

SAMANTEKT Á EIGINLEIKUM LYFS

1. HEITI LYFS

Serdolect 4 mg, 12 mg, 16 mg og 20 mg filmuhúðaðar töflur

2. INNIHALDSLÝSING

Hver 4 mg tafla inniheldur:	4 mg sertindól.
Hver 12 mg tafla inniheldur:	12 mg sertindól.
Hver 16 mg tafla inniheldur:	16 mg sertindól.
Hver 20 mg tafla inniheldur:	20 mg sertindól.

Hjálparefni með þekkta verkun:

Hver 4 mg filmuhúðuð tafla inniheldur 57,74 mg laktósa.
Hver 12 mg filmuhúðuð tafla inniheldur 80,29 mg laktósa.
Hver 16 mg filmuhúðuð tafla inniheldur 90,32 mg laktósa.
Hver 20 mg filmuhúðuð tafla inniheldur 112,90 mg laktósa.
Sjá kafla 4.4.

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

3. LYFJAFORM

Filmuhúðuð tafla.

Lýsing á töflum:

4 mg: Sporöskjulaga, gular, tvíkúptar filmuhúðaðar töflur merktar með „S4“ á annarri hlið.
12 mg: Sporöskjulaga, drapplitaðar, tvíkúptar filmuhúðaðar töflur merktar með „S12“ á annarri hlið.
16 mg: Sporöskjulaga, rósrauðar, tvíkúptar filmuhúðaðar töflur merktar með „S16“ á annarri hlið.
20 mg: Sporöskjulaga, bleikar, tvíkúptar filmuhúðaðar töflur merktar með „S20“ á annarri hlið.

4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

4.1 Ábendingar

Sertindól er ætlað til meðhöndlunar á geðklofa (schizophrenia).

Af öryggisástæðum m.t.t. hjarta- og æðakerfis, á aðeins að nota sertindól fyrir sjúklinga, sem ekki þola a.m.k. eitt annað geðrofslyf.

Ekki skal nota sertindól til skyndimeðferðar í bráðatilvikum.

4.2 Skammtar og lyfjagjöf

Sertindól er gefið í einum dagsskammti óháð máltíðum. Sé róandi verkun æskileg hjá sjúklingi, má gefa benzódíazepín lyf samtímis.

Athugið: Taka skal hjartalínurit fyrir og meðan á meðferð með sertindóli stendur; sjá kafla 4.4.
Klínískar rannsóknir hafa sýnt að sertindól lengir QT-bilið meira en sum önnur geðrofslyf.
Því skal aðeins nota sertindól fyrir sjúklinga, sem ekki þola a.m.k. eitt annað geðrofslyf.
Læknir sem ávísar lyfinu skal fylgja þeim öryggisreglum sem krafist er út í ystu æsar: sjá kafla 4.3 og 4.4.

Aðlögun skammta

Í byrjun á að meðhöndla alla sjúklinga með 4 mg á sólarhring. Dagsskammtinn á að auka um 4 mg á 4-5 daga fresti, þar til kjörviðhaldsskammti 12-20 mg, er náð. Vegna þess að sertindól hefur hamlandi áhrif á α_1 -viðtaka geta einkenni réttstöðuprýstingsfalls komið fram í upphafi þegar verið er að ákvarða skammtastærðir. Sé byrjunarskammtur 8 mg eða skammtar auknir hratt, eykur það verulega hættu á réttstöðuprýstingsfalli.

Viðhaldsskammtur

Eftir svörun sjúklings má auka skammta upp í 20 mg á dag. Aðeins í undantekningartilvikum á að íhuga hámarksskammt 24 mg, vegna þess að klínískar rannsóknir hafa ekki sýnt fram á samræmi milli aukinnar verkunar og skammta umfram 20 mg og QT lenging getur aukist við efri mörk skammtabilsins.

Fylgjast skal með blóðþrýstingi meðan á aðlögun skammta stendur og einnig í upphafi viðhaldsmeðferðar.

Aldraðir

Rannsókn á lyfjahvörfum leiddi ekki í ljós neinn mun hjá eldri og yngri sjúklingum.

Þó eru aðeins fyrirbyggjandi takmarkaðar niðurstöður úr klínískum rannsóknum, fyrir sjúklinga eldri en 65 ára. Aðeins skal hefja meðhöndlun eftir að ítarleg rannsókn á hjarta- og æðakerfinu hefur farið fram.

Ráðlegt er að auka skammta hægar og nota lægri viðhaldsskammta hjá eldra fólki (sjá kafla 4.4).

Börn

Ekki er mælt með notkun Serdolect hjá börnum og unglingum vegna þess að ekki liggja fyrir upplýsingar um öryggi og virkni

Skert nýrnastarfsemi

Sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi má gefa sertindól í venjulegum skömmtum (sjá kafla 4.3).

Lyfjahvörf sertindóls breytast ekki við blóðskilun.

Skert lifrarstarfsemi

Hjá sjúklingum með væga eða miðlungs skerðingu á lifrarstarfsemi er nauðsynlegt að auka skammta hægar og nota lægri viðhaldsskammta.

Enduraðlögun skammta hjá sjúklingum sem hafa hætt á sertindólmeðferð

Þegar sjúklingar byrja aftur að taka sertindól, eftir að hafa verið án lyfsins í minna en eina viku, er enduraðlögun ekki nauðsynleg og má strax nota sömu skammta og áður. Sé meira en ein vika liðin frá því meðferð var hætt á að auka skammta smám saman eins og áður er lýst. Taka skal hjartalínurit áður en meðferð með sertindóli hefst að nýju.

Skipt af meðferð með öðrum geðrofslyfjum

Meðferð með sertindóli má hefja samkvæmt aðlögunaráætlun jafnhliða því að hætt er meðferð með öðru geðrofslyfi til inntöku. Fyrir sjúklinga á forðalyfjum (stungulyfjum) á að hefja sertindól meðferð þegar komið er að næstu gjöf forðalyfsins.

4.3 Frábendingar

Ofnæmi fyrir sertindóli eða einhverju hjálparefnanna sem talin eru upp í kafla 6.1.

Ómeðhöndlaður kalíum- og/eða magnesíumskortur.

Ekki skal nota sertindól hjá sjúklingum sem hafa sögu um virka hjarta- og æðasjúkdóma, hjartabilun, stækkað hjarta, hjartsláttartruflanir eða hægslátt (<50 slög á mínútu).

Ennfremur á ekki að nota sertindól hjá sjúklingum sem hafa meðfætt heilkenni lengds QT-bils eða fjölskyldusögu um slíkt, né heldur hjá sjúklingum sem vitað er að hafa áunnið lengt QT-bil (QTc yfir 450 msek. hjá körlum og 470 msek. hjá konum).

Sjúklingum sem nota lyf sem vitað er að lengja QT-bilið marktækt á ekki að gefa sertindól.

Um er að ræða m.a.:

- lyf við hjartsláttartruflunum úr flokkum Ia og III (t.d. kínidín, amíóðarón, sótalól, dófetilíð)

- ákveðin geðrofslyf (t.d. thíoridazín)
- ákveðin makrólíðlyf (t.d. eryþrómycín)
- ákveðin andhistamín lyf (t.d. terfenadín, astemizól)
- ákveðin kínólónsýklalyf (t.d. gatífloracín, moxífloracín)

Ofangreindur listi er ekki tæmandi og er notkun annarra lyfja, sem vitað er að lengja QT-bilið marktækt (t.d. cisapríð, lítúm) einnig frábending.

Samtímisnotkun sertindóls og lyfja sem hamla cýtókróm P450 3A ensím kröftuglega (sjá kafla 4.5) er einnig frábending. Um er að ræða m.a.:

- meðferð til inntöku með azólsveppalyfjum (t.d. ketókónazól, ítrakónazól)
- ákveðin makrólíð sýklalyf (t.d. eryþrómycín, clarítrómycín)
- HIV próteasahemla (t.d. indínavír)
- ákveðnir kalsíumgangalokar (t.d. díltíazem, verapamíl)

Ofangreindur listi er ekki tæmandi og notkun annarra einstakra lyfja, sem vitað er að eru öflugir CYP3A ensímhemlar (t.d. címetidín) er einnig frábending.

Sjúklingar með alvarlega skerta lífrarstarfsemi eiga ekki að nota sertindól.

4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun

Hjarta-og æðakerfi

Klínískar rannsóknir hafa sýnt að sertindól lengir QT-bilið meira en sum önnur geðrofslyf. Meðal QT lenging er meiri við efri mörk skammtabilsins sem mælt er með (20 – 24 mg). Lenging QT-bilsins eftir sum lyf tengist eiginleikanum að geta valdið hjartsláttartruflunum af „Torsades de pointes-gerð“ (TdP) (sleglahraðaktur sem getur verið banvænn) og skyndidauða. Hins vegar hafa klínískar og ekki klínískar rannsóknir ekki getað sýnt fram á hvort sertindól sé líklegur en önnur geðrofslyf til að valda hjartsláttartruflunum. Því skal aðeins nota sertindól fyrir sjúklinga, sem ekki þola a.m.k. eitt annað geðrofslyf.

Læknir sem ávísar lyfinu skal fylgja þeim öryggisreglum sem krafist er út í ystu æsar.

Hjartalínurit:

- Nauðsynlegt er að taka hjartalínurit fyrir og meðan á sertindól meðferð stendur.
- Sertindól er frábending ef QTc-bilið frá grunnlínu er meira en 450 msek. hjá körlum eða 470 msek. hjá konum.
- Taka skal hjartalínurit við grunnlínu, þegar náðst hefur stöðugt ástand eftir um það bil 3 vikur eða þegar skammtur er kominn upp í 16 mg og aftur eftir 3 mánaða meðferð. Meðan á viðhaldsmeðferð stendur skal taka hjartalínurit á þriggja mánaða fresti.
- Meðan á viðhaldsmeðferð stendur skal taka hjartalínurit fyrir og eftir aukningu á skömmtum.
- Mælt er með því að taka hjartalínurit í hvert sinn sem samtímisnotkun lyfja sem geta aukið þéttni sertindóls hefst eða skammtar þeirra eru auknir. (sjá kafla 4.5)
- Mælist QTc-bil meira en 500 msek. meðan á sertindól meðferð stendur, skal hætta meðferðinni.
- Hjá sjúklingum sem fá einkenni eins og hjartsláttarónot, krampa eða aðsvif, sem gætu bent til hjartsláttartruflana, á læknirinn sem ávísar lyfinu þegar að láta meta stöðuna, þar með talið að taka hjartalínurit.
- Best er að taka hjartalínurit að morgni og Bazett eða Fridericia formúlan hentar best við útreikninga á OTc-bili.

Hættan á lengingu QT-bilsins eykst séu samtímis tekin lyf sem lengja QTc-bilið eða lyf sem hamla umbrotum sertindóls (sjá kafla 4.3).

Hjá sjúklingum sem eiga á hættu verulega truflun á blóðsöltum, ætti að mæla kalíum- og magnesíum gildi í sermi, áður en meðferð með sertindóli hefst. Séu kalíum- og magnesíum gildi í sermi lág, skal úr því bætt áður en meðferð er haldið áfram. Mælt er með því að fylgst sé með kalíum gildum hjá

sjúklingum sem fá uppköst, niðurgang, meðferð með þvagræsilyfjum sem lækka kalíum í blóði eða aðrar truflanir á blóðsöltum.

Vegna þess að sertindól hefur hamlandi áhrif á α_1 –viðtaka, geta einkenni stöðubundins lágþrýstings komið fram í upphafi meðferðar þegar verið er að ákvarða skammtastærðir.

Geðrofslyf geta dregið úr áhrifum dópamínörva. Sertindól á að nota með gát hjá sjúklingum með Parkinsons-sjúkdóm.

Sum SSRI-lyf, eins og flúoxetín og paroxetín (öflugir CYP2D6 hemlar), geta aukið plasmabéttni sertindóls allt að tvö- til þrefalt. Sertindól á því einungis að nota samhliða þessum lyfjum með ítrustu varúð og aðeins ef ávinningur er meiri en áhættan. Lægri viðhaldsskammtur af sertindóli gæti reynst nauðsynlegur og fylgjast ber vandlega með hjartalínuriti fyrir og eftir breytingar á skömmtun þessara lyfja (sjá kafla 4.5).

Sertindól á að nota með varúð hjá sjúklingum sem vitað er að hafa léleg CYP2D6 umbrot (sjá kafla 4.5).

Skýrt hefur verið frá örfáum tilvikum um hækkun blóðsykurs eða versnun sykursýki sem þegar er til staðar meðan á meðferð með sertindóli stendur. Ráðlegt er að fylgjast klínískt með sjúklingum með sykursýki og sjúklingum með áhættuþætti fyrir þróun sykursýki.

Hækkuð dánartíðni hjá öldruðum heilabíluðum sjúklingum:

Í niðurstöðum úr tveimur áhorfsrannsóknnum kemur fram að að lítillega aukin hætta er á dauðsföllum hjá öldruðum með heilabilun sem eru meðhöndlaðir með geðrofslyfjum samanborið við þá sem ekki eru meðhöndlaðir. Ekki eru nægar upplýsingar fyrirbyggjandi til að hægt sé að meta nákvæmlega hversu mikil hætta er og ástæða aukinnar hættu er ekki þekkt.

Serdolect er ekki samþykkt til meðhöndlunar á hegðunartruflunum tengdum heilabilun.

Hætta á aukaverkunum á heilaæðar

Í slembiröðuðum, lyfleysustýrðum klínískum rannsóknum á heilabíluðum einstaklingum, hefur verið sýnt fram á u.þ.b. þreföldun áhættu á aukaverkunum á heilaæðar við töku sumra ekki dæmigerðra geðrofslyfja. Verkunarmáti fyrir þessa auknu áhættu er ekki þekktur. Ekki er hægt að útiloka að áhættan sé einnig aukin fyrir önnur geðrofslyf eða aðra sjúklingahópa. Gæta skal varúðar við notkun Serdolect hjá sjúklingum sem hafa áhættuþætti fyrir slag.

Sertindól verður að nota með varúð hjá sjúklingum eldri en 65 ára, þar sem aukin hætta er á alvarlegum hjarta- og æðasjúkdómum. Áður en meðferð er hafin á í öllum tilvikum að framkvæma ítarlega skoðun á hjarta og blóðrásarkerfi.

Bláæðasegarek

Skýrt hefur verið frá tilvikum af bláæðasegareki í tengslum við töku geðrofslyfja. Þar sem áunnir áhættuþættir fyrir bláæðasegareki eru oft til staðar hjá sjúklingum sem eru meðhöndlaðir með geðrofslyfjum á að greina alla mögulega áhættuþætti fyrir bláæðasegareki áður en meðferð með sertindóli er hafin og meðan á henni stendur og gera fyrirbyggjandi ráðstafanir.

Skert lifrarstarfsemi

Fylgjast ber vel með sjúklingum með væga eða miðlungs skerðingu á lifrarstarfsemi. Ráðlagt er að auka skammta hægar og nota lægri viðhaldsskammta.

Síðbúin hreyfitruflun (Tardive dyskinesia)

Talið er að síðbúin hreyfitruflun orsakist af ofurnæmi dópamínviðtaka í botnhnoðasvæði (basal ganglia) heilans vegna langvinnrar hömlunar viðtakanna af völdum geðrofslyfja. Klínískar rannsóknir benda til að sertindól valdi sjaldan utanstrýteinkennum (álíka og af lyfleysu). Samt sem áður fylgir aukin hætta á síðbúinni hreyfitruflun við langtíma meðferð með geðrofslyfjum

(einkum ef notaðir eru háir skammtar). Komi fram einkenni um síðbúna hreyfitruflun á að íhuga að lækka skammta eða að hætta meðferðinni.

Krampar

Sertindól ber að nota með varúð hjá sjúklingum með sögu um krampa.

Illkynja sefunarheilkenni (neuroleptic malignant syndrome)

Samsett heilkenni, hugsanlega lífshættulegt, sem stundum er kallað illkynja sefunarheilkenni, hefur verið lýst í tengslum við notkun geðrofslyfja. Verði vart við einkenni illkynja sefunarheilkennis á að hætta meðferð með geðrofslyfjum án tafar.

Fráhvörf

Bráðum fráhrarfseinkennum, þar með talið ógleði, uppköst, sviti og svefnleysi, hefur verið lýst eftir að meðferð hefur verið hætt skyndilega með geðrofslyfjum. Endurkoma sjúkdómseinkenna getur einnig átt sér stað og ósjálfráðum hreyfingum (svo sem óeirð, trufluð vöðvaspenna og hreyfitregða) hefur verið lýst. Því er ráðlegt að draga hægt úr lyfjagjöf.

Hjálparefni

Töflurnar innihalda mjólkursykur (laktósaeinhýdrat). Sjúklingar með arfgengt galaktósaóþol, algjöran laktasaskort eða glúkósa-galaktósa vanfrásog, sem er mjög sjaldgæft, skulu ekki nota lyfið.

Lyfið inniheldur minna en 1 mmól (23 mg) af natríum í hverri töflu þ.e.a.s. er sem næst natríumlaust.

4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir

Lenging á QT-bili í tengslum við sertindól meðferð getur orðið meiri ef notuð eru samtímis önnur lyf sem vitað er að lengja QT-bilið. Samtímisnotkun slíkra lyfja er því frábending (sjá kafla 4.3).

Slíkar milliverkanir geta komið fyrir t.d. milli kínídíns og sertindóls. Auk áhrifanna á lengingu QT bilsins (sjá kafla 4.3), dregur kínídín töluvert úr virkni CYP2D6.

Sertindól er að umbrotið verulega með CYP2D6 og CYP3A ísóensímum í cytókróm P450 kerfinu. CYP2D6 er til í ýmsum formum en ýmis geðlyf og önnur lyf hindra verkun beggja ísóensímanna (sjá kafla 4.4).

CYP2D6

Plasmaþéttni sertindóls eykst tvö- til þrefalt hjá þeim sjúklingum sem á sama tíma taka flúoxetín eða paroxetín (öflugir CYP2D6 hemlar). Því ætti einungis að nota sertindól samhliða þessum eða öðrum CYP2D6 hemlum með mikilli varúð. Hugsanlega þarf lægri viðhaldsskammt af sertindóli og vandlega skal fylgjast með hjartalínuriti fyrir og eftir breytingar á skammti (sjá kafla 4.4).

CYP3A

Vægrar aukningar (<25%) í sertindól plasmabéttni hefur orðið vart við samhliðanotkun makrólíð-sýklalyfja (t.d. erytrómýcíns, CYP3A hemill) og kalsíumgangaloka (diltiazem og verapamíl). Samt sem áður gætu afleiðingarnar orðið mun meiri hjá einstaklingum með léleg umbrot með CYP2D6 (poor metabolizers) (þar sem brotthvarf sertindóls, bæði með CYP2DA og CYP3A, yrði fyrir áhrifum). Vegna þess að ekki er mögulegt að greina auðveldlega sjúklinga sem hafa léleg umbrot með CYP2D6, er samhliðagjöf CYP3A hemla og sertindóls frábending, þar sem það getur leitt til verulegrar aukningar á styrk sertindóls í blóði (sjá kafla 4.3).

Umbrot sertindóls geta aukist marktækt af völdum lyfja sem vitað er að hvata CYP ísóensím, einkum rifampicín, karbamazepín, fenýtóín og fenóbarbítal, sem geta lækkað plasmabéttni sertindóls tvö- til þrefalt. Minnkuð sefandi verkun hjá sjúklingum sem taka þessi lyf eða önnur lyf sem hvata ísóensím getur valdið því að hækka þurfi skammtana af sertindóli að efri mörkum.

4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstgjöf

Frjósemi

Í ljós hefur komið að inntaka sertindóls dregur úr frjósemi karlkyns mýsa og rotna við almenna útsetningu sem er svipuð eða minni en reikna má með hjá fólki sem tekur hæstu klínísku skammta sem mælt er með. Líklegt er að afturkræf minnkun frjósemi hjá fullorðnum karldýrum, sé vegna α 1-adrenviðtaka andverkunar.

Skýrt hefur verið frá meintilvikum eins og prólaktínhækkun í blóði, mjólkurflæði, rístruflunum, truflun á sáðláti og stöðvun sáðláts hjá mönnum. Þessi tilvik geta haft neikvæð áhrif á kynlífstarfsemi karla og/eða kvenna sem og frjósemi.

Komi fram klínískt marktæk prólaktínhækkun í blóði, mjólkurflæði eða kynlífstruflanir, á að minnka skammta (sé það hægt) eða íhuga ætti að hætta meðferðinni.

Áhrifin eru afturkræf þegar meðferðinni er hætt.

Meðganga

Öryggi notkunar sertindóls á meðgöngu hefur ekki verið staðfest.

Sertindól hefur ekki reynst valda fósturskaða í dýratilraunum. Í rannsókn á rottum fyrir og eftir got kom í ljós minnkuð frjósemi afkvæma er gefnir voru skammtar innan meðferðarbils fyrir menn (sjá kafla 5.3).

Því ætti ekki að nota sertindól á meðgöngu.

Nýburar sem hafa orðið fyrir áhrifum af geðrofslyfjum (þ.m.t. sertindóli) á síðasta þriðjungi meðgöngu eiga á hættu að fá aukaverkanir, eins og utanstrýtueinkenni og/eða fráhvarfseinkenni, sem geta verið misalvarlegar og staðið yfir mislengi eftir fæðingu. Skýrt hefur verið frá tilvikum af æsingi, ofstælingu, slekju, skjálfta, svefnhöfga, andnaud eða vandræðum við að nærast. Þess vegna verður að fylgjast náið með nýburum.

Brjóstagjöf

Rannsóknir hafa ekki verið gerðar hjá konum með barn á brjósti, en gert er ráð fyrir að sertindól skiljist út í brjóstamjólki.

Ef meðferð með sertindóli er talin nauðsynleg, er rétt að hugleiða hvort hætta skuli brjóstagjöf.

4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla

Sertindól hefur ekki róandi verkun en ráðleggja skal sjúklingum að aka ekki bifreiðum eða stjórna vélum, þar til viðbrögð þeirra við lyfinu eru komin í ljós.

4.8 Aukaverkanir

Aukaverkanir við sertindólmeðferð sem komu fram í klínískum rannsóknum og voru tíðari en 1% og marktækt fleiri en af lyfleysu voru (ráðað eftir lækkandi tíðni): Nefslímubólga/nefstífla (rhinitis/nasal congestion), truflað sáðlát (minnkað magn sæðisvökva), svimi, munnþurrkur, réttstöðublóðþrýstingsfall, þyngdaraukning, bjúgsöfnun, andþrengsli, náladofi (paraesthesia), og lenging á QT-bili á hjartalínuriti (sjá kafla 4.4).

Utanstrýtueinkenni (extrapyramidal symptoms)

Meðal þeirra sjúklinga sem fengu sertindól var tíðni utanstrýtu aukaverkana svipuð og hjá þeim sem fengu lyfleysu. Auk þess kom í ljós í klínískum samanburðarrannsóknum við lyfleysu, að hlutfall þeirra sjúklinga sem þurftu lyf við utanstrýtu einkennum var hið sama í báðum hópum (sertindól og lyfleysu hópum).

Sumar aukaverkanirnar koma fram í upphafi meðferðar og hverfa við áframhaldandi notkun, þ.m.t. stöðubundinn lágþrýstingur.

Eftirfarandi tafla sýnir aukaverkanir flokkaðar eftir áhrifum á líffærakerfi og tíðni: Mjög algengar ($\geq 1/10$); Algengar ($\geq 1/100$ til $< 1/10$); Sjaldgæfar ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$); Mjög sjaldgæfar ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$); Örsjaldan koma fyrir ($< 1/10.000$); Tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirbyggjandi gögnum).

Flokkun eftir líffærum	Tíðni	Aukaverkun
Innkirtlar	Sjaldgæfar	Prólaktínhækkun í blóði
Efnaskipti og næring	Algengar	Þyngdaraukning
	Sjaldgæfar	Blóðsykurshækkun
Taugakerfi	Algengar	Svimi, náladofi
	Sjaldgæfar	Yfirlið, krampar, hreyfitruflanir (sérstaklega síðkomnar hreyfitruflanir sjá kafla 4.4)
	Mjög sjaldgæfar	Skráð hafa verið tilvik illkynja sefunarheilkennis (Neuroleptic Malignant Syndrome (NMS)) í tengslum við sertindól (sjá kafla 4.4)
Hjarta	Algengar	Bjúgsöfnun Lenging á QT-bili (sjá kafla 4.4)
	Sjaldgæfar	“Torsades de pointes” (sjá kafla 4.4)
Æðar	Algengar	Stöðubundinn lágþrýstingur (sjá kafla 4.4)
	Tíðni ekki þekkt	Skýrt hefur verið frá tilvikum um bláæðasegarek að tilvikum um lungnasegarek og segamyndun í djúpbláðum meðtöldum við notkun geðrofslyfja.
Öndunarfæri, brjósthol og miðmæti	Mjög algengar	Nefslímubólga/nefstífla
	Algengar	Andþrengsli
Meltingarfæri	Algengar	Munnþurrkur
Meðganga, sængurlega og burðarmál	Tíðni ekki þekkt	Fráhvarfseinkenni nýbura (sjá 4.6)
Æxlunarfæri og brjóst	Mjög algengar	Ekkert sáðlát
	Algengar	Truflun á sáðláti Ristruflanir
	Sjaldgæfar	Mjólkurflæði
Rannsóknaniðurstöður	Algengar	Rauð blóðkorn í þvagi, hvít blóðkorn í þvagi.

Tilkynning aukaverkana sem grunur er um að tengist lyfinu

Eftir að lyf hefur fengið markaðsleyfi er mikilvægt að tilkynna aukaverkanir sem grunur er um að tengist því. Þannig er hægt að fylgjast stöðugt með sambandinu milli ávinnings og áhættu af notkun lyfsins. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#).

4.9 Ofskömmtnun

Reynsla af bráðaofskömmtnun með sertindóli er takmörkuð. Banvæn tilvik hafa komið fyrir. Þó hafa sjúklingar sem tekið hafa allt að 840 mg náð sér án eftirkasta. Helstu einkenni ofskömmtnunar eru svefnhöfði, óskýr talandi, hraður hjartsláttur, blóðþrýstingsfall og skammvinn lenging QT-bils á

hjartalínuriti. Tilfelli af „Torsades de pointes“ hafa komið fram, oft í tengslum við önnur lyf, sem vitað er að valda TdP.

Meðferð

Í tilfelli bráðaofskömmtnar á að halda loftvegum opnum og gefa súrefni eftir þörfum.

Strax skal hefja stöðugt eftirlit með hjartalínuriti og lífsmörkum. Ef QTc-bilið hefur lengst, er mælt með því að fylgst sé með sjúklingi þar til QTc bilið er orðið eðlilegt á ný. Hafa skal í huga helmingunartíma sertindóls, sem er 2-4 dagar.

Undirbúa á vökvagjöf í æð og íhuga gjöf lyfjakola ásamt hægðalyfjum. Hafa skal í huga að sjúklingur hefur hugsanlega einnig tekið önnur lyf.

Sérhæft mótefni gegn sertindóli er ekki þekkt. Ekki er hægt að hreinsa lyfið úr líkamanum með skilun (dialysis) og því skal beita þeirri einkenna- og stuðningsmeðferð sem við á hverju sinni. Blóðþrýstingsfall og lost á að meðhöndla með viðeigandi aðferðum svo sem vökvagjöf í bláæð. Ef adrenavirk lyf eru notuð til stuðnings við blóðrásarkerfi skal nota adrenalín og dópamín með varúð, vegna þess að ß-örvun ásamt α_1 -gagnverkun, sem tengist sertindóli getur leitt til frekara blóðþrýstingsfalls.

Ef notuð eru lyf við hjartsláttartruflunum er rétt að hafa í huga að lyf eins og kínidín, disópýramíð og prókaínamíð fela í sér fræðilega hættu á lengingu á QT-bili sem getur aukið á sömu verkun af sertindóli.

Ef alvarlegra utanstrýtu einkenna verður vart, á að beita andkólínvirkri lyfjameðferð. Nákvæmu eftirliti á að halda áfram þar til sjúklingur hefur náð sér.

5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

5.1 Lyfhrif

Flokkun eftir verkun: geðrofslyf með sérhæfða verkun á límbíska kerfið,
ATC-flokkur: N05A E 03

Talið hefur verið að tauga-lyfjafræðilegir eiginleikar sertindóls, sem geðrofslyfs, stafi af sértækum hamlandi verkunum þess á mesólimbískar, dópamínvirkar taugar og sé til komið vegna jafnvægis í hamlandi áhrifum á miðlæga dópamín D_2 , serótónín 5HT₂ viðtaka sem og α_1 -adrenavirkra viðtaka.

Í lyfjafræði rannsóknum á dýrum hamlaði sertindól sjálfkrafa virkar dópamín taugar í mesólimbíska ventral tegmental svæðinu (VTA) í heila, með sértæknihlutfalli sem er hærra en 100 samanborið við dópamínvirkar taugar í þétthluta svartfyllu (substantia nigra pars compacta, SNC). Hömlun á SNC virkni er talin leiða til þeirra aukaverkana á hreyfingar (EPS) sem tengjast notkun margra geðrofslyfja.

Vitað er að geðrofslyf valda hækkun á prólaktíngildum í sermi, með dópamín hömlun. Prólaktíngildi hjá sjúklingum sem fengu sertindól héldust innan eðlilegra marka, bæði í skammtímarannsóknum sem og langtímameðferð (eitt ár) með sertindóli. Samt sem áður hefur í einstaka tilvikum verið skýrt frá prólaktínhækkun í blóði og aukaverkunum tengdum prólaktíni við notkun sertindóls eftir markaðssetningu.

Sertindól hefur engin áhrif á múskarín og histamín H₁ viðtaka. Þetta er staðfest með því að andkólínvirk og róandi áhrif sem tengjast þessum viðtökum eru ekki til staðar.

Frekari upplýsingar um klínískar rannsóknir

Framsýna sertindól hóprannsóknin (Sertindole Cohort Prospective Study (SCoP)) var fjölþjóðleg rannsókn, framkvæmd sem stór einföld rannsókn við venjulega notkun. Dánartíðni af hvaða orsök sem er, öryggi vegna hjartaáfalla og líkur á sjálfsvígum voru borin saman fyrir sertindól og risperidón.

Rannsóknin var sett upp sem framskyggn, slembivals, að hluta blinduð rannsókn með tveimur samhliða hópum; sertindól (n=4930) og risperidón (n=4928) og meðferðarloturnar voru allt að 4 árum.

Dánartíðni af hvaða orsök sem er (fyrsti aðal endapunkturinn) var svipuð fyrir bæði sertindól og risperidón. Dánarorsakir voru mismunandi fyrir meðferðarhópana tvo. Megin dánarorsök sjúklinga í sertindól meðferð var vegna hjartaáfalla, með marktækt meiri hættu á dauðsföllum vegna hjartaáfalla en hjá risperidón hópnum. Minni líkur á sjálfsvígstilraunum komu í ljós hjá sjúklingunum sem fengu sertindól, þó að ekki væri marktækur munur á líkum á að sjálfsvíg takist milli hópanna tveggja.

5.2 Lyfjahvörf

Brotthvarf sertindóls verður með umbrotum í lifur og meðalhelmingunartími er um þrír dagar. Við endurtekna skammta sertindóls dregur úr úthreinsun (clearance) lyfsins, sem verður að meðaltali 14 l/klst. (konur hafa um 20% lægri sýnilega úthreinsun en karlmenn, en að teknu tilliti til mismunar á fituvef kynjanna er úthreinsunin svipuð hjá báðum kynjum). Við endurtekna skammta verður uppsöfnun lyfsins því meiri en ætla mætti út frá einstökum skammti, vegna aukins altæks (systemíks) aðgengis. Þegar jafnvægi er náð (steady-state) er úthreinsun þó óháð skömmtum og plasmabéttni lyfsins í réttu hlutfalli við skammta. Lyfjahvörf sertindóls eru nokkuð einstaklingsbundin, sem orsakast af fjölbreytileika cýtókróm P450 2D6 ensíminu (CYP2D6). Sjúklingar, sem skortir CYP2D6, hafa sertindól úthreinsun sem er $\frac{1}{2}$ - $\frac{1}{3}$ af úthreinsun þeirra sem hafa öflug umbrot lyfja með þessu ensími. Þessir sjúklingar með skert umbrot (allt að 10% fólks), hafa því 2-3 sinnum hærri plasmabéttni en venjulega gerist. Béttni sertindóls segir ekki til um lækningalega verkun fyrir einstaka sjúklinga og skömmtun lyfsins er því einstaklingsbundin og er best stjórnað með mati á lækningalegri verkun (árangri meðferðar) og því hvernig lyfið þolist.

Frásög

Sertindól frásogast vel og eftir inntöku er tími að hámarksblóðþéttni (t_{max}) um 10 klukkustundir. Allir styrkleikar lyfsins eru líffræðilega jafngildir (bioequivalent). Hvorki fæða né sýrubindandi ál-magnésíum sambönd hafa klínísk mikilvæg áhrif á hraða frásogs eða magn lyfs sem frásogast.

Dreifing

Sýnilegt dreifirúmmál (V_d/F) sertindóls eftir endurtekna inntöku lyfsins er um 20 l/kg. Um 99,5% sertindóls er bundið plasmapróteinum, aðallega albúminu og α_1 -sýru glýkópróteini. Hjá sjúklingum sem fá ráðlagða skammta eru 90% af þéttnimælingunum undir 140 ng/ml (~320 nmól/l). Sertindól berst inn í rauð blóðkorn í blóð/plasma hlutfallinu 1,0. Sertindól fer auðveldlega í gegnum blóð-heila þröskuld og fylgju.

Umbrot

Tvö umbrotsefni hafa verið greind í plasma manna; dehydrósertindól (oxun ímídasólídínón hrings) og norsertindól (N-dealkýlering). Við jafnvægi (steady state) er þéttni dehydrósertindóls um 80% og norsertindóls um 40 % af þéttni sertindóls. Virkni sertindóls er fyrst og fremst af lyfinu sjálfu og umbrotsefnin virðast ekki hafa marktæk lyfjafræðileg áhrif á menn.

Útskilnaður

Sertindól og umbrotsefni þess eru skilin út mjög hægt, heildar endurheimtur af geislamerktum skammti eru 50-60%, 14 dögum eftir inntöku lyfsins. Um 4% af skammti lyfsins er skilið út í þvagi sem óbreytt sertindól auk umbrotsefna, og er minna en 1% af því óbreytt sertindól.

Megin útskilnaður sertindóls og umbrotsefna á sér stað með hægðum og það sem á vantar skilst út með þeim hætti.

5.3 Forklínískar upplýsingar

Í dýratilraunum hefur komið fram lenging á QT-bili á hjartalínuriti, hugsanlega vegna hömlunar á seinkaðri spennujöfnun kalíum ganga (delayed rectifier potassium channel) (I_{Kr} , HERG). Þó veldur sertindól ekki snemmbærri eftir-afskautun (early after-depolarisations) í Purkinje-þráðum í kanínu- og hundahjörtum. Snemmbær eftir-afskautun er talin nauðsynlegur þáttur í að koma af stað „Torsades de pointes“. Sertindól olli ekki „Torsades de pointes“ slegla taktruflunum í kanínuhjörtum með

brottnumda AV-hnúta, þrátt fyrir að framkölluð væri alvarlegur kalíumbrestur (1,5 mmól) og hægsláttur. Þó er varasamt að yfirfæra niðurstöður úr dýratilraunum yfir á menn, varðandi lengingu á QT-bili og hjartsláttartruflanir, vegna þess að verulegur munur getur verið á milli tegunda.

Bráðaeitrunaráhrif eru lítil hjá sertindól (low acute toxicity). Við langvinnar rannsóknir á eitrunum í hundum og rottum (sem fengu 3-5 sinnum stærri skammta en í klínískri meðferð) komu ýmis einkenni fram sem eru í samræmi við lyfjafræðilega eiginleika lyfsins.

Engin merki um fósturskaða hafa sést í dýratilraunum.

Í rannsókn á rottum, fyrir og eftir got, kom í ljós hækkuð dánartíðni, minni vöxtur og seinkun á þroska afkvæma við skammta sem tengdust verkun á móðurina og sambærilegir eða minni en hámarks klíniskur skammtur, sem mælt er með, miðað við mg/m². Pörun og frjósemi afkvæma kvenkyns rotta sem fengið höfðu sertindól meðferð var minnkuð.

Við skammta 0,14 mg/kg/sólarhr. og hærri, komu fram áhrif á pörun (mating) og frjósemi fullvaxinna karlrottna. Skert frjósemi þeirra, sem var afturkræf, var talin stafa af lyfjafræðilegum eiginleikum sertindóls.

Sertindól olli ekki eitrunum í fjölmörgum æxlunarrannsóknum *in vitro* og *in vivo*. Krabbameinsrannsóknir í músum og rottum bentu ekki til neinnar myndunar á æxlum, sem skipta máli fyrir klíníska notkun lyfsins.

6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

6.1 Hjálparefni

Töflukjarni

Maíssterkja,
laktósaeinhýdrat,
hýprólósi,
örkristölluð sellulósa,
natríumkroskarmellósa,
magnesiumsterat.

Töfluhúð

Hýprómellósi,
títantvíoxíð (E171),
makrógól 400, og
4 mg: gult járnoxíð (E172),
12 mg: gult járnoxíð (E172), rautt járnoxíð (E172)
16 mg: Rautt járnoxíð (E172)
20 mg: Gult járnoxíð (E172), rautt járnoxíð (E172), svart járnoxíð (E172).

6.2 Ósamrýmanleiki

Á ekki við.

6.3 Geymsluþol

4 mg, 12 mg, 16 mg og 20 mg: 5 ár.

6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu

Geymið í upprunalegum umbúðum til varnar gegn ljósi.
Ekki þarf að geyma lyfið við sérstök hitaskilyrði.

6.5 Gerð íláts og innihald

- PVC/PVdC lagskipt þynnupakkning (glær eða hvít) með álþynnu, í öskju með 7, 10, 14, 20, 28, 30, 50, 98 eða 100 töflum.
- Háþéttni pólýetýlen (HDPE) töfluglas með 100 töflum (4 mg og 20 mg).

Ekki er víst að allir styrkleikar og pakkningastærðir séu markaðssett.

6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun og önnur meðhöndlun

Engin sérstök fyrirmæli.

7. MARKAÐSLEYFISHAFI

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

8. MARKAÐSLEYFISNÚMER

Serdolect filmuhúðuð tafla 4 mg: **IS/1/02/026/01.**

Serdolect filmuhúðuð tafla 12 mg: **IS/1/02/026/03.**

Serdolect filmuhúðuð tafla 16 mg: **IS/1/02/026/04.**

Serdolect filmuhúðuð tafla 20 mg: **IS/1/02/026/05.**

9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS/ENDURNÝJUNAR MARKAÐSLEYFIS

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis: 29. ágúst 2002.

Nýjasta dagsetning endurnýjunar markaðsleyfis: 9. september 2015.

10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS

8. júní 2023.