

# PRODUKTRESUMÉ

## 1 LÄKEMEDLETS NAMN

Serdolect, 4 mg, filmdragerade tabletter.  
Serdolect, 12 mg, filmdragerade tabletter.

## 2 KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

En tablett à 4 mg innehåller: sertindol 4 mg  
En tablett à 12 mg innehåller: sertindol 12 mg

Hjälpämnen:

En tablett à 4 mg innehåller 57,74 mg laktos  
En tablett à 12 mg innehåller 80,29 mg laktos  
Se avsnitt 4.4.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

## 3 LÄKEMEDELSFORM

Filmdragerad tablett.

*Tabletternas utseende*

4 mg: oval, gul, bikonvex filmdragerad tablett markerad med "S4" på ena sidan.  
12 mg: oval, beige, bikonvex filmdragerad tablett markerad med "S12" på ena sidan.

## 4 KLINISKA UPPGIFTER

### 4.1 Terapeutiska indikationer

Sertindol är indicerat för behandling av schizofreni.

På grund av kardiovaskulära säkerhetsproblem bör sertindol endast ges till patienter som visat intolerans mot minst ett annat antipsykotiskt läkemedel.

Sertindol ska inte användas i akuta situationer för snabb symtomlindring till patienter med akuta symtom.

### 4.2 Dosering och administreringsätt

Sertindol administreras peroralt en gång dagligen, med eller utan föda. Till patienter med behov av sedation kan en bensodiazepin ges samtidigt.

**Observera:** EKG-registrering krävs före och under behandling med sertindol; se avsnitt 4.4. Kliniska prövningar har visat att sertindol förlänger QT intervallet i större utsträckning än vissa andra antipsykotiska läkemedel. Sertindol ska därför endast användas för patienter som visat intolerans mot minst ett annat antipsykotiskt läkemedel. Förskrivande läkare måste noggrant följa angivna säkerhetsåtgärder: se avsnitt 4.3. och 4.4.

### *Dostitrering*

Alla patienter ska börja med 4 mg sertindol/dag. Dosen ska ökas i steg på 4 mg efter 4-5 dagar på respektive dosnivå tills den optimala underhållsdosen i området 12-20 mg har uppnåtts. På grund av den  $\alpha_1$ -blockerande effekten av sertindol, kan symtom på postural hypotension förekomma under den initiala dostitreringsperioden. En startdos på 8 mg eller en snabb ökning av dosen medför en signifikant ökad risk för postural hypotension.

### *Underhållsbehandling*

Beroende på patientens individuella behandlingssvar kan dosen ökas till 20 mg/dag. Endast i undantagsfall kan en maximal dos på 24 mg övervägas, då kliniska studier inte påvisat en ökad effekt vid doser över 20 mg och QT-intervallsförlängningen kan bli större i den övre delen av dosintervallet.

Patienternas blodtryck ska kontrolleras under titreringsfasen och i början av underhållsbehandlingen.

### *Äldre*

En farmakokinetisk studie visade ingen skillnad mellan yngre och äldre personer. Det föreligger dock endast begränsade data från kliniska studier för patienter äldre än 65 år. Behandling ska endast initieras efter en grundlig kardiovaskulär undersökning. Långsammare dostitrering och lägre underhållsdoser kan vara lämpligt för äldre patienter (se avsnitt 4.4).

### *Barn och ungdomar under 18 år*

Säkerhets- och effektdata för Serdolect saknas för denna åldersgrupp. Därför rekommenderas inte Serdolect till barn och ungdomar.

### *Nedsatt njurfunktion*

Sertindol kan ges i normal dosering till patienter med nedsatt njurfunktion (se avsnitt 4.3). Sertindols farmakokinetik påverkas inte av hemodialys.

### *Nedsatt leverfunktion*

Patienter med lätt/måttligt nedsatt leverfunktion behöver en långsammare titrering och lägre underhållsdos.

### *Upptitrering av sertindol hos patienter vars tidigare behandling har avslutats*

När sertindol återinsätts till patienter som har haft ett behandlingssuppehåll på mindre än 1 vecka, är upptitrering av sertindol inte nödvändig och deras underhållsdosering kan återupptas. I andra fall ska det rekommenderade titreringschemat följas. Ett EKG ska tas innan en ny upptitrering av sertindol påbörjas.

### *Preparatbyte från andra antipsykotika*

Behandling med sertindol kan påbörjas enligt det rekommenderade titreringschemat samtidigt som andra perorala antipsykotiska läkemedel sätts ut. För patienter som behandlas med antipsykotiska läkemedel i depotform påbörjas sertindolbehandling som ersättning för nästkommande depotinjektion.

## **4.3 Kontraindikationer**

Överkänslighet mot sertindol eller mot något hjälpämne.

Sertindol är kontraindicerat till patienter med känd okorrigerad hypokalemi och patienter med känd okorrigerad hypomagnesemi.

Sertindol är kontraindicerat till patienter med en anamnes på kliniskt signifikant kardiovaskulär sjukdom, hjärtsvikt, kardiell hypertrofi, arrytmier eller bradykardi (< 50 slag/minut).

Sertindolbehandling ska inte påbörjas till patienter med medfött långt QT-syndrom eller med släktanamnes på denna sjukdom eller till patienter med känd förvärvad QT-intervallförlängning (QTc över 450 msek hos män och 470 msek hos kvinnor).

Sertindol är kontraindicerat till patienter som behandlas med läkemedel som signifikant förlänger QT-intervallet. Relevanta grupper omfattar:

- klass Ia och III antiarytmika (t ex kinidin, amiodaron, sotalol, dofetilid)
- vissa antipsykotiska läkemedel (t ex tioridazin)
- vissa antibiotika av typen makrolider (t ex erytromycin)
- vissa antihistaminer (t ex terfenadin, astemizol)
- vissa antibiotika av typen kinoloner (t ex gatifloxacin, moxifloxacin)

Listan ovan är inte uttömmande och andra enstaka läkemedel som signifikant förlänger QT-intervallet (t ex cisaprid och litium) är också kontraindicerade.

Samtidig administration av sertindol och läkemedel som är potenta hämmare av cytokrom P450 3A enzymer är kontraindicerat (se avsnitt 4.5). Relevanta grupper inkluderar:

- systemisk behandling med antimykotiska läkemedel av typen azoler (t ex ketokonazol, itrakonazol)
- vissa antibiotika av typen makrolider (t ex erytromycin, klaritromycin)
- HIV-proteashämmare (t ex indinavir)
- vissa kalciumantagonister (t ex diltiazem, verapamil)

Listan ovan är inte uttömmande och andra enstaka läkemedel kända som potenta hämmare av CYP3A enzymer (t ex cimetidin) är också kontraindicerade.

Sertindol är kontraindicerat till patienter med kraftigt nedsatt leverfunktion.

#### **4.4 Varningar och försiktighet**

##### *Kardiovaskulära*

Kliniska undersökningar har visat att sertindol förlänger QT-intervallet i större utsträckning än vissa andra antipsykotiska läkemedel. Medelvärde för QT-förlängningen är större i den övre delen av det rekommenderade dosintervallet (20 och 24 mg). Förlängning av QTc-intervallet hos vissa läkemedel är förenad med en förmåga att orsaka Torsade de Pointes (TdP)-arytmier (en potentiellt livshotande polymorf ventrikeltakykardi) och plötslig död. Kliniska och prekliniska data har emellertid ej kunnat fastställa om sertindol är mer arrytmogent än andra antipsykotiska läkemedel. Sertindol ska därför endast ges till patienter, som inte tolererar minst ett annat antipsykotiskt läkemedel.

Förskrivande läkare måste noggrant följa angivna säkerhetsåtgärder.

## **EKG-registrering**

- EKG-registrering är obligatorisk före och under behandling med sertindol.
- Sertindol är kontraindicerat om ett QTc- intervall på mer än 450 msek hos män eller 470 msek hos kvinnor registreras vid baseline.
- EKG-registrering ska utföras vid början av behandlingen, när steady state har uppnåtts efter ca 3 veckor eller när dosen 16 mg har uppnåtts, och åter efter 3 månaders behandling. Under långtidsbehandling ska EKG-registrering utföras var 3:e månad.
- Under långtidsbehandling, ska EKG-registrering utföras före och efter varje dosökning.
- EKG-registrering rekommenderas efter tillägg av eller ökad dosering av samtidig medicinering som kan öka sertindolkoncentrationen (se avsnitt 4.5).
- Om ett QTc- intervall på mer än 500 msek registreras under behandling med sertindol, ska sertindolbehandlingen avbrytas.
- För patienter med symptom som palpitationer, krampanfall eller synkope vilka kan indikera förekomst av arytmier, ska behandlande läkare omedelbart initiera utvärdering inkluderande EKG.
- EKG-registrering utförs lämpligast på morgonen och Bazett eller Fridericia formlerna för beräkning av QTc-intervallet är att föredra.

Risken för QT-förlängning är ökad hos patienter som erhåller samtidig behandling med läkemedel som förlänger QT-intervallet eller läkemedel som hämmar metabolismen av sertindol (se avsnitt 4.3).

Hos patienter med risk för signifikanta elektrolytrubbningar ska utgångsnivåer i serum för kalium och magnesium bestämmas innan behandling med sertindol påbörjas. Låga serumnivåer av kalium och magnesium ska korrigeras innan behandling påbörjas. Övervakning av serumkalium rekommenderas till patienter som har kräkning, diarré, behandlas med kaliumdrivande diuretika eller har andra elektrolytstörningar.

På grund av den  $\alpha_1$ -blockerande effekten av sertindol, kan symptom på postural hypotension uppträda under den inledande dositeringsperioden.

Antipsykotiska läkemedel kan hämma effekten av dopaminagonister. Sertindol ska användas med försiktighet till patienter med Parkinsons sjukdom.

Vissa SSRI, som fluoxetin och paroxetin (potenta CYP2D6 hämmare) kan öka plasmanivåerna av sertindol med en faktor 2 till 3. Sertindol ska därför användas med extra stor försiktighet vid samtidig användning av sådana läkemedel, och endast om den potentiella nyttan väger tyngre än risken. En lägre underhållsdos av sertindol kan behövas och noggrann EKG-övervakning ska göras före och efter dosändringar av dessa läkemedel (se avsnitt 4.5). Sertindol ska användas med försiktighet till patienter, som är kända långsamma CYP2D6-metaboliserare (se avsnitt 4.5).

Hyperglykemi eller exacerbation av diabetes har rapporterats i väldigt sällsynta fall under behandling med sertindol. Lämplig klinisk monitorering av diabetespatienter rekommenderas samt av patienter med riskfaktorer för utveckling av diabetes mellitus.

*Ökad dödlighet hos äldre patienter med demens*

Data från två stora observationsstudier visade att äldre patienter med demens som behandlas med antipsykotika har en något ökad dödlighet jämfört med dem som inte behandlas. Tillgängliga data är otillräckliga för att ge en säker uppskattning av risken och orsaken till denna.

Serdolect är inte godkänt för behandling av demensrelaterade beteendestörningar.

#### *Risk för cerebrovaskulära händelser*

En cirka 3-faldig ökning av risken för cerebrovaskulära biverkningar har setts hos dementa patienter i randomiserade placebokontrollerade kliniska studier med vissa atypiska antipsykotika. Mekanismen bakom denna ökade risk är ej känd. En ökad risk kan ej uteslutas för andra antipsykotika eller andra patientgrupper. Serdolect bör användas med försiktighet till patienter med riskfaktorer för stroke.

Med tanke på den ökade risken för kardiovaskulära sjukdomar hos äldre ska sertindol endast användas med försiktighet hos patienter över 65 år. Behandling ska endast påbörjas efter en ordentlig kardiovaskulär undersökning.

#### *Venös tromboembolism*

Fall av venös tromboembolisk sjukdom (VTE) har rapporterats för antipsykotiska läkemedel. Eftersom patienter behandlade med antipsykotika ofta har förvärvade riskfaktorer för VTE, bör alla tänkbara riskfaktorer för VTE identifieras före och under behandling med sertindol och preventiva åtgärder bör insättas.

#### *Nedsatt leverfunktion*

Patienter med lätt/måttligt nedsatt leverfunktion ska följas noggrant. Långsammare titrering och en lägre underhållsdos rekommenderas.

#### *Tardiv dyskinesi*

Tardiv dyskinesi antas vara orsakad av överkänslighet i dopaminreceptorer i basala ganglier som ett resultat av kronisk receptorblockad med antipsykotiska läkemedel. En låg incidens (jämförbar med den för placebo) av extrapyramidala symtom under behandling med sertindol har observerats i kliniska studier. Långtidsbehandling med antipsykotiska läkemedel (speciellt vid hög dosering) är dock förenad med risk för tardiv dyskinesi. Om tecken på tardiv dyskinesi uppträder ska dosreduktion eller utsättning av läkemedlet övervägas.

#### *Kramper*

Sertindol ska användas med försiktighet till patienter med krampbenägenhet.

#### *Malignt neuroleptikasyndrom*

Ett potentiellt livshotande symtomkomplex, betecknat som malignt neuroleptiskt syndrom, har rapporterats i samband med behandling med antipsykotiska läkemedel. Behandlingen av malignt neuroleptiskt syndrom ska inkludera en omedelbar utsättning av antipsykotiska läkemedel.

#### *Utsättningsymtom*

Utsättningsreaktioner, såsom illamående, kräkningar, svettningar och insomnia, har rapporterats i samband med plötsligt utsättande av behandling med antipsykotiska läkemedel.

Återfall av psykotiska symtom kan också inträffa, och förekomst av motorikstörningar (såsom akatisi, dystoni och dyskinesi) har rapporterats. Därför rekommenderas ett gradvis utsättande.

#### *Hjälpämnen*

Tabletterna innehåller laktosmonohydrat. Patienter med något av följande sällsynta ärftliga tillstånd bör inte använda detta läkemedel: galaktosintolerans, total laktasbrist eller glukos-galaktosmalabsorption.

### **4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner**

Ökningar i QT-intervallet relaterade till sertindolbehandling kan förstärkas vid samtidig administration av andra läkemedel som ökar QT-intervallet. Samtidig behandling med sådana läkemedel är därför kontraindicerad (se avsnitt 4.3). En sådan interaktion kan förekomma t ex mellan kinidin och sertindol. Förutom effekten på ökningen av QT-intervallet (se avsnitt 4.3), hämmas CYP2D6 kraftigt av kinidin.

Sertindol metaboliseras i stor utsträckning av isoenzymerna CYP2D6 och CYP3A i cytokrom P450-systemet. CYP2D6 är polymorft i befolkningen och båda isoenzymerna kan hämmas av ett flertal psykofarmaka och andra läkemedel (se avsnitt 4.4).

#### *CYP2D6*

Plasmakoncentrationen av sertindol ökar med en faktor 2-3 hos patienter som samtidigt behandlas med fluoxetin eller paroxetin (potenta CYP2D6-hämmare), och sertindol ska därför endast användas med mycket stor försiktighet tillsammans med dessa eller andra CYP2D6-hämmande läkemedel. En lägre underhållsdos av sertindol kan vara nödvändig och noggrann EKG-övervakning ska göras före och efter alla dosjusteringar av dessa läkemedel (se avsnitt 4.4).

#### *CYP3A*

Mindre ökningar (< 25 %) av plasmakoncentrationerna för sertindol har observerats för makrolida antibiotika (t ex erytromycin, en CYP3A-hämmare) och kalciumantagonister (diltiazem, verapamil). Hos långsamma CYP2D6-metaboliserare kan dock den hämmande effekten vara större (eftersom sertindol elimineras både via CYP2D6 och CYP3A). Eftersom det inte är möjligt att rutinmässigt identifiera patienter som är långsamma CYP2D6-metaboliserare, är samtidig administrering av CYP3A-hämmare och sertindol kontraindicerat, då det kan leda till signifikant ökning av sertindolnivåerna (se avsnitt 4.3).

Metabolismen av sertindol kan ökas signifikant av läkemedel som inducerar CYP-isoenzymer, speciellt rifampicin, karbamazepin, fenytoin och fenobarbital, vilka kan minska plasmakoncentrationen av sertindol med en faktor 2 till 3. Minskad antipsykotisk effekt hos patienter som får dessa läkemedel, eller andra inducerande läkemedel, kan kräva att dosen för sertindol justeras till det övre dosintervallet.

### **4.6 Fertilitet, graviditet och amning**

#### *Fertilitet*

Oral administrering av sertindol uppvisade en försämring av fertilitet hos möss och råttor av hankön vid systemisk exponering liknande eller mindre än den som förväntades hos

människor vid den maximalt rekommenderade dosen. Försämringen av fertilitet hos vuxna hanar orsakades sannolikt av  $\alpha_1$ -adrenoceptorantagonism.

Hos människor har biverkningar såsom hyperprolaktinemi, galaktorré, erektil dysfunktion, ejakulationsstörningar och utebliven ejakulation rapporterats. Dessa händelser kan ha en negativ inverkan på kvinnlig och/eller manlig sexuell funktion och fertilitet. Om kliniskt signifikant hyperprolaktinemi, galaktorré eller sexuell dysfunktion inträffar bör en dosreduktion (om möjligt) övervägas.

Effekterna är reversibla vid utsättande.

#### *Graviditet*

Säkerheten för sertindol vid användning under graviditet har inte fastställts.

Sertindol var inte teratogent i reproduktionsstudier på djur. En peri/postnatal studie på råttor visade en minskning i avkommans fertilitet i en dos inom det terapeutiska dosintervallet för människa (se avsnitt 5.3).

Därför bör sertindol inte användas under graviditet.

Nyfödda barn som exponerats för antipsykotika (inklusive Serdolect) under graviditetens sista trimester löper risk att få biverkningar inklusive extrapyramidala och/eller utsättningsymtom som kan variera i allvarlighetsgrad och duration efter födseln. Det finns rapporter om agitation, muskelhypertoni, muskelhypotoni, tremor, somnolens, andnöd eller ätsvårigheter. Nyfödda bör därför övervakas noga.

#### *Amning*

Studier på ammande mödrar har inte genomförts, men det förväntas att sertindol utsöndras i bröstmjolk.

Om behandling med sertindol bedöms nödvändig, bör avbrytande av amning övervägas.

### **4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner**

Sertindol är inte sedativt, men patienter ska rekommenderas att inte köra bil eller hantera maskiner innan deras individuella känslighet är känd.

### **4.8 Biverkningar**

I kliniska prövningar förekom följande biverkningar relaterade till sertindol med en incidens av mer än

1 %, och signifikant fler än placebo (presenterade i minskande frekvens): rinit/nästäppa, ejakulationsstörningar (minskad ejakulatvolym), yrsel, muntorrhet, postural hypotension, viktökning, perifera ödem, dyspné, parestesier och förlängt QT-intervall (se avsnitt 4.4).

#### *Extrapyramidala symtom (EPS)*

Incidensen av rapporterade EPS-relaterade biverkningar hos patienter behandlade med sertindol var jämförbar med den för patienter behandlade med placebo. I placebokontrollerade studier var procentandelen sertindolbehandlade patienter, som behövde EPS-medicinering på samma nivå som för patienter behandlade med placebo.

Några av biverkningarna uppträder i början av behandlingen och försvinner under fortsatt behandling, t ex postural hypotension.

Lista över biverkningar i tabellform

Biverkningarna listas enligt följande: mycket vanliga ( $\geq 1/10$ ), vanliga ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), mindre vanliga ( $\geq 1/1\ 000$ ,  $< 1/100$ ), sällsynta ( $\geq 1/10\ 000$ ,  $< 1/1\ 000$ ), mycket sällsynta ( $\leq 1/10\ 000$ ) eller ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data).

<b>Organsystem</b>	<b>Frekvens</b>	<b>Biverkning</b>
<b>Endokrina systemet</b>	Mindre vanliga	Hyperprolaktinemi
<b>Metabolism och nutrition</b>	Vanliga	Viktökning
	Mindre vanliga	Hyperglykemi
<b>Centrala och perifera nervsystemet</b>	Vanliga	Yrsel, parestesier
	Mindre vanliga	Synkope, krampanfall, motorikstörningar (speciellt tardiv dyskinesi, se avsnitt 4.4)
	Sällsynta	Fall av malignt neuroleptiskasyndrom har rapporterats i samband med sertindol (se avsnitt 4.4)
<b>Hjärtat</b>	Mindre vanliga	Perifert ödem Förlängt QT intervall (se avsnitt 4.4)
	Mindre vanliga	Torsade de Pointes (se avsnitt 4.4)
<b>Blodkärl</b>	Vanliga	Postural hypotension (se avsnitt 4.4)
	Mindre vanliga	Fall av venös trombo-embolisk sjukdom, inkluderat fall av lungemboli och fall av djup ventrombos, har rapporterats med antipsykotiska läkemedel
<b>Andningsvägar, bröstorg och mediastinum</b>	Mycket vanliga	Rinit/nästäppa
	Vanliga	Dyspné
<b>Magtarmkanalen</b>	Vanliga	Muntorrhet
<b>Graviditet, puerperium och perinatalperiod</b>	Ingen känd frekvens	Neonatalt utsättningsyndrom (se avsnitt 4.6)
<b>Reproduktionsorgan och bröstkörtel</b>	Mycket vanliga	Utebliven ejakulation
	Vanliga	Ejakulationsstörning, erektil dysfunktion
	Mindre vanliga	Galaktorré
<b>Undersökningar</b>	Vanliga	Röda blodkroppar i urin, vita blodkroppar i urin



### Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning till (se detaljer nedan).

Läkemedelsverket

Box 26

751 03 Uppsala

Webbplats: [www.lakemedelsverket.se](http://www.lakemedelsverket.se)

## **4.9 Överdoser**

Erfarenheten av sertindol i akut överdosering är begränsad. Dödsfall har inträffat. Patienter som tagit doser på uppskattningsvis 840 mg har tillfrisknat utan men. Rapporterade symtom och tecken på överdos var somnolens, sluddrigt tal, takykardi, hypotension och övergående förlängning av QTc-intervallet. Fall av Torsade de Pointes har observerats, ofta i kombination med andra läkemedel som är kända för att inducera TdP.

### *Behandling*

Vid en akut överdos ska fria luftvägar etableras och adekvat syresättning säkras.

Kontinuerlig övervakning med EKG och vitalparametrar ska påbörjas omedelbart. Om QTc-intervallet är förlängt, rekommenderas det att patienten övervakas tills QTc-intervallet har normaliserats. Halveringstiden för sertindol på 2-4 dagar ska beaktas.

Intravenös väg ska etableras och administrering av aktivt kol med laxermedel ska övervägas. Möjligheten av inblandning av flera läkemedel ska övervägas.

Det finns ingen speciell antidot för sertindol, det kan inte dialyseras och därför ska lämpliga understödande åtgärder genomföras. Hypotension och cirkulationskollaps ska behandlas med adekvata åtgärder som intravenös vätsketillförsel. Om sympatomimetika används för att förbättra cirkulationen ska adrenalin och dopamin användas med försiktighet, eftersom  $\beta$ -stimulering kombinerad med  $\alpha_1$ -antagonismen hos sertindol kan förvärra hypotension.

Om antiarytmisk behandling ges, kan läkemedel som kinidin, disopyramid och prokainamid medföra en teoretisk risk för QT-intervallförlängning, som kan vara additiv till sertindols påverkan på QT-intervallet.

Vid uttalade extrapyramidala symtom ska antikolinerg medicinering ges. Noggrann övervakning och uppföljning ska pågå tills patienten förbättras.

## **5 FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER**

### **5.1 Farmakodynamiska egenskaper**

Farmakoterapeutisk grupp: Neuroleptika, indolderivat, ATC-kod N05AE03.

Den föreslagna neurofarmakologiska profilen för sertindol, som ett antipsykotiskt läkemedel, baseras på dess selektiva hämmande effekt på mesolimbiska dopaminneuron och beror på en

balanserad hämmande effekt på centrala dopamin D<sub>2</sub> och serotonin 5HT<sub>2</sub> receptorer såväl som α<sub>1</sub>-adrenerga receptorer.

I djurfarmakologiska studier hämmade sertindol spontanaktiva dopaminneuron i det mesolimbiska ventrala tegmentumområdet (VTA) med ett selektivitetsförhållande på mer än 100 jämfört med dopaminneuron i substantia nigra pars compacta (SNC). Hämmning av SNC-aktivitet tros vara involverad i motoriska biverkningar (EPS), vilka förekommer hos många antipsykotiska läkemedel.

Antipsykotiska läkemedel är kända för att öka serumprolaktinnivåerna genom dopaminblockad. Prolaktinnivåerna hos patienter vilka fick sertindol, var inom normala gränser både i korttidsstudier och under långtidsbehandling (ett år). Efter marknadsintroduktion har dock hyperprolaktinemi och prolaktinrelaterade händelser rapporterats någon enstaka gång vid användning av sertindol.

Sertindol har ingen effekt på muskarina och histamin H<sub>1</sub>-receptorer. Detta bekräftas genom avsaknad av antikolinerga och sedativa effekter relaterade till dessa receptorer.

Ytterligare information från kliniska prövningar

Studien "The Sertindole Prospective Study" (SCoP), var en multinationell studie och genomfördes som en stor prövning i klinisk praxis. I studien jämfördes sertindol och risperidon vad gäller mortalitet av alla orsaker, hjärtsäkerheten och självmordsbenägenhet. Studien var designad som en prospektiv, randomiserad, delvis blindad studie med två parallella grupper; sertindol (n=4 930) and risperidon (n=4 928) med behandlingstid upp till 4 år.

Mortalitet av alla orsaker (det första primära utfallsmåttet) var detsamma för sertindol och risperidon. Dödsorsaken skiljde sig mellan de två behandlingsgrupperna. Den huvudsakliga dödsorsaken för patienter behandlade med sertindol var hjärtrelaterad, där risken för hjärtrelaterad död var signifikant högre jämfört med risperidongruppen. En lägre risk för självmordsförsök observerades för patienter behandlade med sertindol, däremot för risken för fullbordat självmord var det ingen signifikant skillnad mellan de två grupperna.

## **5.2 Farmakokinetiska uppgifter**

Eliminationen av sertindol sker via levermetabolism med en genomsnittlig halveringstid på cirka 3 dagar. Clearance för sertindol minskar vid upprepad dosering till ett medelvärde på 14 l/timme (kvinnor har ca 20 % lägre oralt clearance än män, även om clearance korrigerad för mängden fettväv är jämförbar). Därför är ackumulering vid upprepad dosering större än vad som kan förutsägas från en engångsdos, beroende på en ökning av biotillgängligheten. Clearance är dock dosoberoende vid steady state och plasmakoncentrationerna är proportionella mot dosen. Det finns en måttlig variabilitet mellan individer i sertindols farmakokinetik, beroende på polymorfismen i cytokrom P450 2D6 (CYP2D6). Patienter som har mindre mängd av detta leverenzym har ett sertindol-clearance som är 1/2-1/3 av motsvarande för snabba CYP2D6- metaboliserare. Dessa långsamma metaboliserare (upp till 10 % av befolkningen) kommer därför att ha plasmanivåer på 2-3 gånger de normala. Sertindolkoncentrationen är inte prediktiv för den terapeutiska effekten hos en enskild individ; därför uppnås individualiseringen av dosen bäst genom bedömning av terapeutisk effekt och tolerabilitet.

### *Absorption*

Sertindol absorberas väl med ett  $t_{\max}$  för sertindol på ca 10 timmar vid peroral administrering. Olika dosstyrkor är bioekvivalenta. Föda och aluminium-/magnesiumantacida har ingen kliniskt signifikant effekt på hastigheten eller omfattningen av sertindolabsorptionen.

### *Distribution*

Skenbar distributionsvolym ( $V_{\beta}/F$ ) för sertindol efter upprepad oral dosering är cirka 20 l/kg. Sertindol binds till cirka 99,5 % till plasmaproteiner företrädesvis till albumin och  $\alpha_1$  surt glykoprotein. Hos patienter behandlade med rekommenderade doser ligger de uppmätta koncentrationerna under 140 ng/ml (~ 320 nmol/l) i 90 % av mätningarna. Sertindol penetrerar in i röda blodkroppar med en blod/plasmakvot på 1,0. Sertindol penetrerar lätt blod-hjärnbarriären och placentabarriären.

### *Metabolism*

Två metaboliter har identifierats i human plasma: dehydrosertindol (oxidering av imidazolidinon-ringen) och norsertindol (N-dealkylering). Koncentrationerna av dehydrosertindol och norsertindol är ca 80 % respektive 40 % av modersubstansen i steady state. Sertindols effekt är primärt beroende av modersubstansen och metaboliterna förefaller inte ha någon signifikant farmakologisk effekt hos människa.

### *Utsöndring*

Sertindol och dess metaboliter elimineras mycket långsamt och totalt återfinns 50-60 % 14 dagar efter administrering av en peroral radioaktivt märkt dos. Ca 4 % av dosen utsöndras i urinen som modersubstans plus metaboliter, varav mindre än 1 % som modersubstans. Fekal utsöndring är den viktigaste utsöndringsvägen och svarar för resterande mängd av modersubstans och metaboliter.

## **5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter**

QT-förlängning på EKG, relaterat till en hämning av en specifik kaliumkanal ( $I_{kr}$ , HERG), har observerats i djurstudier. Sertindol visar dock frånvaro av tidiga efterdepolarisationer i hjärt-purkinjefibrer hos kanin och hund. Tidiga efterdepolarisationer anses vara av betydelse för att utlösa Torsade de Pointes. Sertindol inducerade inte Torsade de Pointes typ av ventrikulära arrytmier i kaninhjärta med atrioventrikulärnoden borttagen i experiment med uttalad hypokalemi (1,5 mmol) och bradykardi. Extrapolering från djurstudier till människa beträffande QT förlängning och arrytmi ska dock göras med försiktighet då skillnader mellan arter kan föreligga.

Sertindols akuta toxicitet är låg. I kroniska toxicitetsstudier på råtta och hund (3-5 gånger klinisk exponering) observerades flera effekter som överensstämmer med de farmakologiska egenskaperna hos läkemedlet.

Ingen teratogen effekt har observerats i reproduktionsstudier hos djur.

I en peri/postnatal studie på råtta observerades en ökad mortalitet och långsammare tillväxt hos ungarna, samt försenad utveckling av avkomman vid doser som associerades med effekter hos modern och var samma som eller mindre än den maximala rekommenderade dosen vid mg/m<sup>2</sup>. Parning och fertilitet var reducerad hos avkomman från honor som behandlades med sertindol.

Parning och fertilitet påverkades hos vuxna hanråttor i doser på 0,14 mg/kg/dag och högre. Den reversibla påverkan på fertiliteten tillskrivs sertindols farmakologiska profil.

Sertindol var inte toxiskt i ett testbatteri av *in vitro* och *in vivo*-genotoxicitetsstudier. Karcinogenicitetsstudier utförda på mus och råttor visade inte på någon utveckling av tumörer av relevans för den kliniska användningen av sertindol.

## **6 FARMACEUTISKA UPPGIFTER**

### **6.1 Förteckning över hjälpämnen**

#### *Tablettkärna*

Majsstärkelse,  
laktosmonohydrat,  
hydroxipropylcellulosa,  
mikrokristallin cellulosa,  
kroskarmellosnatrium,  
magnesiumstearat.

#### *Tablettdragering*

Hypromellos,  
titandioxid (E171),  
makrogol 400 och  
4 mg: järnoxid gul (E172)  
12 mg: järnoxid gul (E172), järnoxid röd (E172)

### **6.2 Inkompatibiliteter**

Ej relevant.

### **6.3 Hållbarhet**

5 år.

### **6.4 Särskilda förvaringsanvisningar**

Förvaras i originalförpackningen. Ljuskänsligt.  
Inga särskilda temperaturanvisningar.

### **6.5 Förpackningstyp och innehåll**

- Kartonger, innehållande blister (genomskinligt eller vitt PVC/PVdC-laminat och aluminiumfolie) med 7, 10, 14, 20, 28, 30, 50, 98 eller 100 tabletter.
- Burk av högdensitetspolyeten (HDPE) innehållande 100 tabletter.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

### **6.6 Särskilda anvisningar för destruktions**

Inga särskilda anvisningar.

**7 INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

H. Lundbeck A/S  
Ottiliavej 9  
2500 Valby  
Danmark

**8 NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

Tabletter 4 mg : 20576  
Tabletter 12 mg : 20577

**9 DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE**

Första godkännande: 2005-03-18  
Förnyat godkännande: 2013-06-07

**10 DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN**

2016-06-08