

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Serdolect 4 mg comprimate filmate
Serdolect 16 mg comprimate filmate

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Serdolect 4 mg
Un comprimat filmat conține sertindol 4 mg.
Excipient cu efect cunoscut: lactoză 60,78 mg

Serdolect 16 mg
Un comprimat filmat conține sertindol 16 mg.
Excipient cu efect cunoscut: lactoză 95,08 mg

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Comprimate filmate
Serdolect 4 mg
Comprimate filmate ovale, biconvexe, galbene, marcate cu "S4"

Serdolect 16 mg
Comprimate filmate ovale, biconvexe, trandafirii, marcate cu "S16"

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Sertindol este indicat în tratamentul schizofreniei.

Ținând cont de riscul cardiovascular, sertindol trebuie utilizat numai la pacienții care nu tolerează cel puțin unul dintre celelalte antipsihotice.

Sertindol nu trebuie utilizat în situații de urgență, pentru ameliorarea rapidă a simptomelor la pacienții cu tulburări acute.

4.2 Doze și mod de administrare

Sertindol se administrează pe cale orală, o dată pe zi cu sau fără alimente. La pacienții la care este necesară sedarea poate fi administrată concomitent o benzodiazepină.

Notă: Monitorizarea prin ECG este necesară înainte și în cursul tratamentului cu sertindol; vezi pct. 4.4. Studiile clinice au evidențiat faptul că sertindolul prelungește intervalul QT mai mult decât alte antipsihotice. Sertindol trebuie de aceea utilizat numai la pacienții care nu tolerează cel

puțin unul din celelalte antipsihotice. Medicii care prescriu medicamentul trebuie să respecte în totalitate măsurile cerute de siguranța administrării medicamentului: vezi pct. 4.3. și 4.4.

Ajustarea dozei

Toți pacienții trebuie să înceapă tratamentul cu sertindol 4 mg/zi. Doza trebuie crescută cu câte 4 mg la fiecare 4-5 zile până ce se atinge doza optimă de întreținere, care poate fi între 12 și 20 mg. Datorită activității de blocare a receptorilor α_1 exercitată de sertindol, pot să apară simptome de hipotensiune arterială posturală în cursul perioadei inițiale de ajustare a dozelor. O doză de început de 8 mg sau o creștere rapidă duce la creșterea riscului de hipotensiune arterială posturală.

Întreținere

În funcție de răspunsul individual, doza poate fi crescută până la 20 mg/zi. Numai în cazuri excepționale poate fi luată în considerare doza maximă de 24 mg, având în vedere că studiile clinice nu au demonstrat o îmbunătățire semnificativă a eficacității la doze peste 20 mg iar prelungirea intervalului QT poate crește la dozele aflate la limita superioară a intervalului recomandat de dozaj.

Tensiunea arterială a pacientului trebuie monitorizată în cursul ajustării dozelor și în perioada de început a administrării dozelor de întreținere.

Vârstnici

Un studiu de farmacocinetică a evidențiat faptul că nu există diferențe între subiecții tineri și cei vârstnici. Totuși, există numai date limitate provenite din studiile clinice privind pacienții cu vârsta peste 65 ani. Tratamentul trebuie inițiat numai după o examinare a aparatului cardiovascular. Creșterea lentă și menținerea unor doze mai mici pot fi măsuri corespunzătoare pentru pacienții vârstnici (vezi pct. 4.4).

Copii și adolescenți cu vârsta sub 18 ani

Serdolect nu este recomandat pentru utilizare la copii datorită datelor insuficiente privind siguranța și eficacitatea.

Insuficiență renală

Sertindol poate fi administrat pacienților cu insuficiență renală în dozele uzual recomandate (vezi pct. 4.3). Farmacocinetica sertindolului nu este influențată de hemodializă.

Insuficiență hepatică

Pacienții cu insuficiență hepatică ușoară până la moderată necesită o creștere mai lentă a dozelor și doze de întreținere mai reduse.

Stabilirea dozei de sertindol la pacienții la care tratamentul a fost întrerupt

Când se reîncepe tratamentul la pacienții care au avut un interval de mai puțin de o săptămână fără sertindol, reajustarea dozei nu este necesară și poate fi reintrodusă doza de întreținere anterioară. În celelalte cazuri trebuie respectată schema de ajustare recomandată pentru inițierea tratamentului. Înainte de readministrarea sertindol trebuie făcut un examen ECG.

Trecerea de la alte antipsihotice

Tratamentul cu sertindol poate fi început în concordanță cu schema de ajustare recomandată, concomitent cu renunțarea la alte antipsihotice orale. Pentru pacienții tratați cu antipsihotice de tip depot, sertindol se începe în momentul planificat pentru următoarea injecție depot.

4.3 Contraindicații

Hipersensibilitate la sertindol sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1. Sertindol este contraindicat pacienților cu hipokaliemie cunoscută, necorectată și celor cu hipomagneziemie cunoscută, necorectată.

Sertindol este contraindicat pacienților cu antecedente de afecțiuni cardiovasculare semnificative clinic, insuficiență cardiacă congestivă, hipertrofie cardiacă, aritmie sau bradicardie (<50 bătăi pe minut).

Mai mult, tratamentul cu sertindol nu trebuie început la pacienții cu sindrom congenital de interval QT prelungit sau cu antecedente heredo-colaterale pentru această afecțiune sau la pacienții cu interval QT prelungit dobândit (QTc peste 450 msec la bărbați și 470 msec la femei).

Sertindol este contraindicat pacienților care primesc medicamente cunoscute că prelungesc semnificativ intervalului QT.

Clasele relevante includ :

- antiaritmice din clasa Ia și IIIa (de exemplu chinidină, amiodaronă, sotalol, dofetilidă)
- unele antipsihotice (de exemplu tioridazină)
- unele antibiotice macrolide (de exemplu eritromicină)
- unele antihistaminice (de exemplu terfenadină, astemizol)
- unele antibiotice chinolone (de exemplu gatifloxacină, moxifloxacină)

Lista menționată nu este exhaustivă și sunt de asemenea contraindicate și alte medicamente cunoscute că prelungesc semnificativ intervalul QT (de exemplu cisapridă, litiu).

Este contraindicată administrarea concomitentă de sertindol cu medicamente cunoscute ca inhibitoare potente a izoenzimelor 3A ale citocromului P450 (vezi pct. 4.5). Clasele relevante includ :

- tratamentul sistemic cu antifungice de tip azol (de exemplu ketoconazol, itraconazol)
- unele macrolide (de exemplu eritromicină, claritromicină)
- inhibitori de protează HIV (de exemplu indinavir)
- unele blocante ale canalelor de calciu (de exemplu diltiazem, verapamil)

Lista de mai sus nu este exhaustivă și alte medicamente cunoscute ca inhibitoare potente ale enzimelor CYP3A (de exemplu cimetidina) sunt de asemenea contraindicate.

Sertindol este contraindicat la pacienții cu insuficiență hepatică severă.

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Aparat cardiovascular

Studiile clinice au evidențiat faptul că sertindol prelungeste intervalul QT la valori mai mari decât alte antipsihotice. Media prelungirii intervalului QT este mai mare la dozele din partea superioară a intervalului de doze recomandat (20 și 24 mg). Prelungirea intervalului QTc la unele medicamente este asociată cu posibilitatea de a produce aritmie de tip torsada vârfurilor (TdV) (o tahicardie ventriculară polimorfă cu potențial letal) și moarte subită.

Totuși, datele clinice și non-clinice nu sunt suficiente pentru a confirma dacă sertindol este mai aritmogen decât alte antipsihotice. De aceea sertindol trebuie utilizat numai la pacienții care nu tolerează cel puțin un alt antipsihotic.

Medicul care prescrie medicamentul trebuie să respecte în totalitate măsurile de siguranță necesare.

Monitorizarea prin ECG:

- Monitorizarea prin ECG este obligatorie înainte și în cursul tratamentului cu sertindol.
- Sertindol este contraindicat dacă se remarcă la examinarea inițială un interval QTc mai mare de 450 msec la bărbați și 470 msec la femei.
- Monitorizarea ECG trebuie efectuată înainte de începerea tratamentului, după atingerea stării de echilibru după aproximativ 3 săptămâni sau când se ajunge la doza de 16 mg și din nou după 3 luni de tratament.

- În cursul tratamentului de întreținere este necesară efectuarea ECG la fiecare 3 luni.
- În cursul tratamentului de întreținere, trebuie efectuată ECG înainte și după fiecare creștere a dozelor.
- Se recomandă efectuarea unei ECG după adăugarea sau creșterea dozelor unei medicații care poate crește concentrația de sertindol (vezi pct. 4.5).
- Dacă în cursul tratamentului se remarcă un interval QTc mai mare de 500 msec, tratamentul cu sertindol trebuie întrerupt.
- În cazul pacienților cu simptome cum sunt palpitații, convulsii sau sincopă, care pot indica apariția aritmiilor, medicul trebuie să inițieze urgent evaluarea pacientului, incluzând o ECG.
- Este ideal ca monitorizarea prin ECG să fie efectuată dimineața și este de preferat utilizarea formulei Bazett sau Fridericia pentru calcularea intervalului QTc.

Riscul prelungirii intervalului QT este crescut la pacienții care primesc concomitent tratament cu medicamente care prelungesc intervalul QTc sau medicamente care inhibă metabolizarea sertindolului (vezi pct. 4.3.).

Concentrația serică bazală de potasiu și magneziu trebuie măsurată înainte de începerea tratamentului cu sertindol la pacienții cu risc crescut de tulburări semnificative ale electroliților. Concentrația redusă de potasiu și magneziu trebuie să fie corectată înainte de începerea tratamentului. Este recomandată monitorizarea potasiului seric la pacienții care au vărsături, diaree, tratament cu diuretice care elimină potasiu sau alte tulburări ale electroliților.

Datorită activității α_1 -blocante exercitată de sertindol, în cursul perioadei de creștere a dozelor pot să apară simptome de hipotensiune arterială posturală.

Medicamentele antipsihotice pot inhiba efectele agoniștilor dopaminergici. Sertindol trebuie utilizat cu precauție la pacienții cu boală Parkinson.

Anumite ISRS, cum sunt fluoxetina și paroxetina (inhibitori puternici ai CYP2D6), pot crește concentrația plasmatică de sertindol de până la 2-3 ori. De aceea sertindol trebuie utilizat cu aceste medicamente numai cu atenție deosebită și numai dacă beneficiul așteptat depășește riscul potențial. Este necesară menținerea unor doze mai mici de sertindol și o atentă monitorizare ECG înainte și după orice ajustare a dozelor acestui medicament (vezi pct. 4.5).

Sertindol trebuie utilizat cu atenție la pacienții cunoscuți cu activitate redusă a CYP2D6 (vezi pct. 4.5.).

În cursul tratamentului cu sertindol s-au raportat, în cazuri foarte rare, hiperglicemie sau exacerbarea diabetului zaharat preexistent. Este recomandabilă monitorizarea clinică corespunzătoare a pacienților cu diabet zaharat și a pacienților cu factori de risc pentru dezvoltarea diabetului zaharat.

Cresterea mortalității la pacienții vârstnici cu demență

Date din două studii observaționale arată că pacienții vârstnici cu demență care sunt tratați cu antipsihotice prezintă un risc ușor crescut de deces comparativ cu cei care nu sunt tratați cu antipsihotice. Nu sunt date suficiente pentru a prezenta o estimare fermă și precisă a gradului de risc și cauzele creșterii riscului sunt necunoscute.

Serdolect nu este aprobat pentru a trata tulburări de comportament din demență și nu este recomandat pacienților în vârstă cu demență.

Riscul de accidente cerebrovasculare

În cursul unor studii clinice randomizate controlate cu placebo, s-a remarcat o creștere de aproximativ 3 ori a riscului evenimentelor adverse cerebrovasculare la populația cu demență tratată cu unele antipsihotice atipice. Mecanismul care stă la baza acestui risc crescut este necunoscut. Nu

poate fi exclusă o creștere a riscului în cazul altor antipsihotice sau altor populații de pacienți. Serdolect trebuie utilizat cu atenție la pacienții cu factori de risc pentru accidente cerebrovasculare.

Având în vedere riscul crescut de boli cardiovasculare la pacienții în vârstă, Serdolect trebuie să fie utilizat numai la pacienții sub 65 ani. Tratamentul trebuie inițiat numai după o examinare a aparatului cardiovascular.

Tromboembolism venos

Cazuri de tromboembolism venos au fost raportate la administrarea de medicamente antipsihotice. Deoarece pacienții tratați cu antipsihotice adesea prezintă un risc dobândit pentru tromboembolism venos, toți factorii posibili pentru riscul de tromboembolism venos trebuie identificați înainte și în timpul tratamentului cu sertindol și trebuie luate măsuri preventive.

Insuficiență hepatică

Pacienții cu disfuncție hepatică ușoară până la moderată trebuie urmăriți îndeaproape. Se recomandă o creștere mai lentă a dozelor și utilizarea unor doze de întreținere mai mici.

Dischinezie tardivă

Se consideră că dischinezia tardivă este datorată hipersensibilizării receptorilor dopaminergici în ganglionii bazali ca un rezultat al blocării receptorilor prin antipsihotice. În studiile clinice cu sertindol s-a remarcat o incidență mai mică (comparativ cu placebo) a simptomelor extrapiramidale. Totuși, tratamentul pe termen lung cu antipsihotice (în special la doze mari) este asociat cu riscul de dischinezie tardivă. Dacă apar semne de dischinezie tardivă, trebuie luată în considerare reducerea dozelor sau întreruperea administrării medicamentului.

Convulsii

Sertindol trebuie utilizat cu prudență la pacienții care au avut convulsii în antecedente.

Sindrom neuroleptic malign

Un complex de simptome potențial letal uneori numit sindrom neuroleptic malign (SNM) a fost raportat ca fiind asociat medicamentelor antipsihotice. Abordarea terapeutică a SNM trebuie să includă întreruperea imediată a antipsihoticelor.

Întreruperea tratamentului

După întreruperea bruscă a tratamentului cu antipsihotice au fost descrise simptome de discontinuitate incluzând greață, vărsături, transpirații și insomnie. Poate de asemenea să apară recurența simptomelor psihotice și s-a raportat apariția unor tulburări motorii manifestate prin mișcări involuntare (cum ar fi acatizia, distonia și dischinezia). De aceea, este recomandată întreruperea treptată a tratamentului.

Excipienți

Comprimatele filmate conțin lactoză monohidrat. Pacienții cu afecțiuni ereditare rare de intoleranță la galactoză, deficit total de lactază sau sindrom de malabsorbție la glucoză-galactoză nu trebuie să utilizeze acest medicament.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Prelungirea intervalului QT asociată tratamentului cu sertindol poate fi exacerbată de administrarea concomitentă a altor medicamente cunoscute pentru prelungirea semnificativă a intervalului QT. Administrarea concomitentă a unor astfel de medicamente este de aceea contraindicată (vezi pct 4.3.). O asemenea interacțiune poate să apară de exemplu între chinidină și sertindol. În plus față de efectele asupra prelungirii intervalului QT (vezi pct 4.3.), chinidina inhibă semnificativ CYP2D6.

Sertindol este intens metabolizat de izoenzimele CYP2D6 și CYP3A din sistemul citocromului P450. CYP2D6 este polimorf în populație și amândouă izoenzimele pot fi inhibitate de o varietate de psihotrope și alte medicamente (vezi pct. 4.4.).

CYP2D6

Concentrația plasmatică de sertindol crește de până la 2-3 ori la pacienții care utilizează concomitent fluoxetină sau paroxetină (inhibitori puternici ai CYP2D6), de aceea sertindol trebuie utilizat cu extremă atenție în cazul asocierii cu aceștia sau alte inhibitoare de CYP2D6. Înainte și după ajustarea dozelor poate fi necesară utilizarea unor doze de întreținere mai mici și monitorizarea atentă prin ECG (vezi pct 4.4.).

CYP3A

S-a remarcat o creștere minoră (<25%) a concentrației plasmatice de sertindol în cazul asocierii cu antibiotice macrolide (de exemplu eritromicină, un inhibitor al CYP3A) sau cu blocante ale canalelor de calciu (diltiazem, verapamil). Totuși, consecințele pot fi mai mari la cei care metabolizează slab la nivelul CYP2D6 (deoarece eliminarea sertindolului atât la nivelul CYP2D6 cât și CYP3A va fi afectată). Având în vedere faptul că nu este posibilă identificarea de rutină a pacienților care au activitate redusă de metabolizare prin CYP2D6, administrarea concomitentă de inhibitori CYP3A și sertindol este contraindicată, deoarece aceasta poate duce la creșterea semnificativă a concentrației de sertindol (vezi pct 4.3.).

Metabolizarea sertindolului poate fi crescută semnificativ de medicamente inductoare ale izoenzimelor CYP, cum sunt în mod special rifampicina, carbamazepina, fenitoina și fenobarbitalul, care pot reduce concentrația plasmatică de sertindol de 2 până la 3 ori. Reducerea eficacității antipsihotice la pacienții care primesc aceste medicamente sau alte medicamente inductoare poate necesita creșterea dozelor de sertindol la valori din zona superioară a intervalului de dozaj recomandat.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Fertilitate

Administrarea orală de sertindol a arătat o afectare a fertilității masculine la șoareci și șobolani la doza maximă recomandată clinic prin expunerea sistemică similar sau mai puțin decât se anticipase la oameni. Afectarea fertilității masculine a fost reversibilă, a fost datorată antagonismului adrenoreceptor α^1 . Urmașii șobolanilor femele tratați cu sertindol au arătat de asemenea reducerea împerechierii și a fertilității (vezi pct. 5.3)

La oameni, au fost raportate reacții adverse precum hiperprolactinemie, galactoree sau pot apărea disfuncții de erecție, tulburări de ejaculare și absența ejaculării. Aceste reacții adverse pot avea un impact negativ asupra funcției sexuale și fertilității femeii și bărbatului.

Dacă apar semnificativ clinic cazuri precum hiperprolactinemie, galactoree sau disfuncții de erecție reducerea dozei sau întreruperea tratamentului trebuie să fie luată în considerare.

Efectele sunt reversibile după întrerupere.

Sarcina

Siguranța administrării de sertindol în cursul sarcinii nu a fost stabilită.

Sertindol nu a fost teratogen în studiile efectuate la animale. Un studiu peri/postnatal la șobolan a evidențiat o reducere a fertilității la descendenți la doze aflate în intervalul valorilor dozelor terapeutice la om (vezi pct 5.3).

În consecință, sertindol nu trebuie utilizat în cursul sarcinii.

La nou născuții expuși la medicație antipsihotică (inclusiv Serdolect) în trimestrul al III-lea de sarcină, pot apărea reacții adverse, inclusiv reacții extrapiramidale și/sau simptome de întrerupere, care pot varia ca severitate și durată după naștere. S-au raportat simptome precum agitație, hipertonie musculară, hipotonie musculară, tremor, somnolență, tulburări respiratorii și dificultăți de alimentație. În consecință, nou născuții trebuie monitorizați cu atenție.

Alăptare

Nu au fost efectuate studii la mame care alăptează, totuși, se așteaptă ca sertindol să fie excretat în laptele matern.

Dacă tratamentul cu sertindol este considerat necesar, trebuie luată în considerare întreruperea alăptării.

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Sertindol nu are efect sedativ, totuși pacienții trebuie avertizați să nu conducă vehicule și să nu folosească utilaje până nu-și vor cunoaște reactivitatea individuală în cursul tratamentului.

4.8 Reacții adverse

În studiile clinice, evenimentele adverse cu o incidență mai mare de 1% asociate cu utilizarea de sertindol și diferite semnificativ față de placebo au fost (prezentate în ordinea descrescătoare a frecvenței): rinită/congestie nazală, tulburări de ejaculare (reducerea volumului ejaculat), amețeli, gură uscată, hipotensiune arterială posturală, creștere ponderală, edeme periferice, dispnee, paretezii și prelungirea intervalului QT (vezi pct 4.4).

Simptome extrapiramidale (SE)

Incidența evenimentelor adverse de tip SE raportate la pacienții tratați cu sertindol a fost similară cu cea de la pacienții tratați cu placebo. În plus, în studiile clinice controlate cu placebo, procentul de pacienți tratați cu sertindol care au necesitat medicație contra SE nu a fost diferit față de cel al pacienților tratați cu placebo.

Unele reacții adverse apar la începutul tratamentului și dispar pe măsura continuării tratamentului, de exemplu hipotensiunea arterială posturală.

Tabelul de mai jos menționează reacțiile adverse prezentate conform clasificării pe aparate, sisteme și organe și frecvență:

Foarte frecvente ($\geq 1/10$); frecvente ($\geq 1/100$, $< 1/10$); mai puțin frecvente ($\geq 1/1,000$, $< 1/100$); rare ($\geq 1/10,000$, $< 1/1,000$); foarte rare ($\leq 1/10,000$); frecvență necunoscută (nu se poate evalua din datele disponibile).

Clasificarea pe aparate, sisteme	Frecvența	Reacții adverse
Tulburări endocrine	Mai puțin frecvente	Hiperprolactinemia
Tulburări de metabolism și nutriție	Frecvente	Creșterea în greutate
	Mai puțin frecvente	Hiperglicemie
Tulburări la nivelul sistemului nervos	Frecvente	Amețeli, paretezii
	Mai puțin frecvente	Sincopă, convulsii, tulburări de mișcare (în special diskinezie tardivă, a se vedea pct. 4.4)
	Rare	În asociere cu sertindolul au fost raportate cazuri de Sindrom neuroleptic malign (SNM) (a se vedea pct 4.4)
Tulburări cardiace	Frecvente	Edem periferic Prelungirea intervalului QT (a se vedea pct. 4.4)

	Mai puțin frecvente	Torsada vârfurilor (a se vedea pct 4.4)
Tulburări vasculare	Frecvente	Hipotensiune posturală (a se vedea 4.4)
	Necunoscută	Cazuri de tromboembolism venos inclusiv cazuri de tromboembolism pulmonar și tromboză venoasă profundă au fost raportate la medicamentele antipsihotice.
Tuburări ale aparatului respirator, torace și mediastin	Foarte frecvente	Rinită/congestie nazală
	Frecvente	Dispnee
Tulburări gastrointestinale	Frecvente	Gură uscată
Condiții în legătură cu sarcina, perioada puerperală și perinatală	Necunoscută	Sindrom de întrerupere la nou născut (vezi pct. 4.6)
Tulburări la nivelul aparatului reproducător și sân	Foarte frecvente	Incapacitate de ejaculare
	Frecvente	Tulburări de ejaculare Disfuncții erectile
	Mai puțin frecvente	Galactoree
Investigații diagnostice	Frecvente	Prezența hematiilor în urină, prezența leucocitelor în urină.

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată la Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România

Str. Aviator Sănătescu nr. 48, sector 1

Bucuresti 011478- RO

Tel: + 4 0757 117 259

Fax: +4 0213 163 497

e-mail: adr@anm.ro.

4.9 Supradozaj

Experiența privind supradozajul acut cu sertindol este limitată. Au fost raportate cazuri letale. Totuși, pacienții care au luat doze de până la 840 mg și-au revenit fără sechele. Semnele și simptomele raportate după supradozaj au fost somnolență, tulburări de vorbire, tahicardie, hipotensiune arterială și prelungirea tranzitorie a intervalului QTc. Au fost observate cazuri de torsada vârfurilor, frecvent în cazul asocierii cu alte medicamente cunoscute că pot induce torsada vârfurilor.

Tratament

În caz de supradozaj acut, trebuie asigurată menținerea permeabilității căilor respiratorii și a unei oxigenări adecvate.

Trebuie instituită imediat monitorizarea ECG și a semnelor vitale. Dacă intervalul QTc este prelungit, se recomandă ca pacientul să fie monitorizat până ce intervalul QTc se normalizează. Trebuie luat în considerare un timp de înjumătățire plasmatică al sertindolului de 2 până la 4 zile.

Trebuie stabilit accesul intravenos și trebuie luată în considerare administrarea de cărbune activat împreună cu laxative. Trebuie luată în considerare posibilitatea de a fi implicate mai multe medicamente.

Nu există un antidot specific pentru sertindol și acesta nu este dializabil, de aceea trebuie instituite măsuri de susținere a funcțiilor vitale. Hipotensiunea arterială și colapsul circulator trebuie tratate cu măsuri corespunzătoare cum ar fi administrarea de lichide pe cale intravenoasă. Dacă sunt utilizate simpatomimetice pentru susținerea sistemului vascular, adrenalina și dopamina trebuie utilizate cu atenție, deoarece β -stimularea asociată cu acțiunea blocantă α_1 a sertindolului pot să agraveze hipotensiunea arterială.

Dacă este administrată terapie antiaritmică, medicamente cum sunt chinidina, disopiramida și procainamida prezintă un potențial hazard prin efectul de prelungire al intervalului QT care poate fi aditiv celui al sertindolului.

În cazurile cu simptome extrapiramidale severe, trebuie administrată medicație anticolinergică. Trebuie instituită supraveghere medicală atentă și continuată monitorizarea pacienților până la recuperarea acestora.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: Antipsihotice. Derivați de indol codul ATC: N05AE03

Se consideră că profilul neurofarmacologic al sertindolului ca medicament antipsihotic, provine din efectul său inhibitor selectiv asupra neuronilor dopaminergici din zona mezolimbică și din efectele de echilibrare exercitate prin inhibarea receptorilor centrali dopaminergici D₂ și serotoninergici 5HT₂ ca și a receptorilor α_1 -adrenergici.

În studiile farmacologice efectuate la animale, sertindol a inhibat spontan neuronii dopaminergici activi la nivelul zonei mezolimbice ventrale din aria tegmentală ventrală (ATV) cu o selectivitate mai mare de aproximativ 100 de ori comparativ cu neuronii dopaminergici din substanța neagră *pars compacta*. Se crede că inhibarea neuronilor din substanța neagră *pars compacta* este implicată în reacțiile adverse motorii de tip extrapiramidal asociate cu multe medicamente antipsihotice.

Medicamentele antipsihotice sunt cunoscute pentru creșterea concentrației de prolactină serică prin blocarea receptorilor dopaminergici. Concentrațiile de prolactină la pacienții în tratament cu sertindol rămân în limite normale, atât în studiile pe termen scurt cât și în tratamentul de lungă durată (un an). În utilizarea post marketing de sertindol au fost raportate cazuri de hiperprolactinemia și prolactină.

Sertindolul nu afectează receptorii muscarinici și histaminici H₁. Aceasta este confirmată de absența efectelor anticolinergice și sedative în relație cu acești receptori.

Mai multe informații din studii clinice

Studiul SCoP a fost un studiu multinațional condus ca un studiu simplu în condițiile utilizării normale sertindol comparativ risperidona cu toate cauzele de mortalitate, siguranța cardiacă și sinucidere.

Studiul a fost proiectat randomizat, parțial orb, cu două grupuri paralele: sertindol (n=4930) și risperidona (n=4928) cu o perioadă de tratament de 4 ani.

Toate cauzele mortalității au fost similare pentru atât pentru sertindol cât și pentru risperidonă.

Cauzele morților au fost diferite între cele două grupuri. Cauza principală a morții la pacienții tratați cu sertindol a fost cardiacă, cu un grad ridicat de mortalitate cardiacă mai mare decât grupul cu risperidonă. Un

risc mai mic de încercări de suicid au fost văzute la pacienții tratați cu sertindol, deși riscul a fost sinucideri nu a fost semnificativ între cele două grupuri.

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Sertindolul se elimină prin metabolizare hepatică, cu o medie a timpului de înjumătățire plasmatică prin eliminare de aprox 3 zile. Clearance-ul sertindolului descrește în cazul dozelor multiple la o medie de aprox 14 l/h (femeile au un clearance mai mic cu aproximativ 20% decât bărbații, deși clearance-ul corectat în funcție de greutate este comparabil). De aceea, în cazul dozelor multiple acumularea este mai mare decât cea predictibilă pentru o doză unică, prin creșterea biodisponibilității sistemice. Totuși, la starea de echilibru, clearance-ul este independent de doză și concentrația plasmatică este proporțională cu doza. Există o variabilitate moderată între subiecți în ceea ce privește farmacocinetica sertindolului, datorată polimorfismului la nivelul citocromului P450 2D6 (CYP2D6). Pacienții cu deficiență a acestei enzime hepatice au un clearance pentru sertindol de 1/2 până la 1/3 din cel al persoanelor care metabolizează intens la nivel CYP2D6. De aceea aceste persoane care metabolizează puțin (până la 10% din populație) vor avea concentrația plasmatică de 2-3 ori mai mare decât cele normale. Concentrația de sertindol nu este predictivă pentru efectul terapeutic la un pacient anume; în consecință, individualizarea dozelor este cel mai bine realizată pe baza evaluării clinice a efectului terapeutic și a toleranței la medicament.

Absorbție

Sertindol este bine absorbit cu un t_{max} de aproximativ 10 ore după administrare pe cale orală. Diferențele mărimi ale dozelor sunt bioechivalente. Alimentele și antiacidele care conțin aluminiu-magneziu nu au efect semnificativ asupra vitezei și gradului de absorbție al sertindolului.

Distribuție

Volumul aparent de distribuție (V_{β}/F) al sertindolului după administrarea de doze multiple este de aproximativ 20 l/kg. Sertindol se leagă de proteinele plasmatică în proporție de 99,5%, în special de albumină și de α_1 -glicoproteina acidă. La pacienții tratați cu dozele recomandate, 90% din concentrația măsurată este sub 140 ng/ml (~ 320 nmol/l). Sertindol penetrează în hematii cu o rată de 1,0 sânge/plasmă. Sertindol traversează rapid bariera hematoencefalică și pe cea placentară.

Metabolizare

Au fost identificați în plasma umană doi metaboliți: dehidrosertindol (prin oxidarea inelului imidazolidinonic) și norsertindol (prin N-dealchilare). La starea de echilibru concentrația de dehidrosertindol și norsertindol este de 80% și respectiv 40% din cea a sertindol nemodificat. Activitatea sertindol este în principal datorată medicamentului nemodificat și se pare că metaboliții nu ar avea efecte farmacologice semnificative la om.

Excreție

Sertindol și metaboliții acestuia sunt eliminați foarte lent, cu o recuperare totală a 50-60% din dozele radiomarcate la 14 zile după administrarea pe cale orală. Aproximativ 4% din doză se excretă prin urină sub formă nemodificată plus metaboliți, iar din cantitatea excretată prin urină mai puțin de 1% reprezintă formă nemodificată. Excreția prin materiile fecale este calea principală de excreție și însumează restul de medicament nemodificat și metaboliți.

5.3 Date preclinice de siguranță

În studiile la animale s-a observat prelungirea intervalului QT pe ECG, posibil prin inhibarea curentului repolarizant de la nivelul canalelor de potasiu (I_{Kr} , HERG). Totuși, s-a evidențiat pentru sertindol absența fenomenului de postdepolarizare precoce la nivelul fibrelor Purkinje din cordul de iepure și de câine. Postdepolarizarea precoce este considerată factorul esențial în declanșarea torsadei vârfurilor. Sertindol nu induce aritmii ventriculare tip torsada vârfurilor în model experimental pe cord de iepure cu ablația nodului atrio-ventricular, chiar în cazul inducerii unei hipokaliemii (1,5 mmol) și bradicardii severe. Totuși, extrapolarea constatărilor de la animale la om

În ceea ce privește prelungirea intervalului QT și a aritmiei trebuie realizată cu precauție având în vedere că pot exista diferențe semnificative între specii.

Toxicitatea acută a sertindolului este redusă. În studiile de toxicitate cronică după administrare de doze repetate efectuate la șobolan și câine (expunere de 3-5 ori mai mare decât cea clinică), au fost observate câteva efecte. Aceste efecte sunt concordante cu proprietățile farmacologice ale medicamentului.

Studiile privind toxicitatea asupra funcției de reproducere la animale nu au evidențiat efecte teratogene. Într-un studiu peri/post-natal creșterea mortalității puilor, reducerea creșterii ponderale și întârzierea dezvoltării puilor a fost observată la doze care erau asociate cu efecte maternale și similare sau mai mici decât doza maximă recomandată clinic de 0,2 mg/kg/zi. Împerecherea și fertilitatea puilor proveniți de la mame tratate cu sertindol era redusă.

Împerecherea și fertilitatea au fost afectate la masculii adulți de șobolan la doze de 0,14 mg/kg și zi și peste. Afectarea fertilității adulților, care a fost reversibilă a fost descrisă la profilul farmacologic al sertindolului.

Sertindol nu a fost toxic în cadrul unor baterii de teste *in vivo* și *in vitro* în cursul studiilor de genotoxicitate. Studiile privind carcinogenitatea efectuate la șobolan și șoarece nu au indicat dezvoltarea unor tumori relevante pentru utilizarea clinică a sertindolului.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Nucleu

Amidon de porumb

Lactoză monohidrat

Hidroxipropilceluloză 200-600 mPa.s

Celuloză microcristalină

Croscarmeloză sodică

Stearat de magneziu

Film

Hipromeloză 6 mPa.s

Dioxid de titan (E 171)

Macrogol 400 și:

4 mg: oxid galben de fer (E 172)

16 mg: oxid roșu de fer (E 172)

6.2 Incompatibilități

Nu este cazul.

6.3 Perioada de valabilitate

5 ani

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

A se păstra în ambalajul original, pentru a fi protejat de lumină.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Serdolect 4 mg

Cutie cu 3 blistere din PVC-PVDC/ Al a câte 10 comprimate filmate
Cutie cu un flacon de polietilenă de înaltă densitate de culoare albă, cu capacitatea de 60 ml, 100ml, sau 180ml, închis cu capac cu filet din polipropilenă de culoare albă, prevăzut cu sistem de închidere securizat pentru copii și sigiliu; flaconul conține 100 comprimate filmate

Serdolect 16 mg,

Cutie cu 2 blistere din PVC-PVDC/ Al a câte 14 comprimate filmate

Cutie cu un flacon de polietilenă de înaltă densitate de culoare albă, cu capacitatea de 60 ml, 100ml, sau 180ml, închis cu capac cu filet din polipropilenă de culoare albă, prevăzut cu sistem de închidere securizat pentru copii și sigiliu; flaconul conține 100 comprimate filmate

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor și alte instrucțiuni de manipulare

Fără cerințe speciale la eliminare.

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

H. Lundbeck A/S
Ottiliavej 9, 2500 Valby, Copenhaga,
Danemarca

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

7720/2015/01-02

7721/2015/01-02

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: Decembrie 2006

Reînnoire autorizație – Mai 2015

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Decembrie 2021

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe website-ul Agenției Naționale a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România <http://www.anm.ro>.