

ANHANG III
ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Siehe Anhang I

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

1 Filmtablette Serdolect 4 mg enthält: Sertindol 4 mg
1 Filmtablette Serdolect 8 mg enthält: Sertindol 8 mg
1 Filmtablette Serdolect 12 mg enthält: Sertindol 12 mg
1 Filmtablette Serdolect 16 mg enthält: Sertindol 16 mg
1 Filmtablette Serdolect 20 mg enthält: Sertindol 20 mg
1 Filmtablette Serdolect 24 mg enthält: Sertindol 24 mg

Hilfsstoffe siehe Punkt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Filmtablette

Beschreibung der Tabletten:

4 mg: ovale, weiße, bikonvexe Tabletten mit Aufdruck "S4" auf der einen Seite
8 mg: ovale, weiße, bikonvexe Tabletten mit Aufdruck "S8" auf der einen Seite
12 mg: ovale, weiße, bikonvexe Tabletten mit Aufdruck "S12" auf der einen Seite
16 mg: ovale, weiße, bikonvexe Tabletten mit Aufdruck "S16" auf der einen Seite
20 mg: ovale, weiße, bikonvexe Tabletten mit Aufdruck "S20" auf der einen Seite
24 mg: ovale, weiße, bikonvexe Tabletten mit Aufdruck "S24" auf der einen Seite

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Sertindole ist für die Behandlung der Schizophrenie angezeigt.

Aufgrund kardiovaskulärer Sicherheitsbedenken sollte Sertindol nur bei Patienten angewendet werden, die zumindest einem anderen Antipsychotikum gegenüber therapieresistent waren.

Sertindole sollte nicht in Notfallsituationen bei akut gestörten Patienten zur raschen Symptomreduktion verabreicht werden.

4.2 Dosierung, Art und Dauer der Anwendung

Sertindole wird einmal täglich zu den Mahlzeiten oder unabhängig davon eingenommen. Bei Patienten, bei denen eine Sedierung erforderlich ist, können gleichzeitig Benzodiazepine verabreicht werden.

Hinweis: Vor und während der Behandlung mit Sertindol ist eine EKG-Überwachung erforderlich: s. Punkt 4.4.

Dosistitration

Alle Patienten sollten mit einer Tagesdosis von Sertindol 4 mg/Tag beginnen. Die Dosis sollte schrittweise alle 4-5 Tage um 4 mg erhöht werden, bis die optimale Erhaltungsdosis von 12-20 mg/Tag erreicht ist. Aufgrund der α_1 -blockierenden Aktivität von Sertindol können zu Beginn der Titrationsphase orthostatische Symptome auftreten. Eine Anfangsdosis von 8 mg oder eine zu rasche Dosiserhöhung heben das Risiko für eine orthostatische Hypotonie deutlich an.

Erhaltungsdosis

Je nach individuellem Ansprechen des Patienten kann die Dosis bis auf max. 20 mg/Tag erhöht werden. Nur in Ausnahmefällen sollte die Höchstdosis von 24 mg angewandt werden, da klinische Studien nicht eindeutig zeigen konnten, daß Dosen über 20 mg wirksamer waren, und im oberen Dosisbereich kann QT-Verlängerungen verstärkt auftreten.

Der Blutdruck der Patienten sollte während der Titrationsphase sowie in der frühen Erhaltungsphase kontrolliert werden.

Ältere Patienten

In einer pharmakokinetischen Studie wurden keine Unterschiede zwischen jungen und älteren Probanden festgestellt. Für Patienten über 65 Jahre liegen jedoch nur begrenzt Daten aus klinischen Studien vor. Deshalb sollte Sertindol bis zum Vorliegen weiterer klinischer Erfahrungen bei älteren Patienten mit Vorsicht verwendet werden. Langsamere Titrationsphasen und niedrigere Erhaltungsdosen können für ältere Patienten angezeigt sein.

Kinder und Jugendliche bis zu einem Alter von 18 Jahren

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Sertindol wurde bei Kindern und Jugendlichen nicht untersucht.

Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion

Sertindol kann bei Patienten mit Niereninsuffizienz in der üblichen Dosierung angewendet werden (s. Punkt 4.3). Die Pharmakokinetik von Sertindol wird durch Hämodialyse nicht beeinflusst.

Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion

Bei Patienten mit leichter/mittelschwerer Leberfunktionsstörung sind eine langsamere Dosistitration sowie eine niedrigere Erhaltungsdosis angezeigt.

Erneute Titration von Sertindol im Falle einer Einnahmeunterbrechung

Die Wiederaufnahme der Medikation bei Patienten, die weniger als eine Woche kein Sertindol eingenommen haben, erfordert keine neuerliche Dosiseinstellung, die Behandlung kann mit der bisherigen Erhaltungsdosis fortgesetzt werden. Bei längerer Unterbrechung ist die empfohlene Methode der Dosiserhöhung zu befolgen. Vor erneuter Titration von Sertindol sollte ein EKG abgeleitet werden.

Umstellung von anderen Neuroleptika

Die Behandlung mit Sertindol kann nach dem empfohlenen Titrationsschema begonnen werden, wobei andere orale Neuroleptika abgesetzt werden. Bei mit Depot-Neuroleptika behandelten Patienten wird mit Sertindol an Stelle der nächsten Depot-Injektion begonnen.

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen Sertindol oder einen der Bestandteile des Arzneimittels.

Sertindol ist bei Patienten mit bekannter unbehandelter Hypokaliämie und solchen mit unbehandelter Hypomagnesiämie kontraindiziert.

Patienten mit anamnestisch bekannten klinisch relevanten Herz-Kreislauf-Erkrankungen, dekompensierter Herzinsuffizienz, Herzhypertrophie, Arrhythmien oder Bradykardie (< 50 Schläge pro Minute) dürfen Sertindol nicht einnehmen.

Eine Behandlung mit Sertindol ist außerdem bei Patienten mit angeborenem Long-QT-Syndrom oder dieser Krankheit in der Familienanamnese und bei Patienten mit bekannter erworbener QT-Verlängerung (QT_c -Intervall > 450 msec (Männer) bzw. > 430 msec (Frauen)) kontraindiziert.

Begleitmedikationen, die bekanntermaßen eine QT-Verlängerung hervorrufen, stellen eine Gegenanzeige für eine Sertindol-Behandlung dar. Zu diesen Arzneimitteln zählen:

- Antiarrhythmika der Klasse Ia und III (z.B. Chinidin, Amiodaron, Sotalol, Dofetilid)
- einige Neuroleptika (z.B. Thioridazin)
- einige Makrolide (z.B. Erythromycin)
- einige Antihistaminika (z.B. Terfenadin)
- einige Chinolonantibiotika (z.B. Gatifloxacin)

Diese Liste ist nicht vollständig; einzelne andere Medikamente, die bekanntlich auch das QT-Intervall verlängern (z.B. Cisaprid, Lithium), sind ebenfalls kontraindiziert.

Die gleichzeitige Verabreichung von Sertindol und Medikamenten, die bekanntermaßen die Leberenzyme Zytochrom P450 3A hemmen (s. Punkt 4.5), ist kontraindiziert. Zu den entsprechenden Klassen gehören:

- systemische Behandlung mit "Azol"-Antimykotika (z.B. Itraconazol)
- Makrolidantibiotika (z.B. Erythromycin)
- HIV-Proteaseinhibitoren (z.B. Indinavir)

Diese Liste ist nicht vollständig; einzelne andere Medikamente, die bekanntlich ebenfalls die CYP3A-Enzyme stark hemmen (z.B. Omeprazol, Cimetidin) sind ebenfalls kontraindiziert.

Patienten mit schwerer Leberinsuffizienz dürfen Sertindol nicht einnehmen.

4.4 Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

HerzKreislauf

In klinischen Studien wurde beobachtet, dass Sertindol das QT-Intervall stärker verlängert als einige andere Neuroleptika. Die mittlere QT-Verlängerung ist am oberen Ende des empfohlenen Dosisbereichs (20 und 24 mg) stärker ausgeprägt. Die Verlängerung des QT_c -Intervalls birgt bei einigen Arzneimitteln das Risiko, Arrhythmien vom Typ Torsade de pointes (TdP) [einer lebensbedrohlichen polymorphen Kammertachykardie] sowie plötzlichen Tod hervorzurufen. Klinische und nichtklinische Daten konnten jedoch nicht belegen, daß Sertindol ein größeres arrhythmogenes Potential als andere Antipsychotika hat. Daher sollte Sertindol nur bei Patienten angewendet werden, die zumindest gegenüber einem anderen Antipsychotikum therapieresistent waren

EKG-Kontrolle:

- Vor und während einer Sertindol-Behandlung müssen EKG-Kontrollen durchgeführt werden.
- Das EKG sollte möglichst morgens abgeleitet werden, für die QT_c -Berechnung sind die Bazett oder die Fridericia-Formel zu bevorzugen.
- Die EKG-Kontrolle sollte vor Behandlungsbeginn erfolgen: Sertindol ist kontraindiziert, wenn bei männlichen Patienten ein QT_c -Intervall > 450 msec und bei Frauen > 470 msec beobachtet wird.
- Das nächste EKG wird nach Erreichen des Steady-State (nach etwa 3 Wochen) oder Erreichen einer Dosis von 16 mg aufgenommen.
- Während der Erhaltungstherapie sind vor und nach jeder Dosiserhöhung EKG-Aufzeichnungen vorzunehmen. Wird unter Sertindol-Behandlung ein QT_c -Intervall > 500 msec gemessen, wird das Absetzen der Behandlung von Sertindol empfohlen. Werden bei den Patienten Symptome wie Palpitationen, Krämpfe oder Synkope beobachtet, die ein Zeichen für das Auftreten von Arrhythmien sein könnten, sollte der behandelnde Arzt umgehend eine Untersuchung einschließlich eines EKGs einleiten.
- EKGs sind ferner nach jeder zusätzlichen Gabe oder Dosiserhöhung einer Begleitmedikation angezeigt, die zu einer Erhöhung der Sertindol-Konzentration führen könnten (s. Punkt 4.5).

Das Risiko einer QT-Verlängerung steigt bei Anwendung einer Begleitmedikation, die das QT_c-Intervall verlängert oder den Metabolismus von Sertindol hemmt (s. Punkt 4.3).

Bei Patienten, bei denen das Risiko einer erheblichen Elektrolytenentgleisung vorliegt, sind vor Behandlungsbeginn mit Sertindol die Kalium- und Magnesiumserumspiegel zu bestimmen. Gegebenenfalls sind vor Aufnahme einer Behandlung dann niedrige Kalium- und Magnesiumspiegel zu korrigieren. Treten Erbrechen, Durchfall oder andere Störungen des Elektrolytenhaushalts auf, oder wird eine Behandlung mit kaliumentziehenden Diuretika durchgeführt, ist eine Kontrolle der Kaliumspiegel im Serum angebracht.

Aufgrund des erhöhten Risikos älterer Menschen für relevante Herzkreislaufkrankungen sollte Sertindol bei dieser Patientengruppe mit Vorsicht angewendet werden (s. Punkt 4.2).

Aufgrund der α_1 -blockierenden Wirkung von Sertindol können während der anfänglichen Dosistitutionsphase orthostatische Symptome auftreten.

Neuroleptika können die Wirkungen von Dopaminagonisten hemmen. Bei Patienten mit Parkinson-Krankheit sollte die Gabe von Sertindol daher mit Vorsicht erfolgen.

Einige SSRI's wie Fluoxetin und Paroxetin (potente CYP2D6-Hemmer) können die Plasmaspiegel von Sertindol um den Faktor 2-3 erhöhen (s. Punkt 4.5).

Eingeschränkte Leberfunktion

Patienten mit leichten/mittelschweren Leberfunktionsstörungen sollten sorgfältig beobachtet werden. Eine langsamere Dosistitration und eine niedrigere Erhaltungsdosis sind empfehlenswert.

Tardive Dyskinesie

Es wird angenommen, dass die tardive Dyskinesie durch eine Überempfindlichkeit der Dopaminrezeptoren in den Basalganglien aufgrund einer chronischen Rezeptorblockade durch Neuroleptika hervorgerufen wird. In klinischen Studien wurde eine niedrige Inzidenz (vergleichbar mit der von Placebo) von extrapyramidalen Symptomen unter Sertindol-Behandlung beobachtet. Dennoch wurde eine Langzeitbehandlung mit neuroleptischen Substanzen (vor allem mit höheren Dosierungen) mit dem Risiko der tardiven Dyskinesie in Verbindung gebracht. Treten Anzeichen einer tardiven Dyskinesie auf, sollte eine Dosisreduzierung oder ein Absetzen der Medikation erwogen werden.

Anfälle

Bei Patienten mit anamnestisch bekannten Krampfanfällen sollte Sertindol mit Vorsicht angewendet werden.

Malignes neuroleptisches Syndrom

In Zusammenhang mit der Einnahme von Neuroleptika wurde über einen potenziell lebensbedrohlichen Symptomenkomplex mit dem Namen "malignes neuroleptisches Syndrom (MNS)" berichtet. Die Behandlung des MNS umfasst auch ein sofortiges Absetzen der Neuroleptika.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Verlängerungen des QT-Intervalls infolge der Sertindol-Behandlung können durch die gleichzeitige Gabe von anderen Medikamenten, die auch das QT-Intervall erhöhen, verstärkt werden. Die gleichzeitige Gabe solcher Medikamente stellt daher eine Gegenanzeige dar (s. Punkt 4.3).

Sertindol wird von den Isoenzymen CYP2D6 und CYP3A des Zytochrom P450-Systems weitgehend abgebaut. CYP2D6 tritt in der Bevölkerung polymorph auf; beide Isoenzyme können durch eine Reihe von Psychopharmaka und anderen Medikamenten gehemmt werden.

CYP2D6

Bei Patienten, die gleichzeitig Fluoxetin oder Paroxetin (starke CYP2D6-Inhibitoren) einnehmen, wird die Plasmakonzentration um den Faktor 2-3 erhöht, wodurch eine niedrigere Erhaltungsdosis von Sertindol erforderlich werden kann. Obwohl es für Chinidin (einen starken CYP2D6-Hemmer) nicht untersucht wurde, werden für diese Substanz vergleichbare Effekte erwartet, die außerdem auch nachweislich das QT-Intervall verlängert (s. Punkt 4.3). Andere mögliche CYP2D6-Hemmer (z.B. Sertralin, trizyklische Antidepressiva und Propranolol) beeinflussen die Plasmakonzentration von Sertindol offenbar nicht. *In vitro*-Studien haben gezeigt, dass hohe Konzentrationen von Sertindol und seinen Hauptmetaboliten die Aktivität von CYP2D6 hemmen. Es wird angenommen, dass Sertindol ein schwacher Hemmer von CYP2D6-Substraten ist, da die Abbaugeschwindigkeit von Dextromethorphan unter einer Sertindol-Behandlung nur geringfügig beeinflusst wurde.

Zu den Substraten des CYP2D6-Isoenzym gehören Betarezeptorenblocker, Antiarrhythmika, einige Antihypertensiva sowie zahlreiche Neuroleptika und Antidepressiva. CYP2D6 wird von Chinidin, Fluoxetin und Paroxetin deutlich gehemmt.

CYP3A

Die mit CYP3A-Substraten festgestellten Wechselwirkungen sind klinisch nicht signifikant. Geringfügige Erhöhungen (< 25 %) der Sertindol-Konzentrationen im Plasma wurden für Makrolidantibiotika (z.B. Erythromycin, einen CYP3A-Hemmer) und Calciumantagonisten (schwache CYP3A-Hemmer) nachgewiesen. Bei schlechten Metabolisierern von CYP2D6 könnte die Hemmwirkung ausgeprägter sein, da die Ausscheidung von Sertindol sowohl über CYP2D6 als auch CYP3A beeinflusst würde. Sowohl Ketoconazol als auch Itraconazol sind starke Hemmer von CYP3A (s. Punkt 4.3).

Zu den Substraten des CYP3A-Isoenzym zählen Immunmodulatoren, Calciumantagonisten und Klasse-III-Antiarrhythmika. Die bekanntesten CYP3A-Hemmer sind Cimetidin, Azol-Antimykotika, HIV-Proteaseinhibitoren und Makrolidantibiotika. Die gleichzeitige Verabreichung von Sertindol und CYP3A-Hemmern ist kontraindiziert, da dies zu einer signifikanten Erhöhung der Sertindol-Konzentration führen kann.

Der Abbau von Sertindol wird durch Substanzen, die CYP-Isoenzyme induzieren, erheblich verstärkt. Vor allem Carbamazepin und Phenytoin können die Sertindol-Konzentrationen im Plasma um den Faktor 2 bis 3 herabsetzen. Eine reduzierte antipsychotische Wirksamkeit bei Patienten, die diese Medikamente oder andere induzierende Wirkstoffe einnehmen, kann eine Dosisanpassung in den oberen Dosisbereich notwendig machen.

4.6 Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Die Sicherheit der Anwendung von Sertindol während der Schwangerschaft ist nicht nachgewiesen.

Sertindol war in tierexperimentellen Reproduktionsstudien nicht teratogen. In einer Peri-/Postnatal-Studie bei Ratten wurde eine verminderte Fertilität der Nachkommen bei einer Dosis innerhalb des humantherapeutischen Bereichs beobachtet (s. Punkt 5.3).

Daher darf Sertindol nicht während der Schwangerschaft eingenommen werden.

Stillzeit

Es wurden keine Studien bei stillenden Müttern durchgeführt, es ist jedoch zu erwarten, dass Sertindol in die Muttermilch übergeht.

Wenn eine Behandlung mit Sertindol für zwingend notwendig gehalten wird, ist ein Abstillen in Betracht zu ziehen.

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und das Bedienen von Maschinen

Sertindol wirkt nicht sedierend. Dennoch sollten Patienten angewiesen werden, nicht aktiv am Straßenverkehr teilzunehmen oder Maschinen zu bedienen, bis ihre individuelle Empfindlichkeit bekannt ist.

4.8 Nebenwirkungen

Unerwünschte Ereignisse in klinischen Studien mit einer Inzidenz über 1 %, die mit der Einnahme von Sertindol in Zusammenhang gebracht werden und sich signifikant von Placebo unterscheiden, sind (in abnehmender Reihenfolge der Häufigkeit): Schnupfen/Nasenobstruktion, Ejakulationsstörungen (vermindertes Ejakulationsvolumen), Schwindel, Mundtrockenheit, Orthostase, Gewichtszunahme, periphere Ödeme, Dyspnoe, Parästhesien und QT-Verlängerungen (s. Punkt 4.4).

Extrapyramidale Symptome (EPS)

Das Auftreten von extrapyramidalen Nebenwirkungen bei Patienten, die mit Serdolect behandelt wurden, entspricht der Häufigkeit des Auftretens bei Patienten, die Placebo erhielten. Zusätzlich konnten in Placebo-kontrollierten Studien gezeigt werden, daß der Prozentsatz der Sertindol-Patienten, die eine Anti-EPS-Medikation benötigen, sich nicht von dem bei Placebogabe unterschied.

Einige der unerwünschten Arzneimittelwirkungen, zum Beispiel die Orthostase, treten zu Beginn der Behandlung auf und klingen unter fortgesetzter Behandlung ab.

In der folgenden Tabelle sind die unerwünschten Wirkungen nach Organsystem und Häufigkeit aufgeführt:

Sehr häufig (>10%)
Häufig (1-10%)
Gelegentlich (0,1-1%)
Selten (0,01-0,1%)
Sehr selten(<0,01%)

Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen

Gelegentlich Hyperglykämie

Störungen des Nervensystems

Häufig Schwindel, Parästhesie

Gelegentlich Synkope, Krämpfe, Bewegungsstörungen (vor allem tardive Dyskinesie, S. Punkt 4.4)

Herzkrankheiten

Häufig Periphere Ödeme

Gelegentlich Torsade de pointes (s. Punkt 4.4)

Kreislaufstörungen

Häufig Orthostase (s. Punkt 4.4)

Erkrankungen der Atemwege und des Brustkorbs

Sehr häufig Schnupfen/Nasenobstruktion

Häufig Dyspnoe

Magen-Darm-Störungen

Häufig Mundtrockenheit

Störungen der Fortpflanzungsorgane / Brust

Häufig Ejakulationsstörungen (vermindertes Ejakulationsvolumen)

Untersuchungsbefunde

Häufig Gewichtszunahme, QT-Verlängerung, Erythrozyten im Urin positiv, Leukozyten im Urin positiv

4.9 Überdosierung

Es liegen nur begrenzte Erfahrungen zu Sertindol bei akuter Überdosierung vor. Todesfälle sind aufgetreten. Patienten, die Dosierungen bis zu schätzungsweise 840 mg eingenommen hatten, erholten sich ohne Folgeschäden. Als Anzeichen und Symptome von Überdosierung wurden Schläfrigkeit, verwaschene Sprache, Tachykardie, Hypotonie und eine vorübergehende QT_c-Verlängerung gemeldet. Es wurden auch Fälle von Torsade de pointes (TdP) beobachtet, häufig in Zusammenhang mit Begleitmedikationen, die bekanntermaßen TdP auslösen.

Gegenmaßnahmen

Bei akuter Überdosierung sind die Atemwege freizuhalten und eine ausreichende Sauerstoffversorgung ist sicherzustellen.

Es sollte sofort eine kontinuierliche Überwachung des EKGs und der Vitalzeichen eingeleitet werden. Bei Auftreten einer QT_c-Verlängerung wird empfohlen, den Patienten bis zur Normalisierung des QT_c-Intervalls zu überwachen. Die Halbwertszeit von 2 bis 4 Tagen für Sertindol ist dabei zu berücksichtigen.

Es sollte ein intravenöser Zugang gelegt und die Verabreichung von Aktivkohle mit einem Abführmittel kann erwogen werden. Auch ist an die Möglichkeit der Einnahme mehrerer Arzneimittel zu denken.

Ein spezifisches Antidot für Sertindol ist nicht bekannt, die Substanz ist nicht dialysierbar, weshalb geeignete unterstützende Maßnahmen einzuleiten sind. Hypotonie und Kreislaufkollaps sind entsprechend zu behandeln, z.B. mit intravenöser Flüssigkeitszufuhr. Bei Anwendung von Sympathomimetika zur Kreislaufunterstützung sind Adrenalin und Dopamin mit Vorsicht zu dosieren, da eine Beta-Stimulierung in Verbindung mit dem α_1 -Antagonismus durch Sertindol die Hypotonie verstärken kann.

Bei Verabreichung einer antiarrhythmischen Therapie können Substanzen wie Chinidin, Disopyramid und Procainamid prinzipiell ein Risiko von QT-verlängernden Effekten bedeuten, die sich mit den entsprechenden Wirkungen von Sertindol addieren.

Bei schweren extrapyramidalen Symptomen sollten Anticholinergika verabreicht werden. Die engmaschige ärztliche Überwachung und Kontrolle sollten bis zur Erholung des Patienten fortgesetzt werden.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Stoff- oder Indikationsgruppe: Antipsychotika mit Selektivität für das limbische System, ATC-Code: N05A E 03

Es wird angenommen, dass dem neuropharmakologischen Profil von Sertindol als Neuroleptikum seine selektive Hemmwirkung auf mesolimbische dopaminerge Neuronen und die ausgewogenen inhibitorischen Effekte auf zentrale Dopamin D₂- und Serotonin-5HT₂-Rezeptoren sowie auf α_1 -adrenerge Rezeptoren zugrunde liegen.

In tierexperimentellen pharmakologischen Studien hemmte Sertindol spontan aktive Dopaminneuronen im mesolimbischen ventralen Tegmentum (VTA), und zwar mit einem Selektivitätsquotienten von mehr als 100 im Vergleich zu den Dopaminneuronen in der Substantia nigra pars compacta (SNC). Die Hemmung der SNC-Aktivität gilt als mitverantwortlich für die mit vielen Neuroleptika einhergehenden Bewegungsstörungen (EPS).

Es ist bekannt, dass Neuroleptika die Prolaktinserumspiegel über eine Dopaminblockade erhöhen. Die Prolaktinspiegel von Sertindol-Patienten blieben innerhalb des Normbereichs, sowohl in Kurzzeitstudien als auch während Langzeitbehandlung (ein Jahr).

Sertindol hat keinen Einfluß auf die Muskarin- und Histamin-H1-Rezeptoren. Dies wird durch die Abwesenheit von anticholinergen und sedierenden Wirkungen bestätigt die mit diesen Rezeptoren in Verbindung gebracht werden.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Sertindol wird über die Leber ausgeschieden, und zwar mit einer mittleren terminalen Halbwertszeit von etwa 3 Tagen. Die Clearance von Sertindol nimmt bei wiederholter Gabe bis auf ungefähr 14 L/Stunde ab (bei Frauen ist die scheinbare Clearance etwa 20 % niedriger als bei Männern, obwohl die auf die fettfreie Körpermasse korrigierten Clearance-Werte vergleichbar sind). Daher ist aufgrund einer Erhöhung der systemischen Bioverfügbarkeit die Kumulierung nach wiederholter Gabe höher, als bei einer Einzelgabe zu erwarten ist. Dennoch ist im Steady-State die Clearance dosisunabhängig und die Plasmakonzentrationen sind dosisproportional. Aufgrund des Polymorphismus beim Zytochrom P450 2D6 (CYP2D6) liegt eine mäßig ausgeprägte interindividuelle Variabilität der Pharmakokinetik von Sertindol vor. Die Sertindol-Clearancewerte von Patienten, denen dieses Leberenzym fehlt, betragen nur die Hälfte oder ein Drittel der Werte von guten CYP2D6-Metabolisierern. Bei diesen schlechten Metabolisierern (bis zu 10 % der Bevölkerung) werden daher die Plasmaspiegel das Zwei- bis Dreifache des Normalwertes betragen. Die Sertindol-Konzentration ist kein Prädiktor für die therapeutische Wirksamkeit bei einem einzelnen Patienten; die individuelle Doseinstellung wird daher am besten durch eine Beurteilung der therapeutischen Wirkung und der Verträglichkeit vorgenommen.

Resorption

Sertindol wird gut resorbiert, wobei der t_{max} von Sertindol nach oraler Gabe etwa 10 Stunden beträgt. Verschiedene Dosisstärken sind bioäquivalent. Nahrungsaufnahme und Aluminium-Magnesium-Antazida haben keinen klinisch signifikanten Einfluss auf die Geschwindigkeit oder das Ausmaß der Sertindol-Resorption.

Verteilung

Das scheinbare Verteilungsvolumen (V_{β}/F) von Sertindol beträgt nach Mehrfachdosierung etwa 20 L/kg. Sertindol wird zu etwa 99,5 % an Plasmaproteine gebunden, vor allem an Albumin und α_1 -saureres Glykoprotein. Bei Behandlung mit der empfohlenen Dosis liegen 90 % der gemessenen Konzentrationen unter 140 ng/ml (etwa 320 nmol/l). Die Penetration von Sertindol in Erythrozyten erfolgt bei einem Blut/Plasmaverhältnis von 1,0. Sertindol durchdringt leicht die Blut-Hirn- und Placenta-Schranke.

Metabolismus

Im menschlichen Plasma wurden zwei Metaboliten identifiziert: Dehydrosertindol (Oxidation des Imidazolidinonrings) und Norsertindol (N-Dealkylierung). Die Konzentrationen von Dehydrosertindol und Norsertindol liegen bei etwa 80 % bzw. 40 % der Muttersubstanz im Steady-State. Die Wirkung von Sertindol geht vorwiegend von der Muttersubstanz aus, die Metaboliten haben beim Menschen offenbar keine nennenswerten pharmakologischen Wirkungen.

Ausscheidung

Sertindol und seine Metaboliten werden sehr langsam ausgeschieden, insgesamt werden 14 Tage nach Verabreichung 50-60 % einer radioaktiv markierten oralen Dosis wiedergefunden. Etwa 4 % der Dosis werden im Urin als Muttersubstanz plus Metaboliten ausgeschieden, wovon weniger als 1 % der Dosis als Ausgangsverbindung vorliegt. Die Ausscheidung – d.h. der restlichen Muttersubstanz und der restlichen Metaboliten – erfolgt hauptsächlich über die Fezes.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Eine QT-Verlängerung im EKG möglicherweise infolge einer Hemmung des verzögerten Gleichrichter-Kaliumkanals (I_{Kr}, HERG), wurde in tierexperimentellen Studien beobachtet. In Kaninchen-Herzfasern und Purkinje-Fasern von Hunden fehlen für Sertindol jedoch die frühen Nachdepolarisationen. Frühe Nachdepolarisationen gelten als mitverantwortliche Auslöser von Torsade de pointes. Sertindol induzierte auch bei experimentell herbeigeführter schwerer Hypokalämie (1,5 mmol) und Bradykardie keine Kammerarrhythmien vom Typ Torsade de pointes in Kaninchenherzen nach operativer Entfernung des AV-Knotens. Die Extrapolation von am Tier gefundenen Ergebnissen auf den Menschen im Bezug auf QT-Verlängerung und Arrhythmie muß jedoch muß Vorsicht betrachtet werden, da artspezifische Unterschiede angenommen werden.

Die akute Toxizität von Sertindol ist gering. In chronischen Toxizitätsstudien bei Ratten und Hunden (3-5-malige klinische Belastung) wurden verschiedene Wirkungen beobachtet, die mit den pharmakologischen Eigenschaften der Substanz übereinstimmen.

In tierexperimentellen Reproduktionsstudien wurden keine Hinweise auf teratogene Wirkungen gefunden. In einer Peri-/Postnatal-Studie bei Ratten wurden eine verminderte Fertilität der Nachkommen bei einer Dosis innerhalb des humantherapeutischen Bereichs (0,2 mg/kg täglich) und bei höheren Dosierungen eine reduzierte Überlebenszeit der Jungtiere in der frühen Laktationsphase, reduzierte Gewichtszunahme und verzögerte Entwicklung der Jungtiere bei Dosierungen beobachtet, die für das Muttertier toxisch waren.

Bei erwachsenen männlichen Ratten waren Paarung und Fertilität bei Dosen \square 0,14 mg/kg/Tag beeinträchtigt. Die Fertilitätsstörungen bei erwachsenen Tieren waren reversibel und wurden den pharmakologischen Eigenschaften von Sertindol zugeordnet.

Sertindol erwies sich in einer Reihe von *In vitro*- und *In vivo*-Genotoxizitätsstudien als nicht toxisch. An Mäusen und Ratten durchgeführte Kanzerogenitätsstudien zeigten keine für die klinische Anwendung von Sertindol relevanten tumorigenen Wirkungen.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Hilfsstoffe

Tablettenkern

Maisstärke, Lactosemonohydrat, Hydroxypropylcellulose, mikrokristalline Cellulose, Croscarmellose-Natrium, Magnesiumstearat, Macrogol 400.

Filmschicht

Hydroxypropylmethylcellulose, Titaniumdioxid (E171), Macrogol 400.

6.2 Inkompatibilitäten

Entfällt.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

2 Jahre

6.4 Besondere Lagerungshinweise

Sertindol ist in der Originalverpackung aufzubewahren, damit das Präparat vor Lichteinwirkung geschützt ist

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

- Blisterpackungen aus PVC/PVdC-Verbundfolie (transparent oder weiß) mit Aluminiumfolie, in einem Karton mit schwarzer Innenbeschichtung, mit 20, 28, 30, 50, 98 oder 100 Filmtabletten.
- Graues Polypropylenbehältnis mit 100 Filmtabletten

Nicht alle Packungsgrößen werden auch notwendigerweise vermarktet.

6.6 Hinweise für die Handhabung und Entsorgung

Keine besonderen Vorsichtsmaßnahmen.

7. PHARMAZEUTISCHER UNTERNEHMER

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

9. DATUM DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

10. STAND DER INFORMATION