

LIITE III
VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Ks. liite I.

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

4 mg:n tabletti sisältää	4 mg sertindolia
8 mg:n tabletti sisältää	8 mg sertindolia
12 mg:n tabletti sisältää	12 mg sertindolia
16 mg:n tabletti sisältää	16 mg sertindolia
20 mg:n tabletti sisältää	20 mg sertindolia
24 mg:n tabletti sisältää	24 mg sertindolia

Apuaineet, ks. 6.1.

1. LÄÄKEMUOTO

Tabletti, kalvopäällysteinen

Tablettien kuvaus:

- 4 mg: soikeita, valkoisia, kaksoiskuperia tabletteja, joiden toisella puolella on merkintä ”S4”
- 8 mg: soikeita, valkoisia, kaksoiskuperia tabletteja, joiden toisella puolella on merkintä ”S8”
- 12 mg: soikeita, valkoisia, kaksoiskuperia tabletteja, joiden toisella puolella on merkintä ”S12”
- 16 mg: soikeita, valkoisia, kaksoiskuperia tabletteja, joiden toisella puolella on merkintä ”S16”
- 20 mg: soikeita, valkoisia, kaksoiskuperia tabletteja, joiden toisella puolella on merkintä ”S20”
- 24 mg: soikeita, valkoisia, kaksoiskuperia tabletteja, joiden toisella puolella on merkintä ”S24”

2. KLIINiset TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Sertindoli on tarkoitettu skitsofrenian hoitoon.

Kardiovaskulaarisen turvallisuuden vuoksi sertindolia tulee käyttää vain sellaisten potilaiden hoitoon, joille on kokeiltu vähintään yhtä muuta antipsykoottia tämän soveltumatta.

Sertindolia ei tule käyttää kriisitilanteissa nopeaan oireiden lievitykseen akuutissa psykoosissa olevilla potilailla.

4.2 Annostus ja antotapa

Sertindoli annostellaan suun kautta kerran päivässä aterian yhteydessä tai aterioiden välillä. Sedaatiota tarvitseville potilaille voidaan lisäksi antaa bentsodiatsepiinia.

Huom.: EKG-seuranta on tarpeen ennen sertindolin käytön aloittamista ja hoidon aikana: ks. kohta 4.4.

Annostus

Sertindolin aloitusannoksen tulee kaikilla potilailla olla 4 mg/vrk. Annosta tulee joka annostasolla lisätä 4 mg 4–5 päivän välein, kunnes saavutetaan optimaalinen päivittäinen ylläpitoannos, joka on 12–20 mg. Sertindolin α_1 -salpausvaikutuksen vuoksi saattaa alussa annostusta asteittain lisättäessä esiintyä posturaalista hypotoniaa. Annostuksen aloittaminen 8 mg:sta tai annoksen nopea suurentaminen lisää huomattavasti posturaalisen hypotonian vaaraa.

Ylläpitohoito

Annosta voidaan nostaa yksilöllisen hoitovasteen mukaisesti, kuitenkin enintään 20 mg:aan vuorokaudessa. Vain poikkeustapauksissa voidaan harkita 24 mg:n enimmäisannoksia, sillä kliinisissä tutkimuksissa ei ole yksiselitteisesti osoitettu tehon paranevan yli 20 mg:n annoksilla ja QT – pidentymä voi kasvaa annoksen ylärajoilla.

Potilaan verenpainetta on tarkkailtava annosta sovitettaessa ja ylläpitohoidon alkuvaiheessa.

Iäkkäät potilaat

Farmakokineettisessä tutkimuksessa ei ilmennyt eroja nuorten ja iäkkäiden potilaiden välillä. Yli 65-vuotiaita koskevista kliinisistä tutkimuksista on kuitenkin varsin vähän tietoa. Sertindolin käytössä iäkkäiden potilaiden hoitoon on siksi noudatettava varovaisuutta, kunnes siitä saadaan enemmän kliinistä kokemusta. Hitaampi annoksen nostaminen ja pienemmät ylläpitoannokset ovat suositeltavia iäkkäämmille potilaille.

Lapset ja alle 18-vuotiaat nuoret

Sertindolin tehokkuutta ja turvallisuutta lasten ja nuorten hoidossa ei ole osoitettu.

Munuaisten vajaatoiminta

Sertindolia voidaan annostella normaalisti munuaisten vajaatoiminnasta kärsiville potilaille (ks. kohta 4.3). Myöskään hemodialyysi ei vaikuta sertindolin farmakokinetiikkaan.

Maksan vajaatoiminta

Potilailla, joilla on lievä/keskivaikea maksan vajaatoiminta, annosta on nostettava hitaammin ja heillä on käytettävä pienempää ylläpitoannosta.

Sertindolihoiton aloittaminen uudelleen keskeytyksen jälkeen

Kun sertindolihoito aloitetaan uudelleen alle viikon tauon jälkeen, annosta ei tarvitse suurentaa asteittain, vaan voidaan palata suoraan ylläpitoannokseen. Muissa tapauksissa annostusta tulee lisätä suositeltua aikataulua noudattaen. Ennen sertindoliannoksen uutta sovittamista on syytä ottaa EKG.

Siirtyminen toisesta antipsykootista sertindolihoitoon

Sertindolin käyttö voidaan aloittaa suurentamalla annostusta suositelluin annoslisäyksin samaan aikaan kun toisen oraalisen antipsykootin käyttö lopetetaan. Jos potilas on saanut depot-lääkitystä, sertindolin käyttö aloitetaan antamalla sitä seuraavan depot-injektion sijaan.

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys sertindolille tai apuaineille.

Sertindolia ei pidä käyttää, jos tiedetään, että potilaalla on korjaamaton hypokalemia tai korjaamaton hypomagnesemia.

Sertindolia ei pidä käyttää, jos potilaalla on anamneesissa kliinisesti merkittävä kardiiovaskulaarinen sairaus, sydämen vajaatoiminta, sydänlihaksen hypertrofia, rytmihäiriöitä tai bradykardia (< 50 lyöntiä minuutissa).

Sertindolia ei pidä käyttää myöskään, jos potilaalla on synnynnäinen pitkän QT:n oireyhtymä tai sitä esiintyy hänen suvussaan tai jos potilaalla tiedetään olevan hankinnainen pitkä QT-aika (QTc miehellä yli 450 ms tai naisella yli 470 ms).

Sertindolia ei pidä käyttää sellaisten potilaiden hoitoon, jotka käyttävät tunnetusti QT-aikaa pidentäviä lääkkeitä. Näitä ovat

- Ia ja III ryhmän rytmihäiriölääkkeet (kuten kinidiini, amiodaroni, sotaloli ja dofetilidi)
- jotkut antipsykootiset lääkkeet (kuten tioridatsiini)
- jotkut makrolidit (kuten erytromysiini)

- jotkut antihistamiinit (kuten terfenadiini)
- jotkut kinoloniantibiootit (kuten gatifloksasiini).

Luettelo ei ole täydellinen, ja myöskään muita sellaisia lääkkeitä, joiden tiedetään pidentävän QT-aikaa (esim. sisapridi, litium), ei pidä käyttää.

Sertindolia ei pidä käyttää samanaikaisesti sellaisten lääkkeiden kanssa, joilla tiedetään olevan tehokas estävä vaikutus maksan sytokromi-P450-järjestelmän CYP3A-isoentsyymeihin (ks. kappaletta 4.5).

Näitä ovat

- systeemisesti käytettävät atsoli-ryhmän sienilääkkeet (kuten itrakonatsoli)
- makrolidiantibiootit (kuten erytromysiini)
- HIV-proteaasin estäjät (kuten indinaviiri).

Luettelo ei ole täydellinen, ja myöskään muita sellaisia lääkkeitä, joiden tiedetään estävän tehokkaasti CYP3A-entsyymejä (kuten simetidiini), ei pidä käyttää.

Sertindolia ei tule käyttää potilailla, joilla on vaikea maksan vajaatoiminta.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Kardiovaskulaariset tekijät

Kliinisissä tutkimuksissa on todettu, että sertindoli pidentää QT-aikaa enemmän kuin jotkut muut antipsykoottiset lääkkeet. QT-aika pitenee keskimäärin eniten suositellun annosvälin yläpäässä (20 ja 24 mg). QTc-ajan pitenemisen lisäksi jotkut lääkkeet voivat aiheuttaa kääntyvien kärkien takykardiaa (hengenvaarallinen, monimuotoinen kammiotakykardia) ja äkkikuoleman. Kliiniset ja muut tiedot eivät kuitenkaan riitä osoittamaan, aiheuttaako sertindoli enemmän rytmihäiriöitä kuin muut antipsykootit. Siksi sertindolia tulee käyttää vain sellaisten potilaiden hoitoon, joille on kokeilut vähintään yhtä muuta antipsykoottia tämän soveltumatta.

EKG-seuranta:

- EKG-seuranta on tarpeen ennen sertindolin käytön aloittamista ja hoidon aikana. EKG tulisi mieluiten ottaa aamulla käyttäen Bazettin tai Friderician QTc-laskukaavaa.
- EKG tulisi ottaa ennen hoitoa: sertindoli on vasta-aiheinen, jos QTc-aika on miehellä yli 450 ms ja naisella yli 470 ms.
- Kun noin 3 viikon kuluttua päästään vakaaseen tilaan tai kun annos on 16 mg, on syytä ottaa toinen EKG.
- Ylläpito-hoidon aikana EKG tulee ottaa aina ennen annoksen suurentamista ja sen jälkeen. Jos QTc-aika on sertindoli-hoidon aikana yli 500 ms, sertindolin käyttö on syytä keskeyttää. Jos potilaalla on oireita, jotka saattaisivat viitata rytmihäiriöihin, kuten palpitaatiota tai konvulsioita, tai hän pyörtyy, lääkärin on huolehdittava siitä, että potilaan tila arvioidaan pikaisesti ja otetaan myös EKG.
- EKG suositellaan otettavaksi, jos lääkitykseen lisätään muu lääke, joka saattaa lisätä sertindolipitoisuutta, tai tällaisen lääkkeen annosta suurennetaan (ks. kohta 4.5).

QT-ajan pitenemisen vaara on tavallista suurempi, jos potilas käyttää samanaikaisesti jotain QTc-aikaa pidentävää tai sertindolin aineenvaihduntaa estävää lääkettä (ks. kohta 4.3).

Seerumin kalium- ja magnesiumpitoisuus on syytä mitata ennen sertindoli-hoidon aloittamista, jos potilaalla on merkittävien elektrolyyttihäiriöiden vaara. Seerumin pienet kalium- ja magnesiumarvot tulee korjata ennen hoidon aloittamista. Seerumin kaliumarvoja on syytä seurata, jos potilas oksentelee tai ripuloi, käyttää kaliumia kuluttavia diureetteja tai hänellä on muita elektrolyyttitasapainon häiriöitä.

Koska merkittävät sydän- ja verisuonisairaudet ovat iäkkäillä potilailla tavallista yleisempiä, sertindolia on syytä käyttää varoen heidän hoitoonsa (ks. kohta 4.2).

Sertindolin α_1 -salpausvaikutuksen vuoksi saattaa alussa annostusta asteittain lisättäessä esiintyä posturaalista hypotoniaa.

Antipsykoottiset lääkkeet saattavat estää dopamiiniagonistien tehoa. Sertindolia tulee käyttää varoen Parkinsonin tautia sairastavilla potilailla.

Jotkut serotoniinin takaisinoton estäjät, kuten fluoksetiini ja paroksetiini (voimakkaita CYP2D6:n estäjiä), saattavat kaksin- tai kolminkertaistaa plasman sertindolipitoisuuden (katso kohta 4.5).

Maksan vajaatoiminta

Potilaita, joilla on lievä/keskivaikea maksan vajaatoiminta, tulee seurata huolellisesti. Näille potilaille suositellaan tavallista hitaampaa annoksen suurentamista ja tavallista pienempää ylläpitoannosta.

Tardiivi dyskinesia

Tardiivin dyskinesian arvellaan johtuvan basaalganglioiden dopamiinireseptorien hypersensitiivisyydestä alueella seurauksena antipsykoottien aiheuttamasta pitkäaikaisesta reseptoreiden salpauksesta. Kliinisissä tutkimuksissa on todettu, että ekstrapyramidaalioireiden ilmaantuvuus on sertindolia käytettäessä pieni (samaa luokkaa kuin plaseboa käytettäessä). Pitkäaikainen antipsykoottihoido (erityisesti suurilla annoksilla) on kuitenkin yhteydessä tardiivin dyskinesian riskiin. Jos tardiivin dyskinesian merkkejä ilmääntyy, on harkittava annoksen vähentämistä tai lääkityksen keskeyttämistä.

Epileptiset kohtaukset

Sertindolia tulee käyttää varoen potilailla, joilla on esiintynyt epileptisiä kohtauksia.

Maligni neuroleptioireyhtymä

Potentiaalisesti fataalia oireyhtymää, josta käytetään nimitystä maligni neuroleptioireyhtymä, on raportoitu antipsykoottien käytön yhteydessä. Malignin neuroleptioireyhtymän hoito edellyttää, että antipsykoottien käyttö lopetetaan välittömästi.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Muiden QT-aikaa pidentävien lääkkeiden käyttö saattaa pahentaa QT-ajan pitenemistä sertindolihoidon yhteydessä. Tällaisia lääkkeitä ei siksi pidä käyttää samanaikaisesti sertindolin kanssa (ks. kohta 4.3).

Sertindolin metaboliaa katalysoivat suurelta osien sytokromi P450-järjestelmän isoentsyymit CYP2D6 ja CYP3A. CYP2D6 on väestössä polymorfinen, ja erilaisilla psykotrooppisilla ja muilla lääkeaineilla voi olla estävä vaikutus kumpaankin isoentsyymiin.

CYP2D6

Plasman sertindolipitoisuus nousee kaksin-kolminkertaiseksi potilailla, jotka saavat samanaikaisesti fluoksetiinia tai paroksetiinia (voimakkaita CYP2D6:n estäjiä), joten sertindolin ylläpitoannoksia voi olla syytä pienentää. Vaikkei asiaa ole tutkittu, vastaava vaikutus oletetaan olevan myös kinidiinillä (voimakas CYP2D6:n estäjä), jonka tiedetään lisäksi pidentävän QT-aikaa (ks. kohta 4.3). Muilla potentiaalisilla CYP2D6:n estäjillä (kuten sertraliinilla, trisyklisillä depressiolääkkeillä ja propranololilla) ei näytä olevan vaikutusta plasman sertindolipitoisuuksiin. *In vitro* -tutkimukset ovat osoittaneet, että korkeat sertindolin ja sen päämetaboliittien pitoisuudet estävät CYP2D6:n aktiiviteettia. Sertindolin oletetaan olevan heikko CYP2D6:n substraattien estäjä, koska dekstrometorfaanin metabolasuhde oli vain hieman muuttunut sertindolihoidon aikana.

Isoentsyymi CYP2D6:n substraatteihin kuuluvat beetasalpaajat, rytmihäiriölääkkeet, jotkut verenpainelääkkeet sekä lukuisat neuroleptit ja depressiolääkkeet. Kinidiinillä, fluoksetiinilla ja paroksetiinilla on merkittävä estovaikutus CYP2D6:een.

CYP3A

CYP3A:n substraateilla todetuista yhteisvaikutuksista yksikään ei ole kliinisesti merkittävää luokkaa. Sertindolin plasmapitoisuuksissa on todettu lievää (alle 25 %:n) nousua, kun sitä on käytetty samanaikaisesti makrolidiantibioottien (kuten CYP3A:ta estävän erytromysiinin) tai kalsiuminestäjien

(heikkoja CYP3A:n estäjiä) kanssa. CYP2D6-entsyymien suhteen hitailla metaboloijilla estävä vaikutus voisi olla tavallista suurempi, koska sertindolin eliminaatio sekä CYP2D6:n että CYP3A:n kautta olisi estynyt. Ketokonatsoli ja itrakonatsoli ovat kumpikin hyvin tehokkaita CYP3A:n estäjiä (ks. kohta 4.3).

CYP3A-isoentsyymien substraatteihin kuuluvat immuunivastetta muuttavat aineet, kalsiuminestäjät sekä III ryhmän rytmihäiriölääkkeet. Tunnetuimpia CYP3A:n estäjiä ovat simetidiini, atsoli-ryhmän sienilääkkeet, HIV-proteaasin estäjät sekä makrolidiantibiootit. Sertindolin yhteiskäyttö CYP3A estäjien kanssa on vasta-aiheinen, koska se voi johtaa merkittävään sertindolipitoisuuden nousuun (katso kohta 4.3).

Sertindolin metaboliaa edistävät huomattavasti sellaiset lääkeaineet, joiden tiedetään aktivoivan CYP-isoentsyymien toimintaa, etenkin karbamatsepiini ja fenytoiini, jotka voivat alentaa plasman sertindolipitoisuuden puoleen tai kolmannekseen. Antipsykoottisen tehon heikkeneminen potilailla, jotka saavat samanaikaisesti näitä tai muita isoentsyymejä aktivoivia lääkeaineita, saattaa edellyttää sertindolin annostuksen tarkistamista sallitun annostelun rajoissa ylöspäin.

4.6 Raskaus ja imetys

Raskaus

Sertindolin turvallisuutta raskauden aikana ei ole osoitettu.

Eläimillä tehdyissä lisääntymistutkimuksissa ei ole todettu teratogeenista vaikutusta. Rotilla suoritettussa peri/postnataalitutkimuksessa todettiin jälkeläisten alentunut fertiliteetti annoksilla, jotka vastaavat terapeutista annostasoa ihmisillä (ks. kohta 5.3).

Sertindolia ei siis pidä käyttää raskauden aikana.

Imetys

Lääkkeen käyttöä ei ole tutkittu imettävillä äideillä, mutta sertindolin odotetaan erittyvän äidinmaitoon.

Jos sertindolin käyttö katsotaan tarpeelliseksi, on syytä harkita imetyksen keskeyttämistä.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Sertindoli ei ole sedatiivinen; potilaita tulisi kuitenkin neuvoa olemaan ajamatta ja käyttämättä koneita, kunnes kunkin potilaan yksilöllinen hoitovaste tunnetaan.

4.8 Haittavaikutukset

Kliinisissä tutkimuksissa seuraavien haittojen ilmaantuvuus sertindolin käytön yhteydessä oli yli 1 % ja poikkesi tilastollisesti merkitsevästi plaseboryhmän luvusta (lueteltu järjestyksessä yleisimmästä harvinaisempaan): nuha/nenän tukkoisuus, poikkeava ejakulaatio (vähentynyt ejakulaatin määrä), huimaus, suun kuivuminen, posturaalinen hypotonia, painonnousu, perifeerinen ödeema, hengenahdistus, parestesia ja pidentynyt QT-aika (ks. kohta 4.4).

Ekstrapyramidaalioireet (EP-oireet)

Sertindolilla hoidetut potilaat ilmoittivat EP-tyyppisistä haitoista yhtä usein kuin plasebohoitoa saaneet. Plasebokontrolloiduissa kliinisissä tutkimuksissa ei myöskään todettu EP-lääkitystä tarvitsevien suhteellisessa osuudessa eroa sertindolia saavien ja plaseboryhmän välillä.

Osa haittavaikutuksista ilmenee hoidon alussa ja häviää hoitoa jatkettaessa. Näin käy esimerkiksi posturaalisen hypotonian.

Alla olevassa taulukossa on luokiteltu haittavaikutukset elinjärjestelmän ja esiintymistiheyden mukaan:

Hyvin tavallinen (> 10 %)

Tavallinen (1–10 %)

Epätavallinen (0,1–1 %)

Harvinainen (0,01–0,1 %)

Hyvin harvinainen < 0,01 %)

Aineenvaihdunta ja ravitsemus

Epätavalliset hyperglykemia

Hermosto

Tavalliset huimaus, parestesia

Epätavalliset pyörtyminen, konvulsio, liikehäiriö (erityisesti tardiivi dyskinesia, ks. kohta 4.4)

Sydän

Tavalliset Tavalliset

Epätavalliset kääntyvien kärkien takykardia (ks. kohta 4.4)

Verisuonisto

Tavalliset posturaalinen hypotonia (ks. kohta 4.4)

Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina

Hyvin tavalliset nuha tai nenän tukkoisuus

Tavalliset hengenahdistus

Ruuansulatuskanava

Tavalliset suun kuivuminen

Lisääntyminen ja rinnat

Tavalliset poikkeava ejakulaatio (vähentynyt ejakulaatin määrä)

Tutkimukset

Tavalliset painonnousu, pidentynyt QT-aika, positiivinen virtsan punasolutesti, positiivinen virtsan valkosolutesti

4.9 Yliannostus

Akuutista sertindolin yliannostuksesta on vain vähän kokemusta. Kuolemantapauksia on sattunut. Potilaat, jotka ovat ottaneet arviolta jopa 840 mg:n annoksia, ovat kuitenkin toipuneet ilman jälkiseurauksia. Ilmoitettuja yliannostuksen merkkejä ja oireita ovat olleet uneliaisuus, epäselvä puhe, takykardia, hypotonia ja QTc-ajan tilapäinen pidentyminen. Kääntyvien kärkien takykardiaa on ilmennyt, yleensä silloin, kun sertindolia on käytetty yhdistettynä muihin lääkkeisiin, joiden tiedetään aiheuttavan sitä.

Hoito

Akuutissa yliannostuksessa tulee varmistaa avoin hengitystie ja riittävä hapensaanti.

Jatkuva EKG:n ja vitalitoimintojen seuranta tulee aloittaa välittömästi. Jos QTc-aika on pidentynyt, potilaan tilaa tulee seurata, kunnes se on normalisoitunut. On muistettava, että sertindolin puoliintumisaika on 2–4 vuorokautta.

Laskimoyhteys on avattava, ja aktiivihiilen antamista laksatiivin kanssa tulee harkita. Useampien lääkeaineiden yhteisvaikutuksen mahdollisuus tulee ottaa huomioon.

Sertindolille ei ole spesifistä vastalääkettä, eikä se ole dialysoitavissa, mikä tarkoittaa, että asianmukainen tukihoido on aloitettava. Hypotoniaa ja verenkiertosokkia tulisi hoitaa asianmukaisin toimenpitein, esimerkiksi laskimonsisäisen nesteytyksen avulla. Jos verenkierron vakauttamiseen käytetään sympatomimeettisiä aineita, adrenaliinia ja dopamiinia tulee käyttää varoen, sillä beetastimulaatio yhdessä sertindoliin liittyvän α_1 -antagonismin kanssa saattaa pahentaa hypotoniaa.

Jos potilaalle annetaan antiarytmista hoitoa, tulee ottaa huomioon mm. kinidiinin, disopyramidin ja prokaiiniamidin teoreettinen QT-aikaa pidentävä vaikutus, joka yhdessä sertindolin kanssa voi olla additiivinen.

Jos potilaalla esiintyy vakavia ekstrapyramidaalioireita, tulee antaa antikolinergista lääkitystä. Potilasta tulee seurata huolellisesti, kunnes hän on toipunut.

3. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: limbiseen järjestelmään selektiivisesti vaikuttavat antipsykootit, ATC-koodi: N05A E 03

Antipsykoottisena lääkkeenä sertindolin neurofarmakologisen profiilin on arveltu liittyvän sen selektiiviseen estovaikutukseen mesolimbisiin dopaminergisiin neuroneihin. Tämä voi johtua sentraalisten dopamiini- D_2 - ja serotoniini-5-HT₂-reseptoreiden sekä α_1 -adrenergisten reseptoreiden tasapainoisesta estosta.

Eläinfarmakologisissa kokeissa sertindoli esti spontaanisti aktiivisia dopamiinineuroneja mesolimbisella VTA-alueella (ventral tegmental area) yli satakertaisella selektiivisyydellä verrattuna substantia nigra pars compactan (SNC:n) dopamiinineuroneihin. Monien antipsykoottien käytön yhteydessä ilmenevien motoristen sivuvaikutusten (EP-oireiden) uskotaan liittyvän SNC:n toiminnan estoon.

Antipsykoottien tiedetään nostavan seerumin prolaktiinitasoa dopamiinireseptoreita salpaamalla. Sertindolihoidossa olevien potilaiden prolaktiiniarvot pysyivät normaalirajoissa sekä lyhyt- että pitkäaikaishoidossa (yksi vuosi).

Sertindoli ei vaikuta muskariini- eikä histamiini- H_1 -reseptoreihin. Tätä tukee se, ettei potilailla ilmene näihin reseptoreihin liittyviä antikolinergisiä eikä sedatiivisiä vaikutuksia.

5.2 Farmakokinetiikka

Sertindoli eliminoituu metaboloitumalla maksassa, ja sen keskimääräinen eliminaation puoliintumisaika on noin 3 vuorokautta. Toistoannostelussa sertindolin keskimääräinen puhdistuma laskee noin 14 litraan tunnissa (naisten näennäiset puhdistuma-arvot ovat noin 20 % miehiä alemmat, mutta ruumiinpainovakioidut arvot ovat keskenään verrannolliset). Sen vuoksi toistoannostelussa kumuloituminen on suurempaa kuin kerta-annoksen perusteella voisi ennakoida, mikä johtuu systeemisen hyötyosuuden kasvusta. Vakaassa tilassa puhdistuma on kuitenkin annoksesta riippumaton ja plasman pitoisuudet korreloivat annoksen kanssa. Sertindolin farmakokinetiikassa on jonkin verran yksilöllistä vaihtelua, mikä johtuu sytokromi P450:n 2D6-isoentsyymien (CYP2D6) polymorfismista. Potilailla, joilla tätä maksan entsyymiä ei ole riittävästi, sertindolin puhdistuma-arvot ovat vain 1/2 –1/3 niiden potilaiden arvoista, joilla CYP2D6-metabolia on tehokasta. Näiden hitaiden metaboloijien (joita on enintään 10 % väestöstä) plasmapitoisuudet ovat siksi normaaliarvoihin verrattuna kaksin- kolminkertaiset. Sertindolipitoisuus ei ennusta terapeuttista tehoa yksittäisen potilaan hoidossa; näin ollen yksilölliseen annosteluun päästään parhaiten arvioimalla hoitovastetta ja lääkkeen siedettävyyttä.

Imeytyminen

Sertindoli imeytyy hyvin; suun kautta annetun sertindolin t_{\max} on noin 10 tuntia. Eri annosvahvuudet ovat hyötyosuudeltaan vastaavat. Ruoka tai alumiini-magnesiumantacidit eivät kliinisesti merkittävästi vaikuta sertindolin imeytymiseen.

Jakautuminen

Sertindolin näennäinen jakautumistilavuus (V_{β}/F) toistoannostelussa on noin 20 l/kg. Sertindoli sitoutuu noin 99,5-prosenttisesti plasman proteiineihin, pääasiassa albumiiniin ja happamaan α_1 -glykoproteiiniin. Suositeltuja annoksia saavilla potilailla 90 % mitatuista pitoisuuksista on alle 140 ng/ml (~ 320 nmol/l). Sertindoli tunkeutuu veren punasoluihin; veri-plasmasuhde on 1,0. Sertindoli läpäisee helposti veri-aivoesteen ja istukan.

Metabolia

Ihmisen plasmasta on tunnistettu kaksi metaboliittia: dehydrosertindoli (imidatsolidinonirenkaan hapettuminen) ja norsertindoli (N-dealkylaatio). Dehydrosertindolin pitoisuus on noin 80 % ja norsertindolin noin 40 % emoaineen pitoisuudesta vakaassa tilassa. Sertindolin vaikutus perustuu ensisijaisesti muuttumattomaan lääkeaineeseen eikä metaboliiteilla näytä olevan merkittäviä farmakologisia vaikutuksia ihmisessä.

Eritys

Sertindoli ja sen metaboliitit erittyvät hyvin hitaasti, radioaktiivisesti merkitystä oraalista annoksesta 50–60 % on eliminoitunut 14 vuorokauden kuluttua annostusajankohdasta. Noin 4 % annoksesta erittyy virtsaan emoaineena ja metaboliitteina, ja alle 1 % tästä on emoainetta. Tärkein erittymistie on ulosteeseen, jota kautta poistuu loppu emoaineesta ja sen metaboliiteista.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Eläinkokeissa on todettu EKG:ssä QT-ajan pidentymistä, joka saattaa johtua nopeasti aktivoituvaa kaliumkanavaa (I_{Kr} , HERG) estävästä vaikutuksesta. Sertindoli ei kuitenkaan aiheuta alkuvaiheen jälkidepolarisaatiota kanin eikä koiran Purkinjen säikeissä. Alkuvaiheen jälkidepolarisaation katsotaan vaikuttavan ratkaisevasti kääntyvien kärkien takykardian syntyyn. Sertindoli ei aiheuttanut kääntyvien kärkien takykardiaa kanin sydämessä, josta oli poistettu eteis-kammiosolmuke, vaikka aiheutettiin kokeellisesti vaikea hypokalemia (1,5 mmol) ja bradykardia. On kuitenkin varottava vetämästä QT-ajan pitenemistä ja rytmihäiriöitä ihmisellä koskevia johtopäätöksiä eläinkokeista, koska ihmisten ja eläinten välillä voi olla merkittäviä eroja.

Sertindolilla on vähäinen akuutti toksisuus. Kroonisen toksisuuden kokeissa rotilla ja koirilla (3–5-kertaisilla annoksilla kliiniseen altistukseen verrattuna) havaittiin useita vaikutuksia. Nämä vaikutukset ovat yhteneviä lääkkeen farmakologisten ominaisuuksien kanssa.

Eläimillä tehdyissä lisääntymistutkimuksissa ei todettu teratogeenista vaikutusta. Rotilla suoritettussa peri/postnataalitutkimuksessa todettiin jälkeläisten alentunut fertiliteetti annoksilla, jotka vastaavat terapeutista annostasoja ihmisillä (0,2 mg/kg/vrk), ja korkeammilla annoksilla alentunutta eloonjääneiden poikasten määrää imetyksen alkuvaiheessa, painonnousun vähenemistä ja poikasten kehityksen hidastumista annoksilla, jotka olivat toksisia myös emoille.

Jos annos oli 0,14 mg/kg/vrk tai suurempi, se vaikutti aikuisten urosrottien paritteluun ja fertiliteettiin. Aikuisten rottien palautuvien fertiliteettihäiriöiden katsottiin johtuvan sertindolin farmakologisesta profiilista.

In vitro- ja *in vivo* –genotoksisuustutkimuksissa sertindolin ei todettu olevan toksinen. Hiirillä ja rotilla tehdyissä karsinogeenisuustutkimuksissa ei todettu sellaisia kasvaimia, joilla olisi merkitystä sertindolin kliinisen käytön kannalta.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Tablettiydin

maissitärkkelys, laktoosimonohydraatti, hydroksiopropyyliselluloosa, mikrokiteinen selluloosa, kroskarmelloosinatrium, magnesiumstearaatti, makrogoli 400.

Tabletin päällyste

hydroksiopropyylimetyyliselluloosa, titaanidioksidi (E171), makrogoli 400.

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kesto aika

2 vuotta

6.4 Säilytys

Säilytä alkuperäisessä pakkauksessa suojassa valolta.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko

- PVC/PVdC-laminaatista (kirkas tai valkoinen) ja alumiinifoliosta valmistettu läpipainopakkaus sisältä tummennetussa pahvikotelossa, sisältää 20, 28, 30, 50, 98 tai 100 tablettia.
- Harmaa polypropeenipurkki, jossa on 100 tablettia.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Käyttö- ja käsittelyohjeet

Ei erityisohjeita.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ