

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙΙ
ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Βλέπε παράρτημα I

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Κάθε δισκίο των 4 mg περιέχει:	4 mg σερτινδόλη
Κάθε δισκίο των 8 mg περιέχει:	8 mg σερτινδόλη
Κάθε δισκίο των 12 mg περιέχει:	12 mg σερτινδόλη
Κάθε δισκίο των 16 mg περιέχει:	16 mg σερτινδόλη
Κάθε δισκίο των 20 mg περιέχει:	20 mg σερτινδόλη
Κάθε δισκίο των 24 mg περιέχει:	24 mg σερτινδόλη

Για τα έκδοχα βλ. 6.1.

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Δισκίο επικαλυμμένο με υμένιο

Περιγραφή των δισκίων:

- 4 mg: Ωοειδή, λευκά, αμφίκυρτα δισκία που φέρουν την ένδειξη “S4” στη μία πλευρά
- 8 mg: Ωοειδή, λευκά, αμφίκυρτα δισκία που φέρουν την ένδειξη “S8” στη μία πλευρά
- 12 mg: Ωοειδή, λευκά, αμφίκυρτα δισκία που φέρουν την ένδειξη “S12” στη μία πλευρά
- 16 mg: Ωοειδή, λευκά, αμφίκυρτα δισκία που φέρουν την ένδειξη “S16” στη μία πλευρά
- 20 mg: Ωοειδή, λευκά, αμφίκυρτα δισκία που φέρουν την ένδειξη “S20” στη μία πλευρά
- 24 mg: Ωοειδή, λευκά, αμφίκυρτα δισκία που φέρουν την ένδειξη “S24” στη μία πλευρά

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Η σερτινδόλη ενδείκνυται για τη θεραπεία της σχιζοφρένειας.

Λόγω ερωτηματικών αναφορικά με την καρδιαγγειακή ασφάλεια του προϊόντος, η σερτινδόλη θα πρέπει να χρησιμοποιείται σε ασθενείς μη ανεκτικούς σε τουλάχιστον ένα από τα υπόλοιπα αντιψυχωσικά φάρμακα.

Η σερτινδόλη δεν θα πρέπει να χρησιμοποιείται σε επείγουσες καταστάσεις για την άμεση ανακούφιση των συμπτωμάτων σε διαταραγμένους ασθενείς με οξεία διαταραχή.

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Η σερτινδόλη χορηγείται από το στόμα άπαξ ημερησίως με ή χωρίς τροφή. Σε ασθενείς στους οποίους απαιτείται καταστολή, μπορεί να χορηγηθεί ταυτόχρονα και μια βενζοδιαζεπίνη.

Σημείωση: Απαιτείται ο ηλεκτροκαρδιογραφικός έλεγχος (ΗΚΓ) πριν και κατά τη διάρκεια της θεραπείας με σερτινδόλη: βλ. παράγραφο 4.4.

Τιτλοποίηση

Όλοι οι ασθενείς πρέπει να αρχίσουν τη σερτινδόλη με δόση 4 mg την ημέρα. Η δόση πρέπει να αυξάνεται κατά 4 mg μετά από 4-5 ημέρες σε κάθε δόση μέχρι να επιτευχθεί η βέλτιστη ημερήσια δόση συντήρησης μεταξύ 12-20 mg. Λόγω της α_1 ανασταλτικής δράσης της σερτινδόλης, ενδέχεται να παρατηρηθούν συμπτώματα ορθοστατικής υπότασης κατά τη διάρκεια της αρχικής περιόδου

τιτλοποίησης της δόσης. Η έναρξη της θεραπείας με δόση 8 mg ή η ταχεία αύξηση της δόσης ενέχει σημαντικά αυξημένο κίνδυνο να εκδηλωθεί ορθοστατική υπόταση.

Συντήρηση

Ανάλογα με την εξατομικευμένη ανταπόκριση του ασθενούς, η δόση μπορεί να αυξηθεί μέχρι τη δόση των 20 mg την ημέρα. Σε εξαιρετικές μόνο περιπτώσεις θα πρέπει να εξετάζεται η μέγιστη δόση των 24 mg την ημέρα, δεδομένου ότι οι κλινικές δοκιμές δεν έχουν επιδείξει βελτίωση της αποτελεσματικότητας σε δόσεις άνω των 20 mg και η παράταση του διαστήματος QT μπορεί να παρουσιάσει αύξηση προς το ανώτερο όριο του συνιστώμενου δοσολογικού εύρους .

Η αρτηριακή πίεση των ασθενών θα πρέπει να παρακολουθείται κατά τη διάρκεια της τιτλοποίησης της δόσης καθώς και στην αρχική περίοδο της θεραπείας συντήρησης.

Ηλικιωμένοι

Η φαρμακοκινητική διερεύνηση δεν έδειξε διαφορές μεταξύ νέων και ηλικιωμένων ατόμων. Ωστόσο, υπάρχουν περιορισμένα μόνο κλινικά δεδομένα για ασθενείς ηλικίας άνω των 65 ετών. Κατά συνέπεια, μέχρι την επίτευξη μεγαλύτερης κλινικής εμπειρίας, η σερτινδόλη πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή στους ηλικιωμένους. Βραδύτερη τιτλοποίηση της δόσης και χαμηλότερες δόσεις συντήρησης ενδέχεται να είναι καταλληλότερες για τους ηλικιωμένους ασθενείς.

Παιδιά και έφηβοι κάτω των 18 ετών

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα της σερτινδόλης στα παιδιά και τους εφήβους δεν έχει τεκμηριωθεί.

Μειωμένη νεφρική λειτουργία

Η σερτινδόλη μπορεί να χορηγηθεί στη συνηθισμένη δόση στους ασθενείς με νεφρική βλάβη (βλέπε παράγραφο 4.3). Η φαρμακοκινητική της σερτινδόλης δεν επηρεάζεται από την αιμοκάθαρση.

Μειωμένη ηπατική λειτουργία

Ασθενείς με ήπια/μέτρια ηπατική βλάβη απαιτούν βραδύτερη τιτλοποίηση της δοσολογίας και χαμηλότερη δόση συντήρησης.

Επανατιτλοποίηση της δόσης της σερτινδόλης σε ασθενείς που την είχαν διακόψει

Κατά την επανέναρξη της θεραπείας με σερτινδόλη, ασθενών που έμειναν λιγότερο από μία εβδομάδα χωρίς σερτινδόλη, δεν απαιτείται νέα τιτλοποίηση και μπορεί να επαναληφθεί η δόση συντήρησης που ελάμβαναν. Διαφορετικά πρέπει να ακολουθηθεί το συνιστώμενο σχήμα τιτλοποίησης. Θα πρέπει να ληφθεί ΗΚΓ πριν την εκ νέου τιτλοποίηση της σερτινδόλης.

Αλλαγή από άλλα αντιψυχωσικά

Η θεραπεία με τη σερτινδόλη μπορεί να αρχίσει σύμφωνα με το συνιστώμενο σχήμα τιτλοποίησης της δόσης ταυτόχρονα με τη διακοπή άλλων αντιψυχωσικών που χορηγούνται από το στόμα. Σε ασθενείς που τους χορηγούνται ενέσιμα αντιψυχωσικά παρατεταμένης δράσης (depot), η σερτινδόλη αρχίζει στη θέση της επόμενης depot ένεσης παρατεταμένης δράσης.

4.3 Αντενδείξεις

Υπερευαισθησία στην σερτινδόλη ή σε οποιοδήποτε από τα έκδοχα.

Η σερτινδόλη αντενδείκνυται σε ασθενείς με γνωστή μη ελεγχόμενη υποκαλιαίμια και σε ασθενείς με γνωστή μη ελεγχόμενη υπομαγνησαιμία.

Η σερτινδόλη αντενδείκνυται σε ασθενείς με ιστορικό κλινικώς σημαντικής καρδιαγγειακής νόσου, καρδιακής ανεπάρκειας, καρδιακής υπερτροφίας, αρρυθμιών ή βραδυκαρδίας (<50 παλμοί το λεπτό).

Επιπλέον, η σερτινδόλη δεν πρέπει χορηγείται σε ασθενείς με συγγενές σύνδρομο παρατεταμένου διαστήματος QT ή με οικογενειακό ιστορικό αυτής της νόσου, και σε ασθενείς με γνωστή επίκτητη επιμήκυνση του διαστήματος QT (QTc άνω των 450 msec στους άνδρες και 470 msec στις γυναίκες).

Η σερτινδόλη αντενδείκνυται σε ασθενείς που λαμβάνουν φάρμακα τα οποία είναι γνωστό ότι παρατείνουν το διάστημα QT. Οι σχετικές κατηγορίες περιλαμβάνουν:

- αντιαρρυθμικά φάρμακα κατηγορίας I και III (π.χ. κινιδίνη, αμιοδαρόνη, σοταλόλη, δοφετιλίδη)
- ορισμένα αντιψυχωσικά φάρμακα (π.χ. θειοριδαζίνη)
- ορισμένα μακρολίδια (π.χ. ερυθρομυκίνη)
- ορισμένα αντιισταμινικά (π.χ. τερφεναδίνη)
- ορισμένα αντιβιοτικά κινολόνης (π.χ. gatifloxacin)

Η παραπάνω λίστα δεν είναι πλήρης καθώς κι άλλα μεμονωμένα φάρμακα που είναι γνωστό ότι παρατείνουν το διάστημα QT αντενδείκνυται (π.χ. σιζαπρίδη, λίθιο).

Η συγχορήγηση της σερτινδόλης αντενδείκνυται με φάρμακα που είναι γνωστό ότι δυνητικά μπορούν να αναστείλουν ισχυρώς τα ηπατικά ένζυμα του κυτοχρώματος P450 3A (βλ. παράγραφο 4.5). Οι σχετικές κατηγορίες περιλαμβάνουν:

- συστηματική θεραπεία με αντιμυκητιασικούς παράγοντες “αζολών” (π.χ. ιτρακοναζόλη)
- μακρολίδια (π.χ. ερυθρομυκίνη)
- αναστολείς πρωτεάσης HIV (π.χ. ιντιναβίρη)

Η παραπάνω λίστα δεν είναι πλήρης, καθώς κι άλλα μεμονωμένα φάρμακα που είναι γνωστό ότι αναστέλλουν ισχυρώς τα ένζυμα του CYP3A αντενδείκνυται (π.χ. σιμετιδίνη).

Η σερτινδόλη αντενδείκνυται σε ασθενείς με σοβαρή ηπατική βλάβη.

4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη χρήση

Καρδιαγγειακές

Κλινικές μελέτες έχουν δείξει ότι η σερτινδόλη παρατείνει το διάστημα QT σε μεγαλύτερο βαθμό απ’ ό,τι ορισμένα άλλα αντιψυχωσικά. Η μέση παράταση του QT είναι μεγαλύτερη προς το ανώτερο όριο του συνιστώμενου δοσολογικού εύρους (20 και 24 mg). Η παράταση του διαστήματος QT σε ορισμένα φάρμακα σχετίζεται με την ικανότητα πρόκλησης αρρυθμίας τύπου Torsade de Pointes (TdP) (μία δυνητικά θανατηφόρα πολυμορφική κοιλιακή ταχυκαρδία) και με την ικανότητα πρόκλησης αιφνιδίου θανάτου. Ωστόσο, τα κλινικά και μη κλινικά στοιχεία δεν είναι ικανά να επιβεβαιώσουν εάν η σερτινδόλη έχει μεγαλύτερη προ-αρρυθμογόνο δράση από τα άλλα αντιψυχωσικά φάρμακα. Για το λόγο αυτό θα πρέπει η σερτινδόλη να χρησιμοποιείται μόνο σε ασθενείς μη ανεκτικούς σε τουλάχιστον ένα άλλο αντιψυχωσικό φάρμακο.

Ηλεκτροκαρδιογραφικός (ΗΚΓ) έλεγχος:

- Ηλεκτροκαρδιογραφικός (ΗΚΓ) έλεγχος απαιτείται πριν και κατά τη διάρκεια της θεραπείας με σερτινδόλη. Είναι καλύτερο ο ΗΚΓ έλεγχος να διεξάγεται το πρωί και να προτιμώνται οι τύποι Bazett ή Fridericia για τον υπολογισμό του QTc.
- Ο ΗΚΓ έλεγχος πρέπει να διεξάγεται στην έναρξη της θεραπείας: η σερτινδόλη αντενδείκνυται εάν παρατηρηθεί διάστημα QTc ανώτερο των 450 msec στους άνδρες ή των 470 msec στις γυναίκες αντίστοιχα.
- Κατά την επίτευξη μιας σταθερής κατάστασης μετά από περίπου 3 εβδομάδες ή κατά την επίτευξη δόσης των 16 mg, θα πρέπει να ληφθεί ένα ακόμα ΗΚΓ.
- Κατά τη θεραπεία συντήρησης, ηλεκτροκαρδιογραφικές μετρήσεις θα πρέπει να λαμβάνονται πριν και μετά από οποιαδήποτε αύξηση της δόσης. Εάν κατά τη διάρκεια της θεραπείας με σερτινδόλη παρατηρηθεί διάστημα QTc μεγαλύτερο των 500 msec, συνιστάται η διακοπή της θεραπείας με σερτινδόλη. Σε ασθενείς που βιώνουν συμπτώματα όπως αίσθημα παλμών, σπασμούς ή απώλεια συνείδησης, τα οποία θα μπορούσαν να υποδεικνύουν την εμφάνιση αρρυθμιών, ο ιατρός θα πρέπει να προβεί σε επείγουσα αξιολόγηση, συμπεριλαμβανομένου του ΗΚΓ.
- Συνιστάται ΗΚΓ μετά την προσθήκη ή την αύξηση της δόσης συγχορηγούμενου φαρμάκου το οποίο μπορεί να αυξήσει τη συγκέντρωση της σερτινδόλης (βλ. παράγραφο 4.5).

Ο κίνδυνος της παράτασης του διαστήματος QT είναι αυξημένος σε ασθενείς κατά τη συγχορήγηση φαρμάκων τα οποία παρατείνουν το διάστημα QT ή φαρμάκων που αναστέλλουν το μεταβολισμό της σερτινδόλης (βλ. παράγραφο 4.3).

Θα πρέπει να μετρηθούν οι βασικές τιμές καλίου και μαγνησίου του ορού σε ασθενείς με κίνδυνο σοβαρών διαταραχών των ηλεκτρολυτών πριν την έναρξη θεραπείας με σερτινδόλη. Τα χαμηλά επίπεδα καλίου και μαγνησίου στον ορό θα πρέπει να διορθωθούν πριν την έναρξη της θεραπείας. Συνιστάται η παρακολούθηση του καλίου του ορού σε ασθενείς με εμετούς, διάρροια, σε θεραπεία με μη καλιοσυντηρητικά διουρητικά ή άλλες διαταραχές των ηλεκτρολυτών.

Εν όψει του αυξημένου κινδύνου σημαντικής καρδιαγγειακής νόσου στους ηλικιωμένους, η σερτινδόλη θα πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή σε αυτόν τον πληθυσμό (βλ. παράγραφο 4.2).

Λόγω της α_1 ανασταλτικής δράσης της σερτινδόλης, μπορούν να παρατηρηθούν συμπτώματα ορθοστατικής υπότασης κατά τη διάρκεια της αρχικής περιόδου τιτλοποίησης της δόσης.

Τα αντιψυχωσικά φάρμακα μπορεί να παρεμποδίσουν τη δράση των αγωνιστών της ντοπαμίνης. Η σερτινδόλη πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή σε ασθενείς με νόσο του Parkinson.

Ορισμένοι αναστολείς επαναπρόσληψης της σεροτονίνης (SSRI's) όπως η φλουοξετίνη και η παροξετίνη (ισχυροί CYP2D6 αναστολείς) μπορούν να αυξήσουν τα επίπεδα της σερτινδόλης στο πλάσμα 2 έως 3 φορές (βλ. παράγραφο 4.5).

Μειωμένη ηπατική λειτουργία

Οι ασθενείς με ήπια/μέτρια ηπατική δυσλειτουργία θα πρέπει να παρακολουθούνται στενά. Συνιστάται η βραδύτερη τιτλοποίηση της δόσης και μία χαμηλότερη δόση συντήρησης.

Όψιμη δυσκινησία

Η όψιμη δυσκινησία πιστεύεται ότι προκαλείται από την υπερευαισθησία των υποδοχέων της ντοπαμίνης στα βασικά γάγγλια, ως αποτέλεσμα του χρόνιου αποκλεισμού των υποδοχέων από τα αντιψυχωσικά φάρμακα. Η σερτινδόλη έχει επιδείξει χαμηλό ποσοστό Εξωπυραμιδικών Συμπτωμάτων (ΕΠΣ) (ανάλογο με εκείνο του εικονικού φαρμάκου) σε κλινικές μελέτες. Παρά το γεγονός αυτό όμως, η μακροχρόνια θεραπεία με αντιψυχωσικές ουσίες (ιδίως σε υψηλές δόσεις) συνδέεται με τον κίνδυνο εμφάνισης όψιμης δυσκινησίας. Εάν εμφανιστούν σημάδια όψιμης δυσκινησίας, θα πρέπει να εξετάζεται το ενδεχόμενο μείωσης της δόσης ή διακοπής της θεραπείας με το φάρμακο.

Σπασμοί

Η σερτινδόλη πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή σε ασθενείς με ιστορικό σπασμών.

Κακόηθες νευροληπτικό σύνδρομο

Ένα δυνητικά θανατηφόρο σύμπλεγμα συμπτωμάτων που αναφέρεται ενίοτε ως Κακόηθες Νευροληπτικό Σύνδρομο (Neuroleptic Malignant Syndrome) έχει αναφερθεί σε συσχέτισμό με τη χρήση αντιψυχωσικών φαρμάκων. Η θεραπεία του Κακοήθους Νευροληπτικού Συνδρόμου πρέπει να περιλαμβάνει την άμεση διακοπή των αντιψυχωσικών φαρμάκων.

4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Παράταση του διαστήματος QT που σχετίζεται με τη θεραπεία με σερτινδόλη μπορεί να ενταθεί με τη συγχορήγηση άλλων φαρμάκων που είναι γνωστό ότι παρατείνουν το διάστημα QT. Κατά συνέπεια, η συγχορήγηση αυτών των φαρμάκων αντενδείκνυται (βλ. παράγραφο 4.3).

Η σερτινδόλη μεταβολίζεται εκτεταμένα από τα ισoenζυμα CYP2D6 και CYP3A του κυτοχρώματος P450. Το CYP2D6 παρουσιάζει πολυμορφία στον πληθυσμό και τα δύο ισoenζυμα μπορούν να ανασταλούν από ποικιλία ψυχοτρόπων και άλλων φαρμάκων.

CYP2D6

Η συγκέντρωση της σερτινδόλης στο πλάσμα αυξάνεται κατά 2-3 φορές σε ασθενείς που τους χορηγείται ταυτόχρονα φλουοξετίνη ή παροξετίνη (ισχυροί αναστολείς του CYP2D6) και μπορεί να απαιτηθεί μικρότερη δόση συντήρησης σερτινδόλης. Μολονότι το θέμα δεν έχει διερευνηθεί,

παρόμοια αποτελέσματα αναμένονται για την κινιδίνη (ισχυρός αναστολέας του CYP2D6), που επί πλέον είναι γνωστόν ότι παρατείνει το διάστημα QT (βλ. παράγραφο 4.3). Άλλοι δυνητικοί αναστολείς του CYP2D6, (όπως η σεραλίνη, τα τρικυκλικά αντικαταθλιπτικά και η προπρανολόλη) δεν φαίνεται να επηρεάζουν τη συγκέντρωση της σερτινδόλης στο πλάσμα. Μελέτες *in vitro* έχουν δείξει ότι υψηλές συγκεντρώσεις σερτινδόλης και των κυριότερων μεταβολιτών της αναστέλλουν τη δράση του CYP2D6. Θεωρείται ότι η σερτινδόλη είναι ασθενής αναστολέας των υποστρωμάτων του CYP2D6, αφού το κλάσμα μεταβολισμού της δεξτρομεθορφάνης επηρεάστηκε μόνο ελάχιστα κατά τη διάρκεια θεραπείας με σερτινδόλη.

Στα υποστρώματα του ισοενζύμου CYP2D6 συμπεριλαμβάνονται β-αναστολείς, αντιαρρυθμικά φάρμακα, μερικά αντιυπερτασικά και ένας μεγάλος αριθμός νευροληπτικών και αντικαταθλιπτικών φαρμάκων. Το CYP2D6 αναστέλλεται σημαντικά από την κινιδίνη, τη φλουοξετίνη και την παροξετίνη.

CYP3A

Από τις αλληλεπιδράσεις που διαπιστώθηκαν για τα υποστρώματα του CYP3A, καμία δεν είναι κλινικά σημαντική. Μικρές αυξήσεις (<25 %) της συγκέντρωσης της σερτινδόλης στο πλάσμα σημειώθηκαν με τα μακρολίδια (π.χ. την ερυθρομυκίνη που είναι αναστολέας του CYP3A) και τους ανταγωνιστές ιόντων ασβεστίου (ασθενείς αναστολείς του CYP3A). Στους ασθενείς με μειωμένη ικανότητα μεταβολισμού του CYP2D6, το ανασταλτικό αποτέλεσμα θα μπορούσε να είναι ισχυρότερο, εφόσον ο μεταβολισμός της σερτινδόλης από το CYP2D6 και το CYP3A αναμένεται να επηρεαστεί. Η κετοκοναζόλη και η ιτρακοναζόλη είναι και οι δύο πολύ ισχυροί αναστολείς του CYP3A (βλ. παράγραφο 4.3).

Στα υποστρώματα του ισοενζύμου CYP3A συμπεριλαμβάνονται τροποποιητές του ανοσολογικού μηχανισμού, αναστολείς ιόντων ασβεστίου και αντιαρρυθμικά φάρμακα κατηγορίας III. Οι πιο γνωστοί αναστολείς του CYP3A είναι η σιμετιδίνη, οι αντιμυκητιασικοί παράγοντες αζολών, οι αναστολείς πρωτεάσης HIV και τα μακρολίδια. Συγχορήγηση της σερτινδόλης με αναστολείς του CYP3A αντενδείκνυται γιατί μπορεί να οδηγήσει σε σημαντική αύξηση των επιπέδων της σερτινδόλης (βλ. παράγραφο 4.3).

Ο μεταβολισμός της σερτινδόλης αυξάνεται σημαντικά από ουσίες που είναι γνωστό ότι επάγουν τα ισοένζυμα CYP και συγκεκριμένα, από την καρβαμαζεπίνη και τη φαινυτοΐνη, που μπορούν να μειώσουν την συγκέντρωση της σερτινδόλης στο πλάσμα κατά 2-3 φορές. Η ελαττωμένη αντιψυχωσική δράση σε ασθενείς που τους χορηγούνται τα παραπάνω φάρμακα ή άλλες ουσίες που επάγουν τον ηπατικό μεταβολισμό μπορεί να απαιτεί την προσαρμογή της δόσης της σερτινδόλης προς τα ανώτερα όρια του δοσολογικού εύρους.

4.6 Κύηση και γαλουχία

Εγκυμοσύνη

Η ασφάλεια της χρήσης της σερτινδόλης κατά την περίοδο της εγκυμοσύνης δεν έχει τεκμηριωθεί.

Η σερτινδόλη δεν προκάλεσε τερατογένεση σε μελέτες αναπαραγωγής σε πειραματόζωα. Μία μελέτη σε αρουραίους κατά την περίοδο λίγο πριν και μετά τη διάρκεια του τοκετού έδειξε μείωση στη γονιμότητα των απογόνων σε δόση μέσα στα θεραπευτικά όρια για τους ανθρώπους (βλ. παράγραφο 5.4).

Συνεπώς, η σερτινδόλη δεν πρέπει να χρησιμοποιείται κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης.

Θηλασμός

Δεν έχουν διεξαχθεί μελέτες σε θηλάζουσες μητέρες, ωστόσο, αναμένεται ότι η σερτινδόλη απεκκρίνεται στο μητρικό γάλα.

Εάν η θεραπεία με σερτινδόλη θεωρείται απαραίτητη, θα πρέπει να εξεταστεί η περίπτωση διακοπής του θηλασμού.

4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμό μηχανών

Η σερτινδόλη δεν έχει κατασταλτική δράση. Ωστόσο, πρέπει να δοθεί η οδηγία στους ασθενείς να μην οδηγούν και να μη χειρίζονται μηχανήματα, μέχρις ότου γίνει γνωστή η ατομική τους ευαισθησία.

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Παρενέργειες

Στις κλινικές μελέτες, ανεπιθύμητες ενέργειες με συχνότητα μεγαλύτερη από 1%, που συνδέονταν με τη χρήση της σερτινδόλης και είχαν σημαντική διαφορά από το εικονικό φάρμακο, ήταν οι ακόλουθες (καταγράφονται με σειρά φθίνουσας συχνότητας) : ρινίτιδα/ρινική συμφόρηση, διαταραχές της εκσπερμάτισης (ελάττωση όγκου εκσπερμάτισης), ζάλη, ξηροστομία, ορθοστατική υπόταση, αύξηση βάρους, περιφερικό οίδημα, δύσπνοια, παραισθησίες και παράταση του διαστήματος QT (βλ. παράγραφο 4.4).

Εξωπυραμидικά συμπτώματα (EPS)

Η συχνότητα των ασθενών που υποβάλλονταν σε θεραπεία με τη σερτινδόλη και ανέφεραν ανεπιθύμητες ενέργειες σχετιζόμενες με το εξωπυραμидικό σύστημα, ήταν όμοια με τη συχνότητα με την οποία αυτές παρατηρήθηκαν σε ασθενείς που ελάμβαναν το εικονικό φάρμακο. Επί πλέον, σε ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο κλινικές μελέτες το ποσοστό των ασθενών που ελάμβαναν τη σερτινδόλη και χρειάστηκαν θεραπεία για τα εξωπυραμидικά συμπτώματα ήταν ίδιο με το ποσοστό των ασθενών που λάμβαναν εικονικό φάρμακο.

Μερικές από τις ανεπιθύμητες ενέργειες του φαρμάκου εμφανίζονται με την έναρξη της θεραπείας και εξαφανίζονται με τη συνέχιση της θεραπείας, π.χ. ορθοστατική υπόταση.

Ο παρακάτω πίνακας αναφέρει τις ανεπιθύμητες ενέργειες ταξινομημένες ανά συστηματική κατηγορία οργάνου και συχνότητα:

Πολύ συχνές (>10%)

Συχνές (1-10%)

Όχι συχνές (0,1-1%)

Σπάνιες (0,01-0,1%)

Πολύ σπάνιες (<0,01%)

Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης

Όχι συχνές Υπεργλυκαιμία

Διαταραχές του νευρικού συστήματος

Συχνές Ζάλη, παραισθησία

Όχι συχνές Συγκοπτικό επεισόδιο, επιληπτικές κρίσεις, κινητική διαταραχή (συγκεκριμένα όψιμη δυσκινησία, βλ. παράγραφο 4.4)

Καρδιακές διαταραχές

Συχνές Περιφερικό οίδημα

Όχι συχνές Torsade de Pointes (βλ. παράγραφο 4.4)

Αγγειακές διαταραχές

Συχνές Ορθοστατική υπόταση (βλ. παράγραφο 4.4)

Αναπνευστικές, θωρακικές και μεσοθωρακικές διαταραχές

Πολύ συχνές Ρινίτιδα/ρινική συμφόρηση
Συχνές Δύσπνοια

Γαστρεντερικές διαταραχές

Συχνές Ξηροστομία

Διαταραχές αναπαραγωγικού συστήματος και μαστών

Συχνές Διαταραχές εκσπερμάτισης (μείωση του όγκου εκσπερμάτισης)

Υπό μελέτη

Συχνές Αύξηση βάρους, παράταση του διαστήματος QT, θετική ανίχνευση ερυθρών και λευκών αιμοσφαιρίων στα ούρα

4.9 Υπερδοσολογία

Η πείρα με την σερτινδόλη στην οξεία υπερδοσολογία είναι περιορισμένη. Έχουν υπάρξει θανατηφόρες περιπτώσεις. Ωστόσο, ασθενείς που έλαβαν δόσεις υπολογιζόμενες μέχρι 840 mg ανέλαβαν χωρίς επακόλουθα. Τα σημεία και τα συμπτώματα υπερδοσολογίας που αναφέρθηκαν ήταν υπνηλία, βραδεία ομιλία, ταχυκαρδία, υπόταση και παροδική παράταση του διαστήματος QTc. Έχουν παρατηρηθεί περιπτώσεις Torsade de Pointes (TdP), συχνά σε συνδυασμό με άλλα φάρμακα που είναι γνωστό ότι επάγουν TdP.

Θεραπεία

Σε περίπτωση οξείας υπερδοσολογίας πρέπει να εξασφαλιστεί η πρόσβαση των αεροφόρων οδών και η διατήρηση επαρκούς οξυγόνωσης.

Συνεχής παρακολούθηση (monitoring) του καρδιαγγειακού συστήματος και των ζωτικών σημείων πρέπει να αρχίσει αμέσως. Εάν υπάρχει παράταση του διαστήματος QTc, συνιστάται η παρακολούθηση του ασθενούς μέχρις ότου το διάστημα QTc φτάσει σε φυσιολογικά επίπεδα. Θα πρέπει να ληφθεί υπόψη ότι η ημιπερίοδος ζωής της σερτινδόλης είναι 2 έως 4 ημέρες.

Πρέπει να εξασφαλιστεί ενδοφλέβια προσπέλαση και να εξετασθεί το ενδεχόμενο χορήγησης ενεργού άνθρακα με καθαρτικό. Πρέπει να εξετασθεί η πιθανότητα να εμπλέκονται περισσότερα φάρμακα.

Δεν υπάρχει ειδικό αντίδοτο της σερτινδόλης και η σερτινδόλη δεν απομακρύνεται με την αιμοκάθαρση, επομένως πρέπει να ληφθούν τα κατάλληλα μέτρα υποστήριξης. Η υπόταση και το κυκλοφορικό collapsus πρέπει να αντιμετωπισθούν με τα κατάλληλα μέτρα, όπως ενδοφλέβια υγρά. Εάν χρησιμοποιηθούν συμπαθητικομιμητικά φάρμακα για αγγειακή υποστήριξη, η επινεφρίνη και η ντοπαμίνη πρέπει να χρησιμοποιηθούν με προσοχή, εφόσον η β-διέγερση σε συνδυασμό με τον α₁-ανταγωνισμό που συνοδεύει τη σερτινδόλη μπορεί να επιδεινώσει την υπόταση.

Εάν χορηγηθεί αντιαρρυθμική θεραπεία, φάρμακα όπως η κινιδίνη, η δισοπυραμίδη και η προκαϊναμίδη ενέχουν το θεωρητικό κίνδυνο της παράτασης του διαστήματος QT, η οποία μπορεί να επιδεινώσει την παρόμοια δράση της σερτινδόλης.

Σε περίπτωση έντονων εξωπυραμидικών συμπτωμάτων, πρέπει να χορηγηθούν αντιχολινεργικά φάρμακα. Η στενή ιατρική παρακολούθηση και ο έλεγχος (monitoring) πρέπει να συνεχιστούν μέχρις ότου αναλάβει ο ασθενής.

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική ομάδα: εκλεκτικό του μεταιχμιακού συστήματος αντιψυχωσικό φάρμακο, κωδικός ATC: N05A E 03

Έχει προταθεί ότι οι νευροφαρμακολογικές ιδιότητες της σερτινδόλης, ως αντιψυχωσικού φαρμάκου, προκύπτουν από την εκλεκτική ανασταλτική της δράση στους μεσομεταιχμιακούς ντοπαμινεργικούς νευρώνες και οφείλονται στην εξισορροπημένη ανασταλτική δράση στους κεντρικούς υποδοχείς της ντοπαμίνης D₂ και της σεροτονίνης 5HT₂ καθώς και στους α₁ αδρενεργικούς υποδοχείς.

Σε φαρμακολογικές μελέτες με πειραματόζωα, η σερτινδόλη αναστέλλει την αυτόματη εκφόρτιση των ντοπαμινεργικών νευρώνων της μεσομεταιχμιακής κοιλιακής περιοχής της καλύπτρας του εγκεφάλου (VTA) με μία αναλογία εκλεκτικότητας μεγαλύτερη από 100 σε σχέση με τους ντοπαμινεργικούς νευρώνες της συμπαγούς μίρας της μέλαινας ουσίας (SNC). Η αναστολή της δράσης της SNC θεωρείται ότι είναι υπεύθυνη για τις κινητικές παρενέργειες που συνοδεύουν τη δράση πολλών αντιψυχωσικών φαρμάκων.

Τα αντιψυχωσικά φάρμακα είναι γνωστό ότι αυξάνουν τα επίπεδα της προλακτίνης του ορού μέσω ντοπαμινεργικού αποκλεισμού. Σε ασθενείς στους οποίους χορηγήθηκε η σερτινδόλη, τα επίπεδα προλακτίνης παρέμειναν μέσα σε φυσιολογικά όρια τόσο κατά τις βραχυχρόνιες μελέτες όσο και κατά τη μακροχρόνια (ενός έτους) θεραπεία με σερτινδόλη.

Η σερτινδόλη δεν δρα στους μουσκαρινικούς και τους ισταμινικούς H₁ υποδοχείς. Τούτο επιβεβαιώνεται από την απουσία αντιχολινεργικής και κατασταλτικής δράσης που σχετίζονται με τους υποδοχείς αυτούς.

5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Η αποβολή της σερτινδόλη γίνεται μέσω ηπατικού μεταβολισμού, με μέση τελική ημιπερίοδο ζωής περίπου 3 ημερών. Η κάθαρση της σερτινδόλης μειώνεται με την επαναλαμβανόμενη χορήγηση στη μέση τιμή περίπου 14 l/h (οι γυναίκες έχουν περίπου 20% μικρότερη φαινομενική κάθαρση από τους άνδρες, μολονότι η κάθαρση μετά τη διόρθωση για μάζα σώματος χωρίς λίπος είναι παρόμοια). Επομένως, κατά την επαναλαμβανόμενη χορήγηση, η συσσώρευση είναι μεγαλύτερη από την προβλεπόμενη ύστερα από μια εφάπαξ δόση, λόγω αύξησης της συστηματικής βιοδιαθεσιμότητας. Ωστόσο, στη σταθερή κατάσταση, η κάθαρση είναι ανεξάρτητη της δόσης και οι συγκεντρώσεις στο πλάσμα είναι ανάλογες των δόσεων. Υπάρχει μια μέτρια διακύμανση της φαρμακοκινητικής της σερτινδόλη μεταξύ των ατόμων, που οφείλεται στην πολυμορφία του κυτοχρώματος P450 2D6 (CYP2D6). Ασθενείς με ανεπάρκεια αυτού του ηπατικού ενζύμου εμφανίζουν τιμές κάθαρσης της σερτινδόλης ίσες με το 1/2 έως 1/3 των τιμών που εμφανίζουν ασθενείς πλήρεις μεταβολιστές του CYP2D6. Κατά συνέπεια, ασθενείς που είναι πτωχοί μεταβολιστές του CYP2D6 (μέχρι και 10% του πληθυσμού) θα έχουν επίπεδα σερτινδόλης στο πλάσμα 2-3 φορές υψηλότερα του φυσιολογικού. Το θεραπευτικό αποτέλεσμα δεν είναι δυνατόν να προβλεφθεί από τη συγκέντρωση της σερτινδόλη στο πλάσμα για το συγκεκριμένο ασθενή. Γι' αυτό, η εξατομίκευση της δόσης επιτυγχάνεται καλύτερα με την εκτίμηση του θεραπευτικού αποτελέσματος και της ανοχής.

Απορρόφηση

Η σερτινδόλη απορροφάται καλά με t_{max} περίπου 10 ωρών μετά από τη χορήγησή της από το στόμα. Διαφορετικές δόσεις είναι βιοϊσοδύναμες. Η τροφή και τα αντιόξινα αργιλίου-μαγνησίου δεν παρουσιάζουν σημαντική κλινική επίδραση στο ρυθμό ή την έκταση της απορρόφησης της σερτινδόλης.

Κατανομή

Ο φαινομενικός όγκος κατανομής (V_b/F) της σερτινδόλης μετά από επαναλαμβανόμενη χορήγηση ανέρχεται περίπου σε 20 L/kg. Η σερτινδόλη συνδέεται περίπου σε ποσοστό 99,5 % με τις πρωτεΐνες του πλάσματος, κυρίως με την λευκοματίνη και την όξινη γλυκοπρωτεΐνη α₁. Σε ασθενείς που

υποβλήθηκαν σε θεραπεία με τις συνιστώμενες δόσεις, το 90 % των συγκεντρώσεων που μετρήθηκαν ευρίσκονται κάτω των 140 ng/ml (~320 nmol/L). Η σερτινδόλη εισδύει μέσα στα ερυθρά αιμοσφαίρια με ρυθμό κατανομής αίματος/πλάσματος ίσο με 1,0. Η σερτινδόλη διαπερνά εύκολα τον αιματοεγκεφαλικό φραγμό και το φραγμό του πλακούντα.

Μεταβολισμός

Δύο μεταβολίτες απομονώθηκαν στο πλάσμα του ανθρώπου: η δεϋδροσερτινδόλη (οξείδωση του δακτυλίου της ιμιδαζολιδιόνης) και η νορσερτινδόλη (N-αποαλκυλίωση). Οι συγκεντρώσεις της δεϋδροσερτινδόλης και της νορσερτινδόλης ανέρχονται περίπου σε 80 % και 40 %, αντίστοιχα, της μητρικής ένωσης κατά τη σταθεροποιημένη κατάσταση. Η δράση της σερτινδόλης οφείλεται κατά κύριο λόγο στο μητρικό φάρμακο ενώ οι μεταβολίτες δεν φαίνεται να ασκούν σημαντική φαρμακολογική δράση στον άνθρωπο.

Απέκκριση

Η σερτινδόλη και οι μεταβολίτες της απεκκρίνονται πολύ αργά, με συνολική ανάκτηση του 50-60% μίας ραδιοσημασμένης δόσης από του στόματος, 14 ημέρες μετά από τη χορήγηση. Περίπου 4 % της δόσης απεκκρίνεται στα ούρα με τη μορφή του μητρικού φαρμάκου και των μεταβολιτών, από το οποίο λιγότερο από το 1 % είναι μητρικό φάρμακο. Η κύρια οδός απέκκρισης είναι τα κόπρανα, με τα οποία απεκκρίνεται το υπόλοιπο μητρικό φάρμακο και οι μεταβολίτες του.

5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

Έχει παρατηρηθεί σε μελέτες πειραματόζων παράταση του QT στο ΗΚΓ πιθανώς λόγω αναστολής της βραδείας επαναφοράς/αποκατάστασης των διαύλων καλίου (IKr, HERG). Ωστόσο η σερτινδόλη δεν εμφανίζει πρώιμες μετα-εκπολώσεις σε ίνες Purkinje της καρδιάς κουνελιού ή σκύλου. Οι πρώιμες μετα-εκπολώσεις θεωρούνται απαραίτητες για την πρόκληση Torsade de Pointes. Η σερτινδόλη δεν προκάλεσε κοιλιακές αρρυθμίες τύπου Torsade de Pointes σε καρδιές κουνελιού από τις οποίες είχαν αφαιρεθεί οι κοιλιοκοιλικοί κόμβοι παρά την πρόκληση, πειραματικά, σοβαρής υποκαλιαιμίας (1-5 mmol) και βραδυκαρδίας. Ωστόσο η εξαγωγή συμπερασμάτων για ανθρώπους από ευρήματα πειραματόζων όσον αφορά την παράταση του QT και την αρρυθμία θα πρέπει να γίνεται προσεκτικά δεδομένου ότι μπορεί να υπάρχουν διαφορές μεταξύ των ειδών.

Η οξεία τοξικότητα της σερτινδόλης είναι χαμηλή. Σε μελέτες χρόνιας τοξικότητας σε αρουραίους και σκύλους (έκθεση 3-5πλάσια της κλινικής) παρατηρήθηκαν διάφορες επιδράσεις. Αυτές οι επιδράσεις είναι σε συμφωνία με τις φαρμακολογικές ιδιότητες του φαρμάκου.

Οι αναπαραγωγικές μελέτες στα ζώα δεν έχουν δείξει τερατογόνο δράση. Μία μελέτη κατά την περίοδο λίγο πριν και μετά τον τοκετό έδειξε μείωση στη γονιμότητα των απογόνων σε δόσεις εντός των θεραπευτικών ορίων για τους ανθρώπους (0,2 mg/kg/ημέρα) και σε υψηλότερες δόσεις είχε ως αποτέλεσμα μειωμένη επιβίωση των νεογνών στην πρώιμη περίοδο γαλουχίας, μειωμένη πρόσληψη βάρους και καθυστερημένη ανάπτυξη των νεογνών σε τοξικές για τη μητέρα δόσεις.

Η αναπαραγωγική ικανότητα και η γονιμότητα επηρεάστηκαν σε ενήλικες άρρενες αρουραίους σε δόσεις μεγαλύτερες από 0,04 mg/kg/ημέρα. Η μείωση της γονιμότητας στους ενήλικες, η οποία ήταν αναστρέψιμη, αποδόθηκε στο φαρμακολογικό προφίλ της σερτινδόλης.

Η σερτινδόλη δεν εμφάνισε τοξικότητα σε μία σειρά γενετικών-τοξικολογικών μελετών *in vivo* και *in vitro*. Μελέτες καρκινογένεσης που έγιναν σε ποντικούς και αρουραίους δεν έδειξαν καμία ανάπτυξη όγκων που να σχετίζονται με την κλινική χρήση της σερτινδόλης.

6 ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

6.1 Κατάλογος εκδόχων

Πυρήνας δισκίων

Maize starch, lactose monohydrate, hydroxypropylcellulose, microcrystalline cellulose, croscarmellose sodium, magnesium stearate, macrogol 400.

Επικάλυψη δισκίων

Hydroxypropylmethylcellulose, titanium dioxide (E171), macrogol 400.

6.2 Ασυμβατότητες

Δεν ισχύει

6.3 Διάρκεια ζωής

2 έτη

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά την φύλαξη του προϊόντος

Τα δισκία πρέπει να φυλάσσονται στην αρχική τους συσκευασία για να προστατεύονται από το φως.

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

- θυλάκια σε φύλλα PVC/PVdC (διαφανή ή λευκά) με φύλλο αλουμινίου, των 20, 28, 30, 50, 98 ή 100 δισκίων, μέσα σε χάρτινο κουτί που είναι μαύρο στο εσωτερικό του.
- Γκρι περιέκτης πολυπροπυλενίου των 100 δισκίων.

Ενδέχεται να μην διατίθενται όλα τα μεγέθη συσκευασίας.

6.6 Οδηγίες χρήσης και χειρισμού

Δεν απαιτούνται ειδικές προφυλάξεις.

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ / ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ