

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

Serdolect 4 mg
Serdolect 12 mg
Serdolect 16 mg
Serdolect 20 mg
filmom obalené tablety

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Každá 4 mg filmom obalená tableta obsahuje: sertindol 4 mg
Každá 12 mg filmom obalená tableta obsahuje: sertindol 12 mg
Každá 16 mg filmom obalená tableta obsahuje: sertindol 16 mg
Každá 20 mg filmom obalená tableta obsahuje: sertindol 20 mg

Pomocné látky:

Každá 4 mg filmom obalená tableta obsahuje 57,74 mg laktózy.
Každá 12 mg filmom obalená tableta obsahuje 80,29 mg laktózy.
Každá 16 mg filmom obalená tableta obsahuje 90,32 mg laktózy.
Každá 20 mg filmom obalená tableta obsahuje 112,90 mg laktózy.
Pozri časť 4.4.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Filmom obalená tableta

Popis tabliet:

4 mg: Oválne, žlté, bikonvexné, filmom obalené tablety (tbl flm) označené „S4“ na jednej strane
12 mg: Oválne, béžové, bikonvexné, filmom obalené tablety (tbl flm) označené „S12“ na jednej strane
16 mg: Oválne, tmavoružové, bikonvexné, filmom obalené tablety (tbl flm) označené „S16“ na jednej strane
20 mg: Oválne, ružové, bikonvexné, filmom obalené tablety (tbl flm) označené „S20“ na jednej strane

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Sertindol je indikovaný na liečbu schizofrénie.

Z dôvodu kardiovaskulárnej bezpečnosti má byť sertindol použitý len u pacientov, ktorí sú intolerantní najmenej na jeden iný antipsychotický liek.

Sertindol nie je vhodný na rýchle zvládnutie symptómov u akútne zmätených pacientov.

4.2 Dávkovanie a spôsob podania

Sertindol sa podáva perorálne jedenkrát denne s jedlom alebo bez jedla. Pacientom, u ktorých je nutná sedácia, môžu byť súčasne podávané benzodiazepíny.

Poznámka: EKG monitorovanie je nutné pred liečbou a v priebehu liečby sertindolom (pozri časť 4.4). Klinické štúdie ukázali, že sertindol predlžuje QT interval viac ako niektoré iné antipsychotiká. Sertindol má byť preto použitý len u pacientov, ktorí sú intolerantní najmenej na jeden iný antipsychotický liek. Predpisujúci lekár má konať úplne v zhode s požadovanými bezpečnostnými opatreniami (pozri časť 4.3 a 4.4).

Titrácia

Úvodná dávka sertindolu má byť u všetkých pacientov 4 mg sertindolu denne. Dávka sa má zvyšovať po 4 mg každých 4-5 dní až po dosiahnutie optimálnej dennej udržiavacej dávky v rozmedzí 12-20 mg. Vzhľadom na to, že sertindol blokuje α_1 receptory, v priebehu úvodnej titračnej periódy sa môžu objaviť príznaky ortostatickej hypotenzie. Úvodná dávka 8 mg alebo rýchle zvyšovanie dávky zvyšuje riziko výskytu ortostatickej hypotenzie.

Udržiavacia liečba

S prihliadnutím na individuálnu odpoveď pacienta môže byť dávka zvýšená na 20 mg/deň. Maximálna dávka 24 mg/deň má byť zvažovaná iba vo výnimočných prípadoch, pretože klinické štúdie nepotvrdili jednoznačne zvýšenú účinnosť nad 20 mg a v hornej časti rozsahu dávkovania sa môže zvýšiť výskyt predĺženia QT intervalu.

Počas titračnej fázy a pri dosiahnutí udržiavacej dávky je potrebné monitorovať krvný tlak pacienta.

Starší pacienti

Vo farmakokinetických štúdiách sa nezistili žiadne rozdiely medzi mladými a staršími pacientmi. Množstvo údajov z klinických štúdií o pacientoch nad 65 rokov je však limitované. Liečbu je možné začať až po dôkladnom kardiovaskulárnom vyšetrení. U starších pacientov je vhodná pomalšia titrácia a nižšie udržiavacie dávky (pozri časť 4.4).

Pediatrická populácia

Serdolect sa neodporúča používať u detí a dospelých do 18 rokov kvôli chýbajúcim údajom o bezpečnosti a účinnosti.

Pacienti so zníženou funkciou obličiek

Sertindol môže byť podávaný v bežných dávkach pacientom s poruchami funkcie obličiek (pozri časť 4.3). Farmakokinetika sertindolu nie je ovplyvnená hemodialýzou.

Pacienti so zníženou funkciou pečene

Pacienti s ľahkým/stredne ťažkým poškodením pečene vyžadujú pomalšiu titráciu a nižšie udržiavacie dávky.

Opakovaná titrácia sertindolu u pacientov, u ktorých bola prerušená liečba

Ak vynechanie lieku bolo kratšie ako jeden týždeň, pri opakovanom nasadení sertindolu nie je nutná ďalšia titrácia a udržiavacia dávka môže byť nasadená v rovnakej výške, aká bola pri vysadení. V ostatných prípadoch má byť dodržaná schéma na titráciu dávky lieku. Pred opakovanou titráciou má byť urobené EKG.

Prechod z liečby inými antipsychotikami

Liečba sertindolom môže začať dávkami podľa odporúčanej titračnej schémy súčasne s vynechávaním iných orálnych antipsychotík. Pre pacientov liečených depotnými antipsychotikami platí, že sertindol sa môže začať podávať odo dňa, kedy mala byť podaná nasledujúca injekcia depotného antipsychotika.

4.3 Kontraindikácie

Precitlivenosť na sertindol alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.. Sertindol je kontraindikovaný u pacientov s neupravenou hypokaliémiou alebo hypomagneziémiou.

Sertindol je kontraindikovaný u pacientov s klinicky významným kardiovaskulárnym ochorením v anamnéze, kongestívnym srdcovým zlyhaním, hypertrofiou srdca, arytmiou alebo bradykardiou (< 50 úderov za minútu).

Okrem toho sertindol nemá byť podávaný pacientom s vrodeným syndrómom predĺženého QT intervalu alebo s týmto ochorením v anamnéze, alebo u pacientov so známym získaným predĺžením QT intervalu (QT_c nad 450 msek u mužov a nad 470 msek u žien).

Sertindol je kontraindikovaný u pacientov, ktorí sú liečení liekmi, o ktorých je známe, že významne predlžujú QT interval.

Skupiny týchto liekov zahŕňajú:

- antiarytmiká skupín Ia a III (napríklad chinidín, amiodarón, sotalol, dofetilid)
- niektoré antipsychotiká (napr. tioridazín)
- niektoré makrolidy (napr. erytromycín)
- niektoré antihistaminiká (napr. terfenadín, astemizol)
- niektoré chinolónové antibiotiká (napr. gatifloxacín, moxifloxacín)

Vyššie uvedený zoznam nie je kompletný. Kontraindikované sú aj ostatné lieky, o ktorých je známe, že významne predlžujú QT interval (napr. cisaprid, lítium).

Podávanie sertindolu je kontraindikované pri súčasnej liečbe liekmi, o ktorých je známe, že výrazne inhibujú pečeňové enzýmy cytochrómu P450 3A (pozri časť 4.5). Medzi takéto lieky patria:

- tzv. „azolové“ antimykotiká (napr. ketokonazol, itrakonazol) pri systémovej liečbe
- makrolidové antibiotiká (napr. erytromycín, klaritromycín)
- inhibítory HIV proteázy (napr. indinavir)
- niektoré kalciové blokátory (napr. diltiazem, verapamil)

Vyššie uvedený zoznam nie je kompletný. Kontraindikované sú aj ďalšie lieky, ktoré výrazne inhibujú CYP3A enzýmy (napr. cimetidín).

Sertindol je kontraindikovaný u pacientov s ťažkým poškodením pečene.

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Kardiovaskulárne upozornenie

Klinické štúdie ukázali, že sertindol predlžuje QT interval viac ako niektoré iné antipsychotiká. Priemerné predĺženie QT intervalu je väčšie na hornej hranici odporúčaného dávkovania (20 a 24 mg). Predĺženie QT intervalu je u niektorých liekov spojené s možnosťou vyvolania arytmie typu *Torsade de Pointes* (potenciálne fatálna ventrikulárna tachykardia) a náhlej smrti. Na základe klinických a neklinických údajov sa však nedá potvrdiť, či je sertindol viac arytmogénny ako iné antipsychotiká. Sertindol preto má byť použitý len u pacientov, ktorí netolerovali minimálne jedno iné antipsychotikum.

Predpisujúci lekár má konať úplne v zhode s požadovanými bezpečnostnými opatreniami

EKG monitoring:

- monitorovanie EKG je povinné pred liečbou a v priebehu liečby sertindolom,
- sertindol je kontraindikovaný, ak je na začiatku liečby QT_c interval dlhší ako 450 msek u mužov alebo 470 msek u žien,
- vyšetrenie EKG musí byť vykonané na začiatku liečby, pri dosiahnutí ustáleného stavu približne po 3 týždňoch alebo vtedy, keď sa dosiahne denná dávka 16 mg a zopakované po 3 mesiacoch liečby,
- počas udržiavacej liečby sa vyšetrenie EKG vyžaduje každé 3 mesiace,
- počas udržiavacej liečby sa má vyšetrenie EKG vykonať pred a po každom zvýšení dávkovania,
- EKG vyšetrenie sa odporúča po pridaní alebo zvýšení dávky súbežne podávaného lieku, ktorý môže zvyšovať koncentráciu sertindolu (pozri časť 4.5),
- ak sa počas liečby sertindolom zistí hodnota QT_c intervalu väčšia ako 500 msek, liečba

- sertindolom sa musí ukončiť,
- u pacientov so symptómami, ktoré môžu indikovať prítomnosť arytmií, ako sú palpitácie, kŕče alebo synkopy, má predpisujúci lekár ihneď zabezpečiť vyšetrenie pacienta, vrátane EKG,
 - EKG je vhodné monitorovať ráno a na výpočet QT_c sa odporúča vzorec podľa Bazetta alebo Fridericia.

Riziko predĺženia QT je zvýšené u pacientov, ktorí sú súčasne so sertindolom liečení aj liekmi, ktoré predlžujú QT_c interval alebo liekmi, ktoré inhibujú metabolizmus sertindolu (pozri časť 4.3).

U pacientov s rizikom výraznej elektrolytovej nerovnováhy sa majú pred začiatkom liečby sertindolom zistiť sérové hladiny draslíka a horčíka. Znížené hladiny draslíka a horčíka musia byť pred začiatkom liečby sertindolom korigované. Zisťovanie hladiny sérového draslíka a horčíka sa odporúča u pacientov, ktorí vracajú, majú hnačku, sú liečení diuretikami znižujúcimi hladinu draslíka alebo majú iné elektrolytové poruchy.

V priebehu úvodnej titrácie dávky sertindolom sa môžu vyskytnúť symptómy ortostatickej hypotenzie vzhľadom na vlastnosť sertindolu blokovať α_1 receptory.

Antipsychotiká môžu inhibovať efekt dopamínových agonistov. U pacientov s Parkinsonovou chorobou sa musí sertindol používať s opatnosťou.

Niektoré lieky zo skupiny SSRI, ako napríklad fluoxetín a paroxetín (silné CYP2D6 inhibítory), môžu zvyšovať plazmatické koncentrácie sertindolu dva až trikrát. Sertindol, súčasne s týmito liekmi, má byť preto užívaný s mimoriadnou opatnosťou a len vtedy, ak možný prínos tejto kombinácie preváži nad rizikom pre pacienta. Pri tejto kombinácii môže byť potrebné znížiť udržiavaciu dávku sertindolu a dodržiavať dôsledné monitorovanie EKG pred nasadením a po akejkolvek zmene dávkovania týchto liekov (pozri časť 4.5).

U pacientov s pomalým metabolizmom izoenzýmu CYP2D6 má sertindol byť podávaný s opatnosťou (pozri časť 4.5).

Vo veľmi zriedkavých prípadoch bola počas liečby sertindolom hlásená hyperglykémia alebo zhoršenie už existujúceho diabetu. Odporúča sa primerané klinické monitorovanie pacientov s diabetom a pacientov s rizikovými faktormi pre rozvoj diabetu.

Zvýšená mortalita u starších pacientov s demenciou

Výsledky dvoch veľkých výskumných štúdií ukázali, že starší pacienti s demenciou, ktorí sú liečení antipsychotikami majú mierne zvýšené riziko úmrtia v porovnaní s tými, ktorí antipsychotiká neužívajú. V súčasnosti nie sú dostupné dostatočné údaje na spoľahlivý odhad veľkosti rizika a príčina zvýšeného rizika nie je známa.

Sertindol nie je vhodný na liečbu porúch správania súvisiacich s demenciou.

Riziko cerebrovaskulárnych nežiaducich účinkov

Pri liečbe niektorými atypickými antipsychotikami v populácii pacientov s demenciou bolo v randomizovaných placebom kontrolovaných klinických štúdiách pozorované približne trojnásobne vyššie riziko cerebrovaskulárnych nežiaducich účinkov. Mechanizmus vzniku tohto zvýšeného rizika nie je známy. Zvýšené riziko sa nedá vylúčiť ani u ostatných antipsychotík alebo v iných populáciách pacientov. Sertindol sa má používať s opatnosťou u pacientov s rizikovými faktormi pre mozgovú príhodu.

Pre zvýšené riziko výskytu vážnejších kardiovaskulárnych ochorení vo vyššom veku sa sertindol musí u pacientov vo veku nad 65 rokov používať opatrne. Liečbu je možné začať až po dôkladnom kardiovaskulárnom vyšetrení.

Žilová trombembólia

Boli hlásené prípady žilovej trombembólie pri užívaní antipsychotík. Pretože pacienti liečení antipsychotikami často získajú rizikové faktory pre žilovú trombembóliu, všetky možné rizikové

faktory pre žilovú trombembóliu majú byť určené pred a počas liečby sertindolom a majú sa vykonať preventívne opatrenia.

Znížená funkcia pečene

Pacienti s ľahkou alebo stredne ťažkou pečeňovou dysfunkciou musia byť pozorne sledovaní. Odporúčaná je pomalšia titrácia a nižšie udržiavacie dávky.

Tardívna dyskinéza

Predpokladá sa, že tardívna dyskinéza je spôsobená hypersenzitivitou dopamínových receptorov v bazálnych gangliách následkom dlhotrvajúcej blokády receptorov antipsychotikami. V klinických štúdiách sa v priebehu liečby sertindolom zaznamenal nízky výskyt extrapyramídových symptómov, ktorý bol na úrovni placebo. Napriek tomu je dlhodobá liečba antipsychotikami (najmä vo vysokých dávkach) spojená s rizikom výskytu tardívnej dyskinézy. Ak sa objavia príznaky tardívnej dyskinézy, má sa zvážiť zníženie dávky, prípadne ukončenie liečby.

Krče

U pacientov s kŕčmi v anamnéze je potrebná opatrnosť pri podávaní sertindolu.

Neuroleptický malígny syndróm

Potencionálne fatálne končiaci komplex príznakov pod názvom „neuroleptický malígny syndróm“ sa dáva do súvislosti s podávaním antipsychotík. Zvládnutie tohto syndrómu zahŕňa okamžité vysadenie antipsychotík.

Ukončenie liečby

Akútne symptómy z náhleho ukončenia liečby vrátane nevoľnosti, vracania, zvýšeného potenia a nespavosti boli popísané po náhlom ukončení liečby antipsychotikami. Môže dôjsť k rekurencii psychotických symptómov a bol hlásený aj výskyt porúch spojených s mimovoľnými pohybmi ako sú akatízie, dystónie a dyskinézy. Odporúča sa preto postupné ukončenie liečby.

Pomocné látky

Tablety obsahujú monohydrát laktózy. Pacienti so zriedkavými dedičnými problémami galaktózovej intolerancie, celkovým deficitom laktázy alebo glukózo-galaktózovou malabsorpciou nesmú užívať tento liek.

4.5 Liekové a iné interakcie

Predĺženie QT intervalu liečbou sertindolom môže byť zhoršené súčasným podávaním iných liekov, o ktorých je známe, že signifikantne predlžujú QT interval. Súčasné podávanie takýchto liekov je preto kontraindikované (pozri časť 4.3). Takáto interakcia môže nastať napr. medzi chinidínom a sertindolom. Okrem vplyvu na predĺženie QT intervalu (pozri časť 4.3), izoenzým CYP2D6 je výrazne inhibovaný chinidínom.

Sertindol je prevažne metabolizovaný prostredníctvom izoenzýmov CYP2D6 a CYP3A cytochrómového systému P450. CYP2D6 je polymorfický v populácii a obidva izoenzýmy môžu byť inhibované množstvom psychotropných a aj iných látok (pozri časť 4.4).

CYP2D6

U pacientov, ktorí súčasne užívajú fluoxetín alebo paroxetín (silné inhibítory CYP2D6) sa plazmatická koncentrácia sertindolu zvyšuje dva až trikrát, a preto sa má sertindol užívať súčasne s týmito liekmi alebo inými inhibítormi CYP2D6 s mimoriadnou opatrnosťou. Môže byť potrebné znížiť udržiavaciu dávku sertindolu a dodržiavať dôsledné monitorovanie EKG pred nasadením a po akejkoľvek zmene dávkovania týchto liekov (pozri časť 4.4).

CYP3A

Menšie zvýšenie plazmatických koncentrácií sertindolu (do 25 %) sa zistilo u makrolidových antibiotík (napr. erytromycín, inhibítory CYP3A) a kalciových blokátorov (diltiazem, verapamil). Ale u jedincov so slabým metabolizmom izoenzýmu CYP2D6 môžu byť dôsledky väčšie, nakoľko dôjde k

ovplyvneniu eliminácie sertindolu prostredníctvom CYP2D6 a CYP3A. Keďže nie je možné bežne identifikovať pacientov so slabým metabolizmom izoenzýmu CYP2D6, súčasné podávanie inhibítorov CYP3A a sertindolu je kontraindikované, nakoľko môže viesť k významnému zvýšeniu hladín sertindolu (pozri časť 4.3).

Induktory izoenzýmov CYP môžu významne urýchliť metabolizáciu sertindolu. Predovšetkým rifampicín, karbamazepín, fenytoín a fenobarbital môžu znížiť plazmatickú koncentráciu sertindolu dva až trikrát. Znížený antipsychotický účinok u pacientov liečených týmito liekmi alebo inými látkami, ktoré indukujú CYP izoenzýmy, môže mať za následok nutnosť úpravy dávky sertindolu na hornú hranicu dávkovania.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Plodnosť

Ukázalo sa, že perorálne podávanie sertindolu poškodilo plodnosť u samcov myší a potkanov pri systémovej expozícii podobnej alebo menšej ako tá, ktorá sa očakáva u ľudí pri maximálnej odporúčanej klinickej dávke. Porucha plodnosti dospelých samcov, ktorá bola reverzibilná, bola pravdepodobne dôsledkom antagonizmu $\alpha 1$ -adrenoceptorov. U potomstva potkaních samíc, ktoré dostávali sertindol sa taktiež preukázalo zníženie párenia a plodnosti (pozri časť 5.3).

U ľudí boli hlásené nežiaduce účinky ako hyperprolaktinémia, galaktorea, erektilná dysfunkcia, porucha ejakulácie a zlyhanie ejakulácie. Tieto účinky môžu mať negatívny vplyv na sexuálnu funkciu a plodnosť u žien aj mužov.

Ak sa objaví klinicky závažná hyperprolaktinémia, galaktorea, alebo sexuálne dysfunkcie, má sa zvážiť zníženie dávky (ak je to možné) alebo ukončenie liečby.

Po ukončení liečby tieto účinky odznejú.

Gravidita

Bezpečnosť použitia sertindolu v gravidite nebola stanovená.

Sertindol nebol teratogénny v reprodukčných štúdiách na zvieratách. Perinatálne a postnatálne štúdie u potkanov ukázali zníženú plodnosť potomstva pri podávaní dávok v terapeutickom rozmedzí pre klinickú prax (pozri časť 5.3).

Sertindol nemá byť užívaný v priebehu gravidity.

Novorodenci, vystavení pôsobeniu antipsychotík (vrátane Serdolectu) počas tretieho trimestra gravidity matky, sú vystavení riziku nežiaducich účinkov vrátane extrapyramídálnych príznakov a/alebo syndrómu z vysadenia, ktoré môžu byť premenlivé čo sa týka závažnosti a dĺžky trvania po pôrode. Boli hlásené prípady agitovanosti, hypertónie, hypotónie, trasu, ospalosti, dýchacích ťažkostí alebo porúch kŕmenia. V dôsledku toho majú byť novorodenci starostlivo sledovaní.

Laktácia

Štúdie u dojčiacich matiek neboli vykonané, ale predpokladá sa, že sertindol je vylučovaný do materského mlieka.

Ak je liečba sertindolom nutná, je potrebné odporúčať ukončenie dojčenia.

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Sertindol nemá sedatívny účinok, ale napriek tomu je vhodné odporučiť pacientom, aby neriadili vozidlo ani neobsluhovali stroje do tej doby, než sa zistí ich individuálna citlivosť na liek.

4.8 Nežiaduce účinky

Vedľajšie účinky

Nežiaduce účinky, spojené s užívaním sertindolu, ktoré sa v klinických štúdiách objavili vo viac ako 1 % prípadov a ktorých výskyt je významnejší ako pri užívaní placebo sú (zoradené podľa klesajúceho výskytu): rinitída/opuch nosovej sliznice, abnormálna ejakulácia (znížený objem ejakulátu), závraty, suchosť v ústach, ortostatická hypotenzia, prírastok telesnej hmotnosti, periférny edém, dyspnoe, parestézie a predĺženie QT intervalu (pozri časť 4.4).

Extrapyramídové symptómy (EPS)

Výskyt extrapyramídových nežiaducich účinkov u pacientov užívajúcich sertindol zodpovedal ich výskytu u pacientov užívajúcich placebo. V placebom kontrolovaných klinických štúdiách bolo percento pacientov liečených sertindolom a vyžadujúcich liečbu extrapyramídových príznakov rovnaké ako percento pacientov užívajúcich placebo a vyžadujúcich liečbu týchto príznakov.

Niektoré nežiaduce účinky lieku sa objavia na začiatku liečby a vymiznú v priebehu ďalšej liečby, napríklad ortostatická hypotenzia.

Ďalej uvedené nežiaduce účinky sú rozdelené podľa orgánových systémov a frekvencie výskytu:

Veľmi časté ($\geq 1/10$)

Časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$)

Menej časté ($\geq 1/1000$ až $< 1/100$)

Zriedkavé ($\geq 1/10\ 000$ až $< 1/1000$)

Veľmi zriedkavé ($< 1/10\ 000$)

Neznáme (z dostupných údajov)

Trieda orgánových systémov	Frekvencia	Nežiaduce účinky
Poruchy endokrinného systému	Menej časté	Hyperprolaktinémia
Poruchy metabolizmu a výživy	Časté	Prírastok telesnej hmotnosti
	Menej časté	Hyperglykémia
Poruchy nervového systému	Časté	Závraty, parestézie
	Menej časté	Synkopa, kŕče, pohybové ochorenia (najčastejšie tardívna dyskinéza, pozri časť 4.4)
	Veľmi zriedkavé	V súvislosti so sertindolom boli hlásené prípady neuroleptického malígneho syndrómu (NMS) (pozri časť 4.4).
Poruchy srdca a srdcovej činnosti	Časté	Periférny edém, predĺženie QT intervalu (pozri časť 4.4)
	Menej časté	<i>Torsade de Pointes</i> (pozri časť 4.4)
Poruchy ciev	Časté	Ortostatická hypotenzia (pozri časť 4.4)
	Neznáme	Boli hlásené prípady žilovej trombembólie, vrátane prípadov pľúcnej embólie a prípadov hlbokkej žilovej trombózy hlásených v súvislosti s antipsychotikami.
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína	Veľmi časté	Rinitída/opuch nosovej sliznice
	Časté	Dyspnoe
Poruchy gastrointestinálneho traktu	Časté	Sucho v ústach
Stavy v gravidite, v šiestonedelí a perinatálnom období	Neznáme	Novorodenecký syndróm z vysadenia (pozri časť 4.6)
Poruchy reprodukčného systému a prsníkov	Veľmi časté	Zlyhanie ejakulácie
	Časté	Porucha ejakulácie, erektilná dysfunkcia
	Menej časté	Galaktorea
Laboratórne a funkčné vyšetrenia	Časté	Moč pozitívny na červené krvinky, moč pozitívny na biele krvinky

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie prostredníctvom národného systému hlásenia uvedeného v Prílohe V.

4.9 Predávkovanie

Skúsenosti s predávkovaním sertindolom sú obmedzené. Vyskytli sa aj fatálne prípady. Na druhej strane však aj pacienti, ktorí užili dávku okolo 840 mg, sa zotavili bez následkov. Hlásené príznaky a symptómy predávkovania boli somnolencia, nezrozumiteľná reč, tachykardia, hypotenzia a prechodné predĺženie QT_c intervalu. Boli pozorované aj prípady arytmie typu *Torsade de Pointes*, často v kombinácii s inými liekmi, o ktorých je známe, že indukujú TdP.

Liečba

V prípade akútneho predávkovania je nutné zabezpečiť priechodnosť dýchacích ciest a dostatočný prívod kyslíka.

Je potrebné ihneď začať stále monitorovanie EKG a životných funkcií. Ak je predĺžený QT_c interval, odporúča sa stále monitorovanie až do normalizácie QT_c intervalu. Je potrebné brať do úvahy biologický polčas sertindolu, ktorý je dva až štyri dni.

Treba zabezpečiť prístup do žily a zvážiť podávanie aktívneho uhlia s laxatívami. Je potrebné brať do úvahy možnosť, že pacient užil viacero liekov.

Neexistuje žiadne špecifické antidotum sertindolu. Sertindol sa nedá dialyzovať. Preto pri predávkovaní je nutná primeraná podporná liečba. Hypotenziu a kolaps krvného obehu je potrebné zabezpečiť vhodnými opatreniami, ako je podávanie roztokov intravenózne. Ak sa na zlepšenie obehových funkcií podávajú sympatomimetiká, je potrebná opatrnosť pri adrenalíne a dopamíne, pretože β-stimulácia v kombinácii s α₁-antagonizmom spôsobeným sertindolom môže zhoršiť hypotenziu.

Pri nasadení farmakologickej antiarytmickej liečby je potrebné vziať do úvahy, že niektoré látky, ako je napríklad chinidín, disopyramid a prokaínamid môžu potencovať predĺženie QT intervalu, ktorý mohol byť spôsobený sertindolom.

V prípadoch výskytu závažných extrapyramídových symptómov je potrebné nasadiť anticholinergiká. Pacient musí byť pod lekársym dohľadom až do ústupu príznakov.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Psycholeptiká, deriváty indolu
ATC-kód: N05AE03

Predpokladá sa, že neurofarmakologický profil sertindolu, ako antipsychotického lieku, je odvodený z jeho selektívneho inhibičného efektu na mezolimbické dopaminergné neuróny a súčasne z vyváženého inhibičného účinku na centrálné dopamínové D₂, serotonínové 5HT₂ a α₁-adrenergné receptory.

Vo farmakologických štúdiách na zvieratách sertindol spontánne inhiboval aktívne dopamínové neuróny v prednej tegmentálnej časti mezolimbického systému s viac ako 100 násobne vyššou selektivitou v porovnaní s inhibíciou dopamínových neurónov v substantia nigra pars compacta. Inhibícia aktivity v

substantia nigra pars compacta je spájaná so vznikom extrapyramídového syndrómu pri liečbe antipsychotikami.

O antipsychotikách je známe, že zvyšujú hladiny sérového prolaktínu cestou blokády dopamínu. Pacienti, ktorí užívali sertindol, mali počas krátkodobej aj dlhodobej (jeden rok) liečby normálne hodnoty prolaktínu.

Pri postmarketingovom používaní sertindolu však boli príležitostne hlásené hyperprolaktinémia a prolaktínové nežiaduce účinky.

Sertindol neovplyvňuje muskarínové a histamínové H1 receptory. Potvrďuje to neprítomnosť anticholinergných a sedatívnych účinkov, ktoré vznikajú v dôsledku pôsobenia na tieto receptory.

Ďalšie informácie o klinických štúdiách:

Štúdia „Sertindole Cohort Prospective Study (SCoP)“ bola vykonávaná v mnohých krajinách ako jednoduchá štúdia s bežnými podmienkami pre užívanie, porovnávajúca (všetky príčiny mortality)/celkovú mortalitu, kardiálnu bezpečnosť a samovraždy (u sertindolu oproti risperidónu) medzi sertindolom a risperidónom. Štúdia bola navrhnutá ako prospektívna, randomizovaná, čiastočne zaslepená štúdia s dvoma paralelnými skupinami pacientov, liečených sertindolom (n=4930) alebo risperidónom (n=4928) s dĺžkou liečby do 4 rokov.

Celková mortalita (hlavný cieľ hodnotenia) bola podobná pre obidve skupiny. Príčiny smrti boli rozdielne u oboch liečených skupín. Hlavná príčina smrti u pacientov liečených sertindolom bola srdcovej povahy, so signifikantne vyšším rizikom mortality ako v risperidónovej skupine. Znížené riziko samovrážd bolo pozorované u pacientov liečených sertindolom, i keď riziko ukončených samovrážd nebolo jednoznačne rozdielne u oboch skupín.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Sertindol sa metabolizuje v pečeni s priemerným polčasom eliminácie tri dni. Klírens sertindolu sa znižuje po opakovanom podávaní na priemernú hodnotu okolo 14 l/hod (ženy majú priemerne o 20 % nižší klírens ako muži, aj keď hodnoty klírnsu prepočítané na telesnú hmotnosť bez tuku sú porovnateľné). Preto po opakovaných dávkach dochádza k vyššej akumulácii ako by sa predpokladalo na základe jednej dávky a to vzhľadom na zvýšenie systémovej biologickej dostupnosti. Po dosiahnutí rovnovážneho stavu je klírens nezávislý od dávky a plazmatické koncentrácie sú úmerné k dávke. Vo farmakokinetike sertindolu existuje mierna interindividuálna variabilita, ktorá je spôsobená polymorfizmom v cytochróme P450 2D6 (CYP2D6). Pacienti, ktorí majú deficit tohto pečeneového enzýmu, majú polovičné až tretinové hodnoty klírnsu sertindolu v porovnaní s extenzívnymi CYP2D6 metabolizérmi. Títo slabí metabolizéri (okolo 10 % populácie) budú preto mať plazmatické hladiny dva až trikrát vyššie. Koncentrácia sertindolu nepredikuje terapeutický efekt u jednotlivých pacientov a preto je najlepšie ustáliť individuálnu dávku u pacienta na základe terapeutického efektu a tolerability.

Absorpcia

Sertindol sa dobre absorbuje. Po perorálnom podaní dosahuje sertindol maximálne hladiny približne po 10 hodinách ($t_{max} = 10$ hodín). Látka je v jednotlivých silách lieku bioekvivalentná. Potrava a hlinito-horečnaté antacidá nemajú klinicky významný vplyv na stupeň a rozsah absorpcie sertindolu.

Distribúcia

Distribučný objem (V_{β}/F) sertindolu po opakovanej dávke je asi 20 l/kg. Sertindol sa v 99,5 % viaže na plazmatické proteíny, primárne na albumín a na kyslý α_1 -glykoproteín. U pacientov, ktorí boli liečení odporúčanými dávkami, sa 90 % nameraných koncentrácií pohybovalo pod 140 ng/ml (~320 nmol/l). Sertindol preniká do červených krviniek v pomere krv/plazma = 1,0. Sertindol prechádza hematoencefalickou a placentárnou bariérou.

Biotransformácia

V ľudskej plazme boli identifikované dva metabolity: dehydrosertindol (vzniká oxidáciou imidazolidínového kruhu) a norsertindol (vzniká N-dealkyláciou). Koncentrácie dehydrosertindolu a

norsertindolu sú priemerne 80 % a 40 % pôvodnej látky v rovnovážnom stave. Účinok sertindolu je spôsobený pôvodnou látkou a nepredpokladá sa, že by metabolity mali u ľudí signifikantný farmakologický efekt.

Eliminácia

Sertindol a jeho metabolity sa vylučujú veľmi pomaly, za 14 dní po per os podaní izotopom označenej dávky sa úplne vylúči 50-60 %. Priemerne 4 % dávky sú vylúčené močom ako pôvodná látka a jej metabolity. Pôvodnej látky je menej ako 1 % z celkovej podanej látky. Sertindol a jeho metabolity sa vylučujú predovšetkým stolicou.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

V štúdiách na zvieratách bolo na EKG pozorované predĺženie QT intervalu pravdepodobne spôsobené inhibíciou pomalých draslíkových kanálov (I_{Kr} , HERG). U sertindolu je absencia včasnej after-depolarizačnej fázy srdcových Purkyňových vlákien u králikov a psov. Včasné after-depolarizácie sa považujú za najdôležitejšie pri vzniku arytmií typu *Torsade de Pointes*. Sertindol neindukuje vznik komorových arytmií *Torsade de Pointes* v predsieňovo-komorovom uzle v králičom srdci, napriek experimentálne navodenej ťažkej hypokaliémii (1,5 mmol) a bradykardii. U ľudí je potrebné opatrne zohľadňovať výsledky z experimentov na zvieratách ohľadom predĺženia QT intervalu a arytmií vzhľadom na možné významné medzidruhové rozdiely.

Akútna toxicita sertindolu je nízka. V štúdiách chronickej toxicity (dávky tri až päťkrát vyššie ako klinické) boli u potkanov a psov pozorované niektoré účinky, ktoré vo všeobecnosti zodpovedali farmakologickým vlastnostiam liečiva.

Reprodukčné štúdie na zvieratách nepreukázali žiaden teratogénny efekt.

V peri/postnatálnej štúdiu u potkanov boli zaznamenané zvýšená úmrtnosť mláďat, obmedzený rast mláďat a spomalený vývoj mláďat pri dávkach, ktoré mali vplyv na matku a boli podobné alebo menšie ako maximálne odporúčané klinické dávky na základe mg/m². Párenie a plodnosť potomstva u potkaních samíc liečených sertindolom sa znížila.

Párenie a plodnosť boli ovplyvnené u dospelých potkanov-samcov v dávkach 0,14 mg/kg/deň a vyšších. Poruchy plodnosti dospelých zvierat boli reverzibilné a pripisujú sa farmakologickému profilu sertindolu.

Sertindol nebol toxický v in vitro a in vivo štúdiách genotoxicity. Štúdie karcinogenicity u myší a potkanov neukázali tvorbu tumorov, ktorá by bola významná pre klinické použitie sertindolu.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

Jadro tablety:

kukuričný škrob,
monohydrát laktózy,
hydroxypropylcelulóza,
mikrokryštalická celulóza,
sodná soľ kroskarmelózy,
stearát horečnatý.

Obal tablety:

makrogol 400,
hypromelóza,
oxid titaničitý E171 a
4 mg: žltý oxid železitý (E172)

12 mg: žltý oxid železitý (E172), červený oxid železitý (E172)

16 mg: červený oxid železitý (E172)

20 mg: žltý oxid železitý (E172), červený oxid železitý (E172), čierny oxid železitý (E172).

6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné.

6.3 Čas použiteľnosti

5 rokov

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Uchovávajúte v pôvodnom obale na ochranu pred svetlom.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

PVC/PVdC blister s hliníkovou fóliou, papierová škatuľka, písomná informácia pre používateľa.

Veľkosť balenia: 30 x 4 mg, 28 x 12 mg, 28 x 16 mg, 28 x 20 mg.

Veľko-kapacitný polyetylénový obal (HDPE) na 100 tabliet.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom

Žiadne zvláštne požiadavky.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

H. Lundbeck A/S

Ottiliavej 9

2500 Valby

Dánsko

Zastúpenie

Lundbeck Slovensko, s.r.o.

Tel: +421 2 53 41 42 18

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

Serdolect 4 mg: 68/0516/97-S

Serdolect 12 mg: 68/0176/21-S

Serdolect 16 mg: 68/0177/21-S

Serdolect 20 mg: 68/0178/21-S

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/ PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 06. novembra 1997

Dátum posledného predĺženia registrácie: 22. júna 2007

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

06/2021