

# КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

4

<b>ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВОТА</b>
Кратка характеристика на продукта - Приложение 1
Към РУ <u>1-4373-0, 10.03.09</u>
Одобрено: <u>28/09.12.08</u>

## 1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Serdolect 4 mg film-coated tablets  
Serdolect 12 mg film-coated tablets  
Serdolect 16 mg film-coated tablets  
Serdolect 20 mg film-coated tablets

Сердолект 4 mg филмирани таблетки  
Сердолект 12 mg филмирани таблетки  
Сердолект 16 mg филмирани таблетки  
Сердолект 20 mg филмирани таблетки

## 2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка таблетка от 4 mg съдържа:	сертиндол (sertindole) 4 mg
Всяка таблетка от 12 mg съдържа:	сертиндол (sertindole) 12 mg
Всяка таблетка от 16 mg съдържа:	сертиндол (sertindole) 16 mg
Всяка таблетка от 20 mg съдържа:	сертиндол (sertindole) 20 mg

За пълния списък на помощните вещества, вж. точка 6.1.

## 3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Филмирана таблетка

Описание на таблетките:

4 mg: Овални, жълти, двойноизпъкнали филмирани таблетки с обозначение "S4" от едната страна  
12 mg: Овални, бежови, двойноизпъкнали филмирани таблетки с обозначение "S12" от едната страна  
16 mg: Овални, тъмно розови, двойноизпъкнали филмирани таблетки с обозначение "S16" от едната страна  
20 mg: Овални, розови, двойноизпъкнали филмирани таблетки с обозначение "S20" от едната страна

## 4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

### 4.1 Терапевтични показания

Сертиндол е показан за лечение на шизофрения.

Поради съображения за сърдечно-съдова безопасност, сертиндол трябва да бъде използван само при пациенти, които са показали непоносимост към поне един друг антипсихотик.

Сертиндол не трябва да се прилага при спешни състояния за бързо овладяване на симптомите при психотично възбудени пациенти.

### 4.2 Дозировка и начин на приложение



Сертиндол се прилага перорално еднократно дневно без оглед приема на храна. При пациенти, които изискват седирание могат да се прилагат едновременно и бензодиазепини.

**Забележка:** ЕКГ мониториране се изисква преди и по време на лечението със сертиндол: Вж. точка 4.4.

Клинични проучвания са показали, че сертиндол удължава QT интервала в по-голяма степен, отколкото някои други антипсихотици. Следователно сертиндол трябва да бъде използван само при пациенти, които са показали непоносимост към поне един друг антипсихотик.

Лекарите, които предписват медикамента трябва да се придържат стриктно към изискваните мерки за безопасност: вж. точка 4.3. и 4.4.

### Титриране

Всички пациенти трябва да започнат лечението със сертиндол 4 mg дневно. Дозата следва да се увеличава с по 4 mg през интервал от 4-5 дни до достигане на оптимална дневна поддържаща доза в границите 12-20 mg. Поради  $\alpha_1$ -блокиращото действие на сертиндол по време на началното титриране могат да се появят симптоми на ортостатична хипотензия. Начална доза от 8 mg или бързо покачване на дозата е свързано със значимо по-висок риск от ортостатична хипотензия.

### Поддържаща терапия

В зависимост от индивидуалния отговор на пациента дозата може да бъде увеличена до 20 mg дневно. Само в изключителни случаи може да се прецени използването на максимална доза от 24 mg дневно, тъй като клиничните проучвания не са показали последователно по-висока ефективност при дози над 20 mg и удължаването на QT интервала може да бъде повишено в горния край на дозовия интервал.

Кръвното налягане на пациентите следва да бъде мониторирано в периода на титриране и в началната фаза на поддържаща терапия.

### **Пациенти в напреднала възраст**

Данните от фармакокинетично проучване не показват разлика между млади индивиди и такива в напреднала възраст. Съществуват обаче само ограничени данни от клинични проучвания при пациенти над 65 години. Лечението трябва да се започва само след обстоен сърдечно-съдов преглед. При по-възрастни пациенти са подходящи по-бавно титриране на дозата и по-ниски поддържащи дози (вж. точка 4.4.).

### **Деца и юноши под 18 години**

Не се препоръчва употребата на Сердолект при деца и юноши поради липсата на данни за безопасността и ефикасността.

### **Намалена бъбречна функция**

Сертиндол може да се дава в обичайни дози на пациенти с нарушена бъбречна функция (Вж. точка 4.3). Фармакокинетиката на сертиндол не се засяга при хемодиализа.

### **Намалена чернодробна функция**

Пациенти с лека/умерена чернодробна недостатъчност изискват по-бавно титриране на дозата и по-ниски поддържащи дози.

### **Ре-титриране на дозата на сертиндол при пациенти преустановили приема му**

Когато пациентите подновяват приема на сертиндол в случай, че той е бил прекратен за по-малко от седмица, ре-титриране на дозата не се налага и лечението може да продължи с поддържащата доза. Във всички останали случаи трябва да се спазва препоръчаната схема на титриране. Преди започване на ре-титриране да се направи ЕКГ.

### **Преминаване от лечение с други невротропни към такова със сертиндол**



Лечението със сертиндол трябва да започне съгласно препоръчаната схема на титриране като едновременно с това се прекрати употребата на други перорални антипсихотици. При пациенти на депо-терапия, началният прием на сертиндол замества следващата депо-инжекция.

### 4.3 Противопоказания

Свръхчувствителност към сертиндол или някое от помощните вещества.

Сертиндол е противопоказан при пациенти с некоригирана хипокалиемия и такива с некоригирана хипомагнезиемия.

Сертиндол е противопоказан при пациенти с анамнестични данни за клинично значимо сърдечно-съдово заболяване, застойна сърдечна недостатъчност, сърдечна хипертрофия, аритмия, или брадикардия (< 50 удара в минута).

Нещо повече, сертиндол не трябва да се прилага при пациенти със синдром на вроден удължен QT-интервал или с фамилна анамнеза за такова заболяване, или при пациенти, за които е известно, че са с удължен QT-интервал (QTc над 450 msec при мъже и над 470 msec при жени).

Сертиндол е противопоказан при пациенти, получаващи лекарства, за които е известно, че водят до удължаване на QT-интервала. Съответните класове медикаменти включват:

- клас Ia и III антиаритмици (напр. хинидин, амиодарон, соталол, дофетилид)
- някои антипсихотици (напр. тиоридазин)
- някои макролиди (напр. еритромицин)
- някои антихистамини (напр. терфенадин, астемизол)
- някои хинолони (напр. гатифлоксацин, моксифлоксацин)

Горепосоченият списък не е напълно изчерпателен и затова други лекарствени средства удължаващи значимо QT-интервала (напр. цизаприд, литий) са също противопоказани.

Едновременната употреба на сертиндол с лекарства, за които е известно, че мощно инхибират чернодробните ензими от цитохромната система P450 3A е противопоказана (Вж. точка 4.5).

Съответните класове включват:

- антимикотични лекарства за системна употреба от групата на “азолите” (напр. кетоназол, итраконазол)
- макролиди (напр. еритромицин, кларитромицин)
- HIV протеазни инхибитори (напр. индинавир)
- Някои калциеви антагонисти (напр. дилтиазепам, верапамил)
- 

Горепосоченият списък не е напълно изчерпателен и затова други лекарствени средства мощно инхибиращи CYP3A (напр. симетидин) ензимите са също противопоказани.

Сертиндол е противопоказан при пациенти с тежка чернодробна недостатъчност.

### 4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

#### Сърдечно-съдови

Клиничните проучвания показват, че сертиндол удължава QT-интервала в по-голяма степен от някои други антипсихотици. Средното QT-удължаване е по-голямо в горния край на препоръчвания дозов интервал (20 и 24 mg). Удължаването на QTc интервала при някои лекарства е свързано със способността да предизвикват аритмия тип – Torsade de Pointe (TdP) (потенциално фатална полиморфна вентрикуларна тахикардия) и внезапна смърт. Клиничните и неклинични данни обаче не дават основание да се потвърди дали сертиндол е по-аритмогенен от останалите антипсихотици.



Поради това сертиндол следва да се прилага само, ако пациентите не понасят лечението с поне един друг антипсихотик.

Лекарите, които предписват медикамента трябва да се придържат стриктно към изискваните мерки за безопасност.

#### ЕКГ мониториране

- ЕКГ мониториране е задължително преди и по време на лечение със сертиндол.
  - Сертиндол е противопоказан, ако се наблюдава QTc интервал по-голям от 450 msec при мъже и 470 msec при жени преди започване на терапията.
  - ЕКГ следва да се направи преди започване на терапията, след достигане на стабилни плазмени нива след приблизително 3 седмици или при достигане на доза от 16 mg и отново след 3 месеца лечение.
- По време на поддържащата терапия се изисква ЕКГ да се прави на всеки 3 месеца.
- По време на поддържащо лечение, ЕКГ следва да се прави преди и след всяко покачване на дозата.
  - Препоръчва се да се направи ЕКГ и при добавяне или увеличаване на дозата на съпътстващо лечение, което би могло да увеличи концентрацията на сертиндол (вж. точка 4.5.).
  - Ако се установи QTc интервал по-голям от 500 msec по време на лечение със сертиндол, се препоръчва лечението със сертиндол да бъде прекратено
  - При пациенти, при които се наблюдават симптоми като палпитации, конвулсии или синкоп, които биха могли да бъдат индикация за появата на аритмии, лекуващият лекар следва да направи спешна оценка на терапията, включително и ЕКГ.
  - Най-добре е ЕКГ мониторирането да се провежда сутрин и за предпочитане е за изчисление на QTc да се използват формулите на Bazett или Fridericia.

Рискът от удължаване на QT-интервала се засилва при пациенти, които приемат едновременно медикаменти удължаващи QTc интервала или потискащи метаболизма на сертиндол (Вж. точка 4.3).

Изходните серумни концентрации на калий и магнезий трябва да бъдат изследвани преди началото на терапия със сертиндол при пациенти с риск от значим електролитен дисбаланс. Ниските серумни нива на калий и магнезий трябва да бъдат коригирани преди започване на лечението. Мониториране на серумния калий е препоръчително при пациенти с повръщане, диария, лечение с калий-задържащи диуретици или при други електролитни нарушения.

Поради  $\alpha_1$ -блокиращото действие на сертиндол в началния период на титриране на дозата може да се наблюдават симптоми на ортостатична хипотензия.

Антипсихотичните лекарства могат да инхибират ефекта на допаминовите агонисти. Сертиндол трябва да се използва с повишено внимание при пациенти с Паркинсонова болест.

Някои СИСТ (селективни инхибитори на серотониновия транспорт) като например флуоксетин и пароксетин (мощни CYP2D6 инхибитори), могат да увеличат плазмените нива на сертиндол 2 до 3 пъти. Поради това Сертиндол следва да бъде прилаган едновременно с тези лекарства само при изключително повишено внимание и единствено, ако потенциалната полза надхвърля риска. Може да се наложи по-ниска поддържаща доза сертиндол и внимателно ЕКГ проследяване преди и след всяка промяна в дозата на тези лекарствени средства (Вж. точка 4.5).

Сертиндол трябва да се използва с повишено внимание при пациенти, за които е известно, че са със забавен метаболизъм чрез CYP2D6 (Вж. точка 4.5).

В много редки случаи по време на лечение със сертиндол са били докладвани хипергликемия или изостряне на вече съществуващ диабет. При пациенти, страдащи от диабет и пациенти с рискови фактори за развитие на захарен диабет е препоръчително адекватно клинично мониториране.



#### Пациенти в напреднала възраст

Сертиндол не е одобрен за лечение на психози, свързани с деменция и/или поведенчески разстройства и не се препоръчва при пациенти в напреднала възраст с деменция. Приблизително 3кратно повишен риск от мозъчно-съдови нежелани лекарствени реакции е бил наблюдаван при рандомизирани плацебо-контролирани проучвания при популация пациенти, страдащи от деменция и лекувани с някои атипични антипсихотици. Механизмът на това нарастване на риска е неизяснен. Подобен увеличен риск не би могъл да бъде изключен при при други антипсихотици и други популации от пациенти. Сертиндол трябва да се използва с повишено внимание при пациенти с рисков фактор от удар. Поради увеличеният риск от значими сърдечно-съдови заболявания при пациентите в напреднала възраст, сертиндол трябва да се ползва при пациенти над 65 години само с особено внимание. Лечението трябва да се започва само след обстоен сърдечно-съдов преглед.

#### Намалена чернодробна функция

Пациенти с лека/умерена чернодробна дисфункция трябва да бъдат внимателно проследявани. Препоръчва се по-бавно титриране и по-ниска поддържаща доза.

#### Късни дискинезии

Счита се, че късните дискинезии се дължат на хиперсензитивност на допаминовите рецептори в базалните ганглии като резултат от хронична рецепторна блокада, предизвикана от антипсихотици. По време на клинични проучвания се установява ниска честота (сравнима с тази при плацебо) на екстрапирамидни симптоми при лечение със сертиндол. Независимо от това, дългосрочното лечение с антипсихотици (особено във високи дози) се свързва с риск от късни дискинезии. Ако се появят признаци на късна дискинезия, да се прецени необходимостта от редуциране на дозата или прекратяване на лечението.

#### Гърчове

Сертиндол трябва да се използва с повишено внимание при пациенти с анамнестични данни за гърчове.

#### Невролептичен малигнен синдром

Потенциално опасен комплекс от симптоми известен като невролептичен малигнен синдром (НМС) се свързва с използването на антипсихотични средства. Лечението на НМС изисква незабавно прекратяване приема на антипсихотични средства.

#### Симптоми на отнемане

При рязко прекратяване на лечението с антипсихотични средства са описани остри симптоми на отнемане, включващи гадене, повръщане, изпотяване и безсъние. Съобщава се и за възможна поява отново на психотични симптоми, както и на разстройства на неволевите движения (напр. акатизия, дистония и дискинезия). Поради това се препоръчва постепенно преустановяване на приема.

#### Помощни вещества

Таблетките съдържат монохидратна лактоза. Пациенти с редки наследствени проблеми като галактозна непоносимост, лактазна недостатъчност на Lарр или глюкозо-галактозна малабсорбция, не трябва да приемат това лекарство.

### **4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие**

Удължаване на QT-интервала, свързано с приема на сертиндол може да се засили при едновременна употреба на медикаменти, за които е известно, че водят до значително удължаване на QT-интервала. Поради това едновременната употреба на такива лекарства е противопоказана (Вж. точка 4.3). Такъв вид взаимодействие може да възникне например между хинидин и сертиндол. В допълнение към ефектите по отношение удължаване на QT-интервала (Вж. точка 4.3), хинидин изразеномайкдбира и CYP2D6.



Сертиндол се метаболизира значително от CYP2D6 и CYP3A изоензими на системата цитохром P450. CYP2D6 се характеризира с полиморфизъм, а двата изоензима могат да бъдат инхибирани от редица психотропни и други лекарства. (Вж. точка 4.4)

#### CYP2D6

Плазмената концентрация на сертиндол се увеличава 2-3 пъти при пациенти, които приемат едновременно флуоксетин или пароксетин (мощни инхибитори на CYP2D6), поради това сертиндол следва да бъде използван едновременно с тези лекарства само при изключително повишено внимание. Може да се наложи по-ниска поддържаща доза сертиндол и внимателно ЕКГ проследяване преди и след всяка промяна в дозата на тези лекарствени средства (Вж. точка 4.4).

#### CYP3A

Минимални увеличения (< 25%) на плазмените концентрации на сертиндол са регистрирани при макролидите (напр. еритромицин, CYP3A инхибитор) и калциевите антагонисти (дилтиазем, верапамил). Независимо от това последиците биха били много по-големи при индивиди със слаб метаболизъм чрез CYP2D6 (поради това, че елиминирането на сертиндол и от двата изоензима CYP2D6 и CYP3A, ще бъде засегнато). Поради това, че е невъзможно рутинно да бъдат идентифицирани пациентите със слаб метаболизъм чрез CYP2D6, едновременната употреба на CYP3A инхибитори и сертиндол е противопоказана, тъй като това може да доведе до значително увеличаване на нивата на сертиндол. (Вж. точка 4.3).

Метаболизмът на сертиндол може да се повиши значимо от средства, за които се знае, че индуцират CYP изоензимите – предимно рифампицин, карбамазепин, фенитоин и фенобарбитал, което може да понижи плазмените концентрации на сертиндол 2-3 пъти. Понижената антипсихотична ефективност при пациенти получаващи такива лекарства или други индуциращи средства може да наложи дозата на сертиндол да бъде повишена до горната препоръчвана граница.

### **4.6 Бременност и кърмене**

#### Бременност

Безопасността на сертиндол по време на бременност не е установена.

Сертиндол не е показал тератогенност при проучвания върху репродукцията у животни. Пери/постнатално проучване при плъхове е показало понижена фертилност в поколението при дози, които са в рамките на терапевтичните при хора (Вж. точка 5.3).

Следователно, сертиндол не трябва да се използва по време на бременност.

#### Кърмене

Проучвания при кърмачки не са провеждани, но се очаква сертиндол да се екскретира с млякото.

Ако се прецени, че лечение със сертиндол е необходимо, трябва да се има предвид прекратяване на кърменето.

### **4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини**

Сертиндол няма седращ ефект, но пациентите трябва да бъдат съветвани да не шофират или управляват машини, докато не се установи индивидуалната им реакция към медикамента.

### **4.8 Нежелани лекарствени реакции**

#### **Нежелани лекарствени реакции**

По време на клинични проучвания са наблюдавани следните нежелани реакции с честота по-голяма от 1%, които се свързват с употребата на сертиндол и показват значима разлика спрямо плацебо (посочени в низходящ ред по отношение на честотата): ринит/назална конгестия, абноминална жакулация



(намален еякуляторен обем), замаяност, сухота в устата, ортостатична хипотензия, увеличаване на теглото, периферни отоци, диспнея, парестезии и удължаване на QT-интервала (Вж. точка 4.4).

#### Екстрапирамидни симптоми (ЕПС)

Честотата на съобщаваните ЕПС-нежелани реакции при пациенти приемащи сертиндол е подобна на тази при пациенти на плацебо. В допълнение на това, при плацебо-контролирани проучвания, разликата между пациентите лекувани със сертиндол и тези с плацебо, които се нуждаят от коректори, е била незначителна.

Някои от нежеланите реакции се появяват в началото на лечението и изчезват при продължителна терапия, напр. ортостатичната хипотензия.

Таблицата по-долу показва нежеланите реакции групирани по системно-органна класификация и честота:

Много чести ( $\geq 1/10$ );

Чести ( $\geq 1/100$  до  $< 1/10$ ); Нечести ( $\geq 1/1\ 000$  до  $< 1/100$ );

Редки ( $\geq 1/10\ 000$  до  $< 1/1\ 000$ ); Много редки ( $\leq 1/10\ 000$ ), с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка)

#### **Изследвания**

Чести Увеличаване на теглото, удължаване на QT интервала, единични еритроцити в урината, единични левкоцити в урината

##### **Сърдечни нарушения**

Чести Периферни отоци

Нечести Torsade de Pointes (вж. точка 4.4)

##### **Нарушения на нервна система**

Чести Замаяност, парестезии

Нечести Синкоп, конвулсии, двигателни нарушения (по-специално късни дискинезии, вж. точка 4.4)

Редки Случаи докладвани като невролептичен малигнен синдром (НМС), са били получавани във връзка със сертиндол (вж. точка 4.4)

##### **Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения**

Много чести Ринит/назална конгестия

Чести Диспнея

##### **Стомашно-чревни нарушения**

Чести Сухота в устата

##### **Нарушения на метаболизма и храненето**

Нечести Хипергликемия

##### **Съдови нарушения**

Чести Ортостатична хипотензия (вж. точка 4.4)

##### **Нарушения на възпроизводителната система и гърдата**

Чести Абнормна еякулация (намален еякуляторен обем)

#### **4.9 Предозиране**

Опитът със сертиндол при остро предозиране е ограничен. Има съобщения за случаи с фатален изход. Независимо от това, пациенти приемали дози до 840 mg са се възстановили без усложнения. Съобщаваните признаци и симптоми на предозиране са сомнолентност, неясен говор, тахикардия, хипотензия и преходно удължаване на QTc-интервала. Наблюдавани са случаи на Torsade de Pointes често в комбинация с други лекарства, за които е известно, че предизвикват TdP.

#### Лечение

В случай на остро предозиране да се осигури проходимост на дихателните пътища и поддържа се на адекватен приток на кислород.



Незабавно да започне продължително мониториране на ЕКГ и виталните признаци. В случай на удължен QTc-интервал се препоръчва проследяването да продължи до нормализиране на QTc-интервала. Да се има предвид, че полу-животът на сертиндол е 2 до 4 дни.

Да се осигури венозен път и да се прецени необходимостта от приема на активен въглен и лаксативни средства. Да се има предвид възможността от включване и на други медикаменти.

Няма специфичен антидот на сертиндол и той не може да бъде диализиран, поради което трябва да се предприемат адекватни поддържащи мерки. Хипотензията и съдовият колапс трябва да бъдат третирани адекватно, напр. с венозни вливания. В случай, че се използват симпатикомиметични средства за корекция на циркулаторните нарушения, адреналин и допамин следва да се употребяват с повишено внимание, тъй като  $\beta$  стимулацията, комбинирана с  $\alpha_1$  антагонизма, свързан със сертиндол, може да задълбочи хипотензията.

Ако се прилага лечение с антиаритмични средства такива като хинидин, дизопирамид и прокаинамид, теоретически се увеличава риска от удължаване на QT-интервала, което се добавя и към сходния ефект на сертиндол.

В случай на тежка екстрапирамидна симптоматика да се прилагат антихолинергични средства. Да се осъществява пряк медицински контрол и проследяване до възстановяване на пациента.

## 5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

### 5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: антипсихотик със селективно действие върху лимбичната система, АТС-код: N 05A E03

Предполага се, че неврофармакологичният профил на сертиндол като антипсихотично средство се определя от неговия селективен инхибиращ ефект върху мезолимбичните допаминергични неврони и се дължи на балансиращия инхибиращ ефект върху централните  $D_2$  и  $5HT_2$  рецептори и  $\alpha_1$ -адренергичните рецептори.

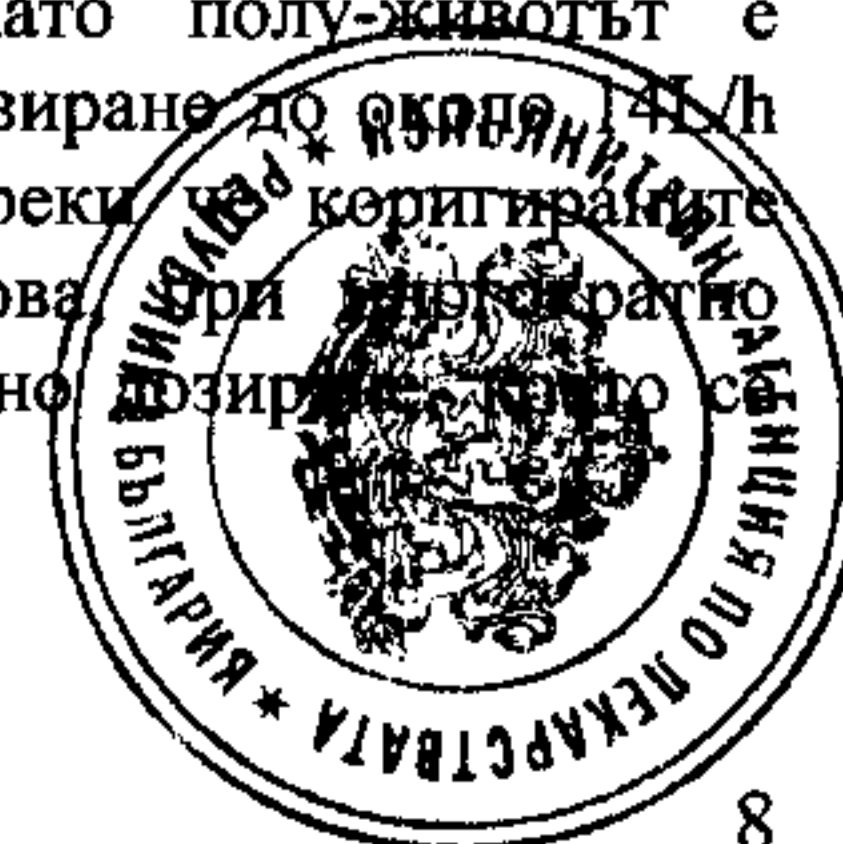
При фармакологични проучвания у животни, сертиндол е показал спонтанно инхибиране на активните допаминови неврони в мезолимбичната вентро-тегментална област в съотношение повече от 1:100 сравнено с допамините неврони в substantia nigra pars compacta (SNC). Счита се, че инхибирането на SNC води до двигателни странични ефекти (ЕПС), характерни за много от невролептиците.

Известно е, че антипсихотиците увеличават серумните пролактинови нива в резултат на допаминова блокада. Пациентите, приемащи сертиндол остават с нормални пролактинови нива както при краткосрочна, така и при дългосрочна терапия (една година).

Сертиндол няма ефект върху мускариновите и хистаминовите  $H_1$  рецептори. Това се потвърждава и от факта, че липсват антихолинергични и седативни ефекти, които се свързват с тези рецептори.

### 5.2 Фармакокинетични свойства

Елиминирането на сертиндол се осъществява по чернодробен път като полу-животът е приблизително 3 дни. Клирънсът на сертиндол намалява при многократно дозиране до около 14 L/h (при жени клирънсът е с около 20% по-нисък отколкото при мъже, въпреки коригираните клирънси при пренебрегване на мастната тъкан са сравними). Поради това при многократно дозиране кумулирането е по-голямо от предвиденото на базата на еднократно





дължи на нарастване на системната бионаличност. В стабилно състояние клирънсът не зависи от дозата, а концентрациите са пропорционални на дозата. Съществува умерена вариабилност между отделните индивиди по отношение на фармакокинетиката на сертиндол, което се дължи на полиморфизъм на цитохром P450 2D6 (CYP2D6). Пациенти, които са с дефицит на този чернодробен ензим имат клирънс на сертиндол 1/2 до 1/3 от този на индивиди с екстензивен метаболизъм на CYP2D6. Поради това пациентите със слаб метаболизъм (до 10% от популацията) ще имат плазмени концентрации 2-3 пъти по-високи от нормалните. Концентрациите на сертиндол не могат да бъдат предиктор за терапевтичния ефект при отделния пациент; поради това индивидуализиране на дозата се постига най-добре чрез оценка на терапевтичния ефект и поносимостта.

#### Абсорбция

Сертиндол се абсорбира добре с T max. на сертиндол след перорален прием приблизително 10 часа. Различните дози са биоеквивалентни. Храната и алуминиево-магнезиевите антиацидни средства не оказват клинично значим ефект върху абсорбцията на сертиндол.

#### Разпределение

Обемът на разпределение ( $V\beta/F$ ) на сертиндол след многократно дозиране е приблизително 20 L/kg. Сертиндол се свързва 99,5% с плазмените протеини, предимно с албумина и  $\alpha_1$ -гликопротеина. При пациенти, лекувани с препоръчаните дози, 90% от измерените концентрации са под 140 ng/ml (~320 pmol/L). Сертиндол прониква в червените кръвни клетки в съотношение кръв/плазма 1:0. Сертиндол лесно преминава кръвно-мозъчната и плацентарната бариери.

#### Метаболизъм

Два метаболита се откриват в човешката плазма: дехидросертиндол (окисление на имидазоловия пръстен) и норсертиндол (N-деалкилиране). Концентрациите на дехидросертиндола и норсертиндола са приблизително 80% и 40% съответно от основното съединение в стабилно състояние. Действието на сертиндол се дължи предимно на основното съединение и метаболитите нямат значими фармакологични ефекти при хора.

#### Екскреция

Сертиндол и неговите метаболити се елиминират много бавно като 50-60% от пероралната доза, белязана с радиоактивен изотоп се елиминира до 14 дни след приема. Приблизително 4% от дозата се екскретират с урината като основно съединение и метаболити, от които по-малко от 1% е като основно съединение. Основният път на екскретиране е чрез фекалиите и се отнася за остатъка от основното съединение и метаболитите му.

### **5.3 Предклинични данни за безопасност**

Удължаване на QT-интервала на ЕКГ, най-вероятно дължащо се на инхибиране на закъснялото освобождаване на калиевите канали ( $I_{Kr}$ , HERG) се наблюдава при животински модели. Сертиндол обаче, показва липса на ранни следполаризационни промени във влакната на Пуркине при зайци и кучета. Ранните след-поларизационни промени се считат като основен тригер фактор за настъпването на Torsade de Pointes. Сертиндол не е предизвикал вентрикуларни аритмии тип Torsade de Pointes в заешки сърца с отстранен атрио-вентрикуларен възел, независимо от експериментално предизвиканата хипокалиемия (1.5 mmol) и брадикардия. Екстраполирането на находките при животни спрямо хора по отношение на удължаването на QT-интервала и аритмиите, обаче, трябва да се прави с повишено внимание поради значимите междувидови разлики, които съществуват.

Острата токсичност на сертиндол е ниска. При проучвания за хронична токсичност с плъхове и кучета (3-5 пъти клинично излагане) са наблюдавани няколко ефекта. Тези ефекти са в съответствие с фармакологичните свойства на медикамента.

Проучвания върху репродукцията у животни не са дали доказателства за тератогенност. Пери/постнатално проучване с плъхове е показало намаляване на фертилността на поколенията при доза в терапевтични граници за хора (0,2 mg/kg/ден), а при по-високи дози се установява намаляване



на преживяемостта на новородените в ранния лактационен период, намалено покачване на теглото и забавено развитие на новородените при дози, токсични за майката.

Чифтосването и фертилността са били засегнати при мъжки плъхове при дози по-високи от 0,14 mg/kg/ден. Засягането на фертилността, което е било обратимо, се обяснява с фармакологичния профил на сертиндол.

Сертиндол не е показал *in vitro* и *in vivo* токсичност при генотоксични проучвания. Проучвания за канцерогенност при плъхове и мишки не са доказали развитието на тумори, които да се свързват с клиничната употреба на сертиндол.

## **6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ**

### **6.1 Списък на помощните вещества**

#### Сърцевина на таблетката:

Царевично нишесте,  
лактоза монохидрат,  
хипролоза,  
микрористална целулоза,  
кроскарамелоза натрий,  
магнезиев стеарат.

#### Обвивка на таблетката:

Хипромелоза,  
титанов диоксид (E171),  
макрогол 400 и  
4 mg: железен оксид жълт (E172)  
12 mg: железен оксид жълт (E172), железен оксид червен (E172)  
16 mg: железен оксид червен (E172)  
20 mg: железен оксид жълт (E172), железен оксид червен (E172), железен оксид черен (E172).

### **6.2 Несъвместимости**

Не е приложимо.

### **6.3 Срок на годност**

4 mg, 12 mg, 16 mg и 20 mg: 5 години.

### **6.4 Специални условия на съхранение**

Съхранявайте в оригиналната опаковка за предпазване от въздействието на светлината.

### **6.5 Данни за опаковката**

- Блистер от PVC/PVdC ламинат (прозрачен или бял) с алуминиево фолио в картонена кутия, съдържаща 28 таблетки (12 mg, 16 mg и 20 mg) или 30 таблетки (4 mg).

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

### **6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа**



Няма специални изисквания.

## 7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Lundbeck Export A/S  
Ottiliavej 9  
DK-2500 Valby  
Дания.

## 8. НОМЕР НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Сердолект филмирани таблетки 4 mg:	980 02 86
Сердолект филмирани таблетки 12 mg:	980 02 85
Сердолект филмирани таблетки 16 mg:	980 02 84
Сердолект филмирани таблетки 20 mg:	980 02 83

## 9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Дата на първо разрешаване: 03.09.1998  
Дата на последно подновяване: 15.12.2003

## 10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

