

BILAG III
PRODUKTRESUME

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Se Bilag 1.

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

Hver 4 mg tablet indeholder: sertindol 4 mg
Hver 8 mg tablet indeholder: sertindol 8 mg
Hver 12 mg tablet indeholder: sertindol 12 mg
Hver 16 mg tablet indeholder: sertindol 16 mg
Hver 20 mg tablet indeholder: sertindol 20 mg
Hver 24 mg tablet indeholder: sertindol 24 mg

Hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

3. LÆGEMIDDELFORM

Filmovertrukne tabletter.

Beskrivelse af tabletterne:

4 mg: Oval, hvid, bikonveks tablet, mærket "S4" på den ene side.
8 mg: Oval, hvid, bikonveks tablet, mærket "S8" på den ene side.
12 mg: Oval, hvid, bikonveks tablet, mærket "S12" på den ene side.
16 mg: Oval, hvid, bikonveks tablet, mærket "S16" på den ene side.
20 mg: Oval, hvid, bikonveks tablet, mærket "S20" på den ene side.
24 mg: Oval, hvid, bikonveks tablet, mærket "S24" på den ene side.

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer

Sertindol er indiceret til behandling af skizofreni.

På grund af overvejelser om den kardiovaskulære sikkerhed bør sertindol kun anvendes til patienter, der er intolerante over for mindst ét andet antipsykotisk lægemiddel.

Sertindol bør ikke anvendes i nødsituationer til presserende behandling af symptomer hos akut forstyrrede patienter.

4.2 Dosering og indgivelsesmåde

Sertindol gives peroralt som én daglig dosis uafhængigt af måltider. Hos patienter, hvor sedation er ønskelig, kan et benzodiazepin ordineres samtidig.

Bemærk: EKG monitorering er påkrævet før og under behandling med sertindol: Se afsnit 4.4.

Titreringsfase

Initialt gives 4 mg sertindol pr. dag til alle patienter. Dosis bør øges i trin à 4 mg med 4-5 dages mellemrum, indtil den optimale daglige vedligeholdelsesdosis på 12 – 20 mg er opnået. Da sertindol har blokerende effekt på α_1 -adrenerge receptorer, kan der opstå symptomer på ortostatisk hypotension initialt i titreringsfasen. En startdosis på 8 mg eller hurtig øgning af dosis medfører signifikant øget risiko for ortostatisk hypotension.

Vedligeholdelsesfase

Afhængigt af individuel respons kan dosis øges til 20 mg/dag. Kun i særlige tilfælde bør max. dosis på 24 mg overvejes, da kliniske undersøgelser ikke har påvist en generelt bedre effekt ved behandling med doser over 20 mg, og risikoen for QT-forlængelse kan øges i den øverste ende af dosisintervallet.

Blodtryk bør monitoreres i titreringsfasen og i den tidlige vedligeholdelsesfase.

Ældre

I en farmakokinetisk undersøgelse sås ingen forskel mellem yngre og ældre personer. Der findes imidlertid kun begrænsede kliniske data vedrørende patienter over 65 år. Indtil der foreligger yderligere klinisk erfaring, bør sertindol anvendes med forsigtighed til ældre patienter. Langsommere titrering og lavere vedligeholdelsesdosis anbefales til ældre patienter.

Børn og unge under 18 år

Sertindols sikkerhed og effekt er ikke undersøgt hos børn og unge.

Nedsat nyrefunktion

Sertindol kan gives i sædvanlig dosering til patienter med nedsat nyrefunktion (se afsnit 4.3). Sertindols farmakokinetik påvirkes ikke af hæmodialyse.

Nedsat leverfunktion

Hos patienter med mild/moderat nedsat leverfunktion er langsommere titrering og lavere vedligeholdelsesdosis nødvendig.

Genoptagelse af afbrudt behandling

Hos patienter i behandling med sertindol, hvor behandlingen har været afbrudt i mindre end en uge, er fornyet titrering af sertindol ikke nødvendig, og man kan genoptage den hidtidige vedligeholdelsesdosis. Har behandlingen været afbrudt i mere end en uge, bør det anbefalede program for dosistitrering følges. Der bør foretages EKG før fornyet titrering af sertindol.

Skift fra andre antipsykotika

Behandling med sertindol kan påbegyndes efter det anbefalede program for dosistitrering samtidigt med seponering af andre perorale antipsykotika. Ved skift fra depot antipsykotika påbegyndes behandling med sertindol på det tidspunkt, næste injektion skulle have været givet.

4.3 Kontraindikationer

Overfølsomhed over for sertindol eller øvrige indholdsstoffer.

Sertindol er kontraindiceret hos patienter med kendt ukorrigeret hypokaliæmi og hos patienter med kendt ukorrigeret hypomagnesiæmi.

Sertindol er kontraindiceret hos patienter med kendt klinisk betydende kardiovaskulær sygdom, hjerteinsufficiens, kardiell hypertrofi, arrhythmier eller bradykardi (<50 hjerteslag pr. minut).

Desuden bør behandling med sertindol ikke påbegyndes hos patienter med forlænget QT-syndrom eller med familiær disposition for denne sygdom og hos patienter med kendt erhvervet forlængelse af QT-intervallet (QTc over 450 msec hos mænd og 470 msec hos kvinder).

Sertindol er kontraindiceret hos patienter i behandling med lægemidler, der kan forlænge QT-intervallet. Relevante lægemiddelklasser omfatter:

- klasse Ia og III antiarytmika (f.eks. chinidin, amiodaron, sotalol, dofetilid)
- visse antipsykotika (f.eks. thioridazin)
- visse makrolider (f.eks. erythromycin)
- visse antihistaminer (f.eks. terfenadin)
- visse quinoloner (f.eks. gatifloxacin)

Ovenstående liste er ikke komplet. Andre lægemidler, der kan forlænge QT-intervallet (f.eks. cisaprid, lithium), er ligeledes kontraindicerede. Samtidig indgift af sertindol og lægemidler, der er potente hæmmere af CYP450 3A, er kontraindiceret (se afsnit 4.5). Relevante klasser omfatter:

- systemisk behandling med 'azol' svampemidler (f.eks. itraconazol)
- antibiotika af makrolidtypen (f.eks. erythromycin)
- HIV protease hæmmere (f.eks. indinavir)

Ovenstående liste er ikke komplet. Andre lægemidler, der er potente hæmmere af CYP3A (f.eks. cimetidin), er ligeledes kontraindiceret.

Sertindol er kontraindiceret hos patienter med svært nedsat leverfunktion.

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

Kardiovaskulære

Kliniske undersøgelser har vist, at sertindol forlænger QT-intervallet i højere grad end visse andre antipsykotika. Den gennemsnitlige QT-forlængelse er større i den øvre ende af det anbefalede dosisinterval (20 og 24 mg). QT-forlængelse er under behandling med visse lægemidler sat i forbindelse med udvikling af arrytmier af typen Torsade de Pointes (TdP) (en potentielt letal ventrikulær takykardi) og pludseligt opstået død. Kliniske og ikke-kliniske data har ikke kunnet afklare, hvorvidt sertindol har større tendens til at inducere arrytmier end andre antipsykotika. Sertindol bør derfor kun anvendes til patienter, der er intolerante over for mindst ét andet antipsykotisk lægemiddel.

EKG monitorering

- EKG monitorering skal udføres før og under behandling med sertindol. EKG monitorering bør udføres om morgenen. Bazett eller Fridericia formelen foretrækkes til beregning af QTc.
- EKG monitorering bør udføres, før behandling påbegyndes: Sertindol er kontraindiceret, såfremt QTc-intervallet overstiger 450 msec hos mænd og 470 msec hos kvinder.
- Når steady-state opnås efter ca. 3 uger, eller når en daglig dosis på 16 mg er nået, bør der igen udføres et EKG.
- I vedligeholdelsesfasen bør der foretages EKG før og efter hver dosisøgning. Hvis et QTc-interval på mere end 500 msec registreres under behandling med sertindol, anbefales det, at behandlingen med sertindol seponeres. Hvis patienten udvikler hjertebanken, kramper eller besvimelsesanfald tydende på arrhythmi, bør den ordinerende læge initiere hurtig evaluering, inklusiv EKG.
- Ved initiering af eller dosisøgning af anden samtidig ordineret medicin, som kan forøge koncentrationen af sertindol (se afsnit 4.5), anbefales at tage et EKG.

Risikoen for forlængelse af QT-intervallet øges hos patienter i samtidig behandling med andre lægemidler, der forlænger QTc intervallet, eller lægemidler, der hæmmer metabolismen af sertindol (se afsnit 4.3).

Se-kalium og se-magnesium bør måles, før behandling med sertindol påbegyndes hos patienter med risiko for betydende elektrolytforstyrrelser. Lavt serumkalium og serummagnesium bør korrigeres, før behandlingen fortsættes. Monitorering af serumkalium anbefales hos patienter med opkastning og diarré, hos patienter i behandling med kaliumudskillende diuretika eller patienter med andre elektrolytforstyrrelser.

Sertindol bør anvendes med forsigtighed til ældre (se afsnit 4.2), da der er øget risiko for betydende kardiovaskulær lidelse i denne patientgruppe.

På grund af sertindols α_1 -blokerende effekt kan der opstå symptomer på ortostatisk hypotension i titreringsfasen.

Antipsykotika kan virke hæmmende på dopaminagonister. Sertindol bør anvendes med forsigtighed hos patienter med Parkinson's sygdom.

Visse SSRI'ere, såsom fluoxetin og paroxetin (potente CYP2D6 hæmmere), kan øge plasmaniveauet af sertindol med en faktor 2-3 (se afsnit 4.5).

Nedsat leverfunktion

Patienter med let til moderat nedsat leverfunktion bør observeres nøje. Langsommere titrering og lavere vedligeholdelsesdosis anbefales.

Tardive dyskinesier

Tardive dyskinesier menes at være forårsaget af øget følsomhed af dopaminreceptorer i basalganglierne som følge af kronisk receptor blokade af antipsykotika. I kliniske undersøgelser med sertindol er set lav forekomst af extrapyramidale bivirkninger (på niveau med placebo). Imidlertid er langvarig behandling med antipsykotiske lægemidler (især i høje doser) forbundet med risiko for udvikling af tardive dyskinesier. Såfremt der opstår symptomer på tardiv dyskinesi, bør dosisreduktion eller seponering af behandlingen overvejes.

Kramper

Sertindol bør anvendes med forsigtighed hos patienter med tidligere krampeanfald.

Neuroleptisk Malignt Syndrom

Et potentielt dødeligt symptomkompleks, undertiden kaldet Neuroleptisk Malignt Syndrom (NMS), er beskrevet under behandling med antipsykotika. Behandlingen af NMS bør omfatte omgående seponering af antipsykotiske lægemidler.

4.5 Interaktioner med andre lægemidler og andre former for interaktioner

Forlængelse af QT-intervallet under behandling med sertindol kan forværres ved samtidig indgift af lægemidler, der kan øge QT-intervallet. Samtidig indgift af sådanne lægemidler er derfor kontraindiceret (se afsnit 4.3).

Sertindol undergår vidtgående metabolisering via CYP2D6 og CYP3A isozymerne, som udgør dele af cytochrom P450-systemet. CYP2D6 udviser polymorfi i den almindelige befolkning, og begge isozymer kan hæmmes af en række psykotrope stoffer og andre lægemidler.

CYP2D6

Hos patienter i samtidig behandling med fluoxetin eller paroxetin (begge potente hæmmere af CYP2D6), øges plasmakoncentrationen af sertindol med en faktor 2-3, hvorfor en nedsættelse af vedligeholdelsesdosis af sertindol kan være nødvendig. Selv om det ikke er undersøgt, forventes chinidin (også en potent hæmmer af CYP2D6), som endvidere kan forlænge QT-intervallet (se afsnit 4.3), at udvise en lignende effekt. Andre potentielle hæmmere af CYP2D6 (sertralin, tricykliske antidepressiva og propranolol), har tilsyneladende ingen effekt på plasmakoncentrationen af sertindol. *In-vitro* undersøgelser har vist, at høje koncentrationer af sertindol og dets væsentligste metabolitter virker hæmmende på CYP2D6. Sertindol menes at være en svag hæmmer af substrater for CYP2D6, da metaboliseringen af dextromethorphan kun var beskedent påvirket under behandling med sertindol.

Substrater for CYP2D6 omfatter β -blokkere, antiarytmika, visse antihypertensiva og et stort antal antipsykotika og antidepressiva. Chinidin, fluoxetin og paroxetin er potente hæmmere af CYP2D6.

CYP3A

Blandt CYP3A substrater er ingen af de interaktioner, der er fundet, af tilstrækkelig størrelsesorden til at være klinisk signifikante. Makrolidantibiotika (som f.eks. erythromycin – en CYP3A-hæmmer) og calciumantagonister (svage CYP3A-hæmmere) har forårsaget mindre (<25%) stigninger i plasmakoncentrationen af sertindol.

Hos personer med ringe kapacitet for metabolisering (poor metabolisers) via CYP2D6 kunne den hæmmende effekt være større, eftersom udskillelsen af sertindol via både CYP2D6 og CYP3A vil være påvirket. Ketoconazol og itraconazol er begge meget potente hæmmere af CYP3A (se afsnit 4.3).

Substrater for CYP3A omfatter immunomodulatorer, calciumantagonister og klasse 3-antiarytmika. De bedst beskrevne inhibitorer af CYP3A er cimetidin, azol svampemidler, HIV protease hæmmere og makrolidantibiotika. Samtidig indgift af sertindol og CYP3A hæmmere er kontraindiceret, da dette kan føre til signifikant stigning i koncentrationen af sertindol (se afsnit 4.3).

Metaboliseringen af sertindol forøges signifikant af stoffer, der er kendt for at virke inducerende på CYP isozymerne, især carbamazepin og phenytoin, som kan nedsætte plasmakoncentrationen af sertindol med en faktor 2-3. Nedsat antipsykotisk effekt hos patienter i behandling med disse eller andre enzyminducerende midler kan nødvendiggøre, at dosis af sertindol øges til den øvre ende af dosisintervallet.

4.6 Graviditet og amning

Graviditet

Sikkerheden af sertindol ved brug under graviditet er ikke undersøgt.

Sertindol udviser ikke teratogenicitet i reproduktionsforsøg hos dyr. I en peri/postnatal undersøgelse hos rotter fandtes nedsat fertilitet hos afkommet ved en dosis inden for det humanterapeutiske område (se afsnit 5.3).

Sertindol bør derfor ikke anvendes under graviditet.

Amning

Der er ikke gennemført undersøgelser hos ammende mødre. Sertindol forventes at udskilles i modermælken.

Såfremt behandling med sertindol anses for nødvendig, bør det overvejes at stoppe amningen.

4.7 Virkninger på evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner

Sertindol har ingen sedativ virkning, men patienterne bør frarådes at føre motorkøretøj eller anvende maskiner, indtil den individuelle reaktion kendes.

4.8 Bivirkninger

I kliniske undersøgelser er bivirkninger ved behandling med sertindol med en incidens på over 1%, og hvor incidensen er signifikant højere end for placebo (i rækkefølge efter faldende frekvens), følgende: Rhinitis/næsetilstopning, unormal ejakulation (nedsat ejakulatorisk volumen), svimmelhed, mundtørhed, ortostatisk hypotension, vægtøgning, perifert ødem, dyspnø, paræstesier og forlænget QT-interval (se afsnit 4.4).

Extrapyramidale symptomer (EPS)

Blandt patienter i behandling med sertindol var incidensen af EPS-relaterede bivirkninger den samme, som hos patienter, der fik placebo. I placebokontrollerede kliniske undersøgelser var antallet af patienter, som behøvede medicin mod EPS, den samme i gruppen, som fik sertindol, som i placebogruppen.

Visse bivirkninger ses initialt i behandlingen og forsvinder ved fortsat behandling, f.eks. ortostatisk hypotension.

Nedenstående tabel viser bivirkninger anført efter organsystem og frekvens:

Meget hyppigt forekommende (>10%)

Hyppigt forekommende (1-10%)

Mindre hyppige (0,1-1%)

Sjældne (0,01-0,1%)

Meget sjældne (<0,01%)

Metaboliske bivirkninger

Mindre hyppige Hyperglykæmi

Centralnervesystemet

Hyppigt forekommende Svimmelhed, paræstesi

Mindre hyppige Besvimelsesanfald, kramper, forstyrrelser i bevægeapparatet
(især tardiv dyskinesi, se afsnit 4.4)

Kardielle bivirkninger

Hyppigt forekommende Perifert ødem

Mindre hyppige Torsade de pointes (se afsnit 4.4)

Vaskulære bivirkninger

Hyppigt forekommende Ortostatisk hypotension (se afsnit 4.4)

Respiratoriske, thorakale- og mediastinale bivirkninger

Meget hyppigt forekommende Rhinitis/næsetilstopning

Hyppigt forekommende Dyspnø

Gastrointestinale bivirkninger

Hyppigt forekommende Mundtørhed

Seksuelle bivirkninger

Hyppigt forekommende Unormal ejakulation (nedsat ejakulatorisk volumen)

Laboratorieværdier

Hyppigt forekommende Vægtøgning, forlænget QT-interval, øget forekomst af
røde og hvide blodlegemer i urinen

4.9 Overdosering

Erfaringerne med akut overdosering af sertindol er begrænsede. Tilfælde med dødelig udgang er forekommet. Patienter, der har indtaget anslåede doser på op til 840 mg, er kommet sig uden sequelae. Symptomer på overdosering: Somnolens, utydelig tale, tachykardi, hypotension og forbigående forlængelse af QT-intervallet. Tilfælde af Torsade de Pointes er beskrevet, ofte hos patienter i samtidig behandling med lægemidler, der er kendt for at kunne fremkalde TdP.

Behandling

I tilfælde af akut overdosering bør frie luftveje sikres, og patienten bør ventileres.

Kontinuerlig monitorering af EKG og vitale funktioner bør omgående institueres. I tilfælde af forlænget QTc-interval bør patienten monitoreres, indtil QTc-intervallet er normaliseret. Der bør tages hensyn til sertindols halveringstid på 2 til 4 dage.

Der bør etableres intravenøs adgang, ligesom indgift af aktivt kul og laksantia bør overvejes. Mulig involvering af flere lægemidler bør overvejes.

Der findes ingen specifik antidot til sertindol, ligesom det ikke er dialyserbart. Derfor bør passende understøttende behandling institueres. Hypotension og cirkulatorisk kollaps bør behandles med passende forholdsregler så som intravenøs væsketilførsel. Hvis der indgives sympatomimetiske stoffer til cirkulatorisk stabilisering, bør adrenalin og dopamin anvendes med forsigtighed, da β -receptorstimulation i forbindelse med sertindols α_1 -receptorblokerende effekt kan forværre hypotensionen.

Hvis der gives antiarytmisk behandling, bør man være opmærksom på, at midler som chinidin, disopyramid og prokainamid medfører en teoretisk risiko for forlængelse af QT-intervallet, som kan være additiv til samme effekt af sertindol.

I tilfælde af svære extrapyramidale symptomer bør anticholinerg behandling gives. Nøje klinisk overvågning og monitorering bør fortsætte, til patienten er restitueret.

5. FARMAKOLOGISKE OPLYSNINGER

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Farmakoterapeutisk klassifikation: Limbisk selektive antipsykotika N 05 AE 03.

Det menes, at den neurofarmakologiske profil af sertindol som antipsykotisk middel, skyldes dets selektive inhibitoriske effekt på mesolimbiske dopaminerge neuroner og hænger sammen med dets balancerede inhibitoriske effekt på centrale dopamin D_2 , serotonin $5HT_2$ og α_1 -adrenerge receptorer.

I dyrefarmakologiske undersøgelser hæmmede sertindol spontant aktive dopaminerge neuroner i det mesolimbiske ventrale tegmentale område (VTA) i hjernen med en selektivitetsratio på over 100 sammenlignet med dopaminerge neuroner i substantia nigra pars compacta (SNC). Hæmning af SNC aktivitet menes at være involveret i de bivirkninger i bevægeapparatet (EPS), der ses i forbindelse med mange antipsykotiske lægemidler.

Antipsykotiske lægemidler kan forårsage øgning af serum-prolaktinniveauet via dopamin blokade. Såvel i korttidsundersøgelser som ved længere tids behandling (et år) forblev prolaktinniveauet inden for normalområdet hos patienter i behandling med sertindol.

Sertindol har ingen effekt på muscarine og histaminerge H_1 receptorer. Dette bekræftes ved fravær af anticholinerg og sederende effekt, der knytter sig til disse receptorer.

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

Elimination af sertindol foregår via hepatiske metabolisering med en gennemsnitlig terminal halveringstid på ca. 3 døgn. Ved gentagen indgift af sertindol falder clearance til en gennemsnitlig værdi på ca. 14 l/time (kvinder har omkring 20% lavere tilsyneladende clearance end mænd, selvom clearance er sammenlignelig, når der korrigeres for forskelle i mængden af fedtvæv). Ved gentagen indgift bliver kumulationen derfor større end forventet ud fra enkeltdosis, da der sker en øgning i systemisk biotilgængelighed. I steady-state er clearance uafhængig af dosis, og plasmakoncentrationen er proportional med dosis. Der ses en moderat interpersonel variation i sertindols farmakokinetik, hvilket skyldes polymorfi i enzymet cytochrom P450 2D6 (CYP2D6). Hos patienter, som mangler dette enzym, nedsættes clearance af sertindol til mellem $\frac{1}{2}$ og $\frac{1}{3}$ af, hvad der ses hos personer, som er 'extensive metabolisers' via CYP2D6. Denne gruppe, som metaboliserer langsomt (op til 10% af befolkningen), vil derfor have plasmakoncentrationer 2-3 gange højere end normalt. Der er ingen klar sammenhæng mellem koncentrationen af sertindol hos den enkelte patient og den terapeutiske effekt. Dosering er derfor individuel og baseres bedst på bedømmelse af terapeutisk effekt og tolerabilitet.

Absorption

Sertindol absorberes godt med t_{\max} efter peroral administration på ca. 10 timer. Alle tabletstyrker er bioækvivalente. Hverken føde eller aluminium-magnesium antacida har klinisk betydende effekt på absorptionsgrad eller absorptionshastighed.

Distribution

Efter gentagen indgift er det tilsyneladende fordelingsvolumen (V_{β}/F) ca. 20 l/kg.

Plasmaproteinbindingen for sertindol er omkring 99,5%. Det bindes især til albumin og α_1 -syre glykoproteiner. Hos patienter i behandling med doser inden for det anbefalede interval, har 90% af de målte plasmakoncentrationer været under 140 ng/ml (~320 nmol/l). Sertindol passerer ind i røde blodlegemer med en blod/plasma ratio på 1,0. Sertindol passerer let blodhjerne- og placentabarriererne.

Metabolisme

To metabolitter er identificeret i humant plasma: Dehydrosertindol (oxidation af imidazolidinonringen) og norsertindol (N-dealkylering). I steady-state er plasmakoncentration af dehydrosertindol og norsertindol henholdsvis ca. 80% og 40% af koncentrationen af sertindol. Aktiviteten af sertindol er primært knyttet til modersubstansen, og metabolitterne synes at være uden væsentlig farmakologisk effekt hos mennesker.

Udskillelse

Sertindol og dets metabolitter elimineres meget langsomt. 50-60% af en radioaktivt mærket peroral dosis blev genfundet 14 dage efter indtagelsen. Ca. 4% af dosis udskilles i urinen som uomdannet sertindol og metabolitter. Heraf er mindre end 1% til stede som modersubstans. Langt den overvejende del udskilles fækal, og denne ekskretionsvej dækker resten af modersubstansen og metabolitter.

5.3 Prækliniske sikkerhedsdata

QT-forlængelse på EKG, muligvis forårsaget af hæmning af ensrettede kaliumkanaler (I_{Kr} , HERG), er set i dyreforsøg. Hos kaniner og hunde ses imidlertid fravær af tidlig efterdepolarisering i kardielle Purkinje fibre (i forbindelse med sertindol). Tidlig efterdepolarisering vurderes at være en afgørende faktor ved udvikling af Torsade de Pointes. Sertindol fremkaldte ikke Torsade de Pointes ventrikulære arrytmier i kaninhjerner, hvor atrioventrikulærknuden var fjernet, på trods af eksperimentelt fremkaldt alvorlig hypokaliæmi (1,5 mmol) og bradykardi. Ekstrapolationen af resultaterne i dyreforsøg til mennesker hvad angår QT-forlængelse og arytmier skal gøres med forsigtighed, da der kan forekomme betydelige forskelle mellem arterne.

Sertindol har lav akut toksicitet. I kronisk toksicitetsstudier hos rotter og hunde (3-5 gange klinisk anvendte doser) sås flere effekter svarende til lægemidlets farmakologiske egenskaber.

Reproduktionsforsøg hos dyr har ikke vist tegn på teratogen effekt. En peri/postnatal undersøgelse hos rotter viste nedsat fertilitet hos afkommet i doser inden for det terapeutiske område for mennesker (0,2 mg/kg/dag). Ved højere doser sås reduceret overlevelse hos afkommet i den tidlige laktationsperiode, nedsat vægtøgning og forsinket udvikling ved doser, der bevirkede toksicitet hos moderen.

Evnen til parring og fertiliteten hos voksne hanrotter var påvirket i doser over 0,14 mg/kg/dag. Den nedsatte fertilitet, som var reversibel, hos voksne rotter, henføres til sertindols farmakologiske profil.

Sertindol var ikke toksisk i en række *in vitro* og *in vivo* genotoksicitetsstudier.

Carcinogenicitetsstudier gennemført hos mus og rotter viste ingen tegn på udvikling af tumorer af relevans for den kliniske brug af sertindol.

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Fortegnelse over hjælpestoffer

Tabletkernen

Majsstivelse, laktosemonohydrat, hydroxypropylcellulose, mikrokrystallinsk cellulose, croscarmellose natrium, magnesiumstearat, macrogol 400.

Tabletovertræk

Hydroxypropylmethylcellulose, titandioxyd (E171), macrogol 400.

6.2 Uforligneligheder

Ikke relevant.

6.3 Opbevaringstid

2 år.

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Tabletterne bør opbevares i den originale emballage for at beskytte dem mod lys.

6.5 Emballage

- PVC/PVdC blister (klar eller hvid) med aluminiumfolie i en karton med sort inderside indeholdende 20, 28, 30, 50, 98 eller 100 tabletter.
- Grå polypropylenbeholder indeholdende 100 tabletter.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

6.6 Eventuelle instruktioner vedrørende anvendelse og håndtering

Ingen.

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMRE.

9. DATO FOR FØRSTE TILLADELSE

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN