

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Serdolect 4 mg, 12 mg, 16 mg ja 20 mg tabletti, kalvopäällysteinen

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

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

Apuaineet:

4 mg:n tabletti sisältää 57,74 mg laktoosia.
12 mg:n tabletti sisältää 80,29 mg laktoosia.
16 mg:n tabletti sisältää 90,32 mg laktoosia.
20 mg:n tabletti sisältää 112,90 mg laktoosia.
Ks. kohta 4.4.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Tabletti, kalvopäällysteinen

Tablettien kuvaus:

4 mg: soikeita, keltaisia, kaksoiskuperia kalvopäällysteisiä tabletteja, joiden toisella puolella on merkintä ”S4”
12 mg: soikeita, vaaleanruskeita, kaksoiskuperia kalvopäällysteisiä tabletteja, joiden toisella puolella on merkintä ”S12”
16 mg: soikeita, roosanpunaisia, kaksoiskuperia kalvopäällysteisiä tabletteja, joiden toisella puolella on merkintä ”S16”
20 mg: soikeita, vaaleanpunaisia, kaksoiskuperia kalvopäällysteisiä tabletteja, joiden toisella puolella on merkintä ”S20”

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Sertindoli on tarkoitettu skitsofrenian hoitoon.

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

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

4.2 Annostus ja antotapa

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

Huomaa: EKG-seuranta vaaditaan ennen sertindolihoitoa ja hoidon aikana; katso kohta 4.4. Kliinisissä tutkimuksissa on osoitettu, että sertindoli pidentää QT-aikaa enemmän kuin jotkut muut psykoosilääkkeet. Siksi sertindolia tulisi käyttää vain potilailla, joille vähintään yksi muu psykoosilääke on osoittautunut sopimattomaksi. Lääkettä määräävien lääkäreiden tulee noudattaa tarkasti turvallisuusvaatimuksia: katso kohdat 4.3 ja 4.4.

Annostus

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

Ylläpitohoito

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

Potilaan verenpainetta on tarkkailtava annosta sovitettaessa ja ylläpito­hoidon alkuvaiheessa.

Iäkkäät potilaat

Farmakokineettisessä tutkimuksessa ei ilmennyt eroja nuorten ja iäkkäiden potilaiden välillä. Yli 65-vuotiaita koskevista kliinisistä tutkimuksista on kuitenkin varsin vähän tietoa. Hoito tulee aloittaa vain huolellisen kardiovaskulaarisen tutkimuksen jälkeen. Hitaampi annoksen nostaminen ja pienemmät ylläpitoannokset ovat suositeltavia iäkkäämmille potilaille (katso kohta 4.4).

Lapset ja alle 18-vuotiaat nuoret

Serdolectia ei suositella käytettäväksi lapsilla ja nuorilla koska tietoa sen turvallisuudesta ja tehokkuudesta ei ole saatavilla.

Munuaisten vajaatoiminta

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

Maksan vajaatoiminta

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

Sertindolihoiton aloittaminen uudelleen keskeytyksen jälkeen

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

Siirtyminen toisesta antipsykootista sertindolihoitoon

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

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys sertindolille tai apuaineille.

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

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

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

Sertindolia ei pidä käyttää sellaisten potilaiden hoitoon, jotka käyttävät lääkkeitä, joiden tiedetään pidentävän QT-aikaa merkitsevästi. Näitä ovat

- Ia ja III ryhmän rytmihäiriölääkkeet (kuten kinidiini, amiodaroni, sotaloli ja dofetilidi)
- jotkut antipsykoottiset lääkkeet (kuten tiordatsiini)
- jotkut makrolidit (kuten erytromysiini)
- jotkut antihistamiinit (kuten terfenadiini, astemitsoli)
- jotkut kinoloniantibiootit (kuten gatifloksasiini, moksifloksasiini).

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

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

Näitä ovat

- systeemisesti käytettävät atsoli-ryhmän sienilääkkeet (kuten ketokonatsoli, itrakonatsoli)
- makrolidiantibiootit (kuten erytromysiini, klaritromysiini)
- HIV-proteaasin estäjät (kuten indinaviiri)
- jotkut kalsiuminestäjät (kuten diltiatseemi, verapamiili).

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

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

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Kardiovaskulaariset tekijät

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

Lääkettä määräävien lääkäreiden tulee noudattaa tarkoin turvallisuusvaatimuksia.

EKG-seuranta:

- EKG-seuranta on pakollinen ennen sertindolihoitoa ja hoidon aikana.
- Sertindoli on vasta-aiheinen, jos ennen hoitoa mitattu QTc-aika on yli 450 msec miehillä tai 470 msec naisilla.
- EKG-seuranta tulee tehdä ennen hoidon aloitusta, noin 3 viikon kuluttua, kun vakaa tila saavutetaan, tai kun annos on nostettu 16 mg:aan ja jälleen 3 kuukauden hoidon jälkeen.
- Ylläpito-hoidon aikana EKG on otettava 3 kuukauden välein.
- Ylläpito-hoidon aikana EKG tulisi ottaa ennen kuin annosta suurennetaan ja suurentamisen jälkeen.
- EKG suositellaan otettavaksi, jos hoitoon lisätään toinen lääke, joka voi suurentaa sertindolin pitoisuuksia, tai jos tämänlaisen lääkkeen annosta suurennetaan (katso kohta 4.5).

- Jos sertindolihoiton aikana todetaan, että QTc-aika on pidempi kuin 500 msec, sertindolihoito tulee lopettaa.
- Jos potilailla esiintyy oireita, jotka voivat viitata rytmihäiriöihin, kuten sydämentykytystä, kouristuksia tai tajunnan menetystä, lääkkeen määrääjän tulee välittömästi arvioida tilanne ja ottaa EKG.
- EKG tulisi mieluiten ottaa aamulla käyttäen Bazettin tai Friderician QTc-laskukaavaa.

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

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

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

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

Jotkut serotoniinin takaisinoton estäjät, kuten fluoksetiini ja paroksetiini (voimakkaita CYP2D6:n estäjiä), saattavat kaksin- tai kolminkertaistaa plasman sertindolipitoisuuden. Sertindolia on siksi syytä käyttää äärimmäisen varovasti yhdessä näiden lääkkeiden kanssa ja vain siinä tapauksessa, että mahdollisesti saatava hyöty on suurempi kuin riskit. Tällöin Sertindolin ylläpitoannosta voi olla syytä pienentää. Huolellinen EKG-seuranta on paikallaan aina näiden lääkkeiden annoksen muuttamista ennen ja jälkeen (katso kohta 4.5).

Sertindolia tulisi käyttää varoen potilaille, joilla tiedetään olevan heikko CYP2D6 –metabolia (katso kohta 4.5).

Hyperglykemiaa tai diabeteksen hoitotasapainon huononemista on raportoitu hyvin harvinaisena sertindolihoiton aikana. Diabetesta sairastaville potilaille ja potilaille, joilla esiintyy diabeteksen riskitekijöitä, suositellaan asianmukaista kliinistä seuranta.

Lisääntynyt kuolleisuus iäkkäillä dementiaa sairastavilla henkilöillä

Tulokset kahdesta suuresta seuranta tutkimuksesta osoittivat, että antipsykooteilla hoidettavilla iäkkäillä, dementiaa sairastavilla henkilöillä, on hieman kohonnut kuolleisuusriski verrattuna niihin, joita ei hoideta. Tiedot eivät ole riittäviä riskin suuruuden tarkkaan arviointiin ja syy kohonneeseen riskiin on tuntematon.

Sertindolia ei ole hyväksytty dementiaan liittyvien käytöshäiriöiden hoitoon.

Aivoverisuonihaattatapahtumien riski

Eräiden atyyppisten antipsykoottien on satunnaistetuissa, lumekontrolloiduissa dementia potilailla tehdyissä kliinisissä tutkimuksissa havaittu lisäävän aivoverenkiertoon liittyvien haattatapahtumien riskin noin kolminkertaiseksi. Lisääntyneen riskin mekanismia ei tunneta. Lisääntynyttä riskiä ei myöskään voida sulkea pois muiden antipsykoottien tai muiden potilasryhmien osalta. Serdolectin käytössä on noudatettava varovaisuutta hoidettaessa potilaita, joilla on aivohalvauksen riskitekijöitä.

Koska iäkkäillä potilailla on suurentunut merkittävän verisuonisairauden vaara, sertindolia tulisi käyttää varoen yli 65-vuotiailla. Hoito tulisi aloittaa vain tarkan kardiovaskulaarisen tutkimuksen jälkeen.

Laskimotukokset

Laskimotukoksia (VTE) on raportoitu antipsykoottisten lääkkeiden käytön yhteydessä. Koska antipsykooteilla hoidettavilla potilailla usein on hankittuja laskimotukoksille altistavia riskitekijöitä, kaikki mahdolliset riskitekijät on tunnistettava ennen Serdolect-hoidon aloittamista sekä hoidon aikana ja ennaltaehkäisevät toimenpiteet on suoritettava.

Maksan vajaatoiminta

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

Tardiivi dyskinesia

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

Epileptiset kohtaukset

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

Maligni neuroleptioireyhtymä

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

Lääkityksen lopettaminen

Psykoosilääkkeiden käytön äkillisen lopettamisen jälkeen on kuvattu akuutteja vieroitusoireita, kuten pahoinvointia, oksentelua, hikoilua ja unettomuutta. Psykoosioireet voivat myös ilmaantua uudelleen, ja tahattomia liikehäiriöitä (kuten akatisia, dystonia ja dyskinesia) on raportoitu. Siksi lääkitys on hyvä lopettaa vähitellen.

Apuaineet

Valmiste sisältää laktoosia. Lääkettä ei pidä käyttää, jos potilaalla on harvinainen perinnöllinen galaktoosi-intoleranssi, saamelaisilla esiintyvä laktaasin puutos tai glukoosi-galaktoosi-imetyshäiriö.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Muiden QT-aikaa merkitsevästi pidentävien lääkkeiden käyttö saattaa pahentaa QT-ajan pitenemistä sertindolihoidon yhteydessä. Tällaisia lääkkeitä ei siksi pidä käyttää samanaikaisesti sertindolin kanssa (ks. kohta 4.3). Tällainen yhteisvaikutus voi esiintyä esim. kinidiinin ja sertindolin välillä. QT –aikaa pidentävän vaikutuksen lisäksi (katso kohta 4.3), kinidiini on huomattava CYP2D6:n estäjä.

Sertindolin metaboliaa katalysoivat suurelta osien sytokromi P450-järjestelmän isoentsyymit CYP2D6 ja CYP3A. CYP2D6 on polymorfinen väestössä, ja erilaisilla psykotrooppisilla ja muilla lääkeaineilla voi olla molempia isotsyymejä estävä vaikutus (katso kohta 4.4).

CYP2D6

Koska plasman sertindolipitoisuus nousee kaksin-kolminkertaiseksi potilailla, jotka saavat samanaikaisesti fluoksetiinia tai paroksetiinia (voimakkaita CYP2D6:n estäjiä), on sertindolia syytä käyttää äärimmäisen varovasti yhdessä näiden tai muiden CYP2D6:n estäjien kanssa. Tällöin Sertindolin ylläpitoannosta voi olla syytä pienentää. Huolellinen EKG-seuranta on paikallaan aina näiden lääkkeiden annoksen muuttamista ennen ja jälkeen (katso kohta 4.4).

CYP3A

Sertindolin plasmapitoisuuksissa on todettu lievää (alle 25 %:n) nousua, kun sitä on käytetty samanaikaisesti makrolidiantibioottien (kuten CYP3A:ta estävän erytromysiinin) tai kalsiuminestäjien (diltiatseemi, verapamiili) kanssa. Vaikutukset voivat kuitenkin olla tavallista suuremmat CYP2D6-entsyymien suhteen hitailla metaboloijilla (koska sertindolin eliminaatio sekä CYP2D6:n että CYP3A:n kautta olisi estynyt). Koska CYP2D6-entsyymien suhteen hitaita metaboloijia ei pystytä välttämättä tunnistamaan, CYP3A:ta estävien aineiden ja sertindolin samanaikainen käyttö on vasta-aiheista. Tämä voi johtaa selvästi tavallista suurempiin sertindolipitoisuuksiin (ks. kohta 4.3).

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

4.6 Fertilitteetti, raskaus ja imetys

Hedelmällisyys

Oraalisesti annostellun sertindolin on osoitettu heikentävän uroshiirten ja -rottien hedelmällisyyttä, kun systeeminen altistus on ollut samaa luokkaa tai pienempi kuin sen oletetaan olevan ihmisillä käytettäessä kliiniseen käyttöön suositeltua enimmäisannosta. Aikuisten urosten hedelmällisyyden heikkeneminen oli korjautuvaa ja johtui todennäköisesti antagonistisesta vaikutuksesta α_1 -adrenergisiin reseptoreihin.

Ihmisillä on raportoitu haittavaikutuksina esimerkiksi hyperprolaktinemiaa, maidonvuotoa, erektio- ja ejakulaatiohäiriöitä. Näillä voi olla negatiivinen vaikutus miehen ja naisen sukupuolitoimintoihin ja hedelmällisyyteen.

Jos kliinisesti merkittäviä hyperprolaktinemiaa, maidonvuotoa tai seksuaalisia toimintahäiriöitä ilmenee, on harkittava annoksen pienentämistä (jos mahdollista) tai lääkityksen lopettamista.

Vaikutukset korjautuvat, kun lääkitys lopetetaan.

Raskaus

Sertindolin turvallisuutta raskauden aikana ei ole osoitettu.

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

Sertindolia ei siis pidä käyttää raskauden aikana.

Psykoosilääkkeille (myös Serdolect) kolmannen raskauskolmanneksen aikana altistuneilla vastasyntyneillä on ekstrapyramidaali- ja lääkevieroitusoireiden riski. Oireiden vaikeusaste ja kesto synnytyksen jälkeen voi vaihdella. Näitä vastasyntyneillä esiintyviä oireita voivat olla agitaatio, hypertonia, hypotonia, vapina, uneliaisuus, hengitysvaikeus tai syömishäiriöt. Siksi vastasyntyneiden vointia pitää seurata huolellisesti.

Imetys

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

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

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

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

4.8 Haittavaikutukset

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

Ekstrapyramidaalioireet (EP-oireet)

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

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

Alla olevassa taulukossa on luokiteltu haittavaikutukset elinjärjestelmän ja esiintymistiheyden mukaan:

Hyvin yleinen ($\geq 1/10$), yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$), melko harvinainen ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), harvinainen ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$), hyvin harvinainen ($< 1/10\ 000$), tuntematon (saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin).

MedDRA:n elinjärjestelmäluokka	Esiintymistiheys	Haittavaikutus
Umpieritys	Melko harvinaiset	Hyperprolaktinemia
Aineenvaihdunta ja ravitsemus	Yleiset	Painonnousu
	Melko harvinaiset	Hyperglykemia
Hermosto	Yleiset	Huimaus, parestesia
	Melko harvinaiset	Pyörtyminen, konvulsio, liikehäiriö (erityisesti tardiivi dyskinesia, ks. kohta 4.4)
	Harvinaiset	Malignista neuroleptioireyhtymästä on raportoitu tapauksia sertindolin käytön yhteydessä (ks. kohta 4.4)
Sydän	Yleiset	Perifeerinen ödeema, pidentynyt QT-aika (ks. kohta 4.4)
	Melko harvinaiset	Kääntyvien kärkien takykardia (ks. kohta 4.4)
Verisuonisto	Yleiset	Posturaalinen hypotensio (ks. kohta 4.4)
	Tuntematon	Antipsykoottisten lääkkeiden käytön yhteydessä on raportoitu esiintyneen laskimotukoksia, keuhkoemboliaa ja syviä laskimotukoksia
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina	Hyvin yleiset	Nuha tai nenän tukkoisuus
	Yleiset	Hengenahdistus
Ruoansulatuselimistö	Yleiset	Suun kuivuminen

Raskauteen, synnytykseen ja perinataalikauteen liittyvät haitat	Tuntematon	Vastasyntyneen lääkeainevieroitusoireyhtymä (ks. kohta 4.6)
Sukupuolielimet ja rinnat	Hyvin yleiset	Puuttuva siemensyöksy
	Yleiset	Ejakulaatiohäiriö, erektiohäiriö
	Melko harvinaiset	Galaktorrea
Tutkimukset	Yleiset	Positiivinen virtsan punasolutesti, positiivinen virtsan valkosolutesti

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

www-sivusto: www.fimea.fi

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

FI-00034 Fimea

4.9 Yliannostus

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

Hoito

Akuutissa yliannostuksessa tulee varmistaa avoin hengitystie ja riittävä hapensaanti.

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

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

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

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

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

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: limbiseen järjestelmään selektiivisesti vaikuttavat antipsykootit, ATC-koodi: N05AE03

Antipsykoottisena lääkkeenä sertindolin neurofarmakologisen profiilin on arveltu liittyvän sen selektiiviseen estovaikutukseen mesolimbisiin dopaminergisiin neuroneihin. Tämä voi johtua sentraalisten dopamiini-D₂- ja serotoniini-5-HT₂-reseptoreiden sekä α_1 -adrenergisten reseptoreiden tasapainoisesta estosta.

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

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

Kuitenkin hyperprolaktinemiaa ja prolaktiiniin liittyviä haittavaikutuksia on silloin tällöin raportoitu sertindolin markkinoilletulon jälkeen.

Sertindoli ei vaikuta muskariini- eikä histamiini-H₁-reseptoreihin. Tätä tukee se, ettei potilailla ilmene näihin reseptoreihin liittyviä antikolinergisiä eikä sedatiivisia vaikutuksia.

Lisätietoa kliinisistä tutkimuksista

The Sertindole Cohort Prospective Study (SCoP) oli laaja, monikansallinen tutkimus, joka tehtiin normaaleissa käyttöolosuhteissa ja jossa verrattiin kuolleisuutta kaikista syistä, turvallisuutta sydämen kannalta ja suisidaalisuutta sertindolia ja risperidonia käytettäessä. Tutkimus oli prospektiivinen, satunnaistettu ja osittain sokkoutettu, ja siinä oli kaksi rinnakkaisryhmää, sertindoliryhmä (n = 4930) ja risperidoniryhmä (n = 4928), joiden hoito kesti korkeintaan 4 vuotta.

Kuolleisuus kaikista syistä (ensimmäinen ensisijainen päätetapahtuma) oli samaa luokkaa sertindoli- ja risperidoniryhmissä. Kuolinsyyt olivat ryhmissä erilaiset. Sertindolia saaneiden ryhmässä yleisin kuolinsyy olivat sydänsairaudet ja sydänperäiset kuolemat olivatkin merkittävästi yleisempiä sertindoli- kuin risperidoniryhmässä. Itsemurhayritysten riski oli sertindoliryhmässä pienempi, vaikka toteutuneiden itsemurhien määrässä ei ryhmien välillä ollutkaan merkittävä eroa.

5.2 Farmakokinetiikka

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

potilaan hoidossa; näin ollen yksilölliseen annosteluun päästään parhaiten arvioimalla hoitovastetta ja lääkkeen siedettävyyttä.

Imeytyminen

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

Jakautuminen

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

Metabolia

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

Eritys

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

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

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

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

Eläimillä tehdyissä lisääntymistutkimuksissa ei todettu teratogeenista vaikutusta.

Rotilla suoritetussa peri/postnataalitutkimuksessa todettiin lisääntynyttä poikasten kuolleisuutta, alentunutta poikasten kasvua ja hidastunutta jälkeläisten kehitystä samoilla annoksilla, jotka vaikuttivat emoihin ja jotka vastaavat suositeltua kliinistä enimmäisannosta tai sitä pienempää annosta mg/m² perusteella. Sertindolia saaneiden naarasrottien jälkeläisten parittelu ja fertiiliteetti oli alentunutta.

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

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

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Tabletoidin

maissitärkkelys,
laktoosimonohydraatti,
hyproloosi,
mikrokiteinen selluloosa,
kroskarmelloosinatrium,
magnesiumstearaatti.

Tabletin päällyste

hypromelloosi,
titaanidioksidi (E171),
makrogoli 400 ja
4 mg: keltainen rautaoksidi (E172)
12 mg: keltainen rautaoksidi (E172), punainen rautaoksidi (E172)
16 mg: punainen rautaoksidi (E172)
20 mg: keltainen rautaoksidi (E172), punainen rautaoksidi (E172), musta rautaoksidi (E172).

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kesto aika

5 vuotta

6.4 Säilytys

Säilytä alkuperäispakkauksessa suojassa valolta.

Tämä lääkevalmiste ei vaadi lämpötilan suhteen erityisiä säilytysolosuhteita.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko

- PVC/PVdC-laminaatista (kirkas tai valkoinen) ja alumiinifoliosta valmistettu läpipainopakkaus pahvikotelossa, sisältää 7, 10, 14, 20, 28, 30, 50, 98 tai 100 tablettia.
- HDPE-purkki, jossa on 100 tablettia.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Ei erityisvaatimuksia.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

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

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

Serdolect 4 mg: 12400

Serdolect 12 mg: 12402
Serdolect 16 mg: 12403
Serdolect 20 mg: 12404

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämispäivämäärä: 18.11.1996
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 7.6.2013

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

06.04.2016