

Sažetak opisa svojstava lijeka

1. NAZIV LIJEKA

Serdolect 4 mg filmom obložene tablete
Serdolect 12 mg filmom obložene tablete

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna tableta od 4 mg sadrži: 4 mg sertindola
Jedna tableta od 12 mg sadrži: 12 mg sertindola

Pomoćne tvari s poznatim učinkom
Jedna 4 mg filmom obložena tableta sadrži 57,74 mg laktoze.
Jedna 12 mg filmom obložena tableta sadrži 80,29 mg laktoze.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Filmom obložena tableta.

Serdolect 4 mg
Ovalne, žute, bikonveksne filmom obložene tablete, označene sa „S4” na jednoj strani. Dimenzije tablete su 5.5 x 8 mm.

Serdolect 12 mg
Ovalne, bež, bikonveksne filmom obložene tablete, označene sa „S12” na jednoj strani. Dimenzije tablete su 6.5 x 9.5 mm.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Sertindol je indiciran za liječenje shizofrenije.

Vezano uz njegovu kardiovaskularnu sigurnost, sertindol se smije primjenjivati samo kod bolesnika koji ne podnose barem jedan od ostalih antipsihotika.

Sertindol se ne smije davati u hitnim stanjima, za brzo uklanjanje simptoma kod bolesnika s akutnim pogoršanjem.

4.2 Doziranje i način primjene

Doziranje
Sertindol se primjenjuje kroz usta, jednom dnevno, neovisno o obroku.
Bolesnicima koji zahtijevaju sedaciju, može se istodobno davati benzodiazepin.

Upozorenje: Obavezno je praćenje EKG-a prije i tijekom liječenja sertindolom; vidjeti dio 4.4. Klinička ispitivanja su pokazala da sertindol produljuje QT interval u većoj mjeri u odnosu na neke druge antipsihotike. Stoga se sertindol smije upotrebljavati samo kod bolesnika koji ne podnose najmanje jedan od ostalih antipsihotika. Liječnici koji ga propisuju moraju se u potpunosti pridržavati propisanih mjera sigurnosti: vidjeti dijelove 4.3 i 4.4.

Titracija

Svi bolesnici trebaju započeti liječenje s dozom od 4 mg sertindola na dan. Ovu dozu je potom potrebno postupno povećati za po 4 mg svakih 4-5 dana dok se ne dosegne optimalna dnevna doza održavanja, koja se kreće unutar raspona od 12-20 mg. Zbog blokirajućeg djelovanja sertindola na $\alpha 1$ -receptore, tijekom inicijalnog perioda titracije doze može doći do pojave simptoma posturalne hipotenzije. Početna doza od 8 mg ili brzo povećanje doze povezano je sa značajno povećanim rizikom od posturalne hipotenzije.

Održavanje

Ovisno o individualnom odgovoru bolesnika, doza se može povećavati do 20 mg/dan. Samo se u iznimnim slučajevima može razmatrati povišenje doze do maksimalno 24 mg, budući da u kliničkim ispitivanjima nije konzistentno dokazana bolja djelotvornost doza viših od 20 mg, a s druge strane produljenje QT intervala može biti povećano pri gornjem kraju raspona doza.

Tijekom titracije i rane terapije održavanja bolesnicima je potrebno kontrolirati krvni tlak.

Starije osobe

Farmakokinetička ispitivanja nisu pokazala razliku između mladih i starijih osoba. Međutim, vrlo su ograničeni podaci iz kliničkih ispitivanja za bolesnike starije od 65 godina. Stoga se kod starijih osoba preporučuje započeti liječenje tek nakon temeljitog kardiovaskularnog pregleda. Kod starijih bolesnika je također preporučljivo sporije titriranje i niže doze održavanja (vidjeti dio 4.4).

Djeca i adolescenti ispod 18 godina

Zbog nedostatka podataka o sigurnosti i djelotvornosti, ne preporučuje se primjena Serdolecta kod djece i adolescenata.

Smanjena funkcija bubrega

Sertindol se može davati u uobičajenoj dozi bolesnicima s oštećenom funkcijom bubrega (vidjeti dio 4.3). Hemodijaliza ne utječe na farmakokinetiku sertindola.

Smanjena funkcija jetre

Bolesnici s blagim/umjerenim oštećenjem jetre zahtijevaju sporiju titraciju i nižu dozu održavanja.

Ponovno uvođenje sertindola nakon prethodno prekinutog liječenja

Kada se sertindol ponovno uvodi u terapiju kod bolesnika kod kojih je pauza bila manja od jednog tjedna, nije potrebna ponovna titracija sertindola već se liječenje može nastaviti s prethodno postignutom dozom održavanja. U protivnom je ponovno potrebno provesti preporučenu shemu titracije. Prije ponovne titracije sertindola mora se snimiti EKG.

Prijelaz s drugih antipsihotika

Liječenje sertindolom može se započeti u skladu s preporučenom shemom titracije uz istodobni prekid primjene ostalih oralnih antipsihotika. Za bolesnike liječene depo-pripravcima antipsihotika, sertindol se uvodi u vrijeme kad je trebala biti primjenjena slijedeća depo injekcija.

4.3 Kontraindikacije

Preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.

Sertindol je kontraindiciran kod bolesnika s poznatom nekorigiranom hipokalemijom i onih s poznatom nekorigiranom hipomagnezemijom.

Sertindol je kontraindiciran kod bolesnika s anamnezom klinički značajne kardiovaskularne bolesti, kongestivnog zatajenja srca, hipertrofije srca, aritmije, ili bradikardije (< 50 otkucaja u minuti).

Nadalje, sertindol se ne smije davati bolesnicima s prirođenim sindromom dugog QT intervala, odnosno onima s pozitivnom obiteljskom anamnezom ove bolesti, kao niti bolesnicima s poznatim stečenim produljenjem QT intervala (QTc veći od 450 msec kod muškaraca i 470 msec kod žena).

Sertindol je kontraindiciran kod bolesnika koji primaju lijekove za koje se zna da značajno produljuju QT interval. Tu spadaju slijedeće značajnije skupine lijekova:

- skupina Ia i III antiaritmika (npr. kinidin, amiodaron, sotalol, dofetilid)
- neki antipsihotici (npr. tioridazin)
- neki makrolidi (npr. eritromicin)
- neki antihistaminici (npr. terfenadin, astemizol)
- neki kinolonski antibiotici (npr. gatifloksacin, moksifloksacin).

Navedeni popis nije sveobuhvatan tako da su i drugi pojedinačni lijekovi za koje se zna da značajno produljuju QT interval (npr. cisaprid, litij) također kontraindicirani.

Kontraindicirana je istodobna primjena sertindola s lijekovima za koje se zna da potentno inhibiraju enzim citokrom P450 3A (vidjeti dio 4.5). Ovdje su uključene slijedeće značajnije skupine lijekova:

- sistemsko liječenje 'azolnim' antimikoticima (npr. ketokonazol, itrakonazol)
- neki makrolidni antibiotici (npr. eritromicin, klaritromicin)
- inhibitori HIV proteaze (npr. indinavir)
- neki blokatori kalcijevih kanala (npr. diltiazem, verapamil).

Navedeni popis lijekova nije sveobuhvatan tako da su i drugi pojedinačni lijekovi za koje se zna da potentno inhibiraju enzim CYP3A (npr. cimetidin) također kontraindicirani.

Sertindol je kontraindiciran kod bolesnika s teškim oštećenjem jetre.

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Produljenje QT intervala

Klinička ispitivanja su pokazala da sertindol produljuje QT interval u značajnijoj mjeri u odnosu na neke druge antipsihotike. Prosječno QT produljenje veće je pri gornjem kraju preporučenog raspona doza (20 i 24 mg). Ovo produljenje QTc intervala je kod nekih lijekova povezano s mogućim razvojem Torsade de Pointes tipa (TdP) aritmije (potencijalno fatalna polimorfna ventrikularna tahikardija) i iznenadne smrti. Međutim, klinički i neklinički podaci nisu uspjeli potvrditi da li je sertindol više aritmogen od ostalih antipsihotika. Sertindol se stoga smije primjenjivati samo kod onih bolesnika koji ne podnose barem jedan od ostalih antipsihotika.

Liječnici koji ga propisuju moraju se u potpunosti pridržavati zadanih mjera sigurnosti.

EKG praćenje:

- EKG praćenje je obavezno prije i tijekom liječenja sertindolom.
- Sertindol je kontraindiciran kod bolesnika kod kojih se prije početka terapije sertindolom utvrdi QT_c interval veći od 450 msek kod muškaraca odnosno 470 msek kod žena.
- Praćenje EKG-a je obavezno učiniti prije početka terapije sertindolom, nakon što se postigne stanje dinamičke ravnoteže, a to je približno 3 tjedna nakon početka terapije, odnosno kada se dosegne doza od 16 mg, te ponovno nakon 3 mjeseca liječenja.
- Tijekom terapije održavanja EKG je nužan svaka 3 mjeseca.
- Tijekom terapije održavanja, EKG se mora snimiti prije i nakon svakog povećanja doze.
- Preporučljivo je provjeriti EKG i nakon dodavanja, odnosno povećanja doze istodono primjenjivanih lijekova, koji mogu uzrokovati povećanje koncentracije sertindola u krvi (vidjeti dio 4.5).
- Ukoliko se tijekom liječenja sertindolom uoči QT_c interval veći od 500 msek, mora se prekinuti liječenje sertindolom.
- Liječnik je obavezan napraviti hitnu procjenu stanja bolesnika, uključujući i EKG, u slučaju pojave slijedećih simptoma koji mogu upućivati na pojavu aritmija: palpitacije, konvulzije ili sinkope.
- EKG je najbolje snimati ujutro, a za izračunavanje QT_c intervala preporučuje se korištenje Bazett-ove ili Fridericieve formule.

Rizik QT produljenja povećan je kod bolesnika koji istodobno uzimaju lijekove koji produljuju QT_c interval ili lijekove koji inhibiraju metabolizam sertindola (vidi poglavlje 4.3).

Kod bolesnika kod kojih postoji rizik značajnijeg poremećaja ravnoteže elektrolita mora se prije početka liječenja sertindolom odrediti razina kalija i magnezija u serumu. Niske vrijednosti kalija i magnezija u serumu potrebno je prije početka liječenja obavezno korigirati. Praćenje koncentracije kalija u serumu preporučuje se i kod bolesnika koji povraćaju, imaju proljev, uzimaju diuretike koji ne štete kalij, ili imaju neke druge poremećaje ravnoteže elektrolita.

Zbog blokirajućeg učinka sertindola na α_1 -receptore, tijekom inicijalnog perioda titracije doze može doći do pojave simptoma posturalne hipotenzije.

Antipsihotički lijekovi mogu inhibirati učinke agonista dopamina. Potreban je oprez kod davanja sertindola bolesnicima s Parkinsonovom bolesti.

Neki selektivni inhibitori ponovne pohrane serotonina, poput fluoksetina i paroksetina (potentni CYP2D6 inhibitori), mogu povećati razine sertindola u plazmi 2-3 puta. Stoga je potreban poseban oprez kod istodobne primjene sertindola s ovim lijekovima, a primjena je opravdana samo ukoliko potencijalna korist nadmašuje rizik. U slučaju ovakve primjene može biti potrebna niža doza održavanja sertindola, ali svakako je obavezno prije i nakon svakog prilagođavanja doze ovih lijekova pažljivo proanalizirati EKG (vidjeti dio 4.5).

Sertindol treba oprezno primjenjivati kod bolesnika za koje se zna da su spori CYP2D6 metabolizatori (vidjeti dio 4.5).

Prijavljeni su vrlo rijetki slučajevi hiperglikemije ili egzacerbacije već postojećeg dijabetesa tijekom terapije sertindolom. Stoga se preporučuje odgovarajuće praćenje bolesnika s dijabetesom kao i bolesnika s rizičnim faktorima za razvoj diabetes mellitusa.

Povećana smrtnost kod starijih osoba s demencijom

Podaci iz dvaju velikih opservacijskih ispitivanja pokazali su da je kod starijih osoba s demencijom koji su liječeni antipsihoticima malo povećan rizik od smrti u usporedbi s onima koji nisu liječeni antipsihoticima. Nema dovoljno podataka za točnu procjenu veličine rizika, a uzrok povećanog rizika nije poznat.

Serdolect nije odobren za liječenje poremećaja ponašanja povezanih s demencijom.

Rizik od cerebrovaskularnih štetnih događaja

Uočen je otprilike 3 puta veći rizik cerebrovaskularnih štetnih događaja u randomiziranim, placebo-kontroliranim kliničkim ispitivanjima kod populacije bolesnika s demencijom, koji su liječeni nekim atipičnim antipsihotikom. Mehanizam nastanka ovog povećanog rizika nije poznat. Povećan rizik ne može se isključiti niti za druge antipsihotike, kao niti za ostale populacije bolesnika. Sertindol treba s oprezom davati bolesnicima kod kojih postoje čimbenici rizika za razvoj moždanog udara.

U kontekstu povećanog rizika od pojave značajnih kardiovaskularnih bolesti u starijih osoba, sertindol se mora upotrebljavati s oprezom kod bolesnika starijih od 65 godina. Liječenje se mora započeti tek nakon temeljitog kardiovaskularnog pregleda.

Venska tromboembolija

Slučajevi venske tromboembolije (VTE) prijavljeni su pri liječenju antipsihoticima. Budući da su kod bolesnika liječenih antipsihoticima često prisutni stečeni čimbenici rizika za VTE, potrebno je identificirati sve moguće čimbenike rizika za VTE prije i za vrijeme liječenja sertindolom te poduzeti preventivne mjere.

Smanjena funkcija jetre

Bolesnici s blagom/umjerenom disfunkcijom jetre se moraju pomno pratiti. Preporučuju se polaganija titracija i niža doza održavanja.

Tardivna diskinezija

Smatra se da je tardivna diskinezija uzrokovana preosjetljivošću dopaminskih receptora u bazalnim ganglijima, a koja nastaje kao posljedica kronične blokade receptora antipsihoticima. U kliničkim ispitivanjima je opažena niska incidencija (u usporedbi s placebom) ekstrapiramidnih simptoma tijekom liječenja sertindolom. Međutim, dugotrajno liječenje antipsihotičkim lijekovima (posebice visokim dozama) povezano je s rizikom nastanka tardivne diskinezije. Ako se pojave znaci tardivne diskinezije, potrebno je smanjiti dozu ili prekinuti daljnju primjenu lijeka.

Napadaji

Nužan je oprez kod bolesnika s napadajima u anamnezi.

Maligni neuroleptički sindrom

Potencijalno fatalan kompleks simptoma ponekad definiran kao maligni neuroleptički sindrom (MNS). Povezan je s uzimanjem antipsihotika. Liječenje MNS-a mora uključivati promptno ukidanje svih antipsihotičkih lijekova.

Simptomi ustezanja

Opisani su akutni simptomi ustezanja nakon naglog prekida primjene antipsihotičnih lijekova, a oni uključuju mučninu, povraćanje, znojenje i nesanicu. Može doći i do ponovne pojave psihotičnih simptoma a prijavljena je i pojava nevoljnih pokreta (kao što su akatizija, distonija i diskinezija). Stoga se preporučuje postupno smanjivanje doze.

Pomoćne tvari

Tablete sadrže laktozu hidrat. Bolesnici s rijetkim nasljednim poremećajem nepodnošenja galaktoze, potpunim nedostatkom laktaze ili malapsorpcijom glukoze i galaktoze ne bi smjeli uzimati ovaj lijek.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Produljenje QT intervala tijekom liječenja sertindolom može biti potencirano istodobnom primjenom lijekova za koje se zna da značajno produljuju QT interval. Stoga je istodobna primjena takvih lijekova kontraindicirana (vidjeti dio 4.3). Takva se interakcija može javiti npr. između kinidina i sertindola. Uz djelovanje na produljenje QT intervala (vidjeti dio 4.3), kinidin i značajno inhibira CYP2D6.

Sertindol se u velikoj mjeri metabolizira CYP2D6 i CYP3A izoenzimima citokrom P450 sustava. U populaciji je CYP2D6 polimorfan i oba se izoenzima mogu inhibirati različitim psihotropnim i drugim lijekovima (vidjeti dio 4.4).

CYP2D6

Koncentracija sertindola u plazmi povećana je 2-3 puta kod bolesnika koji istodobno uzimaju fluoksetin ili paroksetin (potentni inhibitori CYP2D6), i stoga je potreban izniman oprez kada se sertindol daje istodobno s ovim ili nekim drugim CYP2D6 inhibitorima. Za postizavanje željenog učinka može biti potrebna niža doza održavanja sertindola, ali svakako je obavezno prije i nakon svakog prilagođavanja doze ovih lijekova pažljivo proanalizirati EKG (vidjeti dio 4.5).

CYP3A

Manji porast (< 25%) koncentracije sertindola u plazmi primijećen je kod istodobne primjene makrolidnih antibiotika (npr. eritromicin, inhibitor CYP3A) i antagonista kalcijevih kanala (diltiazem, verapamil).

Međutim, kod osoba koje su spori CYP2D6 metabolizatori ovi učinci mogu biti puno jače izraženi (budući da će biti utjecaj i na CYP2D6 i na CYP3A put eliminacije). Stoga, budući da rutinski nije moguće identificirati bolesnike spore metabolizatore CYP2D6, kontraindicirana je istodobna primjena CYP3A inhibitora i sertindola jer može doći do značajnog porasta razine sertindola (vidjeti dio 4.3).

Metabolizam sertindola može biti značajno pojačan lijekovima koji induciraju CYP izoenzime, osobito je to izraženo za rifampicin, karbamazepin, fenitoin i fenobarbital, koji mogu smanjiti koncentracije sertindola u plazmi 2 do 3 puta. Smanjen antipsihotički učinak kod bolesnika koji

primaju ove lijekove ili druge induktore može zahtijevati povisivanje doze sertindola do gornjih dozvoljenih granica.

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Nema podataka o sigurnosti primjene sertindola tijekom trudnoće.

U reprodukcijским ispitivanjima na životinjama sertindol nije pokazao teratogene učinke. Međutim, peri/postnatalna ispitivanja na štakorima pokazala su smanjenu plodnost potomstva pri dozama koje su odgovarale terapijskom rasponu za ljude (vidjeti dio 5.3).

Stoga se sertindol ne smije upotrebljavati tijekom trudnoće.

Kod novorođenčadi izložene antipsihoticima (uključujući Serdolect) tijekom trećeg tromjesečja trudnoće postoji rizik razvoja nuspojava uključujući ekstrapiramidne i/ili simptome ustezanja koji se mogu razlikovati po težini i trajanju nakon porođaja. Prijavljeni su agitacija, hipertonija, hipotonija, tremor, somnolencija, respiratorni distres ili poremećaj hranjenja. Zbog toga je neophodno pažljivo nadzirati novorođenčad.

Dojenje

Iako nisu provedena ispitivanja na dojiljama, za očekivati je da se sertindol izlučuje u majčinu mlijeku.

Ukoliko se liječenje sertindolom smatra nužnim, potrebno je prekinuti dojenje.

Plodnost

Pokazano je da primjena sertindola kroz usta umanjuje plodnost mužjaka miševa i štakora kod sistemske izloženosti slične ili manje od one očekivane kod ljudi pri maksimalnoj preporučenoj kliničkoj dozi. Reverzibilno oštećenje plodnosti kod odraslih mužjaka vjerojatno je uslijedilo zbog antagonizma α_1 -adrenoceptora.

U ljudi su bili prijavljeni štetni događaji kao što su hiperprolaktinemija, galaktoreja, erektilna disfunkcija, poremećaj ejakulacije i nemogućnost ejakulacije. Ovi događaji mogu imati negativan utjecaj na seksualnu funkciju žena i/ili muškaraca i na plodnost.

Ako se pojavi klinički značajna hiperprolaktinemija, galaktoreja ili seksualna disfunkcija, potrebno je razmotriti smanjenje doze (ako je moguće) ili prekid liječenja.

Ovi učinci su reverzibilni nakon prekida liječenja.

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Iako sertindol nema sedativne učinke, bolesnicima treba savjetovati da ne upravljaju vozilima ili strojevima dok god nije poznata njihova individualna osjetljivost.

4.8 Nuspojave

Štetni događaji iz kliničkih ispitivanja povezani s uzimanjem sertindola, s incidencijom većom od 1% i sa značajnom razlikom u odnosu na placebo navedeni su prema opadanju učestalosti: rinitis/nazalna kongestija, abnormalna ejakulacija (smanjen volumen ejakulata), omaglica, suhoća usta, posturalna hipotenzija, povećanje tjelesne težine, periferni edemi, dispneja, parestezije, i produljeni QT interval (vidjeti dio 4.4).

Ekstrapiramidni simptomi (EPS)

Nije uočena razlika u incidenciji EPSa između bolesnika liječenih sertindolom i bolesnika koji su primali placebo. Udio bolesnika koji su u placebo-kontroliranim kliničkim ispitivanjima zahtijevali anti-EPS terapiju bio je u skupini bolesnika na sertindolu potpuno odgovarajući onom u skupini koja je dobivala placebo.

Neke od nuspojava, npr. posturalna hipotenzija uočene su na početku liječenja i tijekom nastavka terapije se povlače.

Niže navedena tablica pokazuje nuspojave razvrstane prema organskim sustavima i učestalosti: vrlo često ($\geq 1/10$); često ($\geq 1/100$ i $< 1/10$); manje često ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$); rijetko ($\geq 1/10\ 000$ i $< 1/1000$); vrlo rijetko ($< 1/10\ 000$); nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka).

Klasifikacija organskog sustava	Učestalost	Nuspojava
Endokrini poremećaji	manje često	hiperprolaktinemija
Poremećaji metabolizma i prehrane	manje često	hiperglikemija
Poremećaji živčanog sustava	često	omaglica, parastezija
	manje često	sinkopa, konvulzije, poremećaji kretnji (naročito tardivna diskinezija, vidjeti dio 4.4)
	rijetko	prijavljeni su slučajevi malignog neuroleptičkog sindroma (MNS) povezani sa sertindolom (vidjeti dio 4.4)
Srčani poremećaji	često	periferni edem
	manje često	Torsade de Pointes (vidjeti dio 4.4)
Krvožilni poremećaji	često	posturalna (ortostatska) hipotenzija (vidjeti dio 4.4)
	nepoznato	slučajevi venske tromboembolije, uključujući slučajeve plućne embolije i slučajeve duboke venske tromboze prijavljeni su s antipsihoticima
Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja	vrlo često	rinitis/nazalna kongestija
	često	dispneja
Poremećaji probavnog sustava	često	suhoća usta
Stanja vezana uz trudnoću, babinje i perinatalno razdoblje	nepoznato	sindrom ustezanja kod novorođenčati (vidjeti dio 4.6)
Poremećaji reproduktivnog sustava i dojki	vrlo često	nemogućnost ejakulacije
	često	poremećaj ejakulacije erektilna disfunkcija
	manje često	galaktoreja
Pretrage	često	povećanje tjelesne težine, produljen QT interval (vidjeti dio 4.4), pozitivni eritrociti u urinu, pozitivni leukociti u urinu

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka, važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: [navedenog u Dodatku V.](#)

4.9 Predoziranje

Iskustva s akutnim predoziranjem sertindolom su ograničena. Zabilježeni su i fatalni slučajevi. Međutim, bilo je bolesnika za koje se procjenjuje da su uzeli čak do 840 mg sertindola i koji su se oporavili bez posljedica. Opisani su slijedeći znakovi i simptomi predoziranja: somnolencija, nejasan govor, tahikardija, hipotenzija i prolazno produljenje QT_c intervala. Opaženi su i slučajevi *Torsade de Pointes*, često u kombinaciji s drugim lijekovima za koje se zna da induciraju nastanak TdP.

Liječenje

U slučaju akutnog predoziranja, mora se osigurati dišni put i održavati adekvatnu oksigenaciju bolesnika.

Odmah treba započeti kontinuirano praćenje EKG-a i vitalnih znakova. U slučaju produljenja QT_c intervala preporučuje se praćenje bolesnika tako dugo dok se QT_c interval ne normalizira. Mora se uzeti u obzir poluvrijeme sertindola od 2 do 4 dana.

Potrebno je također odmah osigurati venski put, a preporučuje se i primijena aktivnog ugljena zajedno s laksativom. U obzir se treba uzeti i moguće predoziranje većim brojem lijekova.

Nema specifičnog antidota za sertindol i on nije dijalizabilan te je potrebno provoditi odgovarajuće suportivne mjere. U slučaju hipotenzije i cirkulatornog kolapsa odgovarajuće suportivne mjere podrazumijevaju prvenstveno adekvatnu intravensku nadoknadu tekućine. Ukoliko postoji potreba za simpatomimetskim lijekovima za vaskularnu potporu, oprez je potreban kod primjene adrenalina i dopamina, budući da β stimulacija kombinirana s α₁ antagonizmom vezanim uz djelovanje sertindola, može pogoršati hipotenziju.

U slučaju primjene antiaritmika, lijekovi poput kinidina, disopiramida i prokainamida koji sami po sebi nose rizik produljenja QT intervala mogu sa sertindolom dodatno pridonijeti povećanju ovog rizika.

U slučaju pojave teških ekstrapiramidnih simptoma treba primijeniti antikolinergičke lijekove. Stručni medicinski nadzor i praćenje tih bolesnika treba biti tako dugo dok se bolesnik ne oporavi.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: Psiholeptici; derivati indola, ATK oznaka: N05AE03

Pretpostavlja se da neurofarmakološki profil sertindola, kao antipsihotičkog lijeka, proizlazi iz njegovog selektivnog inhibicijskog učinka na mezolimbicke dopaminergičke neurone i da je posljedica balansiranog inhibicijskog učinka na centralne dopaminske D₂ i serotoninske 5HT₂ receptore kao i na α₁ adrenergičke receptore.

U farmakološkim ispitivanjima na životinjama, sertindol je inhibirao spontano aktivne dopaminergičke neurone u mezolimbickoj prednjoj tegmentalnoj regiji (VTA) mozga s više od 100 puta većom selektivnošću od one prema dopaminergičkim neuronima *pars compacta* supstancije nigre (SNK). Smatra se da je upravo inhibicija aktivnosti SNK odgovorna za nastanak ekstrapiramidnih nuspojava (EPS) povezanih s velikim brojem antipsihotika.

Poznato je da antipsihotici povisuju koncentraciju prolaktina u serumu blokiranjem dopaminskih receptora. Kod bolesnika koji su uzimali sertindol tijekom kratkotrajnih, ali i dugotrajnih (godinu dana) kliničkih ispitivanja, razina prolaktina ostala je unutar normalnog raspona. Međutim, hiperprolaktinemija i događaji povezani s prolaktinom povremeno su zabilježeni u postmarketinškoj primjeni sertindola.

Sertindol nema učinka na muskarinske i histaminske H₁ receptore. To je potvrđeno izostankom antikolinergičkih i sedativnih učinaka povezanih s tim receptorima.

Dodatni podaci o kliničkim ispitivanjima

Sertindol kohortno prospektivno kliničko ispitivanje (*Sertindole Cohort Prospective Study – ScoP*) je bilo multinacionalno ispitivanje provedeno kao veliko jednostavno ispitivanje u skladu s uobičajenim uvjetima primjene u kojem je uspoređivana smrtnost iz bilo kojeg uzroka, kardijalna sigurnost i suicidalnost sertindola s risperidonom. Ispitivanje je bilo dizajnirano kao prospektivno, randomizirano, djelomično slijepo ispitivanje s dvije paralelne skupine; sertindol (n=4930) i risperidon (n=4928) s trajanjem liječenja do 4 godine.

Smrtnost iz bilo kojeg uzroka (prva primarna mjera ishoda) je bila slična za sertindol i za risperidon. Uzroci smrti između dvije skupine su se razlikovali. Za bolesnike liječene sertindolom vodeći uzrok smrti je bio kardijalni sa značajno većim rizikom kardijalne smrtnosti u odnosu na risperidon skupinu. U skupini bolesnika liječenih sertindolom je uočen manji rizik za pokušaj suicida, iako se rizik od izvršenog suicida nije značajno razlikovao među ispitivanim skupinama.

5.2 Farmakokinetička svojstva

Eliminacija sertindola odvija se njegovim metaboliziranjem u jetri sa srednjim terminalnim poluvijekom od oko 3 dana. Višekratnim doziranjem klirens sertindola se smanjuje do srednje vrijednosti od oko 14 l/h (žene imaju približno 20% manji prividni klirens u odnosu na muškarce, iako su, korigirani bez masnog tkiva, ovi klirensi usporedivi). Prema tome, zbog povećane sistemske bioraspodjelivosti, akumulacija sertindola je nakon višekratnog doziranja veća od one predviđene jednokratnim doziranjem. Međutim, nakon postizanja stanja dinamičke ravnoteže, klirens je neovisan o dozi, a koncentracije sertindola u plazmi proporcionalne su s dozom. Postoji umjerena interindividualna varijabilnost u farmakokinetici sertindola zbog polimorfizma citokroma P450 2D6 (CYP2D6). Kod bolesnika s deficitarnim ovim jetrenim enzimom klirens sertindola iznosi 1/2 do 1/3 onog brzih metabolizatora CYP2D6. Stoga će ovi spori metabolizatori (do 10% populacije) imati 2–3 puta veću razinu sertindola u plazmi od normalnog. Koncentracija sertindola nije prediktor terapijskog učinka kod pojedinog bolesnika; stoga je najbolja individualizacija terapije procjenom terapijskog učinka i podnošljivosti.

Apsorpcija

Sertindol se dobro apsorbira i t_{max} sertindola nakon primjene kroz usta iznosi približno 10 sati. Različite jačine doze su bioekvivalentne. Hrana i aluminij-magnezij antacidi nemaju klinički značajan učinak na brzinu niti na opseg apsorpcije sertindola.

Distribucija

Prividni volumen raspodjele (V_β/F) sertindola nakon višekratnog doziranja iznosi približno 20 l/kg. Oko 99,5% sertindola veže se za proteine plazme i to primarno za albumin i α₁-kiselu glikoprotein. U bolesnika liječenih preporučenim dozama, 90% izmjerenih koncentracija su ispod 140 ng/ml (~320 nmol/l). Sertindol prelazi u eritrocite u omjeru 1,0 koncentracije u krvi i one u plazmi. Isto tako sertindol lako prelazi krvno-moždanu i placentarnu barijeru.

Biotransformacija

U ljudskoj plazmi su identificirana dva metabolita sertindola: dehidrosertindol (oksidacija imidazolidinonskog prstena) i norsertindol (N-dealkilacija). Koncentracija dehidrosertindola u plazmi iznosi približno 80% a norsertindola 40% koncentracije ishodišne tvari u stanju dinamičke ravnoteže. Aktivnost sertindola primarno je vezana za ishodišni lijek dok metaboliti kod ljudi nemaju značajnije farmakološke aktivnosti.

Eliminacija

Sertindol i njegovi metaboliti eliminiraju se vrlo sporo, s ukupnim izlučivanjem 50-60% radioaktivno-obilježene oralne doze 14 dana nakon primjene. Približno 4% doze izluči se urinom u obliku sertindola i njegovih metabolita od čega je manje od 1% doze prisutno u nepromijenjenom obliku. Ostatak se izluči stolicom koja predstavlja glavni put izlučivanja ishodišne tvari i metabolita.

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

U ispitivanjima na životinjama opaženo je produljenje QT intervala na EKG-u, moguće uzrokovano inhibicijom odgođene propusnosti kalijevih kanala (I_{Kr} , HERG). Međutim, pokazalo se da sertindol ne dovodi do rane post-depolarizacije u purkinjeovim vlaknima srca kunića i psa. Smatra se da je rana post-depolarizacija glavni okidač u nastanku *Torsade de Pointes*. Sertindol nije izazvao *Torsade de Pointes* ventrikularne aritmije na kunićjim srcima kojima je učinjena ablacija atrio-ventrikularnog čvora, unatoč eksperimentalno izazvane teške hipokalemije (1,5 mmol) i bradikardije. Svakako je potrebno biti oprezan prilikom ekstrapolacija nalaza QT prolongacije i razvoja aritmija sa životinja na ljude zbog mogućih značajnih razlika među vrstama.

Akutna toksičnost sertindola je mala. U ispitivanjima kronične toksičnosti na štakorima i psima (izloženost 3 do 5 puta veća od kliničke) opaženo je nekoliko učinaka. Ovi su učinci u skladu s farmakološkim svojstvima lijeka.

Reproduktivna ispitivanja na životinjama nisu dokazala teratogene učinke.

U peri/postnatalnom ispitivanju na štakorima zabilježeni su povećana smrtnost mladunaca, usporen rast mladunaca i odgođen razvoj potomstva pri dozama koje su povezane s učincima kod majke i sličnim ili manjim od maksimalne preporučene kliničke doze na osnovi mg/m^2 . Parenje i fertilitet su smanjeni kod potomstva ženki štakora koje su primale sertindol.

Doze 0,14 $\text{mg}/\text{kg}/\text{dan}$ i više uzrokovale su oštećenje parenja i fertiliteta odraslih muških štakora. Reverzibilno oštećenje fertiliteta odraslih jedinki pripisano je farmakološkom profilu sertindola.

Sertindol nije pokazao toksičnost u nizu *in vitro* i *in vivo* studija genotoksičnosti. Ispitivanja kancerogenosti provedena na miševima i štakorima također nisu pokazala razvoj tumora koji bi bio relevantan za kliničku primjenu sertindola.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

Jezgra tablete:

kukuruzni škrob
laktoza hidrat
hidroksipropilceluloza
celuloza, mikrokristalična
karmelozanatrij, umrežena
magnezijev stearat

Ovojnica tablete:

hipromeloza
titanijev dioksid (E171)
makrogol 400 i
4 mg: željezov oksid, žuti (E172)
12 mg: željezov oksid, žuti (E172), željezov oksid, crveni (E172)

6.2 Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

6.3 Rok valjanosti

5 godina.

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.
Lijek ne zahtijeva čuvanje na određenoj temperaturi.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

Serdolect od 4 mg dostupan je u PVC/PVdC blisteru (prozirnom ili bijelom) s aluminijskom folijom, u kutiji koja sadrži 30 tableta.

Serdolect od 12 mg dostupan je u PVC/PVdC blisteru (prozirnom ili bijelom) s aluminijskom folijom, u kutiji koja sadrži 28 tableta

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom

Nema posebnih zahtjeva.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Lundbeck Croatia d.o.o.
Hektorovićeve ulica 2
10 000 Zagreb

8. BROJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Serdolect 4 mg: HR-H-552440106
Serdolect 12 mg: HR-H-646463358

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 28.08.2007.
Datum posljednje obnove odobrenja: 12.03.2018.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

29.10.2020.