

ANEXO III
RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

1. DENOMINAÇÃO DO MEDICAMENTO

Ver anexo I

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Cada comprimido contém 4 mg	Sertindol 4 mg
Cada comprimido contém 8 mg	Sertindol 8 mg
Cada comprimido contém 12 mg	Sertindol 12 mg
Cada comprimido contém 16 mg	Sertindol 16 mg
Cada comprimido contém 20 mg	Sertindol 20 mg
Cada comprimido contém 24 mg	Sertindol 24 mg

Excipientes, ver 6.1

3. FORMA FARMACÊUTICA

Comprimidos revestidos por película.

Descrição dos comprimidos:

- 4 mg: comprimidos ovais, brancos, marcados com “S4” de um dos lados
- 8 mg: comprimidos ovais, brancos, marcados com “S8” de um dos lados
- 12 mg: comprimidos ovais, brancos, marcados com “S12” de um dos lados
- 16 mg: comprimidos ovais, brancos, marcados com “S16” de um dos lados
- 20 mg: comprimidos ovais, brancos, marcados com “S20” de um dos lados
- 24 mg: comprimidos ovais, brancos, marcados com “S24” de um dos lados

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

O sertindol está indicado para o tratamento da esquizofrenia.

Devido a motivos de segurança cardiovascular, o sertindol deve ser apenas utilizado em doentes que apresentam intolerância a, pelo menos, um outro agente antipsicótico.

O sertindol não deve ser utilizado em situações de emergência para alívio rápido de sintomas em doentes com perturbações agudas.

4.2 Posologia e Modo de administração

O sertindol é administrado oralmente uma vez por dia com ou sem alimentos. Em doentes em quem seja necessário um efeito de sedação, pode ser administrada, em conjunto, uma benzodiazepina.

Nota: É necessário haver uma monitorização ECG antes e durante o tratamento com sertindol: consultar secção 4.4.

Titulação

Todos os doentes devem ser iniciados com sertindol 4 mg/dia. A dose deve ser aumentada por incrementos de 4 mg após 4-5 dias em cada dose, até que a dose de manutenção ideal entre 12-20 mg seja atingida.

Devido à actividade de bloqueio- α_1 do sertindol, pode ocorrer, durante o período inicial de titulação de dose, hipotensão postural. O risco de hipotensão postural está aumentado no caso de ser administrada uma dose inicial de 8 mg ou de ser efectuado um aumento de dose demasiado rápido.

Manutenção

Dependendo da resposta individual de cada doente, a dose pode ser aumentada até um máximo de 20 mg/dia. Apenas em casos excepcionais, pode ser considerada uma dose máxima de 24 mg. Contudo, os ensaios clínicos não demonstraram haver uma melhoria da eficácia a doses superiores a 20 mg, e a prolongação do intervalo QT pode ser exacerbada em relação à dose mais alta da escala.

A pressão arterial dos doentes deve ser monitorizada durante a titulação e no início do tratamento de manutenção.

Idosos

Um estudo farmacocinético revelou não existir diferença entre indivíduos adultos jovens e idosos. Contudo, só estão disponíveis dados limitados de ensaios clínicos em doentes com mais de 65 anos de idade. Portanto, até que se encontrem disponíveis experiências clínicas adicionais, o sertindol deve ser utilizado com precaução nos idosos. Pode ser apropriado, nos doentes idosos, uma titulação mais lenta e doses de manutenção inferiores.

Crianças e adolescentes com idade inferior a 18 anos

Até ao momento ainda não foi testada a eficácia e segurança do sertindol em crianças e adolescentes.

Função renal diminuída

O sertindol pode ser administrado nas dosagens normais a doentes com insuficiência renal (ver secção 4.3.). A farmacocinética do sertindol não é afectada pela hemodiálise.

Função hepática diminuída

Os doentes com insuficiência hepática leve / moderada necessitam de uma titulação mais lenta e de uma dose de manutenção inferior.

Re-titulação do sertindol em doentes cujo tratamento foi previamente descontinuado

Quando se reinicia o tratamento em doentes que fizeram um intervalo inferior a uma semana sem sertindol, não é necessário re-titulação do sertindol, podendo ser reintroduzida a sua dose de manutenção. De qualquer outra forma, o esquema de titulação deve ser seguido. Deve ser efectuado um ECG antes de se iniciar a re-titulação do sertindol.

Substituição de outros antipsicóticos

O tratamento com sertindol pode ser iniciado de acordo com o esquema de titulação concomitantemente com a cessação de outros antipsicóticos orais. Para doentes a tomar antipsicóticos na forma “depot”, o sertindol é iniciado em substituição da injeção “depot” seguinte.

4.3 Contra-indicações

Hipersensibilidade ao sertindol ou a qualquer um dos seus excipientes.

O sertindol está contra-indicado em doentes com hipocaliémia conhecida não corrigida e, doentes com hipomagnesémia conhecida não corrigida.

O sertindol está contra-indicado em doentes com história de doença cardíaca clinicamente significativa, insuficiência cardíaca congestiva, hipertrofia cardíaca, arritmias ou bradicardia (inferior a 50 batidas por minuto).

Para além disso, o sertindol não deve ser iniciado em doentes com síndrome QT longo congénito ou história familiar desta doença e em doentes com prolongamento adquirido conhecido do intervalo QT (QTc acima de 450 msec em homens e 470 msec em mulheres).

O sertindol está contra-indicado em doentes a receber fármacos conhecidos por prolongar o intervalo QT.

As classes relevantes incluem:

- Anti-arrítmicos de classe Ia e III (p.ex. quinidina, amiodarona, sotalol, dofetilide)
- Alguns anti-psicóticos (p.ex. tioridazina)
- Alguns macrólidos (p.ex. eritromicina)
- Alguns anti-histamínicos (p.ex. terfenadina)
- Alguns antibióticos do grupo da quinolona (p.ex. gatifloxacina)

A lista acima discriminada não é exaustiva, estando outros fármacos conhecidos por aumentar o intervalo QT (p.ex. cisapride, lítio) contra-indicados.

A co-administração de sertindol está contra-indicada com fármacos conhecidos por inibirem de forma potente as enzimas do citocromo P450 3A hepático (ver secção 4.5). As classes relevantes incluem:

- Tratamento sistémico com agentes anti-fúngicos azólicos (p.ex. itraconazol)
- Antibióticos macrólidos (p.ex. eritromicina)
- Inibidores da protease do VIH (p.ex. indinavir)

A lista acima discriminada não é exaustiva, estando outros fármacos conhecidos por inibirem de forma potente o CYP3A (p.ex. cimetidina) contra-indicados.

O sertindol está contra-indicado em doentes com disfunção hepática grave.

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Cardiovascular

Estudos clínicos revelaram que o sertindol prolonga o intervalo QT numa extensão superior ao de alguns outros anti-psicóticos. O prolongamento médio QT é superior no limite superior do intervalo terapêutico recomendado (20 a 24 mg). O prolongamento do intervalo QTc em alguns fármacos está associado à capacidade de causar arritmias do tipo Torsades de Pointes (TdP), (uma taquicardia ventricular polimórfica potencialmente fatal), e morte súbita. Contudo, os dados clínicos e não clínicos não puderam confirmar se o sertindol é mais arritmogénico que os outros anti-psicóticos. Portanto, o sertindol deve ser apenas utilizado em doentes intolerantes a, pelo menos, um outro agente anti-psicótico.

Monitorização ECG

- A monitorização com ECG é obrigatória antes e durante o tratamento com sertindol.
- A monitorização com ECG deve ser idealmente efectuada de manhã sendo aplicado preferencialmente os cálculos QTc pela fórmula de Fridericia ou de Bazett.
- A monitorização com ECG deve ser efectuada na linha de base: o sertindol está contra-indicado se for observado um intervalo QTc superior a 450 msec no homem ou 470 msec nas mulheres.
- Após se ter atingido o estado de equilíbrio durante 3 semanas ou quando se atinge os 16 mg, deve ser efectuada um ECG adicional.
- Durante o tratamento de manutenção, as medições do ECG devem ser efectuadas antes e após qualquer aumento da dose. Se for observado um aumento do intervalo QTc de superior a 500 msec durante o tratamento com sertindol, é recomendado que o tratamento com sertindol seja descontinuado. Para doentes que experimentem sintomas tais como palpitações, convulsões ou síncope que possam indicar a ocorrência de arritmias, o médico prescriptor deve iniciar a avaliação com urgência, incluindo a execução de um ECG.
- É recomendado um ECG após a adição ou aumento da dose de medicação concomitante que possa aumentar a concentração de sertindol (ver secção 4.5).

O risco de prolongamento do intervalo QT está aumentado em doentes a receber tratamento concomitante com fármacos que prolongam o intervalo QT ou fármacos que inibam o metabolismo do sertindol (ver secção 4.3).

Os níveis de linha de base de potássio e magnésio sérico devem ser medidos antes de se iniciar o tratamento com sertindol, em doentes com risco de perturbações electrolíticas significativas. O potássio e o magnésio séricos baixos devem ser corrigidos antes de se continuar com o tratamento. A monitorização do potássio sérico é recomendada para doentes que experimentem vómitos, diarreia, tratamento com diuréticos poupadores de potássio, ou outro tipo de perturbação electrolítica.

Considerando o risco aumentado de doença cardiovascular significativa nos idosos, o sertindol deve ser utilizado com cuidado nesta população (ver secção 4.2).

Devido à actividade bloqueadora- α_1 do sertindol, podem ocorrer, no período inicial de titulação da dose, sintomas de hipotensão postural.

Os fármacos anti-psicóticos podem inibir os efeitos dos agonistas da dopamina. O sertindol deve ser utilizado com precaução em doentes com doença de Parkinson.

Alguns Inibidores da Recaptação da Serotonina, tais como a fluoxetina e a paroxetina (inibidores potentes da CYP2D6), podem aumentar os níveis plasmáticos de sertindol por um factor de 2 a 3 (ver secção 4.5.).

Função hepática diminuída

Os doentes com disfunção hepática leve / moderada devem ser rigorosamente vigiados. É recomendado uma titulação mais lenta e uma dose de manutenção inferior.

Discinésia tardia

Pensa-se que a discinésia tardia seja causada pela hipersensibilidade dos receptores dopaminérgicos na zona dos gânglios basais, como resultado dum bloqueio crónico dos receptores pelos antipsicóticos. Foi observado em estudos clínicos, durante o tratamento com sertindol, uma baixa incidência de sintomas extrapiramidais (comparável com a do placebo). Contudo, o tratamento a longo prazo com compostos antipsicóticos (especialmente em doses elevadas) associa-se ao risco de discinésia tardia. Se ocorrerem sinais de discinésia tardia deve ser considerada a hipótese de redução da dose ou interrupção do tratamento.

Convulsões

O sertindol deve ser utilizado com precaução em doentes com história de convulsões.

Síndrome Maligno dos Neuroléptico

Um complexo de sintomas potencialmente fatal, por vezes denominado Síndrome Maligno dos Neuroléptico (NMS), foi relatado com a utilização de fármacos antipsicóticos. A gestão do NMS deve incluir a interrupção imediata dos fármacos antipsicóticos.

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interacção

Os aumentos do intervalo QT relacionados com o sertindol podem ser exacerbados pela co-administração de outros fármacos conhecidos por causar aumento do intervalo QT. A co-administração destes fármacos está, portanto, contra-indicada (ver secção 4.3)

O sertindol é extensamente metabolizado pelas iso-enzimas CYP2D6 e CYP3A do sistema do citocromo P450. A iso-enzima CYP2D6 é polimórfica na população e ambas as iso-enzimas podem ser inibidas pela acção de uma grande variedade de fármacos psicotrópicos ou outros fármacos.

CYP2D6

A concentração plasmática do sertindol é aumentada por um factor de 2-3 em doentes que tomam concomitantemente fluoxetina ou paroxetina (inibidores potentes da CYP2D6) e, nestes casos, pode ser necessário uma menor dose de manutenção de sertindol. Apesar de não ter sido investigado, são esperados efeitos comparáveis para a quinidina (inibidor potente da CYP2D6), a qual, adicionalmente, também prolonga o intervalo QT (ver secção 4.3). Outros potenciais inibidores da CYP2D6 (como a sertralina, antidepressivos tricíclicos e o propranolol) parecem não influenciar a concentração plasmática do sertindol. Estudos *in vitro* revelaram que elevadas concentrações de sertindol e dos seus principais metabolitos inibem a actividade da CYP2D6. O sertindol é proposto ser um inibidor fraco dos substratos da CYP2D6, uma vez que a relação metabólica do dextrometorfano foi apenas ligeiramente afectada durante o tratamento com o sertindol.

Nos substratos da iso-enzima CYP2D6 incluem-se os β -bloqueadores, os agentes antiarrítmicos, alguns antihipertensivos e um grande número de neurolépticos e antidepressivos. A CYP2D6 é marcadamente inibida pela quinidina, fluoxetina e paroxetina.

CYP3A:

Das interações detectadas para os substratos da CYP3A nenhuma apresentou significado clínico. Foram registados pequenos aumentos (<25%) nas concentrações plasmáticas de sertindol com os antibióticos macrólidos (p.ex. eritromicina, um inibidor da CYP3A) e os antagonistas dos canais de cálcio (inibidores fracos da CYP3A). Nos metabolizadores fracos da CYP2D6, o efeito inibidor poderia ser superior, já que a eliminação do sertindol tanto pela enzima CYP2D6 e CYP3A seria afectada. O cetoconazole e o itraconazole são, os dois, inibidores muito fortes da CYP3A (ver secção 4.3).

Entre os substratos da enzima CYP3A incluem-se os imunomoduladores, os bloqueadores dos canais de cálcio e os agentes antiarrítmicos Classe III. Os inibidores da CYP3A melhor conhecidos são a cimetidina, alguns agentes anti-fúngicos azólicos, inibidores da protease do VIH e os antibióticos macrólidos. A co-administração do sertindol com inibidores CYP3A está contra-indicada pois isto poderá provocar aumentos significativos dos níveis do sertindol (ver secção 4.3).

O metabolismo do sertindol é melhorado de forma significativa por agentes conhecidos por induzirem as isoenzimas CYP, especialmente a carbamazepina e a fenitoína, as quais podem diminuir as concentrações plasmáticas do sertindol por um factor de 2 a 3. A reduzida eficácia anti-psicótica em doentes a receber estes fármacos ou outros agentes indutores, pode fazer com que seja necessário um ajuste na dose de sertindol até se atingir o limite superior do intervalo de dose.

4.6 Gravidez e aleitamento

Gravidez

A segurança do sertindol durante a gravidez não foi estabelecida.

O sertindol não foi teratogénico em estudo de reprodução em animais. Um estudo peri/pós-natal em ratos revelou uma diminuição na fertilidade das crias, numa dose dentro do intervalo de dose para humanos (ver secção 5.3)

Consequentemente, o sertindol não deve ser utilizado durante a gravidez.

Lactação

Não foram efectuados estudos em mães a amamentar. Contudo, é esperado que o sertindol seja excretado no leite materno.

Se o tratamento com sertindol for considerado necessário, deve ser considerada a possibilidade de descontinuar a amamentação.

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

O sertindol não tem efeito sedativo. Contudo, os doentes devem ser avisados e aconselhados para não conduzirem ou operarem máquinas até que seja conhecida a sua susceptibilidade individual.

4.8 Efeitos indesejáveis

Efeitos adversos

Em ensaios clínicos, os efeitos adversos superiores a 1%, associados à utilização do sertindol e significativamente diferentes dos do placebo, foram (listados por ordem de frequência decrescente): rinite/congestão nasal, ejaculação anormal (diminuição do volume ejaculatório), tonturas, boca seca, hipotensão postural, aumento de peso, edema periférico, dispneia, parestesia e prolongamento do intervalo QT (ver secção 4.4).

Sintomas extrapiramidais (EPS)

A incidência de doentes tratados com sertindol a notificar efeitos adversos relacionados-EPS foi semelhante à dos doentes tratados com placebo. Adicionalmente, em ensaios clínicos controlados por placebo, a percentagem de doentes com sertindol que necessitaram medicação anti-EPS foi indistinguível com a dos doentes tratados com placebo.

Algumas das reacções de efeitos adversos vão aparecer no início do tratamento e desaparecer com o tratamento continuado, como p.ex. a hipotensão postural.

A tabela abaixo mostra as reacções adversas ordenadas por classe de sistema de órgão e frequência

Muito comum (>10%)

Comum (1-10%)

Não comum (0,1-1%)

Rara (0,01-0,1%)

Muito rara (<0,01%)

Perturbações metabólicas e nutricionais

Não comum hiperglicémia

Perturbações do sistema nervoso

Comum

tonturas, parestesia

Não comum síncope, convulsão, perturbação do movimento (em especial discinésia tardia, ver secção 4.4)

Perturbações cardíacas

Comum edema periférico

Não comum Torsades de Pointes (ver secção 4.4)

Perturbações Vasculares

Comum hipotensão postural (ver secção 4.4)

Perturbações respiratórias, torácicas e mediastinais

Muito comum rinite / congestão nasal

Comum dispneia

Perturbações gastrointestinais

Comum boca seca

Perturbações do sistema reprodutor e da mama

Comum ejaculação anormal (diminuição do volume de ejaculação)

Avaliação

Comum ganho de peso, prolongamento do intervalo QT, glóbulos vermelhos positivos na urina, glóbulos brancos positivos na urina.

4.9 Sobredosagem

A experiência com o sertindol em sobredosagens agudas é limitada. Ocorreram casos fatais. No entanto, os doentes a tomarem doses estimadas de até 840 mg recuperaram sem sequelas. Os sinais e sintomas de sobredosagem notificados foram sonolência, voz enrolada, taquicardia, hipotensão e prolongamento temporário do intervalo QT_c. Foram observados casos de Torsades de Pointes, com frequência em combinação com outros fármacos conhecidos por induzir TdP.

Tratamento

No caso de sobredosagem aguda, deve ser estabelecida a manutenção da abertura das vias aéreas, bem como assegurar a manutenção de uma oxigenação adequada.

Deve ser iniciada imediatamente a monitorização contínua por ECG e pelos sinais vitais. Se o intervalo QT_c está prolongado, é recomendado que o doente seja monitorizado até que o intervalo QT_c esteja normalizado. A semi-vida do sertindol de 2 a 4 dias deve ser levada em consideração.

Deve ser estabelecido acesso intravenoso, bem como considerada a administração de carvão activado com um laxativo. Deve ser considerada a possibilidade de envolvimento de vários fármacos.

Não existe nenhum antídoto específico para o sertindol e este não é dialisável, devendo ser instituídas, por este motivo, medidas de suporte apropriadas. A hipotensão e o colapso circulatório devem ser tratados com medidas apropriadas, tais como fluidos intravenosos. Se são utilizados agentes simpaticomiméticos para suporte vascular, a adrenalina e dopamina devem ser utilizados com precaução, pois a estimulação β combinada com o antagonismo- α_1 associadas ao sertindol podem agravar a hipotensão.

No caso de ser administrada terapêutica anti-arrítmica, agentes como a quinidina, a disopiramida e a procainamida podem causar, teoricamente, efeitos nocivos de prolongamento do intervalo QT, adicionais aos do sertindol.

Em casos de sintomas extrapiramidais graves, deve ser administrada medicação anti-colinérgica. Deve ser mantida uma apertada vigilância e monitorização médica até que os doentes estejam totalmente recuperados.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: anti-psicóticos selectivos límbicos, Código ATC: N05A E 03

Foi proposto que o perfil neurofarmacológico do sertindol, como fármaco antipsicótico, é derivado do seu efeito inibidor selectivo dos neurónios mesolímbicos dopaminérgicos e do equilíbrio destes efeitos inibidores sobre os receptores centrais D₂ da dopamina e da 5HT₂ da serotonina, bem como sobre os receptores α_1 -adrenérgicos.

Em estudos farmacológicos com animais, o sertindol inibiu espontaneamente os neurónios dopaminérgicos activos da região mesolímbica ventral tegumental do cérebro, com uma relação de selectividade superior a 100 comparada com os neurónios dopaminérgicos da substância nigra pars compacta (SNC). Pensa-se que a inibição da actividade do SNC esteja envolvida nos efeitos adversos de alterações do movimento (EPS) associados a muitos fármacos anti-psicóticos.

Os fármacos anti-psicóticos são conhecidos por aumentarem os níveis séricos de prolactina, através do bloqueio dopaminérgico. Os níveis de prolactina em doentes a receber sertindol permaneceram dentro dos limites normais, tanto em estudos de curto prazo como de tratamento de longo prazo (um ano).

O sertindol não apresenta efeito nos receptores muscarínicos e histamínicos H₁. Isto é confirmado pela ausência de efeitos anticolinérgicos e sedativos relacionados com estes receptores.

5.2 Propriedades farmacocinéticas

A eliminação do sertindol ocorre através do metabolismo hepático, com uma semi-vida terminal média de aproximadamente 3 dias. A depuração do sertindol diminui com dosagens múltiplas para uma média de cerca de 14l/h (as mulheres têm aproximadamente menos 20% de depuração que os homens, embora as depurações corrigidas pela massa sejam comparáveis). Portanto, as dosagens múltiplas têm uma maior acumulação do que a prevista numa dosagem única, devido a um aumento da biodisponibilidade sistémica. Contudo, no estado de equilíbrio, a depuração é dose-dependente e as concentrações plasmáticas são proporcionais à dose. Existe uma variabilidade inter-individual moderada na farmacocinética do sertindol, o que se deve ao polimorfismo no citocromo P450 2D6 (CYP2D6). Os doentes com insuficiência desta enzima hepática têm a depuração do sertindol diminuída de 1/2 a 1/3, relativamente aos que são extensos metabolizadores da CYP2D6. Estes metabolizadores fracos (até 10% da população) vão, portanto, ter níveis plasmáticos 2-3 vezes superiores ao normal. A concentração de sertindol não é indicativa do efeito terapêutico para cada doente; portanto, a individualização da dose é melhor alcançada através da avaliação do efeito terapêutico e da tolerância.

Absorção

O sertindol é bem absorvido com um t_{max} de sertindol após uma administração oral de aproximadamente 10 horas. Diferentes dosagens são bioequivalentes. Os alimentos e os anti-ácidos alumínio-magnésio não apresentam um efeito clinicamente significativo na velocidade e na extensão de absorção do sertindol.

Distribuição

O volume aparente de distribuição (V_B/F) do sertindol após dosagens múltiplas é, aproximadamente, de 20 l/kg. O sertindol liga-se em cerca de 99.5% às proteínas plasmáticas, principalmente à albumina e à glicoproteína ácida α_1 . Em doentes tratados com as doses recomendadas, 90% das concentrações medidas encontram-se abaixo dos 140 ng/ml (~320 nmol/L). O sertindol penetra nos glóbulos vermelhos com uma relação de sangue/plasma de 1.0. O sertindol penetra facilmente no cérebro e nas barreiras placentárias.

Metabolismo

Foram identificados dois metabolitos no plasma humano; o de-hidrosertindol (oxidação do anel de imidazolidinona) e o norsertindol (N-desalquilação). As concentrações de de-hidrosertindol e norsertindol são aproximadamente de 80% e 40% respectivamente, do composto original, no estado de equilíbrio. A actividade do sertindol é devida principalmente ao composto original, não parecendo os metabolitos ter efeitos farmacológicos significativos nos humanos.

Excreção

O sertindol e os seus metabolitos são eliminados muito lentamente, com uma recuperação total de 50-60% de uma dose oral radiomarcada, 14 dias após a administração. Aproximadamente 4% da dose é excretada na urina como composto de origem e metabolitos, dos quais menos de 1% da dose representa o composto de origem. A excreção fecal é a principal via de excreção responsável pelo resto do composto original e metabolitos.

5.3 Dados de segurança pré-clínica

O prolongamento QT no ECG, possivelmente devido à inibição do canal de potássio rectificador retardado (I_{Kr} , HERG), tem sido observado em estudos animais. Contudo, o sertindol mostra ausência de pós-despolarizações nas fibras cardíacas de Purkinje de coelho e cão. As pós-despolarizações iniciais são consideradas essenciais no desencadeamento Torsades de Pointes. O sertindol não induziu arritmias ventriculares Torsades de Pointes em corações de coelho abladados do nódulo aurículo-ventricular, apesar da indução experimental de hipocalémia grave (1,5 mmol) e bradicardia. Contudo, a extrapolação das descobertas em animais para o homem, relacionada com o prolongamento QT e arritmias, deve ser feita com precaução, porque pode existir uma diferença significativa inter-espécies.

O sertindol tem uma toxicidade aguda baixa. Em estudos de toxicidade crónica realizados no rato e cão (3-5 vezes a exposição clínica) foram observados vários efeitos. Estes efeitos estão em linha com as propriedades farmacológicas do fármaco.

Estudos de reprodução animal não forneceram evidências de efeitos teratogénicos. Um estudo peri/pós-natal em ratos revelou uma diminuição na fertilidade das crias numa dose dentro do intervalo terapêutico em humanos (0,2 mg/kg/dia) e em elevadas doses uma sobrevivência das crias diminuída no período de lactação inicial, ganho de peso reduzido e desenvolvimento tardio das crias em doses que produziram toxicidade materna.

O acasalamento e a fertilidade foram afectados em ratos adultos machos em dosagens de 0,14 mg/kg/dia e superiores. A disfunção de fertilidade no adulto, a qual foi reversível, foi registada no perfil farmacológico do sertindol.

O sertindol demonstrou não ser tóxico numa bateria de estudos genotóxicos *in vitro* e *in vivo*. Os estudos de carcinogenicidade realizados em murganhos e ratos não indicaram qualquer desenvolvimento de tumores relevante para a utilização clínica do sertindol.

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista dos excipientes

Núcleo do comprimido

Amido de milho, lactose monohidratada, hidroxipropilcelulose, celulose microcristalina, croscarmelose sódica, estearato de magnésio, macrogol 400

Revestimento do comprimido

Hidroxipropilmetilcelulose, dióxido de titânio (E171), macrogol 400.

6.2 Incompatibilidades

Não aplicável.

6.3 Prazo de validade

2 anos.

6.4 Precauções especiais de conservação

Conservar na embalagem de origem para proteger da luz.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

- Embalagens de cartão, preto por dentro, contendo blisters em PVC/PVdC laminado (transparente e de cor branca) com folha de alumínio contendo 20, 28, 30, 50, 98 ou 100 comprimidos
- Embalagem de polipropileno cinzento com 100 comprimidos

Podem não ser comercializadas todas as embalagens.

6.6 Instruções de utilização e manipulação

Não são necessárias precauções especiais.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

- 8. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

- 9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

- 10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO**