

ZĀĻU APRAKSTS

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Serdolect® 4 mg apvalkotās tabletes.
Serdolect® 12 mg apvalkotās tabletes.
Serdolect® 16 mg apvalkotās tabletes.
Serdolect® 20 mg apvalkotās tabletes.

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Katra 4 mg tablete satur:	4 mg sertindola (<i>sertindole</i>)
Katra 12 mg tablete satur:	12 mg sertindola (<i>sertindole</i>)
Katra 16 mg tablete satur:	16 mg sertindola (<i>sertindole</i>)
Katra 20 mg tablete satur:	20 mg sertindola (<i>sertindole</i>)

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt apakšpunktā 6.1.

3. ZĀĻU FORMA

Apvalkotās tabletes.

Tablešu izskats:

4 mg: ovālas, dzeltenas, abpusēji izliektas apvalkotas tabletes ar marķējumu "S4" vienā pusē
12 mg: ovālas, bēšas, abpusēji izliektas apvalkotas tabletes ar marķējumu "S12" vienā pusē
16 mg: ovālas, sārtas, abpusēji izliektas apvalkotas tabletes ar marķējumu "S16" vienā pusē
20 mg: ovālas, rozā, abpusēji izliektas apvalkotas tabletes ar marķējumu "S20" vienā pusē

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1 Terapeitiskās indikācijas

Sertindols ir indicēts šizofrēnijas ārstēšanai.

Lai garantētu kardiovaskulārās sistēmas drošību, sertindolu drīkst ordinēt tikai tiem pacientiem, kuri nepanes vismaz vienu citu antipsihotisko līdzekli.

Sertindolu nedrīkst lietot neatliekamās situācijās, lai mazinātu akūtus traucējumu simptomus.

4.2. Devas un lietošanas veids

Sertindols lietojams vienreiz dienā, iekšķīgi maltītes laikā vai starplaikos. Pacientiem, kuriem nepieciešama sedācija, papildus var nozīmēt benzodiazepīna grupas preparātu.

Piezīme: pirms ārstēšanas ar sertindolu un tās laikā jāveic EKG kontrole skatīt apakšpunktu 4.4 Klīniskos pētījumos pierādīts, ka sertindols pagarina QT intervālu vairāk nekā daži citi antipsihotiskie līdzekļi. Tādēļ sertindolu drīkst lietot tikai pacientiem, kas nepanes vismaz vienu citu antipsihotisko līdzekli. Ārstam pilnībā jāievēro nepieciešamie drošības pasākumi: skatīt apakšpunktu 4.3 un 4.4

Devas titrēšana

Visiem pacientiem ārstēšana ar sertindolu jāuzsāk ar devu 4mg dienā. Devu palielina ik 4-5 dienas, iepriekšējai devai pievienojot 4mg, līdz sasniegta optimālā dienas balstdeva, kuras pieļaujamais lielums ir 12 - 20 mg. Sertindola α_1 –bloķējošās darbības dēļ devas titrēšanas sākuma periodā iespējama

ortostatiskas hipotensijas simptomu rašanās. Ja ārstēšanu uzsāk ar 8 mg devu dienā vai devas palielināšanu veic pārāk ātri, ievērojami palielinās ortostatiskas hipotensijas rašanās risks.

Balstdeva

Atkarībā no pacienta atbildes reakcijas devu var palielināt līdz 20 mg dienā. Tikai izņēmumu gadījumos maksimālā deva drīkst sasniegt 24 mg, jo klīniskajos pētījumos nav pierādīts, ka devas, kas pārsniedz 20mg, būtu ar lielāku efektivitāti un, ordinējot lielākas devas, iespējama QT intervāla pagarināšanās.

Asinsspiediena kontrole pacientiem ir nepieciešama devas pielāgošanas posmā un balstterapijas sākumā.

Gados vecāki pacienti

Farmakokinētikas pētījumā pierādīts, ka nav atšķirības starp jauniem un gados vecākiem pacientiem. Tomēr ļoti ierobežoti ir klīnisko pētījumu dati par pacientiem, kas vecāki par 65 gadiem. Ārstēšanu drīkst sākt tikai pēc pilnīgas kardiovaskulāras izmeklēšanas. Vecākiem cilvēkiem titrēšanas gaitai jābūt lēnākai un balstdevai mazākai (skatīt apakšpunktu 4.4).

Bērni un pusaudži līdz 18 gadu vecumam

Ņemot vērā to, ka nav ziņu par lietošanas drošumu un efektivitāti, Serdolect lietošana bērniem nav ieteicama.

Pacienti ar nieru darbības traucējumiem

Pacientiem ar pavājinātu nieru darbību var ordinēt sertindolu parastajā devā (skatīt apakšpunktu 4.3.). Hemodialīze neietekmē sertindola farmakokinētiku.

Pacientiem ar aknu darbības traucējumiem

Pacientiem ar viegliem/vidēji smagiem aknu darbības traucējumiem nepieciešama lēnāka titrēšana un mazāka balstdeva.

Sertindola lietošanas atsākšana pacientiem, kuri pārtraukuši to lietot – atkārtota devas titrēšana

Ja pacients atsāk lietot sertindolu pēc mazāk nekā vienas nedēļas pārtraukuma, atkārtota devas titrēšana nav nepieciešama un var atsākt lietot balstdevu. Citos gadījumos jāpielieto jau minētā devas titrēšanas shēma. Pirms atkārtotas sertindola devas titrēšanas jāpārbauda EKG.

Pāriešana no citiem antipsihotiskiem līdzekļiem uz sertindolu

Ārstēšanu ar sertindolu var uzsākt saskaņā ar minēto titrēšanas shēmu vienlaicīgi ar citu iekšķīgi lietojamo antipsihotisko preparātu lietošanas pārtraukšanu. Ja pacients tiek ārstēts ar antipsihotiskiem depo preparātiem, tad nākošās paredzētās depo injekcijas vietā jāuzsāk sertindola lietošana.

4.3. Kontrindikācijas

Paaugstināta jutība pret sertindolu vai kādu no palīgvielām.

Sertindols ir kontrindicēts pacientiem ar zināmu nekorrigētu hipokaliēmiju, kā arī ar zināmu nekorrigētu hipomagniēmiju.

Sertindols ir kontrindicēts pacientiem ar klīniski nozīmīgu kardiovaskulāro slimību anamnēzē, sastrēguma sirds mazspēju, sirds hipertrofiju, aritmiju vai bradikardiju (mazāk par 50 sitieniem minūtē).

Turklāt sertindolu nedrīkst lietot pacientiem ar iedzimtu pagarināta QT sindromu vai šo saslimšanu ģimenes anamnēzē, kā arī pacientiem ar iegūtu pagarinātu QT intervālu (QTc vīriešiem garāks par 450 ms un sievietēm- par 470 ms).

Sertindols ir kontrindicēts pacientiem, kuri saņem QT intervālu pagarinošas zāles.

Tās ir zemāk uzskaitītās zāļu grupas:

- Ia un III klases antiaritmiskie līdzekļi (piemēram, kvinidīns, amiodarons, sotalols, dofetilīds)
- daži antipsihotiskie līdzekļi (piemēram, tioridazīns)
- dažas makrolīdu antibiotikas (piemēram, eritromicīns)
- daži prehistamīna līdzekļi (piemēram, terfenadīns, astemizols)
- dažas hinolīnu antibiotikas (piemēram, gatifloksacīns, moksifloksacīns)

Šis saraksts nav pilnīgs un ir kontraindicētas visas zāles, kuras nozīmīgi pagarina QT intervālu (piemēram, cisaprīds, litijs).

Sertindolu nedrīkst vienlaicīgi ordinēt arī ar zālēm, kuras spēcīgi kavē aknu citohromas P450 3A enzīmus (skatīt apakšpunktu 4.5). Tās ir zemāk uzskaitītās zāļu grupas:

- azolu pretsēnīšu līdzekļi sistēmiskai terapijai (piemēram, ketokonazols, itrakonazols)
- dažas makrolīdu antibiotikas (piemēram, eritromicīns, klaritromicīns)
- HIV proteāzes inhibitori (piemēram, indinavīrs)
- daži kalcija kanālu blokatori (piemēram, diltiazems, verapamils).

Visas zāles augstāk nav uzskaitītas un ir kontraindicētas arī citas zināmās zāles, kuras spēcīgi kavē CYP3A enzīmus (piemēram, cimetidīns).

Sertindols ir kontraindicēts pacientiem ar smagu aknu bojājumu.

4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Kardiovaskulārā sistēma

Klīniskie pētījumi liecina, ka sertindols pagarina QT intervālu daudz lielākā mērā nekā citi antipsihotiskie līdzekļi. Vidēji QT pagarinājums ir vislielākais, lietojot maksimālās rekomendētās sertindola devas (20 un 24 mg). Dažu medikamentu lietošanas rezultātā radies QTc intervāla pagarinājums tiek saistīts ar tā spēju izraisīt *Torsades de Pointes* (TdP) aritmiju (potenciāli letālu polimorfu ventrikulāru tahikardiju) un pēkšņu nāvi. Tomēr klīniskie un ne-klīniskie pētījumi neapstiprināja, ka sertindolam ir lielāka antiritmogēna iedarbība kā citiem antipsihotiskajiem līdzekļiem.

Tādēļ sertindolu drīkst ordinēt tikai tiem pacientiem, kuri nepanes vismaz vienu citu antipsihotisko līdzekli.

Ārstiem pilnībā jāievēro nepieciešamie drošības pasākumi.

EKG monitorēšana:

- EKG kontrole obligāti ir nepieciešama pirms ārstēšanās uzsākšanas un ārstēšanās laikā ar sertindolu.
- Sertindols ir kontraindicēts, ja terapijas sākumā QTc intervāls ir lielāks par 450 ms vīriešiem vai 470 ms sievietēm.
- EKG kontrole jāveic terapijas sākumā, sasniedzot līdzsvara stāvokli pēc apmēram 3 nedēļām vai sasniedzot 16 mg devu, un vēlreiz pēc 3 ārstēšanas mēnešiem.
- Balsterapijas laikā EKG jāveic ik pēc 3 mēnešiem.
- Balsterapijas laikā EKG jāveic pirms un pēc katra devas palielinājuma.
- EKG ieteicams veikt arī pēc vienlaikus lietoto zāļu, kas var palielināt sertindola koncentrāciju, pievienošanas vai devas palielināšanas (skatīt apakšpunkt 4.5).
- Ja QTc intervāls ārstēšanas laikā ar sertindolu pagarinās vairāk par 500 ms, terapija ar sertindolu jāpārtrauc.
- Pacientiem, kam rodas tādi simptomi kā sirdsklauves, krampji vai sinkope, kas var liecināt par aritmijas rašanos, ārstam jāveic neatliekama izmeklēšana, tostarp jāveic EKG.
- EKG kontroli vislabāk ir veikt no rīta un QT_c intervāla aprēķināšanai vēlams izmantot Bazeta (*Bazett*) vai Fridericija (*Fridericia*) formulu.

QT intervāla pagarināšanās risks ir lielāks tiem pacientiem, kuri vienlaikus saņem zāles, kas pagarina QTc intervālu vai inhibē sertindola metabolismu (skatīt apakšpunktu 4.3.).

Pacientiem ar nozīmīgu elektrolītu līdzsvara traucējumu risku pirms terapijas uzsākšanas ar sertindolu jānosaka kālija un magnija līmenis serumā. Pirms terapijas sākšanas zems kālija un magnija līmenis ir jākorrigē. Kālija seruma līmeņa kontrole ieteicama, ja pacientam ir vemšana, caureja, tiek veikta ārstēšana ar kāliju izvadošiem diurētiskiem līdzekļiem vai kuriem ir cita veida elektrolītu traucējumi.

Sertindolam piemīt α_1 -bloķējoša aktivitāte, tādēļ devas titrēšanas posmā var parādīties ortostatiskas hipotensijas simptomi.

Antipsihotiskie medikamenti var inhibēt dopamīna agonistu efektus. Pacienti ar Parkinsona slimību sertindols jālieto piesardzīgi.

Daži SSAI, kā fluoksetīns un paroksetīns (spēcīgs CYP2D6 inhibitors), var paaugstināt sertindola plazmas līmeni 2 līdz 3 reizes. Tādēļ sertindolu vienlaikus ar šīm zālēm drīkst lietot tikai ar ļoti lielu piesardzību un tikai tad, ja iespējama ieguvums attaisno risku. Pirms un pēc šo zāļu devas pielāgošanas var būt nepieciešama mazāka sertindola balstdeva un jāveic uzmanīga EKG kontrole (skatīt apakšpunktu 4.5).

Pacientiem, kas ir zināmi vāji CYP2D6 metabolizētāji, sertindols jālieto uzmanīgi (skatīt apakšpunktu 4.5).

Sertindola terapijas laikā ļoti reti novērota hiperglikēmija vai iepriekš esoša cukura diabēta saasināšanās. Diabēta pacientiem un pacientiem ar paaugstinātu cukura diabēta rašanās risku ieteicams veikt piemērotu klīnisko novērošanu.

Gados vecāki pacienti

Sertindola lietošana nav indicēta ar demenci saistītu psihožu un/vai uzvedības traucējumu ārstēšanai un tā lietošana nav ieteicama gados vecāku demences pacientu ārstēšanai.

Randomizētos placebo kontrolētos klīniskos pētījumos demences pacientiem lietojot dažus netipiskus antipsihotiskos līdzekļus, apmēram 3 reizes palielinājās cerebrovaskulāro blakusparādību risks. Šī paaugstinātā riska mehānisms nav zināms. Paaugstinātā riska iespēja nav izslēgta lietojot citus antipsihotiskos līdzekļus vai tos lietojot citā pacientu grupā. Serdolect piesardzīgi lietojams pacientiem, kam paaugstināts insulta rašanās risks.

Ņemot vērā nozīmīgu kardiovaskulāro saslimšanu rašanās risku gados vecākiem pacientiem, pacientiem vecākiem par 65 gadiem sertindola lietošana nozīmējama ļoti piesardzīgi. Terapija uzsākama tikai pēc pilnīgas kardiovaskulāras izmeklēšanas.

Pacienti ar pavājinātu aknu darbību:

Pacienti ar viegliem/vidēji smagiem aknu darbības traucējumiem ir stingri jānovēro. Šiem pacientiem tiek rekomendēta lēnāka devas titrēšana un mazāka balstdeva.

Tardīvā diskinēzija:

Uzskata, ka tardīvās diskinēzijas cēlonis ir dopamīnreceptoru hipersensitivitāte bazālajos ganglijos, kas rodas antipsihotiskiem medikamentiem hroniski bloķējot receptorus. Klīniskajos pētījumos sertindola lietošanas laikā ekstrapiramidālie traucējumi novēroti reti (līdzīgi kā lietojot placebo). Tomēr ilgstoša ārstēšana ar antipsihotiskiem medikamentiem (īpaši lielās devās) saistīta ar tardīvās diskinēzijas risku. Ja parādās tardīvās diskinēzijas pazīmes, jāapsver medikamenta devas samazināšana vai lietošanas pārtraukšana.

Krampji:

Sertindols jālieto piesardzīgi pacientiem, kuriem anamnēzē ir krampji.

Ļaundabīgais neiroleptiskais sindroms:

Ar antipsihotiskiem medikamentiem dažreiz saista potenciāli letālu simptomu kompleksu, sauktu par ļaundabīgo neiroleptisko sindromu (NMS), kura parādīšanās gadījumā nepieciešama tūlītēja antipsihotisko līdzekļu lietošanas pārtraukšana.

Lietošanas pārtraukšana

Pēc pēkšņas antipsihotisko līdzekļu lietošanas pārtraukšanas aprakstīti akūti atcelšanas simptomi, tostarp slikta dūša, vemšana, svīšana un bezmiegs. Iespējams arī psihotisko simptomu recidīvs un patvaļīgu kustību traucējumu (piemēram, akatīzijas, distonijas un diskinēzijas) rašanās. Tādēļ zāļu lietošanu ieteicams pārtraukt pakāpeniski.

Palīgvielas

Tabletes satur laktozes monohidrātu. Pacienti, kam ir reti sastopama iedzimta galaktozes nepanesība, Lapp laktāzes deficīts vai glikozes-galaktozes uzsūkšanās traucējumi, nedrīkst lietot šīs zāles.

4.5. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

Ar sertindola terapiju saistīto QT intervāla pagarināšanos var veicināt arī citas vienlaicīgi lietotas zāles, kuras nozīmīgi pagarina QT intervālu. Tādēļ šādu zāļu vienlaikus lietošana ir kontrindicēta (skatīt apakšpunktu 4.3). Šāda mijiedarbība iespējama starp hinidīnu un sertindolu. Papildus ietekmei uz QT intervāla pagarināšanos (skatīt apakšpunktu 4.3), kvinidīns nozīmīgi nomāc CYP2D6.

Sertindolu plaši metabolizē citohroma P450 sistēmas izoenzīmi CYP2D6 un CYP3A. Populācijā CYP2D6 ir polimorfs un abus izoenzīmus var inhibēt dažādi psihotropi līdzekļi un citi medikamenti (skatīt apakšpunktu 4.4).

CYP2D6

Sertindola koncentrācija plazmā palielinās 2-3 reizes pacientiem, kuri vienlaicīgi lieto fluoksetīnu vai paroksetīnu (kas ir spēcīgs CYP2D6 inhibitors), tādēļ sertindolu vienlaikus ar šiem vai citiem CYP2D6 inhibitoriem jālieto ļoti piesardzīgi. Pirms un pēc šo zāļu devas pielāgošanas var būt nepieciešama mazāka sertindola balstdeva un uzmanīga EKG kontrole (skatīt apakšpunktu 4.4).

CYP3A:

Neliela sertindola plazmas koncentrācijas palielināšanās (< 25%) rodas makrolīdu antibiotisko preparātu (eritromicīna, CYP3A inhibitora) un kalcija kanālu antagonistu (diltiazema, verapamila) ietekmē. Vājiem CYP2D6 metabolizētājiem sekas var būt lielākas, jo sertindola elimināciju var ietekmēt gan CYP2D6, gan CYP3A. Tā kā nav iespējams rutīnas veidā atklāt pacientus, kas ir vāji CYP2D6 metabolizētāji, CYP3A4 inhibitoru un sertindola vienlaikus lietošana ir kontrindicēta, jo tā var izraisīt nozīmīgu sertindola līmeņa palielināšanos (skatīt apakšpunktu 4.3).

Sertindola metabolismu var ievērojami palielināt līdzekļi, kas aktivē CYP izoenzīmus, ievērojami rifampicīns, karbamazepīns, fenitoīns un fenobarbitāls, kuri var samazināt plazmā sertindola līmeni no 2 līdz 3 reizēm. Pacientiem, kuri saņem šos medikamentus vai citus inducējošus līdzekļus, ir samazināts antipsihotiskais efekts un tādēļ jāpielāgo atbilstoši lielākas sertindola devas.

4.6. Grūtniecība un zīdīšanaGrūtniecība

Sertindola lietošanas drošība grūtniecības laikā nav pierādīta

Dzīvnieku vairošanās pētījumos sertindols nebija teratogēns. Peri- un postnatālos pētījumos ar žurkām konstatēts, ka sertindols cilvēkam domāto terapeitisko devu robežās uzrāda auglības samazināšanos pēcnācējiem (skatīt apakšpunktu 5.3.).

Tādēļ sertindolu nevajadzētu lietot grūtniecības laikā.

Zīdīšana

Pētījumi ar sievietēm zīdīšanas laikā nav veikti, tomēr uzskata, ka sertindols izdalās mātes pienā. Ja nepieciešama terapija ar sertindolu, bērna zīdīšana jāpārtrauc.

4.7. Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

Sertindols nav sedatīvs medikaments, bet pacienti jābrīdina, ka pirms pārliecināšanās par individuālo panesību, nav ieteicams vadīt transportlīdzekli vai apkalpot mehānismus.

4.8. Nevēlamās blakusparādības**Blakusparādības**

Klīniskos pētījumos noskaidrotas blakusparādības, kuru rašanās ir saistāma ar sertindola lietošanu, kuru biežums ir > 1% un kas nozīmīgi atšķiras no placebo lietošanas laikā novērotām (uzskaitītas dilstošā kārtībā): rinīts/aizlikts deguns, ejakulācijas traucējumi (samazināts ejakulācijas apjoms), reibonis,

sausums mutē, ortostatiska hipotensija, svara pieaugums, perifēra tūska, dispnoja, parestēzijas un pagarināts QT intervāls (skatīt apakšpunktu 4.4.).

Ekstrapiramidālie simptomi (EPS):

Ar sertindolu ārstētajiem pacientiem EPS blakusparādību biežums bija tikpat liels kā tiem, kuri saņēma placebo. Jāpiebilst, ka placebo kontrolētos klīniskajos pētījumos ar sertindolu ārstēto pacientu procentuālais daudzums, kuriem bija nepieciešama EPS ārstēšana, bija tikpat liels kā tiem, kuri saņēma placebo.

Dažas no blakusparādībām radās ārstēšanās sākumā un izzuda tālākā ārstēšanās gaitā, piemēram, ortostatiska hipotensija.

Tālāk tabulā uzskaitītas blakusparādības, kas sakārtotas pēc orgānu sistēmas grupām un blakusparādību biežuma:

Ļoti bieži ($\geq 1/10$)

Bieži ($\geq 1/100$, $< 1/10$)

Retāk ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$)

Reti ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$)

Ļoti reti ($\leq 1/10\ 000$)

Nav zināms (no esošajām ziņām nav iespējams noteikt)

Izmeklējumi

Bieži: ķermeņa masas palielināšanās, pagarināts QT intervāls, eritrocīti urīnā, leikocīti urīnā

Sirds funkcijas traucējumi

Bieži: perifērā tūska

Retāk: Torsade de Pointes (skatīt apakšpunktu 4.4)

Nervu sistēmas traucējumi

Bieži: reibonis, parestēzijas

Retāk: sinkope, krampji, kustību traucējumi (galvenokārt tardīvā diskinēzija, skatīt apakšpunktu 4.4)

Reti: saņemti ziņojumi par ļaundabīgo neiroleptisko sindromu (NS) saistībā ar sertindola lietošanu (skatīt apakšpunktu 4.4)

Respiratorās, krūšu kurvja un videnes slimības

Ļoti bieži: rinīts/aizlikts deguns

Bieži: dispnoja

Kuņģa-zarnu trakta traucējumi

Bieži: sausa mute

Metabolisma un barošanās traucējumi

Retāk: hiperglikēmija

Asinsvadu sistēmas traucējumi

Bieži: ortostatiska hipotensija (skatīt apakšpunktu 4.4)

Reproduktīvās sistēmas un krūts slimības

Bieži: patoloģiska ejakulācija (samazināts ejakulāta daudzums)

4.9. Pārdozēšana

Pieredze par sertindola akūtu pārdozēšanu ir neliela. Pārdozēšanai ir bijušas arī letālas sekas. Tomēr pacienti, kuri lietojuši devas līdz 840 mg, atveseļojušies bez sekām. Pazīmes un simptomi, par kuriem ziņots pārdozēšanas gadījumā, ir miegainība, neskaidra runa, tahikardija, hipotensija un pārejošs QTc intervāla pagarinājums. Novēroti arī Torsade de Pointes gadījumi, kad bieži vienlaikus ir lietots kāds cits medikaments, kurš pats izraisa TdP veidošanos.

Ārstēšana

Akūtas pārdozēšanas gadījumā jānodrošina brīvi elpceļi un adekvāta skābekļa pievade.

Nekavējoties jāskatās pastāvīga EKG un dzīvībai svarīgo funkciju kontrole. Ja QTc intervāls ir pagarināts, rekomendē veikt monitorēšanu, līdz QTc intervāls atgriežas normā. Jāņem vērā sertindola eliminācijas pusperiods, kas ilgst 2 līdz 4 dienas.

Jānodrošina intravenozas pievades iespēja un jāapsver aktīvās ogles un caurejas līdzekļu lietošana. Jāņem vērā, ka pacients varēja būt lietojis papildus vēl arī dažādus citus medikamentus.

Sertindolam nav specifiska antidota, to nevar izvadīt dialīzes ceļā, tādējādi jāpielieto atbilstoša uzturoša terapija. Hipotensiju un cirkulatoru kolapsu ārstē, intravenozi ievadot šķidrums. Ja asinsvadu tonusa paaugstināšanai tiek lietoti simpatomimētiskie līdzekļi, adrenalīns un dopamīns jālieto uzmanīgi, jo β - stimulatori kombinēti ar sertindolu, kuram piemīt α_1 antagonisms, var padziļināt hipotensiju.

Nozīmējot antiaritmijas terapiju, jāņem vērā, ka tādi medikamenti kā kvinidīns, disopiramīds un prokaīnamīds teorētiski var pagarināt QT intervālu, un, lietojot tos kopā ar sertindolu, iespējama QT intervāla pagarinājuma summēšanās.

Izteiktu ekstrapiramidālu simptomu gadījumā ordinē antiholīnērgiskas darbības zāles. Jāveic rūpīga medicīniska uzraudzība un monitorēšana, līdz simptomi izzūd.

5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

5.1. Farmakodinamiskās īpašības

Farmakoterapeitiskā grupa: selektīvs limbiskais antipsihotiskais līdzeklis, ATĶ kods: N05A E 03.

Sertindola kā antipsihotiska līdzekļa neirofarmakoloģiskās īpašības nosaka tā mezolimbisko dopamīnērgisko neironu selektīvi inhibējošā darbība. Tā iedarbības rezultātā rodas līdzsvarojošs centrālo dopamīna D_2 un serotonīna $5HT_2$ receptoru, kā arī α_1 adrenerģisko receptoru inhibējošs efekts.

Farmakoloģiskos pētījumos ar dzīvniekiem sertindols inhibēja spontāni aktīvus mezolimbiskās ventrālās tegmentālās zonas (VTA) dopamīna neironus ar selektivitātes koeficientu, kas lielāks par 100, salīdzinot ar dopamīna neironu *substantia nigra pars compacta* (SNC). SNC inhibējošā aktivitāte varētu būt saistīta ar kustību sfēras blakusefektu (EPS), kas raksturīgi daudzām antipsihotiskām zālēm.

Antipsihotiskie līdzekļi, bloķējot dopamīnu, paaugstina prolaktīna līmeni serumā.

Prolaktīna līmenis pacientiem, kas lietoja sertindolu, saglabājās normas robežās gan īslaicīgos, gan ilgtermiņa pētījumos (vienu gadu).

Sertindols neietekmē muskarīna un histamīna H_1 receptorus. Tas liecina, ka nepastāv antiholīnērgiskie un sedatīvie efekti, kas saistīti ar šiem receptoriem.

5.2. Farmakokinētiskās īpašības

Sertindola eliminācija notiek aknu metabolisma ceļā un vidējais eliminācijas pusperiods ir aptuveni 3 dienas. Vairāku devu lietošanas laikā sertindola klīrenss samazinās vidēji līdz 14 l/t (sievietēm novēro ap 20% zemāku šķīstamo klīrensu nekā vīriešiem, lai gan muskuļu masai pielotie klīrensi ir līdzīgi). Tādēļ vairāku devu lietošanas laikā zāļu kumulācija ir lielāka, nekā to varētu paredzēt, ņemot vērā datus par kumulāciju ordinējot vienu devu; to nosaka sistēmiskās biopieejamības pieaugums. Tomēr pastāvīgās koncentrācijas stāvoklī klīrenss ir devas neatkarīgs un plazmas koncentrācijas ir proporcionālas lietotajai devai. Sertindola farmakokinētikā lietotāju vidū novēro mērenas atšķirības, ko nosaka citohroma P450 2D6 (CYP2D6) polimorfisms. Pacientiem, kuriem ir šī aknu enzīma deficīts, sertindola klīrenss ir tikai 1/2 līdz 1/3 no vērtības, kādu novēro citohroma CYP2D6 ekstensīviem metabolizētājiem. Tādējādi vājiem metabolizētājiem (to populācijā ir līdz 10%) sertindola plazmas līmenis 2-3 reizes pārsniegs normu. Individuālā terapeitiskā efekta paredzēšanai sertindola koncentrācijas rādītājs nav izmantojams, tāpēc devas piemērošana konkrētam pacientam veicama, novērtējot terapeitisko efektu un panesību.

Absorbēcija

Sertindols tiek labi absorbēts, t_{\max} 10 stundu laikā pēc perorālas lietošanas. Dažādi devu stiprumi ir bioekvivalenti. Uzturs un alumīniju un magniju saturoši antacīdie līdzekļi sertindola uzsūkšanās ātrumu un pakāpi klīniski nozīmīgi neietekmē.

Izklīede

Sertindola šķīstamais izklīedes tilpums (V_{β}/F) pēc vairāku devu lietošanas ir aptuveni 20 l/kg. Aptuveni 99,5% sertindola saistās ar plazmas olbaltumvielām, galvenokārt ar albumīnu un α_1 -skābo glikoproteīnu. Pacientiem, kuri bija ārstēti ar rekomendējamām devām, reģistrētās sertindola koncentrācijas 90% gadījumu bija zemākas par 140 ng/ml (~320 nmol/l). Sertindols penetrē eritrocītos, pie kam tā asiņu un plazmas koncentrācijas ir vienādas. Sertindols viegli šķērso hematoencefālisko un placentāro barjeras.

Metabolisms

Cilvēka plazmā ir atrasti divi metabolīti: dehidrosertindols (imidazolidinona gredzena oksidācija) un norsertindols (N-dealkilācija).

Dehidrosertindola un norsertindola koncentrācijas ir attiecīgi aptuveni 80% un 40% no stabila stāvokļa pamata savienojuma koncentrācijas. Sertindola aktivitāte vispirms ir atkarīga no pamata savienojuma, un metabolītiem nav ievērojamu farmakoloģisku efektu cilvēka organismā.

Ekskrēcija

Sertindols un tā metabolīti eliminējas ļoti lēni, pilnīga atbrīvošanās no 50-60% radioloģiski iezīmētās iekšķīgi lietotas devas notiek 14 dienu laikā pēc tās ieņemšanas. Aptuveni 4% devas izdalās ar urīnu pamata savienojuma un metabolītu veidā, no kuriem mazāk par 1% ir pamata savienojums. Izvadīšana ar izkārnījumiem ir galvenais izvades ceļš, un tādā veidā izdalās pārējā pamata savienojuma un metabolītu daļa.

5.3. Preklīniskie dati par drošību

Pētījumos ar dzīvniekiem EKG novēroja QT pagarināšanos, iespējams vēlino kālija kanāliņu inhibīcijas dēļ (I_{Kr} , HERG). Tomēr sertindols neizraisīja agrīnas pēdēpolarizācijas trušu un suņu sirds purkinjē šķiedrās. Agrīnas pēdēpolarizācijas tiek uzskatītas par būtiskām *Torsade de Pointes* izraisīšanā. Sertindols neizraisīja *Torsade de Pointes* kambaru aritmijas trušu sirdīs ar likvidētu antioventrikulāro mezglu, neskatoties uz eksperimentāli izraisītu smagu hipokaliēmiju (1,5 mmol/l) un bradikardiju. Tomēr dzīvnieku datu par QT pagarināšanu un aritmiju ekstrapolācija un attiecināšana uz cilvēku jāveic uzmanīgi, jo var būt nozīmīgas atšķirības starp sugām.

Sertindola akūtā toksicitāte ir zema. Hroniskās toksicitātes pētījumos ar žurkām un suņiem (3-5 reizes pārsniedzot klīnisko devu) novēroja vairākus efektus, bet tie bija medikamenta farmakoloģisko īpašību izpausmes.

Dzīvnieku reproduktīvo funkciju pētījumi nedeva pierādījumus par teratogēniem efektiem. Peri/postnatāls pētījums ar žurkām norādīja uz pēcnācēju fertilitātes samazināšanos, lietojot devas, kas atbilst cilvēkiem lietojamām terapeitiskām devām (0,2 mg/kg dienā). Augstākās devās novēroja samazinātu mazuļu izdzīvošanas līmeni agrīnā laktācijas periodā, kā arī mazuļu samazinātu svara pieaugumu un aizkavētu attīstību, lietojot devās, kuras ir toksiskas mātei.

Devas virs 0,14 mg/kg/d ietekmēja pieaugušo žurku tēviņu pārošanos un auglību. Ietekme uz pieaugušo dzīvnieku auglību bija atgriezeniska un to attiecināja uz sertindola farmakoloģiskajām īpašībām.

In vitro un *in vivo* genotoksicitātes pētījumi neuzrādīja datus par sertindola toksisku iedarbību. Peļu un žurku karcinogenitātes pētījumi nenorādīja uz jebkādu audzēju attīstības saistību ar sertindola klīnisko lietošanu.

6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

6.1. Palīgvielu saraksts

Tabletes serde

Kukurūzas ciete

laktozes monohidrāts

hiproloze
mikrokristāliskā celuloze
kroskarmelozes nātrija sāls
magnija stearāts.

Tabletes apvalks

Hipromeloze,
titāna dioksīds (E171),
makrogols 400 un

4 mg: dzeltenais dzelzs oksīds (E172)

12 mg: dzeltenais dzelzs oksīds (E172), sarkanais dzelzs oksīds (E172)

16 mg: sarkanais dzelzs oksīds (E172)

20 mg: dzeltenais dzelzs oksīds (E172), sarkanais dzelzs oksīds (E172), melnais dzelzs oksīds (E172)

6.2. Nesaderība

Nav piemērojama.

6.3. Uzglabāšanas laiks

4 mg, 12 mg, 16 mg un 20 mg: 5 gadi.

6.4. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Uzglabāt oriģinālā iepakojumā, lai sargātu no gaismas.

6.5. Iepakojuma veids un saturs

- PVH/PVdH laminēts (bezkrāsains vai balts) alumīnija folijas blisters kartona kārbā pa 7, 10, 14, 20, 28, 30, 50, 98 vai 100 tabletēm.
- Pelēks polipropilēna trauks pa 100 tabletēm.
- 4 mg tabletes pa 7, 10, 14 vai 30 tabletēm kartona kārbās vai 100 tabletēm traukā.
- 12 mg tabletes pa 7, 10, 14 vai 28 tabletēm kartona kārbās vai 100 tabletēm traukā.
- 16 mg tabletes pa 7, 10, 14 vai 28 tabletēm kartona kārbās vai 100 tabletēm traukā.
- 20 mg tabletes pa 7, 10, 14 vai 28 tabletēm kartona kārbās vai 100 tabletēm traukā.

Visi iepakojuma lielumi var nebūt tirgū pieejami.

6.6. Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai

Nav īpašu prasību.

7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

H.Lundbeck A/S
Ottiliavej 9
DK-2500 Copenhagen-Valby
Dānija

8. REĢISTRĀCIJAS NUMURS(I)

Serdolect 4 mg:	97-0296
Serdolect 12 mg:	97-0298
Serdolect 16 mg:	97-0299
Sedroelct 20 mg:	97-0300

9. REĢISTRĀCIJAS/PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

02.07.1997; 15.01.2003

10. TEKSTA PĒDĒJĀS PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

2007.gada septembris