

**ANEXO III**

**RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO**

## 1. DENOMINACIÓN DEL MEDICAMENTO

Véase anexo I

## 2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada comprimido de 4 mg contiene:	sertindol 4 mg
Cada comprimido de 8 mg contiene:	sertindol 8 mg
Cada comprimido de 12 mg contiene:	sertindol 12 mg
Cada comprimido de 16 mg contiene:	sertindol 16 mg
Cada comprimido de 20 mg contiene:	sertindol 20 mg
Cada comprimido de 24 mg contiene:	sertindol 24 mg

(Ver apartado 6.1. "Lista de excipientes")

## 3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimidos recubiertos

Descripción de los comprimidos:

- 4 mg: Comprimidos ovales, blancos, biconvexos marcados con "S4" por una cara
- 8 mg: Comprimidos ovales, blancos, biconvexos marcados con "S8" por una cara
- 12 mg: Comprimidos ovales, blancos, biconvexos marcados con "S12" por una cara
- 16 mg: Comprimidos ovales, blancos, biconvexos marcados con "S16" por una cara
- 20 mg: Comprimidos ovales, blancos, biconvexos marcados con "S20" por una cara
- 24 mg: Comprimidos ovales, blancos, biconvexos marcados con "S24" por una cara

## 4. DATOS CLÍNICOS

### 4.1 Indicaciones terapéuticas

Sertindol está indicado en el tratamiento de la esquizofrenia.

Sertindol sólo debería usarse en pacientes intolerantes como mínimo a otro fármaco antipsicótico debido a los problemas de seguridad cardiovascular del fármaco.

No debe utilizarse sertindol en situaciones de urgencia para el alivio rápido en pacientes con sintomatología aguda.

### 4.2 Posología y forma de administración

Sertindol se administra por vía oral una vez al día, con o sin comida. En pacientes en los que se requiere sedación, puede administrarse conjuntamente con una benzodiazepina.

Nota: es necesaria la monitorización electrocardiográfica (ECG) antes y durante el tratamiento con sertindol: véase apartado 4.4.

#### Ajuste de la dosis

Todos los pacientes deben comenzar con 4 mg/día de sertindol. La dosis debe aumentarse en incrementos de 4 mg después de 4-5 días con cada dosis hasta que se alcance la dosis diaria de mantenimiento óptima de 12-20 mg.

Debido a la actividad bloqueante  $\alpha_1$  de sertindol, pueden producirse síntomas de hipotensión postural durante el período inicial de ajuste de la dosis. Una dosis inicial de 8 mg o un incremento rápido de la dosis conlleva un riesgo significativamente mayor de hipotensión postural.

#### Mantenimiento

En función de la respuesta individual del paciente, puede aumentarse la dosis hasta un máximo de 20 mg/día. Solo en casos excepcionales la administración de una dosis máxima de 24 mg debería ser considerada, ya que los ensayos clínicos no han demostrado de forma consistente una mayor eficacia por encima de 20 mg y la prolongación de QT puede incrementarse en el límite superior del rango de dosis.

La presión arterial de los pacientes debe monitorizarse durante la fase de ajuste de la dosis y al principio del tratamiento de mantenimiento.

#### **Ancianos**

Un estudio farmacocinético no mostró diferencias entre individuos jóvenes y ancianos. Sin embargo, solamente existen datos clínicos limitados en pacientes de edad superior a 65 años. Por tanto, hasta que se disponga de experiencia clínica adicional, sertindol debe utilizarse con precaución en ancianos. En pacientes ancianos puede ser adecuado un ajuste de dosis más lento y dosis de mantenimiento más bajas.

#### **Niños y adolescentes menores de 18 años**

No se ha establecido la seguridad y eficacia de sertindol en niños y adolescentes.

#### **Reducción de la función renal**

Sertindol puede administrarse a la dosis usual en pacientes con insuficiencia renal (véase apartado 4.3). La farmacocinética de sertindol no se ve afectada por la hemodiálisis.

#### **Reducción de la función hepática**

Los pacientes con insuficiencia hepática leve/moderada requieren un ajuste de dosis más lento y una dosis de mantenimiento más baja.

#### **Reajuste de la dosis de sertindol en pacientes a quienes se ha interrumpido previamente el tratamiento**

Cuando se reinicia el tratamiento con sertindol en pacientes que han estado durante un intervalo de menos de una semana sin sertindol, no es necesario reajustar la dosis de sertindol y puede reintroducirse su dosis de mantenimiento. De lo contrario, debe seguirse la pauta de ajuste de la dosis recomendada. Debe realizarse un ECG antes del reajuste de la dosis de sertindol.

#### **Tratamiento previo con otros antipsicóticos**

El tratamiento con sertindol puede iniciarse de acuerdo con la pauta de ajuste de dosis recomendada, concomitantemente con el cese de otros antipsicóticos orales. Para pacientes tratados con formas depot de antipsicóticos, se inicia el tratamiento con sertindol en lugar de la próxima inyección depot.

### **4.3 Contraindicaciones**

Hipersensibilidad a sertindol o a cualquiera de los excipientes.

Sertindol está contraindicado en pacientes con hipocaliemia e hipomagnesemia conocidas y no corregidas.

Sertindol está contraindicado en pacientes con historia de enfermedad cardiovascular clínicamente significativa, insuficiencia cardíaca congestiva, hipertrofia cardíaca, arritmias o bradicardia (<50 latidos por minuto).

Además, no debe iniciarse el tratamiento con sertindol en pacientes con síndrome congénito de alargamiento del intervalo QT o historia familiar de esta enfermedad, y en pacientes con prolongación adquirida del intervalo QT conocida (QTc superior a 450 mseg en hombres y 470 mseg en mujeres).

Sertindol está contraindicado en pacientes tratados con fármacos de los cuales se conoce que prolongan el intervalo QT. Las clases más importantes incluyen:

- antiarrítmicos de clase Ia y III (p.ej. quinidina, amiodarona, sotalol, dofetilida)
- algunos antipsicóticos (p.ej. tioridacina)
- algunos macrólidos (p.ej. eritromicina)
- algunos antihistamínicos (p.ej. terfenadina)
- algunos antibióticos quinolonas (p.ej. gatifloxacino)

Esta lista no es exhaustiva, y otros fármacos de los que también se conoce que alargan el intervalo QT (p.ej. cisaprida, litio) también están contraindicados.

La administración conjunta de sertindol está contraindicada con fármacos de los que se conoce que pueden inhibir potentemente los enzimas del citocromo P450 3A hepático (véase apartado 4.5). Las clases más importantes incluyen:

- tratamiento sistémico con agentes antifúngicos azólicos (p.ej. itraconazol)
- antibióticos macrólidos (p.ej. eritromicina)
- inhibidores de la proteasa del VIH (p.ej. indinavir)

Esta lista no es exhaustiva, y otros fármacos de los que se conoce que inhiben potentemente los enzimas CYP3A (p.ej. cimetidina) también están contraindicados.

Sertindol está contraindicado en pacientes con insuficiencia hepática grave.

#### **4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo**

##### Cardiovasculares

Estudios clínicos han mostrado que sertindol prolonga el intervalo QT en mayor grado que otros antipsicóticos. La prolongación media del QT es mayor en el rango superior del intervalo de dosis recomendado (20 y 24 mg). En algunos fármacos, la prolongación del intervalo QTc se asocia a la capacidad de inducir arritmias de tipo Torsade de Pointes (TdP)(una taquicardia ventricular polimórfica potencialmente fatal) y muerte súbita. Sin embargo, los datos clínicos y no clínicos no han podido confirmar si el sertindol es más arritmogénico que otros antipsicóticos. Por lo tanto sertindol solo se debe utilizar en pacientes intolerantes como mínimo a otro antipsicótico.

##### Monitorización del ECG:

- La monitorización del ECG es obligatoria antes y durante el tratamiento con sertindol.
- Idealmente, la monitorización del ECG se realiza durante la mañana y para el cálculo del QTc se aconseja utilizar la fórmula de Fridericia o de Bazett.
- La monitorización del ECG debe realizarse en la línea basal: sertindol está contraindicado si se observa un intervalo QTc superior a 450 mseg en hombres y 470 mseg en mujeres.
- Cuando se alcanza el estado de equilibrio después de aproximadamente 3 semanas, o cuando se alcanzan los 16 mg, debe realizarse otro ECG.
- Durante el tratamiento de mantenimiento, las determinaciones del ECG deben realizarse antes y después de cualquier incremento de la dosis. Si durante el tratamiento con sertindol se observa un intervalo QTc de más de 500 mseg, se recomienda interrumpir el tratamiento con sertindol. En pacientes que experimenten síntomas tales como convulsiones o síncope que puedan indicar la aparición de arritmias, el prescriptor debe iniciar una evaluación urgente, incluyendo ECG.
- Se recomienda un ECG después de la adición o incremento de la dosis de medicación concomitante que puede aumentar la concentración de sertindol (véase apartado 4.5).

El riesgo de prolongación del QT aumenta en pacientes que reciben tratamiento concomitante con fármacos que prolongan el intervalo QTc o fármacos que inhiben el metabolismo de sertindol (véase apartado 4.3).

Antes de iniciar el tratamiento con sertindol, deben determinarse las concentraciones séricas basales de potasio y magnesio en pacientes con riesgo de trastornos electrolíticos significativos.

Antes de iniciar con el tratamiento deberán corregirse las concentraciones bajas de potasio y magnesio. Se recomienda la monitorización del potasio sérico en pacientes que tengan vómitos, diarrea, tratamiento con diuréticos ahorradores de potasio u otras alteraciones de los electrolitos.

Considerando el aumento del riesgo de enfermedades cardiovasculares significativas en ancianos, sertindol debe utilizarse con precaución en esta población (véase apartado 4.2).

Debido a la actividad bloqueante  $\alpha_1$  de sertindol, pueden producirse síntomas de hipotensión postural durante el período inicial de ajuste de la dosis.

Los fármacos antipsicóticos pueden inhibir los efectos de los agonistas dopaminérgicos. Sertindol debe utilizarse con precaución en pacientes con la enfermedad de Parkinson.

Algunos inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS) como fluoxetina y paroxetina (inhibidores potentes del CYP2D6) pueden aumentar de dos a tres veces las concentraciones plasmáticas de sertindol (ver sección 4.5).

#### Reducción de la función hepática

Los pacientes con insuficiencia hepática leve o moderada deben controlarse estrechamente. Se recomienda un ajuste más lento y una dosis de mantenimiento más baja.

#### Discinesia tardía

Se cree que la discinesia tardía está causada por una hipersensibilidad de los receptores de dopamina en los ganglios basales como resultado de un bloqueo crónico de los receptores por antipsicóticos. En estudios clínicos se ha observado una incidencia baja (comparable a la del placebo) de síntomas extrapiramidales durante el tratamiento con sertindol. Sin embargo, el tratamiento a largo plazo con compuestos antipsicóticos (especialmente a dosis elevadas) se asocia al riesgo de discinesia tardía. Si aparecen signos de discinesia tardía, debe considerarse la reducción de la dosis o la interrupción del tratamiento.

#### Convulsiones

Sertindol debe utilizarse con precaución en pacientes con historial de convulsiones.

#### Síndrome neuroléptico maligno

Se ha descrito un complejo de síntomas potencialmente fatales, llamado Síndrome Neuroléptico Maligno (SNM) asociado a fármacos antipsicóticos. El tratamiento del SNM debe incluir la interrupción inmediata de fármacos antipsicóticos.

### **4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción**

Los incrementos en el intervalo QT relacionados con el tratamiento con sertindol pueden exacerbarse por la administración conjunta de otros fármacos de los cuales se conoce que aumentan el intervalo QT. Por tanto, la administración conjunta de este tipo de fármacos está contraindicada (véase apartado 4.3).

Sertindol es ampliamente metabolizado por los isoenzimas CYP2D6 y CYP3A del sistema citocromo P450. El CYP2D6 es polimórfico en la población y ambas isoenzimas pueden ser inhibidos por una variedad de psicótropos y otros fármacos.

#### CYP2D6

La concentración plasmática de sertindol aumenta en un factor de 2-3 veces en pacientes que toman concomitantemente fluoxetina o paroxetina (inhibidores potentes del CYP2D6), por tanto puede ser necesaria una dosis de sertindol de mantenimiento menor. Aunque no se ha estudiado, son de esperar efectos comparables para la quinidina (inhibidor potente del CYP2D6), que además se conoce que prolonga el intervalo QT (véase apartado 4.3). Otros inhibidores potenciales del CYP2D6 (tales como sertralina, antidepresivos tricíclicos y propranolol) no parecen influenciar la concentración plasmática de sertindol.

Estudios *in vitro* han demostrado que concentraciones elevadas de sertindol y sus metabolitos principales inhiben la actividad del CYP2D6. Sertindol se propone como un inhibidor débil de los sustratos del CYP2D6, puesto que el cociente metabólico de dextrometorfano sólo fue ligeramente afectado durante el tratamiento con sertindol.

Los sustratos del isoenzima CYP2D6 incluyen  $\beta$ -bloqueantes, agentes antiarrítmicos, algunos antihipertensivos y un gran número de neurolépticos y antidepresivos. CYP2D6 es marcadamente inhibido por quinidina, fluoxetina y paroxetina.

### CYP3A

De las interacciones detectadas para los sustratos del CYP3A, ninguna tiene una magnitud suficiente para ser clínicamente significativa. Se han observado pequeños aumentos (<25%) en las concentraciones plasmáticas de sertindol con la administración conjunta de antibióticos macrólidos (p.ej., eritromicina, un inhibidor del CYP3A) y de antagonistas de los canales de calcio (inhibidores débiles del CYP3A). En metabolizadores débiles del CYP2D6, el efecto inhibitorio podría ser mayor, puesto que la eliminación de sertindol tanto por el CYP2D6 como por el CYP3A podría estar afectada. Tanto ketoconazol como itraconazol son inhibidores muy potentes del CYP3A (véase apartado 4.3).

Los sustratos del isoenzima CYP3A incluyen inmunomoduladores, bloqueantes de los canales de calcio y agentes antiarrítmicos de clase III. Los inhibidores del CYP3A más conocidos son cimetidina, agentes antifúngicos azólicos, inhibidores de la proteasa del VIH y antibióticos macrólidos. La administración conjunta de sertindol con inhibidores de CYP3A está contraindicada ya que puede llevar a incrementos significativos de los niveles de sertindol (ver sección 4.3).

El metabolismo de sertindol es significativamente potenciado por agentes de los que se conoce que inducen las isoenzimas CYP, particularmente carbamazepina y fenitoína, los cuales pueden disminuir las concentraciones plasmáticas de sertindol en un factor de 2 a 3 veces. La eficacia antipsicótica reducida en pacientes tratados con estos fármacos u otros agentes inductores, puede requerir que la dosis de sertindol deba ser ajustada al nivel de dosis superior.

## **4.6 Embarazo y lactancia**

### Embarazo

No se ha establecido la seguridad de sertindol para su uso durante el embarazo.

En los estudios de reproducción animal, sertindol no fue teratógeno. Un estudio peri/postnatal en ratas mostró una disminución de la fertilidad de las crías a una dosis comprendida dentro del intervalo terapéutico en humanos (véase apartado 5.3).

Por tanto, no debe utilizarse sertindol durante el embarazo.

### Lactancia

No se han realizado estudios en madres en período de lactancia, sin embargo, es de esperar que sertindol se excrete en la leche materna.

Si se considera necesario el tratamiento con sertindol, debe considerarse la interrupción de la lactancia materna.

## **4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas**

Sertindol no es sedante, sin embargo, debe aconsejarse a los pacientes no conducir o utilizar máquinas hasta que se conozca su susceptibilidad individual.

## 4.8 Reacciones adversas

### Efectos secundarios

En ensayos clínicos, los acontecimientos adversos con una incidencia superior al 1% asociados al uso de sertindol y significativamente diferentes a placebo fueron (citados en orden decreciente de frecuencia): rinitis/congestión nasal, eyaculación anormal (disminución del volumen eyaculatorio), mareo, sequedad de boca, hipotensión postural, aumento de peso, edema periférico, disnea, parestesia e intervalo QT prolongado (véase apartado 4.4).

### Síntomas extrapiramidales (SEP)

La incidencia de acontecimientos adversos en pacientes tratados con sertindol relacionados con SEP fueron similares a las de los pacientes tratados con placebo. Además, en los ensayos controlados con placebo, el porcentaje de pacientes tratados con sertindol que requirieron medicación anti SEP fue igual al de los pacientes tratados con placebo.

Algunas de las reacciones adversas al fármaco aparecerán al principio del tratamiento y desaparecen con el tratamiento continuado, p.ej. hipotensión postural.

La tabla que se presenta a continuación muestra las reacciones adversas clasificadas por el sistema de clase de órganos y la frecuencia:

Muy frecuente (>10%)

Frecuente (1-10%)

Poco frecuente (0,1-1%)

Raro (0,01-0,1%)

Muy raro (<0,01%)

### Alteraciones metabólicas y nutricionales

Poco frecuente hiperglicemia

### Alteraciones del sistema nervioso

Frecuente mareo, parestesia

Poco frecuente síncope, convulsión, alteración del movimiento (en particular discinesia tardía, véase apartado 4.4)

### Alteraciones cardíacas

Frecuente edema periférico

Poco frecuente Torsade de Pointes (véase apartado 4.4)

### Alteraciones vasculares

Frecuente hipotensión postural (véase apartado 4.4)

### Alteraciones respiratorias, torácicas y del mediastino

Muy frecuente rinitis/congestión nasal

Frecuente disnea

### Alteraciones gastrointestinales

Frecuente sequedad de boca

### Alteraciones del sistema reproductivo y mamario

Frecuente eyaculación anormal (disminución del volumen eyaculatorio)

### Otros hallazgos

Frecuente aumento de peso, intervalo QT prolongado, orina con presencia de hematíes, orina con presencia de leucocitos

## 4.9 Sobredosis

La experiencia con sertindol en casos de sobredosis aguda es limitada. Se han producido casos mortales. Sin embargo, los pacientes que han tomado dosis de hasta 840 mg se han recuperado sin secuelas. Los signos y síntomas de sobredosis descritos fueron somnolencia, dificultad del habla, taquicardia, hipotensión y prolongación transitoria del intervalo QTc. Se han observado casos de Torsade de Pointes, a menudo en combinación con otros fármacos de los que se conoce que inducen TdP.

### Tratamiento

En caso de sobredosis aguda, debe asegurarse el establecimiento de una vía respiratoria y el mantenimiento de una oxigenación adecuada.

Debe iniciarse inmediatamente una monitorización continua del ECG y de los signos vitales. Si se prolonga el intervalo QTc, se recomienda que el paciente sea monitorizado hasta que el intervalo QTc se haya normalizado. Debe considerarse que la vida media de sertindol es de 2 a 4 días.

Debe establecerse una vía intravenosa, y considerarse la administración de carbón activo con un laxante. Debe considerarse la posibilidad de utilizar varios fármacos.

No existe un antídoto específico para sertindol y no es dializable, por tanto deben instaurarse medidas de soporte adecuadas. La hipotensión y el colapso circulatorio deben tratarse con las medidas adecuadas tales como administración intravenosa de fluidos. Si se utilizan agentes simpaticomiméticos para el apoyo vascular, la adrenalina y la dopamina deben utilizarse con precaución, puesto que la estimulación  $\beta$  combinada con el antagonismo  $\alpha_1$  asociado a sertindol puede agravar la hipotensión.

Si se administra tratamiento antiarrítmico, los agentes como quinidina, disopiramida y procainamida conllevan un riesgo teórico de prolongación del intervalo QT que puede ser aditivo al de sertindol.

Si aparecen síntomas extrapiramidales graves, debe administrarse medicación anticolinérgica. Debe mantenerse una estrecha supervisión médica y monitorización hasta que el paciente se recupere.

## 5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

### 5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: antipsicóticos límbicos selectivos, código ATC: N05A E 03

Se ha propuesto que el perfil neurofarmacológico de sertindol, como fármaco antipsicótico, deriva de su efecto inhibitor selectivo sobre las neuronas dopaminérgicas mesolímbicas y es debida a que ejerce efectos inhibidores equilibrados sobre los receptores centrales  $D_2$  de dopamina y  $5HT_2$  de serotonina, así como sobre los receptores  $\alpha_1$ -adrenérgicos.

En estudios de farmacología animal, sertindol inhibió las neuronas dopaminérgicas espontáneamente activas en el área mesolímbica ventral tegmental (AVT) con una razón de selectividad de más de 100 en comparación con las neuronas dopaminérgicas en la sustancia negra compacta (SNC). Se cree que la inhibición de la actividad SNC está implicada en la aparición de efectos secundarios de movimiento (SEP) asociados a muchos fármacos antipsicóticos.

Es conocido que los fármacos antipsicóticos aumentan los niveles séricos de prolactina mediante el bloqueo de dopamina. Los niveles de prolactina en pacientes tratados con sertindol permanecieron dentro de los límites normales, tanto en los estudios a corto como a largo plazo (un año).

Sertindol no tiene ningún efecto sobre los receptores muscarínicos e histamínicos  $H_1$ , lo cual se confirma por su ausencia de efectos sedantes y anticolinérgicos relacionados con dichos receptores.

## 5.2 Propiedades farmacocinéticas

La eliminación de sertindol se produce por metabolismo hepático, con una vida media de eliminación de aproximadamente 3 días. El aclaramiento de sertindol disminuye con la dosificación múltiple hasta una media de aproximadamente 14 l/h (las mujeres tienen un aclaramiento aparente aproximadamente un 20% inferior que los hombres, aunque los aclaramientos corregidos por la masa corporal son comparables). Por tanto, tras dosificación múltiple, la acumulación es superior a la prevista a partir de una dosis única, debida a un aumento en la biodisponibilidad sistémica. Sin embargo, en estado de equilibrio, el aclaramiento es independiente de la dosis y las concentraciones plasmáticas son proporcionales a la dosis. Existe una moderada variabilidad interindividual en la farmacocinética de sertindol, debido al polimorfismo en el citocromo P450 2D6 (CYP2D6). Los pacientes con deficiencia en este enzima hepático tienen aclaramientos de sertindol que son 1/2 a 1/3 de los de los pacientes que metabolizan ampliamente el CYP2D6. Por tanto, estos metabolizadores débiles (hasta el 10 % de la población) tendrán niveles plasmáticos de 2 a 3 veces los normales. La concentración de sertindol no es predictiva del efecto terapéutico para cada paciente individual; así, la individualización de la dosis se alcanza mejor mediante la valoración del efecto terapéutico y la tolerabilidad.

### Absorción

Sertindol se absorbe bien con un valor de  $t_{\text{máx}}$  de sertindol tras administración oral de aproximadamente 10 horas. Las diferentes dosificaciones son bioequivalentes. Los alimentos y los antiácidos de aluminio-magnesio no tienen efecto clínicamente significativo sobre la tasa o el grado de absorción de sertindol.

### Distribución

El volumen de distribución aparente ( $V_{\beta}/F$ ) de sertindol después de dosificación múltiple es aproximadamente de 20 l/kg. Sertindol se une aproximadamente un 99,5% a proteínas plasmáticas, principalmente a albúmina y  $\alpha_1$ -glicoproteína ácida. En pacientes tratados con las dosis recomendadas, el 90% de las concentraciones determinadas son inferiores a 140 ng/ml (~320 nmol/l). Sertindol penetra en los eritrocitos con una relación sangre/plasma de 1,0. Sertindol atraviesa fácilmente la barrera hematoencefálica y placentaria.

### Metabolismo

Se han identificado dos metabolitos en el plasma humano: dehidrosertindol (oxidación del anillo de imidazolidinona) y norsertindol (N-desalquilación). Las concentraciones de dehidrosertindol y norsertindol son aproximadamente del 80% y 40%, respectivamente, del compuesto original en estado de equilibrio. La actividad de sertindol es debida principalmente al fármaco original y los metabolitos no parecen tener efectos farmacológicos significativos en humanos.

### Excreción

Sertindol y sus metabolitos se eliminan muy lentamente, con una recuperación total del 50-60% de una dosis oral radiomarcada a los 14 días de la administración. Aproximadamente el 4% de la dosis se excreta en orina como fármaco inalterado y metabolitos, siendo el compuesto original inferior al 1%. La excreción fecal es la ruta mayoritaria de excreción y supone el resto del fármaco original y metabolitos.

## 5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

En estudios animales, se ha observado prolongación del QT en el ECG, posiblemente debido a la inhibición del canal rectificador de potasio retardado ( $I_{\text{Kr}}$ , HERG). Sin embargo, sertindol muestra ausencia de re-despolarizaciones tempranas en fibras de purkinje cardíacas de conejo y perro. Las re-despolarizaciones tempranas se consideran esenciales para que se desencadene la arritmia Torsades de Pointes. Sertindol no indujo arritmias ventriculares de tipo Torsade de Pointes en corazones de conejos sin nódulo atrio-ventricular, a pesar de la inducción experimental de hipocalcemia grave (1,5 mmol) y bradicardia. Sin embargo la extrapolación de los hallazgos animales a humanos respecto a la prolongación del QT y arritmias deben considerarse con precaución debido a que pueden existir diferencias significativas entre especies.

La toxicidad aguda de sertindol es baja. En estudios de toxicidad crónica en rata y perro (3-5 veces la exposición clínica) se observaron diversos efectos. Estos efectos están relacionados con las propiedades farmacológicas del fármaco.

Los estudios de reproducción animal no han proporcionado evidencias de efectos teratogénicos. Un estudio peri/postnatal en ratas mostró una disminución de la fertilidad de la descendencia a una dosis dentro del intervalo terapéutico en humanos (0,2 mg/kg/día) y, a dosis superiores, una disminución de la supervivencia de las crías en el período más temprano de lactancia, reducción del aumento de peso y un desarrollo retardado de las crías en las dosis que produjeron toxicidad materna.

El apareamiento y la fertilidad estuvieron afectados en ratas machos adultas a dosis de 0,14 mg/kg/día y superiores. El deterioro de la fertilidad adulta, que fue reversible, se relacionó con el perfil farmacológico de sertindol.

Sertindol no fue tóxico en una batería de estudios de genotoxicidad *in vitro* e *in vivo*. Los estudios de carcinogenicidad realizados en ratón y rata no indicaron que el desarrollo alguno de tumores sea relevante en el uso clínico de sertindol.

## **6 DATOS FARMACÉUTICOS**

### **6.1 Lista de excipientes**

#### Núcleo del comprimido

Almidón de maíz, lactosa monohidrato, hidroxipropilcelulosa, celulosa microcristalina, croscarmelosa sódica, estearato de magnesio, macrogol 400.

#### Recubrimiento del comprimido

Hidroxipropilmetilcelulosa, dióxido de titanio (E171), macrogol 400.

### **6.2 Incompatibilidades**

No procede.

### **6.3 Periodo de validez**

2 años

### **6.4 Precauciones especiales de conservación**

Conservar en el envase original para proteger de la luz.

### **6.5 Naturaleza y contenido del recipiente**

- Blíster de PVC/PVdC laminado (transparente o blanco) con lámina de aluminio, dentro de una caja de cartón negra por la parte interior, conteniendo 20, 28, 30, 50, 98 o 100 comprimidos.
- Frascos de polipropileno gris de 100 comprimidos.

No todos los tamaños de envase pueden estar comercializados.

## **6.6 Instrucciones de uso y manipulación**

Ninguna precaución especial.

**7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

**8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

**9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN**

**10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO**