Ekstrapyramidale symptomer (EPS)

Insidensen av EPS-relaterte bivirkninger blant pasienter behandlet med sertindol var den samme som hos pasienter behandlet med placebo. Videre, i placebo-kontrollerte studier var det ingen forskjell

mellom andelen av placebobehandlede og sertindolbehandlede pasienter som trengte anti-EPS behandling.

Noen bivirkninger vil opptre i begynnelsen av behandlingen og avta ved fortsatt behandling, for eksempel postural hypotensjon.

Tabellen under viser bivirkninger sortert etter organsystem og frekvens:

Svært vanlige ($\geq 1/10$), Vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), Mindre vanlige ($\geq 1/1000$ til $< 1/100$), Sjeldne ($\geq 1/10000$ til $< 1/1000$), Svært sjeldne ($\leq 1/10000$), Ikke kjent (kan ikke beregnes ut i fra tilgjengelige data).

Organklasser	Frekvens	Bivirkning
Endokrine sykdommer	Mindre vanlige	Hyperprolaktinemi
Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer	Vanlige	Vektøkning
	Mindre vanlige	Hyperglykemi
Nevrologiske sykdommer	Vanlige	Svimmelhet, parestesi
	Mindre vanlige	Synkope, kramper, bevegelsesforstyrrelser (særlig tardive dyskinesier, se pkt. 4.4)
	Sjeldne	Tilfeller av malignt nevroleptikasyndrom (MNS) er sett ved bruk av sertindol (se pkt. 4.4)
Hjertesykdommer	Vanlige	Perifere ødem, forlenget QT-intervall (se pkt. 4.4)
	Mindre vanlige	Torsade de Pointes (se pkt. 4.4)
Karsykdommer	Vanlige	Postural hypotensjon (se pkt. 4.4)
	Ukjent	Tilfeller av venøs tromboembolisme, inkludert tilfeller av lungeembolisme og dyp venetrombose, er rapportert for antipsykotika
Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum	Svært vanlige	Rhinitt/nesetetthet
	Vanlige	Dyspnø
Gastrointestinale sykdommer	Vanlige	Munntørrehet

Graviditet, puerperale og perinatale lidelser	Ikke kjent	Seponeringssyndrom hos nyfødte (se pkt. 4.6)
Lidelser i kjønnsorganer og brystsykdommer	Svært vanlige	Ejakulasjonssvikt
	Vanlige	Ejakulasjonsforstyrrelser Erekttil dysfunksjon
	Mindre vanlige	Galaktore
Undersøkelser	Vanlige	Røde blodlegemer i urin, hvite blodlegemer i urin

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via meldeskjema som finnes på nettsiden til Statens legemiddelverk: www.legemiddelverket.no/meldeskjema

4.9. Overdosering

Erfaring med sertindol i akutt overdose er begrenset. Fatale tilfellet har forekommet. Pasienter som har tatt doser anslått opp til 840 mg har blitt fullstendig restituert. Tegn og symptomer rapportert ved overdose er somnolens, uklar tale, takykardi, hypotensjon og forbigående forlengelse av QT-intervallet. Tilfeller med Torsade de Pointes er observert, ofte i kombinasjon med legemidler som er kjent for å indusere TdP.

Behandling

Ved overdose må åpen luftvei og adekvat oksygenering sikres.

Kontinuerlig monitorering av EKG og vitale funksjoner bør startes umiddelbart. Hvis QTc intervallet er forlenget anbefales monitorering inntil QTc intervallet er normalisert. Det må tas hensyn til halveringstiden på sertindol på 2 til 4 dager.

Intravenøs tilgang bør etableres, og administrasjon av aktivt kull og laksativer bør vurderes. Muligheten for at andre legemidler er involvert bør overveies.

Det finnes ikke et spesifikt antidot til sertindol, og sertindol er ikke dialyserbart. Nødvendige stabiliserende tiltak må derfor institueres. Hypotensjon og sirkulatorisk kollaps bør behandles med passende metoder f.eks intravenøs væsketilførsel. Hvis sirkulatorisk stabilisering med sympatomimetika er ønskelig, bør adrenalin og dopamin anvendes med forsiktighet, da β -reseptorstimulering kombinert med α_1 -reseptorantagonisme fra sertindol kan forverre hypotensjonen.

Hvis det gis antiarytmisk behandling, bør man være oppmerksom på at midler som f.eks. kinidin, disopyramid og prokainamid har en teoretisk risiko for å forlenge QT intervallet, som kan være additiv til sertindols potensielle QT-forlengende effekt.

Ved alvorlige ekstrapyramidale symptomer bør antikolinerg behandling institueres. Medisinsk overvåkning og monitorering bør fortsette inntil pasienten er restituert.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1. Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: limbisk selektiv antipsykotikum
ATC-kode: N05A E03

Det er foreslått at sertindols neurofarmakologiske profil som et antipsykotisk legemiddel skyldes dets selektive inhibitoriske effekt på mesolimbiske dopaminerge neuroner, og henger sammen med dets balanserte inhibitoriske effekt på sentrale dopamin D₂ -, serotonin 5HT₂ - og α_1 -adrenerge reseptorer.

I dyrefarmakologiske studier hemmet sertindol spontant dopaminerge neuroner i det mesolimbiske ventrale tegmentale området (VTA) i hjernen med en selektivitetsratio på over 100 sammenlignet med dopaminerge neuroner i substantia nigra pars compacta (SNC). Hemming av aktiviteten i SNC antas å være involvert i de motoriske bivirkninger (EPS) som ses med mange antipsykotiske legemidler.

Antipsykotiske legemidler kan føre til økt serum-prolaktinnivå via dopaminblokade. Prolaktinnivåene hos pasienter som fikk sertindol forble innenfor normale verdier, både i korttidsstudier og i langtidsbehandling (ett år).

Etter markedsføring er det av og til rapportert hyperprolaktinemi og prolaktin-relaterte hendelser ved bruk av sertindol.

Sertindol har ingen effekt på muskarine og H₁ reseptorer. Dette bekreftes ved fravær av antikolinerge og sedative effekter relatert til disse reseptorene.

Ytterligere informasjon om kliniske studier

Sertindole Cohort Prospective Study (SCoP) var en multinasjonal, stor, enkel studie som vurderte normal legemiddelbruk, og som sammenlignet alle årsaker til mortalitet, hjertesikkerhet og suicidalitet av sertindol og risperidon. Studien var designet som en prospektiv, randomisert, delvis blindet studie med to parallelle grupper; sertindol (n=4930) og risperidon (n=4928) med behandlingsperioder på opp til 4 år.

Alle årsaker til mortalitet (første primære endepunkt) var likt for både sertindol og risperidon. Dødsårsak var forskjellig for de to behandlingsgruppene. Viktigste årsak til død hos pasienter behandlet med sertindol var relatert til hjerte, med en signifikant høyere risiko for kardial dødelighet enn i risperidon-gruppen. Det var en lavere risiko for selvmordsforsøk hos pasienter behandlet med sertindol, selv om risiko for gjennomførte selvmord ikke var signifikant forskjellige i de to gruppene.

5.2. Farmakokinetiske egenskaper

Sertindol elimineres via metabolisme i lever med en gjennomsnittlig terminal halveringstid på ca. 3 dager. Clearance avtar etter gjentatt dosering til gjennomsnittlig 14 l/time. (kvinner har ca. 20% lavere tilsynelatende clearance enn menn, men verdiene er sammenlignbare når man korreterer for forskjeller i mengden fettvev). Etter gjentatt dosering er derfor akkumuleringen større enn forutsett ut fra enkel dose, p.g.a. en økning i den systemiske biotilgjengeligheten. Ved steady-state er likevel clearance uavhengig av dosen og plasmakonsentrasjonen proporsjonal med dosen. Moderat interindividuell variabilitet i sertindols farmakokinetikk skyldes polymorfisme i cytokrom P450 2D6 (CYP2D6). Hos pasienter som mangler dette leverenzymet (sakte metaboliserere) nedsettes clearance av sertindol til mellom 1/2 til 1/3 i forhold til raske metaboliserere. Sakte metaboliserere (opp til 10% av befolkningen) kan derfor ha opptil 2-3 ganger høyere plasmakonsentrasjon enn normalt. Det er ingen klar sammenheng mellom konsentrasjonen av sertindol hos den enkelte pasient og den

terapeutiske effekten. Doseringen er derfor individuell og baseres på vurdering av terapeutisk effekt og tolerabilitet.

Absorpsjon

Sertindol absorberes godt med $t_{\max}$ etter oral administrasjon på ca. 10 timer. De forskjellige tablettstyrkene er bioekvivalente. Mat og aluminium-magnesium antacida har ingen klinisk signifikant effekt på hastighet eller grad av sertindol absorpsjonen.

Distribusjon

Tilsynelatende distribusjonsvolum (V_{β}/F) etter gjentatt dosering er ca. 20 l/kg. Sertindol har en plasma-proteinbindingsgrad på ca. 99,5%, primært til albumin og α_1 -surt glykoprotein. Hos pasienter på normal dosering er 90% av de målte konsentrasjonene under 140 ng/ml (ca 320 nmol/L). Sertindol penetrerer til røde blodlegemer med en blod/plasma ratio på 1.0. Sertindol passerer lett blod-hjerne barrieren og placentabarrieren.

Metabolisme

To metabolitter er identifisert i humant plasma: dehydrosertindol (oksidasjon av imidazolidinon-ringen) og norsertindol (N-dealkylering). Ved steady state er konsentrasjonen av dehydrosertindol og norsertindol henholdsvis ca. 80% og 40% av modersubstansen. Sertindols aktivitet skyldes i hovedsak modersubstansen, og metabolittene har tilsynelatende ingen signifikante farmakologiske effekter i mennesker.

Ekskresjon

Både sertindol og dens metabolitter elimineres svært sakte, totalt gjenfinnes ca. 50-60% av radiomerket dose 14 dager etter administrasjon. Omtrent 4% av dosen skilles ut i urin som modersubstans og metabolitter, av dette utgjør modersubstansen mindre enn 1%. Fekal ekskresjon er viktigste ekskresjonsvei og er ansvarlig for utskillelse av resten av modersubstansen og dens metabolitter.

5.3. Prekliniske sikkerhetsdata

QT forlengelse på EKG, muligens på grunn av hemming av ensrettede kaliumkanaler (Ikr, HERG), er observert i dyrestudier. Sertindol viser likevel fravær av tidlig etter- depolarisering i Purkinje fibre fra kanin- og rottehjerter. Tidlig etter-depolarisering antas å være essensiell for å utløse Torsade de Pointes. Sertindol induserte ikke Torsade de Pointes ventrikulære arrytmier i isolerte kanin hjerter hvor den atrioventrikulære knuten var fjernet, tross eksperimentell introduksjon av alvorlig hypokalemi (1.5 mmol) og bradykardi. Ekstrapolering av funn i dyremodeller til mennesket med hensyn på QT forlengelse og arrytmier, må likevel gjøres med forsiktighet da betydelige artsforskjeller kan forekomme.

Sertindol har lav akutt toksisitet. I kroniske toksisitetsstudier i rotte og hund (3-5 ganger klinisk eksponering) ble flere effekter observert. Disse effektene er i tråd med legemidlets farmakologiske egenskaper.

Dyrereproduksjonsstudier har ikke vist teratogene effekter.

En peri-/postnatal studie hos rotte viste økt mortalitet hos avkom, redusert vekst og forsinket utvikling ved doser som ga maternell effekt og var lik eller lavere enn maksimalt anbefalt dose på en mg/m² basis. Parring og fertilitet hos avkom etter sertindol-behandlede hunnrotter var redusert.

Parring og fertilitet ble påvirket hos voksne hannrotter ved doser på 0,14 mg/kg/dag og over. Den nedsatte fertilitet hos voksne dyr var reversibel og tilskrives sertindols farmakologiske profil.

Sertindol var ikke toksisk i ett utvalg av *in vitro* og *in vivo* gentoksiske studier. Karsinogenstudier utført i mus og rotte indikerte ikke utvikling av svulster relevant for den kliniske bruken av sertindol.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1. Fortegnelse over hjelpestoffer

Tablettkjerne

Maisstivelse,
laktosemonohydrat,
hydroksypropylcellulose,
mikrokrystallinsk cellulose,
krysskarmellosenatrium,
magnesiumstearat.

Drasjélag:

Hypromellose,
titandioksid (E171),
makrogol 400 og

4 mg: Jernoksid, gult (E 172)
12 mg: Jernoksid, gult og rødt (E 172)
16 mg: Jernoksid, rødt (E 172)
20 mg: Jernoksid, gult, rødt og svart (E 172)

6.2. Uforlikeligheter

Ikke relevant.

6.3. Holdbarhet

5 år

6.4. Oppbevaringsbetingelser

Oppbevares i originalemballasjen for å beskyttes mot lys.
Dette legemidlet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser vedrørende temperatur.

6.5. Emballasje

PVC/PVdC-laminatblister (klar eller hvit) med aluminiumsfolie i en kartong: inneholder 7, 10, 14, 20, 28, 30, 50, 98 eller 100 tabletter.

Polyetylenbeholder (HDPE) med 100 tabletter.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6. Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

Ingen spesielle forholdsregler.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

H. Lundbeck A/S
Ottiliavej 9
2500 Valby
DANMARK

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMRE

4 mg: 96-0271
12 mg: 96-0273
16 mg: 96-0274
20 mg: 96-0275

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE/SISTE FORNYELSE

4 mg: 03.11.1997/07.06.2013
12 mg: 03.11.1997/07.06.2013
16 mg: 03.11.1997/07.06.2013
20 mg: 03.11.1997/07.06.2013

10. OPPDATERINGSDATO

23.04.2021