

## Ravimi omaduste kokkuvõte

### 1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

SERDOLECT, 4 mg õhukese polümeerikattega tabletid  
SERDOLECT, 12 mg õhukese polümeerikattega tabletid  
SERDOLECT, 16 mg õhukese polümeerikattega tabletid  
SERDOLECT, 20 mg õhukese polümeerikattega tabletid

### 2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Üks 4 mg õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 4 mg sertindooli.  
Üks 12 mg õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 12 mg sertindooli.  
Üks 16 mg õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 16 mg sertindooli.  
Üks 20 mg õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 20 mg sertindooli.

INN. *Sertindolum*

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

### 3. RAVIMVORM

Õhukese polümeerikattega tabletid.

Tablettide kirjeldus:

4 mg: ovaalsed, kollased, kaksikkumerad õhukese polümeerikattega tabletid, mille ühel küljel on kiri "S4".

12 mg: ovaalsed, beežid, kaksikkumerad õhukese polümeerikattega tabletid, mille ühel küljel on kiri "S12".

16 mg: ovaalsed, punakaspruunid, kaksikkumerad õhukese polümeerikattega tabletid, mille ühel küljel on kiri "S16".

20 mg: ovaalsed, roosad, kaksikkumerad õhukese polümeerikattega tabletid, mille ühel küljel on kiri "S20".

### 4. KLIINILISED ANDMED

#### 4.1 Näidustused

Skisofreenia ravi.

Kardiovaskulaarsetel ohutuskaalutlustel tohib sertindooli kasutada ainult patsientidel, kes ei talu vähemalt ühte teist antipsühhootilist ravimit.

Sertindooli ei tohi kasutada erakorralistes olukordades ägedate segasusseisundite kiireks leevendamiseks.

#### 4.2 Annustamine ja manustamisviis

Sertindooli manustatakse suu kaudu ühekordse ööpäevase annusena ja see ei sõltu söögiaegadest. Sedatsiooni vajavatele patsientidele võib samaaegselt manustada bensodiasepiini.

**Märkus:** EKG-monitooring on vajalik enne sertindoolravi alustamist ja ravi ajal, vt lõik 4.4. Kliinilised uuringud on näidanud, et sertindool põhjustab QT-intervalli pikenemist suuremal määral kui mõned teised antipsühhootikumid. Seetõttu tohib sertindooli kasutada ainult patsientidel, kes ei

talu vähemalt ühte teist antipsühhootilist ravimit.  
Raviarstid peavad hoolikalt järgima vajalikke ohutusmeetmeid: vt lõik 4.3 ja 4.4.

#### *Tiitrimine.*

Kõigil patsientidel tuleb ravi alustada annusega 4 mg päevas. Seejärel tuleb annust suurendada 4 mg kaupa 4...5 päeva järel kuni optimaalse ööpäevase säilitusannuse saavutamiseni vahemikus 12...20 mg. Sertindooli  $\alpha_1$ -blokeeriva toime tõttu võivad esmasel annuse tiitrimise perioodil ilmned posturaalse hüpotensiooni sümptomid. 8 mg algannuse puhul või annuse kiirel suurendamisel suureneb oluliselt posturaalse hüpotensiooni oht.

#### *Säilitusravi.*

Individaalsest ravivastusest sõltuvalt võib annust suurendada kuni 20 mg-ni päevas. Maksimaalse 24 mg annuse kasutamist tuleks kaaluda vaid erandjuhtudel, kuna kliinilised uuringud ei ole näidanud efektiivsuse suurenemist 20 mg ületavate annuste puhul ning suurened võib QT-intervalli pikenemise oht.

Patsientide vererõhku tuleb kontrollida tiitrimisperioodil ja säilitusravi alguses.

#### *Eakad patsiendid.*

Farmakokineetika uuring ei näidanud erinevust noorte ja eakate inimeste vahel. Samas on kliiniliste uuringute andmed üle 65-aastaste patsientide kohta piiratud. Ravi tohib alustada ainult pärast põhjalikku kardiovaskulaarset uurimist. Nende patsientide puhul peaks annuse tiitrimine olema aeglasem ja säilitusannused madalamad (vt lõik 4.4).

#### *Lapsed ja alla 18-aastased noorukid.*

Serdolecti ei ole soovitatav kasutada laste raviks ohutuse ja efektiivsuse alaste andmete puudumise tõttu.

#### *Neerufunktsiooni häired.*

Neerupuudulikkuse korral võib sertindooli kasutada tavalistes annustes (vt lõik 4.3). Hemodialüüs ei mõjuta sertindooli farmakokineetikat.

#### *Maksafunktsiooni häired.*

Kerge ja mõõduka maksapuudulikkusega patsientidel peab annuse tiitrimine olema aeglasem ja säilitusannus madalam.

#### *Sertindoolravi taasalustamine patsientidel, kelle ravi on eelnevalt katkestatud.*

Kui sertindoolravi alustatakse uuesti patsientidel, kes on ravita olnud alla nädala, ei ole annust vaja uuesti tiitrida ning kasutusele võib võtta eelnevalt kasutatud säilitusannuse. Muudel juhtudel tuleb järgida soovitatud tiitrimisskeemi. Enne sertindooli annuse uuesti tiitrimist tuleb teha EKG.

#### *Teistelt antipsühhootikumidelt sertindoolile üleminek.*

Ravi sertindooliga võib alustada soovitatud tiitrimisskeemi järgi, millega kaasneb teiste suukaudsete antipsühhootikumide ärajätmine. Depooravi saavatel patsientidel alustatakse sertindoolravi järgmise depoosüsti päevast.

### **4.3 Vastunäidustused**

Ülitundlikkus sertindooli või ravimi ükskõik millise abiaine suhtes.

Sertindool on vastunäidustatud patsientidel, kellel esineb teadaolev korrigeerimata hüpokaleemia või hüpomagneseemia.

Sertindool on vastunäidustatud patsientidel, kellel on anamneesis kliiniliselt väljendunud kardiovaskulaarne haigus südame paispuudulikkus, südamehüpertroofia, rütmihäired või bradükardia (<50 löögi/minutis).

Peale selle ei tohi sertindooli kasutada patsientidel, kellel esineb kaasasündinud pika QT sündroom või kellel on see haigus perekonnaanamneesis, samuti teadaoleva omandatud QT-intervalli pikenedamisega patsientidel (QTc >450 msec meestel ja >470 msec naistel).

Sertindool on vastunäidustatud patsientidel, kes saavad QT-intervalli oluliselt pikendavaid ravimeid. Siia kuuluvad:

- Ia ja III klassi antiarütmikumid (nt kinidiin, amiodaroon, sotalool, dofetiliid);
- teatud antipsühhootikumid (nt tioridasiin);
- teatud makroliidid (nt erütromütsiin);
- teatud antihistamiinikumid (nt terfenadiin, astemisool);
- teatud kinoloonantibiootikumid (nt gatifloksatsiin, moksifloksatsiin).

Ülaltoodud loetelu ei ole ammendav ja vastunäidustatud on ka kõik teised ravimid, mis teadaolevalt põhjustavad QT-intervalli olulist pikenedamist (nt tsisapriid, liitium).

Vastunäidustatud on sertindooli manustamine koos ravimitega, mis inhibeerivad maksa tsütokroom P450 3A ensüüme (vt lõik 4.5). Siia kuuluvad:

- süsteemne ravi seenevastaste asoolidega (nt ketokonasool, itrakonasool);
- mõned makroliidantibiootikumid (nt erütromütsiin, klaritromütsiin);
- HIV-proteaasi inhibiitorid (nt indinaviir);
- mõned kaltsiumikanali blokaatorid (nt diltiaseem, verapamiil).

Ülaltoodud loetelu ei ole ammendav ja vastunäidustatud on ka kõik teised ravimid, mis teadaolevalt inhibeerivad CYP3A ensüüme (nt tsimetidiin).

Sertindool on vastunäidustatud raske maksapuudulikkuse korral.

#### 4.4 Hoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

##### *Kardiovaskulaarsüsteem.*

Kliinilised uuringud on näidanud, et sertindool põhjustab QT-intervalli pikenedamist suuremal määral kui mõned teised antipsühhootikumid. Keskmise QT-intervalli pikenedamine on suurem suuremate soovitatud annuste (20 ja 24 mg) kasutamisel. QT-intervalli pikenedamine on teatud ravimite puhul seotud võimega põhjustada *torsade de pointes*-tüüpi arütmia (potentsiaalselt surmaga lõppev polümorfne ventrikulaarne tahhükardia) ja äkksurma. Samas ei ole kliinilised ja mittekliinilised andmed suutnud kinnitada, kas sertindool on rohkem arütmogeenne kui teised antipsühhootikumid. Seetõttu tohib sertindooli kasutada vaid nendel patsientidel, kes ei talu vähemalt ühte teist antipsühhootilist ravimit.

Raviarstid peavad hoolikalt järgima vajalikke ohutusmeetmeid.

##### EKG-monitooring:

- EKG-monitooring on kohustuslik enne sertindoolravi alustamist ning ravi ajal.
  - Sertindool on vastunäidustatud, kui ravieelne QTc on meestel üle 450 msec või naistel üle 470 msec.
  - EKG-monitooring tuleb teha enne ravi alustamist, püsikontsentratsiooni saavutamisel umbes 3 nädala möödudes või 16 mg annuseni jõudmisel ning uuesti pärast 3 ravikuud.
- Säilitusravi ajal tuleb EKG teha iga 3 kuu järel.
- Säilitusravi ajal tuleb EKG teha enne ja pärast iga annuse suurendamist.
  - EKG on soovitatav teha ka sertindooli kontsentratsiooni tõusu põhjustavate ravimite lisamisel raviskeemi või nende annuse suurendamisel (vt lõik 4.5).
  - Kui QT-intervall on sertindoolravi ajal üle 500 msec, tuleb ravi katkestada.
  - Kui tekivad südame rütmihäiretele viitavad sümptomid nagu südamepekslemine, krambid või minestus, tuleb patsienti kiiresti uurida (sh EKG).
  - EKG-monitooring tuleks võimalusel teostada hommikul ning eelistatud on Bazetti või Fridericia valem QTc arvutamiseks.

QT-intervalli pikenedamise risk on suurenenud patsientidel, kes saavad samaaegselt ravimeid, mis põhjustavad QT-intervalli pikenedamist või pärsivad sertindooli metabolismi (vt lõik 4.3).

Enne ravi alustamist sertindooliga tuleb seerumi kaaliumi- ja magneesiumisisaldust kontrollida patsientidel, kellel on oht väljendunud elektrolüütide tasakaaluhäirete tekkeks. Madal kaaliumi ja magneesiumi kontsentratsioon seerumis tuleb korrigeerida enne ravi jätkamist. Seerumi kaaliumisisaldust soovitatakse määrata patsientidel, kellel esineb oksendamine, kõhulahtisus, kes saavad ravi kaaliumi väljaviivate diureetikumidega või kellel esinevad muud elektrolüütide tasakaaluhäired.

Sertindooli  $\alpha_1$ -blokeeriva toime tõttu võivad esmasel annuse tiitrimise perioodil ilmned posturaalse hüpotensiooni sümptomid.

Antipsühhootikumide kasutamisel on teatatud venoosse trombemboolia (VTE) juhtudest. Kuna antipsühhootikumide kasutamisel patsientidel esineb tihti VTE omandatud riskitegureid, tuleb kõik võimalikud VTE riskitegurid välja selgitada sertindoolravi alustamise eelselt ning ravi ajal, samuti tuleb tarvitusele võtta VTE ennetavad abinõud.

Antipsühhootilised ravimid võivad pärssida dopamiini agonistide toimet. Ettevaatlik peab olema sertindooli kasutamisel Parkinsoni tõve korral.

Mõned selektiivsed serotoniini tagasihaarde inhibiitorid, nagu näiteks fluoksetiin ja paroksetiin (tugevad CYP2D6 inhibiitorid), võivad viia sertindooli plasmakontsentratsiooni 2...3-kordse suurenemiseni. Seepärast võib sertindooli nende ravimitega koos manustada ainult äärmisel vajadusel ja juhul, kui kasu ületab võimaliku riski. Võimalik on väiksema säilitusannuse kasutamine ja hoolikas EKG kontroll on vajalik enne ravi algust ja igal annuse muutmisel (vt lõik 4.5).

Sertindooli raviga tuleb olla ettevaatlik patsientidel, kes on teada CYP2D6 vaegmetaboliseerijad (vt lõik 4.5).

Hüperglükeemia teket või olemasoleva diabeedi süvenemist on sertindoolravi ajal kirjeldatud väga harvadel juhtudel. Diabeediga patsientidel ning patsientidel, kellel esinevad riskifaktorid diabeedi tekkeks on vastav kliiniline jälgimine soovitatav.

#### *Eakad patsiendid.*

Dementsete patsientide seas läbiviidud randomiseeritud platseebo-kontrolliga kliinilistes uuringutes on leitud ligikaudu kolmekordselt tõusnud risk ajuveresoonkonna kõrvaltoimete tekkeks mõnede atüüpiliste antipsühhootikumide kasutamisel. Nende kõrvaltoimete sagenemise põhjused ei ole teada. Suurenenud riski ei saa välistada teiste antipsühhootikumide kasutamisel või teises patsientide populatsioonis. Serdolect-ravi ajal tuleb olla ettevaatlik, kui patsiendil on tõusnud risk ajuinfarkti tekkeks.

#### *Maksafunktsiooni häired.*

Kerge ja mõõduka maksapuudulikkusega patsiendid vajavad hoolikat jälgimist. Soovitatav on annuse aeglasem tiitrimine ja väiksema säilitusannuse kasutamine.

#### *Tardiivne düskineesia.*

Arvatakse, et tardiivse düskineesia põhjuseks on dopamiinireseptorite ülitundlikkus basaalganglionides antipsühhootikumidest tingitud retseptorite kroonilise blokaadi tagajärjel. Kliinilistes uuringutes on täheldatud ekstrapüramidaalsümptomite madalat esinemissagedust sertindoolravi ajal (võrreldav platseeboga). Siiski on pikaajaline ravi antipsühhootiliste ravimitega (eriti suurtes annustes) seotud tardiivse düskineesia ohuga. Tardiivse düskineesia nähtude ilmnemisel tuleb annust vähendada või ravi ära jätta.

#### *Krambid.*

Krambianamneesiga patsientidel tuleb sertindooli kasutada ettevaatlikult.

#### *Maliigne neuroleptiline sündroom.*

Antipsühhootiliste ravimitega seoses on kirjeldatud potentsiaalselt surmaga lõppevat sümptomite kompleksi, mida nimetatakse maliigseks neuroleptiliseks sündroomiks. Sellisel juhul tuleb koheselt lõpetada antipsühhootiliste ravimite tarvitamine.

#### *Ärajätunähud*

Järsul antipsühhootikumi ärajätmisel on kirjeldatud ägedaid ärajätusümptomeid nagu iiveldus, oksendamine, higistamine ja insomniat. Psühhootilised sümptomid võivad taastekkida, samuti tahtmatud liigutused (akatiisia, düstoonia ja düskineesia). Seetõttu on soovitatav ravimi annuse järkjärguline vähendamine.

#### *Abiained*

Tabletid sisaldavad laktoosmonohüdraati Seda ravimit ei tohi kasutada patsiendid, kellel on harvaesinev pärilik galaktoositalumatus, Lapp'i laktaasi puudulikkus või glükoosi-galaktoosi malabsorptsioon.

### **4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed**

Sertindoolraviga seotud QT-intervalli pikenemine võib progresseeruda teiste, teadaolevalt QT-intervalli olulist pikenemist põhjustavate ravimite samaaegsel kasutamisel. Seetõttu on nende ravimite samaaegne manustamine vastunäidustatud (vt lõik 4.3). Selline koostoime võib tekkida kinidiini ja sertindooliga. Lisaks QT-intervalli pikenemisele (vt lõik 4.3) inhibeerib kinidiin oluliselt CYP2D6.

Sertindool metaboliseeritakse ulatuslikult tsütokroom P450 süsteemi isoensüümide CYP2D6 ja CYP3A poolt. CYP2D6 on polümorfne populatsioonis ning mõlemad isoensüüme võivad inhibeerida mitmed psühhotroopsed ja muud ravimid (vt lõik 4.4)

#### *CYP2D6.*

Fluoksetiini või paroksetiini (tugevad CYP2D6 inhibiitorid) samaaegne tarvitamine võib viia sertindooli plasmakontsentratsiooni 2...3-kordse suurenemiseni, mistõttu nende või teiste CYP2D6 inhibiitorite kasutamisel peab olema äärmiselt ettevaatlik. Võimalik on väiksema säilitusannuse kasutamine ja hoolikas EKG kontroll on vajalik enne ravi algust ja igal annuse muutmisel (vt lõik 4.4)

#### *CYP3A.*

Sertindooli plasmakontsentratsiooni vähest suurenemist (<25%) on täheldatud makroliidantibiootikumide (nt erütromütsiin, CYP3A inhibiitor) ja kaltsiumikanali blokaatorite (diltiaseem, verapamiil) toimele. CYP2D6 vaegmetaboliseerijatel võib inhibeeriv toime olla suurem, kuna mõjutatud on sertindooli eliminatsioon nii CYP2D6 kui CYP3A poolt. Kuna rutiinselt pole CYP2D6 vaegmetaboliseerijaid võimalik kindlaks teha, siis CYP3A inhibiitorite samaaegne kasutamine sertindooliga on vastunäidustatud sertindooli taseme märgatava tõusu tõttu (vt lõik 4.3).

Sertindooli metabolismi võivad oluliselt kiirendada ravimid, mis teadaolevalt indutseerivad CYP isoensüüme, eriti rifampitsiin, karbamasepiin, fenütoiin ja fenobarbitaal, mis võivad põhjustada sertindooli plasmakontsentratsiooni 2...3-kordset vähenemist. Antipsühhootilise toime vähenemise tõttu võib neid ravimeid või teisi indutseerivaid ravimeid saavatel patsientidel vajalikuks osutada sertindooli annuse suurendamine.

### **4.6 Rasedus ja imetamine**

#### *Rasedus.*

Sertindooli raseduse ajal kasutamise ohutus ei ole kindlaks tehtud.

Sertindool ei olnud teratogeenne loomadel teostatud reproduktsiooniuringutes. Rottidel teostatud peri-/postnataalne uuring näitas järglaste viljakuse vähenemist inimeste terapeutilise annusevahemiku kasutamisel (vt lõik 5.3).

Seega ei tohi sertindooli raseduse ajal kasutada.

Raseduse kolmanda trimestri ajal antipsühhootikumide (kaasaarvatud sertindool) saanud vastsündinul on risk kõrvaltoimete tekkeks, sh ekstrapüramidaalsed reaktsioonid ja/või ärajätunähud, mis võivad varieeruda raskuse ja kestvuse poolest pärast sünnitust. Teatatud on agiteeritusest, hüpertooniast, hüpotooniast, treemorist, unisusest, respiratoorsest distressist või söömishäiretest. Sellest tulenevalt on vaja vastsündinuid hoolikalt jälgida.

#### *Rinnaga toitmine.*

Imetavatel emadel ei ole vastavaid uuringuid läbi viidud, siiski võib arvata, et sertindool eritub rinnapiima.

Sertindoolravi vajadusel tuleb rinnaga toitmine lõpetada.

#### **4.7 Toime reaktsioonikiirusele**

Sertindoolil puudub sedatiivne toime, siiski tuleb patsiente hoiatada, et kuni individuaalse tundlikkuse selgumiseni ei tohiks nad autot juhtida ega masinatega töötada.

#### **4.8 Kõrvaltoimed**

Kliinilistes uuringutes täheldatud sertindooliga seotud kõrvaltoimed, mille esinemissagedus oli üle 1% ja oluliselt erinev platseebost, olid järgmised (loetletud sageduse vähenemise järjekorras): nohu/ninakinnisus, ejakulatsioonihäired (vähenenud ejakulatsioonimaht), pearinglus, suukuivus, posturaalne hüpotensioon, kehakaalu suurenemine, perifeersed tursed, düspnoe, paresteesiad ja QT-intervalli pikenemine (vt lõik 4.4).

#### *Ekstrapüramidaalsümptomid (EPS)*

Sertindoolravi saanud patsientidel oli ekstrapüramidaalsümptomite esinemissagedus sarnane platseebot saanud patsientidega. Lisaks ei olnud platseebokontrolliga kliinilistes uuringutes EPS-vastaseid ravimeid vajavate sertindooliga ravitud patsientide protsent erinev platseeboga ravitud patsientide omast.

Mõned kõrvaltoimed ilmnevad ravi alguses ja kaovad ravi jätkumisel, nt posturaalne hüpotensioon.

Järgnevalt on kõrvaltoimed toodud organsüsteemi klassi ja esinemissageduse järgi.

Väga sage ( $\geq 1/10$ ); sage ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ); aeg-ajalt ( $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ ); harv ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1.000$ ); väga harv ( $\leq 1/10.000$ ), teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete põhjal).

#### **Uuringud**

Sage Kehakaalu suurenemine, QT-intervalli pikenemine, erütrotsüütide leid uriinis, leukotsüütide leid uriinis

#### **Südame häired**

Sage Perifeersed tursed  
Aeg-ajalt *Torsade de pointes* (vt lõik 4.4)

#### **Närvisüsteemi häired**

Sage Pearinglus, paresteesia  
Aeg-ajalt Minestus, krambid, motoorsed häired (eriti tardiivne düskineesia, vt lõik 4.4)  
Harv Sertindoolraviga seoses on teatatud maliigse neuroleptilise sündroomi (MNS) juhtudest (vt lõik 4.4)

#### **Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired**

Väga sage Nohu/ninakinnisus  
Sage Hingeldus

#### **Seedetrakti häired**

Sage Suukuivus

#### **Metabolismi ja ainevahetushäired**

Aeg-ajalt Hüperglükeemia

#### **Vaskulaarsed häired**

Sage	Posturaalne hüpotensioon (vt lõik 4.4)
Väga harv	Venoosne trombemboolia
<b>Rasedus, sünnitusjärgsed ja perinataalsed seisundid</b>	
Teadmata	Ravimi ärajätusündroom vastsündinul (vt lõik 4.6)
<b>Reproduktiivse süsteemi ja rinnanäärme häired</b>	
Sage	Ejakulatsioonihäired (vähenenud ejakulatsioonimaht)

## 4.9 Üleannustamine

Andmed sertindooli ägeda üleannustamise kohta on piiratud. Esinenud on surmajuhtumeid. Siiski on kuni 840 mg annuseid manustanud patsiendid paranenud järelnähtudeta. Üleannustamise kirjeldatud nähtudeks ja sümptomiteks olid somnolentsus, ebaselge kõne, tahhükardia, hüpotensioon ja QT-intervalli mööduv pikenemine. Täheldatud on *torsade de pointes*'i juhtusid, tihti teiste seda põhjustavate ravimite samaaegsel kasutamisel.

### *Ravi.*

Ägeda üleannustamise korral tuleb tagada vabad hingamisteed ja piisav hapnikuga varustamine.

Koheselt peab alustama EKG-monitooringut ja elutähtsate näitajate jälgimist. QT-intervalli pikenemise korral soovitatakse patsienti jälgida kuni QT-intervalli normaliseerumiseni. Arvesse tuleb võtta sertindooli 2...4-päevast poolväärtusaega.

Rajada veenitee ning kaaluda aktiivsõe ja lahtisti manustamist. Kaaluda võimalust, et korraga on manustatud mitut ravimit.

Sertindoolil spetsiifiline antidoot puudub ning ta ei ole dialüüsitav, seetõttu tuleb rakendada sobivat toetavat ravi. Hüpotensiooni ja tsirkulatoorset kollapsit tuleb ravida sobivate vahenditega, nagu näiteks intravenoosne infusioon. Kui veresoonkonna toetuseks kasutatakse sümpatomimeetikume, peab adrenaliini ja dopamiini kasutama ettevaatlikult, kuna  $\beta$ -stimulatsioon koos sertindooliga seotud  $\alpha_1$ -antagonismiga võib viia hüpotensiooni süvenemiseni.

Kui manustatakse antiarütmilist ravi, nt kinidiini, disopüramiidi ja prokaiinamiidi, on teoreetiline oht QT-intervalli pikenemiseks, mis lisandub sertindooli vastavale toimele.

Raskete ekstrapüramidaalsümptomite korral tuleb manustada antikoliinergilisi ravimeid. Hoolikas meditsiiniline jälgimine peab jätkuma kuni patsiendi paranemiseni.

## 5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

### 5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline grupp: limbiliselt selektiivsed antipsühhootikumid; ATC-kood: N05AE03

Arvatakse, et sertindooli kui antipsühhootikumi neurofarmakoloogiline profiil tuleneb mesolimbiliste dopamiinergiliste neuronite selektiivsest inhibeerimisest ning tsentraalsete dopamiini D<sub>2</sub>-, serotoniini 5HT<sub>2</sub>- ja  $\alpha_1$ -adrenergiliste retseptorite tasakaalustatud inhibeerimisest.

Farmakoloogilistes uuringutes katseloomadega inhibeeris sertindool spontaanselt aktiivseid dopamiinergilisi neuroneid mesolimbilises ventraalses tegmentaalses piirkonnas 100 korda selektiivsemalt kui dopamiinergilisi neuroneid *substantia nigra pars compacta*'s. Viimaste inhibeerimist antipsühhootikumide poolt loetakse aga mootorsete kõrvaltoimete tekkimise üheks põhjuseks.

Dopamiini blokeerimise tõttu põhjustavad antipsühhootikumid seerumi prolaktiinisalduse suurenemist. Sertindooli kasutanud patsientidel jäi prolaktiini tase normi piiridesse nii lühiajalistes uuringutes kui pikaajalise (üks aasta) ravi käigus.

Sertindoolil ei ole toimet muskariini- ja H<sub>1</sub>-histamiinireseptoritesse. Seda on kinnitanud nende retseptoritega seotud antikoliinergilise ja sedatiivse toime puudumine.

## 5.2 Farmakokineetilised omadused

Sertindooli eliminatsioon toimub maksa kaudu keskmise poolväärtusajaga umbes 3 päeva. Korduva manustamisega väheneb sertindooli kliirens u 14 l/t (naistel on kliirens u 20% madalam kui meestel, kuigi kehamassi vastavuse kliirensid on võrreldavad). Seetõttu on korduva manustamise puhul kumulatsioon suurem kui võiks eeldada ühekordsest manustamisest. See on tingitud süsteemse biosaadavuse suurenemisest. Püsikontsentratsiooni faasis on kliirens annusest sõltumatu ja plasmakontsentratsioon proportsionaalne annusega. Sertindooli farmakokineetikas esineb mõõdukaid individuaalseid erinevusi, mis on tingitud tsütokroom P450 2D6 (CYP2D6) polümorfismist. Selle ensüümi defitsiidiga patsientidel on sertindooli kliirens 1/2...1/3 võrra aeglasem kui CYP2D6 kiiretel metaboliseerijatel. Nendel aeglastel metaboliseerijatel (kuni 10% elanikkonnast) on seetõttu ravimi sisaldus plasmas 2...3 korda normist suurem. Sertindooli kontsentratsiooni alusel ei ole võimalik määrata individuaalset terapeutilist toimet, seetõttu tuleb annus individualiseerida ravitoimest ja talutavusest lähtuvalt.

### *Imendumine*

Sertindool imendub kiiresti,  $t_{max}$  pärast suukaudset manustamist on umbes 10 tundi. Erineva tugevusega annused on bioekvivalentsed. Toidul ja alumiiniumi-magneesiumi sisaldavatel antatsiididel ei ole kliiniliselt olulist toimet sertindooli imendumise kiirusele või ulatusele.

### *Jaotumine*

Korduval manustamisel on sertindooli jaotuvusmaht ( $V_{\beta}/F$ ) ligikaudu 20 l/kg. Sertindooli seonduvus plasmavalkudega (peamiselt albumiini ja  $\alpha_1$ -happelise glükoproteiiniga) on umbes 99,5%. Patsientidel, keda raviti soovitatud annustega, oli 90% juhtudest mõõdetud kontsentratsioon alla 140 ng/ml (u 320 nmol/l). Sertindool tungib erütrotsüütidesse vahekorras veri/plasma 1,0. Sertindool läbib hematoentsefaal- ja platsentaarbarjääri.

### *Metabolism*

Inimese plasmas on leitud kaks metaboliiti: dehüdrosertindool (imidasooltuuma oksüdatsioon) ja norsertindool (n-dealküülimine). Dehüdrosertindooli ja norsertindooli kontsentratsioon on vastavalt 80% ja 40% lähteaine sisaldusest püsikontsentratsiooni faasis. Sertindooli toime tuleneb lähteainest ning metaboliitidel ei ole olulist farmakoloogilist toimet inimestel.

### *Eritumine*

Sertindool ja tema metaboliidid erituvad väga aeglaselt. 50...60% radioaktiivselt märgistatud suukaudsest annusest eritub täielikult 14 päeva jooksul. Ligikaudu 4% annusest eritub uriiniga muutumatul kujul ja metaboliitidena (alla 1% muutumatul kujul). Roojaga eritub ülejäänud osa toimeainest ja metaboliitidest, see on eritumise põhiline tee.

## 5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Loomkatsetes on täheldatud QT-intervalli pikenemist EKG-s, võimalikult aeglaste kaaliumikanalite (I<sub>Kr</sub>, HERG) pärssimise tõttu. Samas ei ole täheldatud küülikute ja koerte südame Purkinje kiudude varajasi järel-depolarisatsioone. Viimased on vajalikud *torsade de pointes*'i vallandamiseks. Sertindool ei põhjustanud *torsade de pointes*-tüüpi ventrikulaarseid arütmiaid atriuventrikulaarsõlme ablatsiooniga küülikusüdametes, vaatamata raske hüpokaleemia (1,5 mmol) ja bradükardia eksperimentaalsele esilekutsumisele. Siiski peab loomkatsetes täheldatud QT-intervalli pikenemist ja arütmiaid puudutavate leidude ülekandmisel inimestele olema ettevaatlik, kuna esineda võib olulisi liikidevahelisi erinevusi.

Sertindooli äge toksilisus on madal. Rottidel ja koertel teostatud kroonilise toksilisuse uuringutes (3...5 korda kliinilistest annusest suuremate annustega) täheldati mitmeid toimeid, mis on kooskõlas ravimi farmakoloogiliste omadustega.

Katseloomadel teostatud reproduktsiooniuringutes ei ole avastatud teratogeenset toimet. Peri-/postnataalne uuring rottidel näitas järglaste viljakuse vähenemist, kui ravimit kasutati inimese terapeutilistes annustes (0,2 mg/kg/päevas) ning rotipoegade elulemuse vähenemist varajasel laktatsiooniperioodil, vähenenud kaaluivet ja poegade arengus mahajäämust emasloomale toksiliste annuste kasutamisel.

Annused 0,14 mg/kg/päevas ja üle selle mõjutasid täiskasvanud isasrottide paaritumist ja fertiilsust. Mõõduvaid fertiilsushäireid seletatakse sertindooli farmakoloogiliste omadustega.

Sertindool ei osutunud toksiliseks mitmetes *in vitro* ja *in vivo* genotoksilisuse uuringutes. Hiirtel ja rottidel teostatud kantserogeensusuuringutes ei ilmnenud mingeid tuumoreid, mis oleksid seotud sertindooli kliinilise kasutamisega.

## **6. FARMATSEUTILISED ANDMED**

### **6.1 Abiainete loetelu**

*Tableti sisu:*

Maisitärklis,  
laktoosmonohüdraat,  
hüdrolöös,  
mikrokristalne tselluloos,  
kroskarmelloosnaatrium,  
magneesiumstearaat.

*Tableti kate:*

Hüpromelloos,  
titaandioksiid (E171),  
makrogool 400 ja  
4 mg: kollane raudoksiid (E172)  
12 mg: kollane raudoksiid (E172), punane raudoksiid (E172)  
16 mg: punane raudoksiid (E172)  
20 mg: kollane raudoksiid (E172), punane raudoksiid (E172), must raudoksiid (E172).

### **6.2 Sobimatus**

Ei ole täheldatud.

### **6.3 Kõlblikkusaeg**

4 mg, 12 mg, 16 mg ja 20 mg: 5 aastat.

### **6.4 Säilitamise eritingimused**

Hoida originaalpakendis, valguse eest kaitstult.

### **6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu**

- PVC/PVdC/alumiinium blister: 7, 10, 14, 20, 28, 30, 50, 98 või 100 tabletti.
- Hall polüpropüleenpurk või suure tihedusega polüetüleen (HDPE) mahuti: 100 tabletti purgis.

Kõik pakendisuurused ei pruugi olla müügil.

## **6.6 Erihoiatused ravimi hävitamiseks ja teised käsitlemisjuhendid**

Erinõuded puuduvad.

## **7. MÜÜGILOA HOIDJA**

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

## **8. MÜÜGILOA NUMBER**

SERDOLECT 4 mg: 168397  
SERDOLECT 12 mg: 168497  
SERDOLECT 16 mg: 168597  
SERDOLECT 20 mg: 168697

## **9. ESMASE REGISTREERIMISE/ MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV**

09.05.1997/25.05.2012

## **10. TEKSTI (OSALISE) KAASAJASTAMISE KUUPÄEV**

Ravimiametis kinnitatud mais 2012