

BIJLAGE III
SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Zie Annex I

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke 4 mg tablet bevat:	sertindol 4 mg
Elke 8 mg tablet bevat:	sertindol 8 mg
Elke 12 mg tablet bevat:	sertindol 12 mg
Elke 16 mg tablet bevat:	sertindol 16 mg
Elke 20 mg tablet bevat:	sertindol 20 mg
Elke 24 mg tablet bevat:	sertindol 24 mg

Voor hulpstoffen zie 6.1

3. FARMACEUTISCHE VORM

Omhulde tabletten

Beschrijving van de tabletten:

- 4 mg: Ovale, witte, biconvexe tabletten, aan één kant gemarkeerd met "S4"
- 8 mg: Ovale, witte, biconvexe tabletten, aan één kant gemarkeerd met "S8"
- 12 mg: Ovale, witte, biconvexe tabletten, aan één kant gemarkeerd met "S12"
- 16 mg: Ovale, witte, biconvexe tabletten, aan één kant gemarkeerd met "S16"
- 20 mg: Ovale, witte, biconvexe tabletten, aan één kant gemarkeerd met "S20"
- 24 mg: Ovale, witte, biconvexe tabletten, aan één kant gemarkeerd met "S24"

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Sertindol is geïndiceerd voor de behandeling van schizofrenie.

Uit cardiovasculaire veiligheidsoverwegingen, dient het gebruik van sertindol beperkt te blijven tot die patiënten van wie gebleken is dat ze ten minste één ander antipsychoticum niet kunnen verdragen.

Sertindol is niet bedoeld om in noodsituaties symptomen bij patiënten met acute stoornissen snel te couperen.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Sertindol wordt eenmaal daags oraal toegediend tijdens of buiten de maaltijd. Indien sedatie gewenst is kan een benzodiazepine worden bijgegeven.

Let op: ECG monitoring is vereist vóór en tijdens de behandeling met sertindol: zie rubriek 4.4.

Titratie

Bij alle patiënten dient te worden begonnen met sertindol 4 mg per dag. De dosering dient te worden verhoogd in stappen van 4 mg om de 4-5 dagen totdat de optimale onderhoudsdosering van 12-20 mg per dag bereikt wordt. Door de α_1 -antagonistische werking van sertindol kan gedurende de instelperiode orthostatische hypotensie optreden. Een startdosering van 8 mg of een snelle verhoging van de dosering geeft een aanzienlijk verhoogde kans op orthostatische hypotensie.

Onderhoudsbehandeling

De dosering kan, afhankelijk van de individuele repons, worden verhoogd tot 20 mg/dag. Alleen in uitzonderlijke gevallen moet een maximum dosis van 24 mg overwogen worden, aangezien tijdens klinische studies geen verhoogde effectiviteit is aangetoond bij doseringen hoger dan 20 mg en QT verlenging bij de hogere doseringen kan toenemen.

De bloeddruk van de patiënt dient gecontroleerd te worden gedurende de instelperiode en in de beginfase van de onderhoudsbehandeling.

Ouderen

Hoewel een farmacokinetische studie geen verschillen heeft aangetoond tussen jonge en oudere proefpersonen, zijn slechts beperkte klinische gegevens beschikbaar voor patiënten ouder dan 65 jaar. Daarom is voorzichtigheid bij deze patiënten geboden totdat meer klinische gegevens beschikbaar zijn. Een langzamere titratie en lagere onderhoudsdoseringen kunnen geïndiceerd zijn bij oudere patiënten.

Kinderen en adolescenten jonger dan 18 jaar

De veiligheid en effectiviteit van sertindol bij kinderen en adolescenten is niet onderzocht.

Verminderde nierfunctie

Sertindol kan in de normale dosering worden toegediend bij patiënten met een verminderde nierfunctie (zie rubriek 4.3). De farmacokinetiek van sertindol wordt niet beïnvloed door hemodialyse.

Verminderde leverfunctie

Bij patiënten met een lichte/matige leverfunctiestoornis dient langzamer getitreerd te worden en een lagere onderhoudsdosering gegeven te worden.

Opnieuw starten met sertindol bij patiënten die gestopt zijn met de behandeling

Wanneer opnieuw gestart wordt bij patiënten die korter dan een week geen sertindol ingenomen hebben, is het niet nodig opnieuw te titreren en kan onmiddellijk de betreffende onderhoudsdosering gegeven worden. Wanneer het interval langer is dient het geadviseerde titratieschema gevolgd te worden. Alvorens sertindol opnieuw te titreren dient een ECG gemaakt te worden.

Overschakelen van een ander antipsychoticum op sertindol

De behandeling met sertindol kan gestart worden volgens het geadviseerde titratieschema op hetzelfde moment dat de andere orale antipsychotica worden gestaakt. Bij patiënten op depot-antipsychotica wordt met sertindol gestart ter vervanging van de volgende depot-injectie.

4.3 Contra-indicaties

Bekende overgevoeligheid voor sertindol of een van de overige bestanddelen van de tabletten.

Sertindol is gecontraïndiceerd bij patiënten bekend met een ongecorrigeerde hypokaliëmie of met een ongecorrigeerde hypomagnesiëmie.

Sertindol is gecontraïndiceerd bij patiënten die bekend zijn met een klinisch significante hartaandoening, congestief hartfalen, cardiale hypertrofie, aritmie of bradycardie (< 50 slagen per minuut).

Daarnaast dient sertindol niet gestart te worden bij patiënten met een congenitaal verlengd QT syndroom of een positieve familieanamnese hiervoor, of bij patiënten bekend met een verlengd QT-interval (QTc > 450 msec bij mannen en > 470 msec bij vrouwen).

Sertindol is gecontraïndiceerd bij patiënten die behandeld worden met geneesmiddelen, waarvan bekend is dat ze het QT-interval verlengen. Relevante geneesmiddelklassen zijn:

- klasse Ia en klasse III anti-aritmica (bijvoorbeeld kinidine, amiodaron, sotalol en dofetilide)
- sommige antipsychotica (bijvoorbeeld thioridazine)

- sommige macroliden (bijvoorbeeld erythromycine)
- sommige antihistaminica (bijvoorbeeld terfenadine)
- sommige chinolonen (bijvoorbeeld gatifloxacine)

Bovenstaande lijst is niet uitputtend en andere afzonderlijke geneesmiddelen, waarvan bekend is dat ze het QT-interval kunnen verlengen (bijvoorbeeld cisapride en lithium), zijn eveneens gecontraïndiceerd.

Gelijktijdige toediening van sertindol is gecontraïndiceerd bij geneesmiddelen waarvan bekend is dat ze de cytochroom P450 3A enzymen (zie rubriek 4.5) in belangrijke mate remmen. Relevante klassen zijn ondermeer:

- systemische toediening van azol antimycotica (bijvoorbeeld itraconazol)
- macrolide antibiotica (bijvoorbeeld erythromycine)
- HIV protease remmers (bijvoorbeeld indinavir)

Bovenstaande lijst is niet uitputtend en andere afzonderlijke geneesmiddelen, waarvan bekend is dat ze de CYP3A enzymen in belangrijke mate remmen (bijvoorbeeld cimetidine) zijn ook gecontraïndiceerd.

Sertindol is gecontraïndiceerd bij patiënten met een ernstige leverfunctiestoornis.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Cardiovasculair

Klinische studies hebben aangetoond dat sertindol het QT-interval meer verlengt dan sommige andere antipsychotica. De gemiddelde QT verlenging is groter bij de hogere aanbevolen doseringen (20 en 24 mg). Verlenging van het QTc-interval door bepaalde geneesmiddelen is in verband gebracht met Torsade de Pointes-type (TdP) aritmieën (een potentieel fatale polymorfe ventriculaire tachycardie) en plotselinge dood. Echter, klinische en niet-klinische gegevens hebben niet kunnen bevestigen dat sertindol een groter aritmogeen effect heeft dan andere antipsychotica. Daarom moet sertindol slechts gebruikt worden bij patiënten van wie gebleken is dat ze ten minste één ander antipsychoticum niet kunnen verdragen.

ECG monitoring:

- ECG monitoring is verplicht vóór en tijdens de behandeling met sertindol. ECG monitoring vindt idealiter 's ochtends plaats en de Bazett of de Fredericia formule voor de QTc berekening verdienen de voorkeur.
- Bij baseline dient een ECG gemaakt te worden: sertindol is gecontraïndiceerd als een QTc-interval van meer dan 450 msec bij mannen of 470 msec bij vrouwen gevonden wordt.
- Bij het bereiken van een steady-state na ongeveer 3 weken of als een dosering van 16 mg bereikt wordt, dient een volgend ECG gemaakt te worden.
- Gedurende de onderhoudsbehandeling dient telkens vóór en na een dosisverhoging een ECG gemaakt te worden. Als een QTc-interval groter dan 500 msec gevonden wordt tijdens sertindol behandeling, wordt aangeraden de behandeling met sertindol te staken. Bij patiënten die symptomen hebben die kunnen duiden op aritmieën, bijvoorbeeld palpities, convulsies of syncope, dient de voorschrijver met spoed een evaluatie uit te voeren, waaronder een ECG.
- Een ECG wordt aanbevolen na toevoeging of dosisverhoging van gelijktijdig gebruikte medicatie die de sertindol concentratie kan doen stijgen (zie rubriek 4.5)

Het risico op QT-verlenging is groter bij patiënten die gelijktijdig behandeld worden met geneesmiddelen die het QTc-interval verlengen of met geneesmiddelen die het metabolisme van sertindol remmen (zie rubriek 4.3).

Voordat een behandeling met sertindol gestart wordt dienen baseline kalium en magnesium plasmaspiegels bepaald te worden bij patiënten met een risico op significante storingen in de elektrolytenhuishouding. Hypokaliëmie en hypomagnesiëmie dienen behandeld te worden voor aanvang van de behandeling. Het volgen van de kaliumspiegel wordt aangeraden bij patiënten met emesis, diarree of andere storingen in de elektrolytenhuishouding en bij patiënten die behandeld worden met een kalium onttrekkend diureticum.

Gezien de verhoogde kans op significante cardiovasculaire aandoeningen bij ouderen, dient sertindol bij deze populatie met de nodige zorg te worden gebruikt (zie rubriek 4.2)

Wegens het α_1 -blokkerend effect van sertindol kunnen symptomen van orthostatische hypotensie optreden tijdens de titratieperiode aan het begin van de behandeling.

Antipsychotica kunnen de werking van dopamine-agonisten verminderen. Sertindol dient met de nodige zorg te worden gebruikt bij patiënten met de ziekte van Parkinson.

Sommige SSRI's, zoals fluoxetine en paroxetine (krachtige CYP2D6 remmers), kunnen de plasma concentratie van sertindol met een factor 2-3 doen stijgen (zie rubriek 4.5).

Verminderde leverfunctie

Patiënten met een lichte/matige leverfunctiestoornis dienen goed onder controle gehouden te worden. Het verdient aanbeveling langzamer te titreren en een lagere onderhoudsdosering te geven.

Tardieve dyskinesie

Tardieve dyskinesie wordt verondersteld te worden veroorzaakt door een overgevoeligheid van dopamine receptoren in de basale ganglia ten gevolge van een chronische receptorblokkade door antipsychotica. Een lage incidentie van extrapyramidale symptomen bij de behandeling met sertindol (vergelijkbaar met die van placebo) is geconstateerd in klinische studies. Er bestaat echter een relatie tussen langdurige behandeling met antipsychotica (met name in hoge doses) en het risico op tardieve dyskinesie. Indien symptomen van tardieve dyskinesie optreden, dient dosisverlaging of staken van de therapie te worden overwogen.

Insulten

Sertindol dient met de nodige voorzichtigheid te worden toegediend bij patiënten met insulten in de anamnese.

Maligne neurolepticumsyndroom

Een mogelijk levensbedreigend complex van symptomen, bekend onder de naam maligne neurolepticumsyndroom, is gemeld in relatie tot het gebruik van antipsychotica. Tot de behandeling van het maligne neurolepticumsyndroom behoort het onmiddellijk staken van de antipsychotische medicatie.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

QT-interval verlenging, gerelateerd aan het gebruik van sertindol, kan verergeren bij gelijktijdig gebruik van geneesmiddelen die ook het QT-interval kunnen verlengen. Gelijktijdige toediening van deze middelen is daarom gecontraïndiceerd (zie rubriek 4.3).

Sertindol wordt met name gemetaboliseerd door de CYP2D6- en CYP3A-isozyemen van het cytochroom P450 systeem. Ten aanzien van CYP2D6 bestaat er polymorfie en beide isozyemen kunnen worden geremd door een aantal psychofarmaca en andere geneesmiddelen.

CYP2D6

De plasmaconcentratie van sertindol neemt toe met een factor 2 tot 3 bij patiënten die gelijktijdig behandeld worden met fluoxetine of paroxetine (krachtige CYP2D6-remmers) en lagere onderhoudsdoseringen sertindol kunnen dan vereist zijn. Ofschoon nog niet onderzocht, zijn vergelijkbare effecten te verwachten voor kinidine (een krachtige CYP2D6-remmer), waarvan bovendien bekend is dat het het QT-interval verlengt (zie rubriek 4.3). Andere mogelijke CYP2D6-remmers (zoals sertraline, tricyclische antidepressiva en propranolol) lijken de plasmaconcentratie van sertindol niet te beïnvloeden. *In vitro* studies hebben aangetoond dat hoge concentraties sertindol en zijn voornaamste metabolieten de activiteit van CYP2D6 remmen. Sertindol wordt verondersteld een zwakke remmer van CYP2D6 substraten te zijn aangezien de metabole ratio van dextromethorfaan slechts licht werd beïnvloed tijdens de behandeling met sertindol.

Tot de substraten van het CYP2D6-isozym behoren β -blockers, anti-aritmica, sommige antihypertensiva en een groot aantal neuroleptica en antidepressiva. CYP2D6 wordt aanzienlijk geremd door kinidine, fluoxetine en paroxetine.

CYP3A

Geen van de waargenomen interacties met CYP3A-substraten is voldoende groot om klinisch relevant te zijn. Een geringe (< 25%) toename van de plasmaconcentratie van sertindol is geconstateerd bij macrolide antibiotica (bijvoorbeeld erythromycine, een CYP3A-remmer) en calciumantagonisten (zwakke CYP3A-remmers). Bij langzame metaboliseerders van CYP2D6 zou het remmend effect mogelijk veel groter kunnen zijn, aangezien de eliminatie van sertindol door zowel CYP2D6 en CYP3A beïnvloed zou worden. Ketoconazol en itraconazol zijn beide zeer sterke CYP3A-remmers (zie rubriek 4.3).

Tot de substraten van het CYP3A-isozym behoren immunomodulatoren, calciumantagonisten en klasse III anti-aritmica. De bekendste remmers van CYP3A zijn cimetidine, azol antimycotica, HIV protease remmers en macrolide antibiotica. Gelijktijdige toediening van sertindol met CYP3A remmers is gecontraïndiceerd aangezien dit significant verhoogde sertindol spiegels kan veroorzaken (zie rubriek 4.3).

Het metabolisme van sertindol wordt aanzienlijk versterkt door middelen die CYP-isozymen induceren, met name carbamazepine en fenytoïne, waardoor de plasmaconcentratie van sertindol met een factor 2 tot 3 kan worden verlaagd. Een afname van het antipsychotisch effect bij patiënten, die met deze of andere middelen met een inducerend effect als co-medicatie behandeld worden, kan een aanpassing van de dosering sertindol tot de hogere doseringsrange noodzakelijk maken.

4.6 Zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

De veiligheid van sertindol tijdens zwangerschap is niet vastgesteld.

Sertindol was niet teratogeen in voortplantingsstudies bij dieren. Een peri-/postnatale studie bij ratten toonde een verminderde vruchtbaarheid bij de nakomelingen bij een dosering die binnen het therapeutische doseringsgebied bij de mens lag (zie rubriek 5.3).

Sertindol dient daarom niet tijdens de zwangerschap gebruikt te worden.

Borstvoeding

Studies bij lacterende moeders zijn niet uitgevoerd; te verwachten is echter dat sertindol overgaat in de moedermelk.

Als behandeling met sertindol noodzakelijk is, dient het staken van de borstvoeding overwogen te worden.

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en van het vermogen om machines te bedienen

Ofschoon sertindol niet sederend is, dient patiënten geadviseerd te worden geen voertuigen te besturen of machines te bedienen totdat hun individuele gevoeligheid bekend is.

4.8 Bijwerkingen

In klinische studies traden, bij gebruik van sertindol, de volgende bijwerkingen op met een incidentie groter dan 1% en met een significant verschil ten opzichte van placebo (in volgorde van afnemende frequentie): rhinitis/verstopte neus, abnormale ejaculatie (verminderd ejaculatoir volume), duizeligheid, droge mond, orthostatische hypotensie, gewichtstoename, perifeer oedeem, dyspnoe, paraesthesieën en verlenging van het QT-interval (zie rubriek 4.4).

Extrapyramidale symptomen (EPS)

Het percentage patiënten dat extrapyramidale symptomen rapporteerde in de groep die met sertindol werd behandeld, was gelijk aan het percentage in de groep patiënten die placebo kregen. Bovendien was er in placebo-gecontroleerde studies geen verschil in behoefte aan anti-EPS medicatie tussen patiënten die met sertindol werden behandeld en patiënten op placebo.

Sommige van de bijwerkingen, zoals bijvoorbeeld orthostatische hypotensie, zullen bij aanvang van de behandeling ontstaan en na verloop van tijd weer verdwijnen.

De tabel hieronder beschrijft de bijwerkingen geclassificeerd naar orgaansysteem en frequentie:

Zeer vaak (>10%)

Vaak (1-10%)

Soms (0,1-1%)

Zelden (0,01-0,1%)

Zeer zelden (<0,01%)

Voedings- en stofwisselingsstoornissen

Soms hyperglykemie

Aandoeningen van het zenuwstelsel

Vaak duizeligheid, paraesthesieën

Soms syncope, convulsies, bewegingsstoornissen (in het bijzonder tardieve dyskinesie, zie rubriek 4.4)

Aandoeningen van het hart

Vaak perifere oedeem

Soms Torsade de Pointes (zie rubriek 4.4)

Aandoeningen van de bloedvaten

Vaak orthostatische hypotensie (zie rubriek 4.4)

Aandoeningen van het ademhalingsstelsel, de borstkas en het mediastinum

Zeer vaak rhinitis / verstopte neus

Vaak dyspnoe

Aandoeningen van het maag-darmstelsel

Vaak droge mond

Voortplantingsstoornissen en aandoeningen van de geslachtsorganen en de borsten

Vaak abnormale ejaculatie (verminderd ejaculatoir volume)

Onderzoeken

Vaak gewichtstoename, verlengde QT-interval, rode bloedcellen urine positief, witte bloedcellen urine positief

4.9 Overdosering

De ervaring met sertindol bij acute overdosering is beperkt. Dodelijke gevallen zijn bekend. Echter, patiënten die een overdosis tot naar schatting 840 mg hadden ingenomen, zijn hersteld zonder restverschijnselen. In het algemeen bestonden de gerapporteerde symptomen bij overdosering uit slaperigheid, onduidelijke spraak, tachycardie, hypotensie en een tijdelijke verlenging van het QTc-interval. Gevallen van Torsade de Pointes zijn bekend, vaak in combinatie met andere middelen waarvan bekend is dat zij TdP kunnen induceren.

Behandeling

In geval van een acute overdosering dient men de luchtweg vrij te maken en te houden en er voor te zorgen dat de patiënt wordt voorzien van voldoende oxygenatie.

Continue monitoring van ECG en andere vitale parameters dient onmiddellijk aan te vangen. Indien er sprake is van een QTc-verlenging wordt aangeraden de patiënt te monitoren totdat het QTc-interval weer is genormaliseerd. Men dient rekening te houden met een halfwaardetijd van 2-4 dagen voor sertindol.

Intraveneuze intubatie dient verricht te worden, en de toediening van geactiveerde kool en een laxans dient te worden overwogen. Men dient er tevens op bedacht te zijn dat er meer geneesmiddelen bij betrokken kunnen zijn.

Er is geen specifiek antidotum voor sertindol en het is niet dialyseerbaar. Daarom dient men ondersteunende maatregelen te nemen. Hypotensie en een circulatoir collaps dienen met daartoe geëigende methoden, zoals intraveneuze vloeistofoediening, behandeld te worden. Indien sympathicomimetica gebruikt worden ter ondersteuning van de bloedsomloop, dienen adrenaline en dopamine voorzichtig gebruikt te worden, aangezien β -stimulatie in combinatie met het α_1 -antagonistisch effect van sertindol hypotensie kan doen verergeren.

Indien aritmieën worden behandeld bestaat bij het gebruik van middelen als kinidine, disopyramide en procaïnamide het theoretische risico van QT-interval verlengende effecten, die additief kunnen zijn aan die van sertindol.

Bij ernstige extrapyramidale symptomen dient anticholinerge medicatie toegediend te worden. De patiënt dient nauwlettend geobserveerd en gemonitord te worden tot herstel bereikt is.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische groep: limbisch selectief antipsychoticum, ATC-code: N05A E 03

Verondersteld wordt dat het neurofarmacologische profiel van sertindol als antipsychoticum veroorzaakt wordt door het selectief remmende effect op dopaminerge neuronen in het mesolimbische gebied met een gunstige balans tussen de remmende effecten op zowel centrale dopamine D₂- en serotonine 5-HT₂-receptoren als op α_1 -adrenerge receptoren.

In dierexperimentele farmacologische studies is gevonden dat sertindol spontaan actieve dopamine-neuronen remt in het mesolimbische ventraal tegmentale gebied (VTA) met een selectiviteitverhouding van meer dan 100 ten opzichte van het effect op dopamine-receptoren in de substantia nigra pars compacta (SNC). Remming van de SNC-activiteit wordt geacht verantwoordelijk te zijn voor de bewegingsstoornissen (EPS) die bij veel antipsychotica optreden.

Van antipsychotica is bekend dat ze middels dopamineblokkade prolactinespiegels verhogen. Bij patiënten die met sertindol behandeld werden, bleven de prolactinespiegels normaal, zowel in kortdurende studies als tijdens langdurige behandeling (een jaar).

Sertindol heeft geen effect op muscarine- en histamine H₁-receptoren. Dit wordt bevestigd door het ontbreken van anticholinerge en sedatieve effecten die gerelateerd zijn aan deze receptoren.

5.2 Farmacokinetische gegevens

De eliminatie van sertindol geschiedt via metabolisme in de lever, met een gemiddelde halfwaardetijd van ongeveer 3 dagen. De plasmaklaring van sertindol neemt bij herhaald doseren af tot gemiddeld ongeveer 14 L/uur (vrouwen hebben een ongeveer 20% lagere schijnbare plasmaklaring dan mannen, hoewel de klaring, gecorrigeerd voor het verschil in vetweefsel, vergelijkbaar is). Derhalve is na herhaald doseren de accumulatie groter dan voorspeld zou worden op basis van eenmalig doseren, tengevolge van een toename van de systemische biologische beschikbaarheid. In de steady-state situatie echter is de plasmaklaring dosisonafhankelijk en zijn de spiegels evenredig met de toegediende dosering. Er bestaat een matige interindividuele variabiliteit in de farmacokinetiek van sertindol tengevolge van polymorfisme in het cytochroom P450 2D6 (CYP2D6). Patiënten die een deficiëntie ten aanzien van dit leverenzym vertonen, hebben een sertindol plasmaklaring die 1/2 tot 1/3 is van die bij extensieve CYP2D6 metaboliseerders. Deze langzame metaboliseerders (tot 10% van de bevolking) zullen daarom plasmaspiegels hebben die 2 tot 3 maal de normale spiegels zijn. Er is geen duidelijke relatie tussen de plasmaspiegel van sertindol en het therapeutische effect voor een individuele patiënt; er dient dan ook individueel te worden gedoseerd op basis van therapeutisch effect en tolerabiliteit.

Absorptie

Sertindol wordt na orale toediening goed geabsorbeerd met een t_{\max} van ongeveer 10 uur. Er bestaat een bio-equivalentie tussen de verschillende sterktes van Serdolect. Voedsel en aluminium-magnesium antacida hebben geen klinisch significante invloed op de snelheid of de mate van absorptie van sertindol.

Distributie

Het schijnbare verdelingsvolume (V_d/F) van sertindol na herhaald doseren is ongeveer 20 L/kg. Sertindol wordt voor ongeveer 99,5% gebonden aan plasma-eiwitten, met name aan albumine en α_1 -glycoproteïnezuur. Bij patiënten die met therapeutische doses worden behandeld is de plasmaspiegel in 90% van de gevallen lager dan 140 ng/ml (~320 nmol/L). Sertindol dringt in rode bloedcellen door met een bloed/plasma-verhouding van 1,0. Sertindol passeert gemakkelijk de bloed-hersen- en placenta-barrières.

Biotransformatie

In humaan plasma zijn twee metabolieten aangetoond: dehydrosertindol (door oxidatie van de imidazolidinone-ring) en norsertindol (door N-dealkylering). De concentraties van dehydro-sertindol en norsertindol zijn respectievelijk ongeveer 80% en 40% van die van sertindol in de steady-state situatie. De activiteit van sertindol wordt met name veroorzaakt door sertindol zelf, en de metabolieten lijken geen significant farmacologisch effect te hebben bij de mens.

Eliminatie

Sertindol en zijn metabolieten worden zeer langzaam uitgescheiden, met een totale terugwinning van 50-60% van een radioactief gelabelde orale dosis, 14 dagen na toediening. Ongeveer 4% van de dosis wordt ongewijzigd en in de vorm van metabolieten via de urine uitgescheiden, waarbij minder dan 1% van de toegediende dosis onveranderd wordt uitgescheiden. De rest van de excretie, in onveranderde vorm en in de vorm van metabolieten, vindt plaats via de faeces, de voornaamste vorm van uitscheiding.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

In studies bij dieren is een QT verlenging op het ECG waargenomen mogelijk ten gevolge van remming van het vertraagde kalium kanaal (I_{Kr} , HERG). In cardiale purkinje vezels van het konijn en de hond vertoont sertindol echter geen vroege na-depolarisaties. Vroege na-depolarisaties worden essentieel geacht voor het ontstaan van Torsade de Pointes. Sertindol veroorzaakte geen Torsade de Pointes ventriculaire aritmieën in konijnenharten waarin de atrio-ventriculaire knoop verwijderd was, ondanks het experimenteel opwekken van een ernstige hypokaliëmie (1,5 mmol) of bradycardie. Echter, extrapolatie van gegevens over een QT verlenging en aritmieën uit dierexperimenteel onderzoek naar de mens moet met terughoudendheid gebeuren gezien de kans op significante verschillen tussen de species.

Sertindol heeft een lage acute toxiciteit. In chronische toxiciteitstudies bij ratten en honden (3-5 maal de klinische expositie) werden diverse effecten waargenomen. Deze effecten zijn in lijn met de farmacologische eigenschappen van het geneesmiddel.

Voortplantingsstudies bij dieren hebben geen bewijs gegeven voor teratogene effecten. Een peri-/postnatale studie bij ratten toonde een verminderde vruchtbaarheid bij de nakomelingen bij een dosering die binnen het therapeutische doseringsgebied bij de mens lag (0,2 mg/kg/dag). Bij hogere doseringen werden een verminderde overleving van pups in de vroege lactatieperiode, een verminderde gewichtstoename en een vertraagde ontwikkeling gevonden bij doseringen die ook bij de moederdieren tekenen van toxiciteit veroorzaakten.

Paring en vruchtbaarheid bij volwassen mannelijke ratten werd beïnvloed bij doseringen boven 0,14 mg/kg/dag. De vermindering van de vruchtbaarheid bij volwassen dieren, die reversibel was, werd toegeschreven aan het farmacologische profiel van sertindol.

Sertindol was niet toxisch in een serie in vitro en in vivo genotoxiciteitsstudies. Carcinogeniciteitsstudies bij muizen en ratten hebben geen aanwijzingen opgeleverd voor de ontwikkeling van tumoren die relevant zijn voor het klinisch gebruik van sertindol.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1. Lijst van hulpstoffen

Tabletkern

Maïszetmeel, lactosemonohydraat, hydroxypropylcellulose, microkristallijn cellulose, natriumcroscarmellose, magnesiumstearaat, macrogol 400

Tabletcoating

Hydroxypropylmethylcellulose, titaandioxide (E171), macrogol 400

6.2. Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

2 jaar.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaar in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

- Doordrukstrips van PVC/PVdC laminaat (helder of wit) met aluminium folie in een doosje met zwarte binnenzijde, inhoudende 20, 28, 30, 50, 98 of 100 tabletten.
- Grijs polypropyleen flacons met 100 tabletten.

Het kan voorkomen dat niet alle verpakkingsgrootten in de handel worden gebracht.

6.6 Instructies voor gebruik en verwerking

Geen bijzondere vereisten.

- 7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**
- 8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**
- 9. DATUM VAN EERSTE VERGUNNING / HERNIEUWING VAN DE VERGUNNING**
- 10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST**