

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, joiden vaikutus tunnetaan:

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).

Pediatriset potilaat

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 kohdassa 6.1 mainituille 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, rytmihäiriötä tai bradykardia (< 50 lyöntiä minuutissa).

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

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

- Ia ja III ryhmän rytmihäiriölääkkeet (kuten kinidiini, amiodaroni, sotaloli ja dofetilidi)
- jotkut antipsykoottiset lääkkeet (kuten tioridatsiini)
- 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 merkittävästi (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-proteaaasin 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 rytmihäiriötä 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 elektrolyytihäiriöiden 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 elektrolyytitasapainon 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 basaalianglioiden 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 ilmentyä uudelleen, ja tahattomia liikehäiriöitä (kuten akatisia, dystonia ja dyskinesia) on raportoitu. Siksi lääkitys on hyvä lopettaa vähitellen.

Apuaineet

Valmiste sisältää laktoosia.

Potilaiden, joilla on harvinainen perinnöllinen galaktoosi-intoleranssi, täydellinen laktaasinpuutos tai glukooosi-galaktoosi-imeytymishäiriö, ei pidä käyttää tätä lääkettä.

Tämä lääkevalmiste sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) per tabletti, eli sen voidaan sanoa olevan ”natriumiton”.

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 %) nousua, kun sitä on käytetty samanaikaisesti makrolidiantibioottien (kuten CYP3A:ta estävän erytromysiinin) tai kalsiuminestäjien (diltiatseemi, verapamiili) kanssa. Vaikutukset voivat kuitenkin olla tavallista suuremmat CYP2D6-entsyymin suhteen hitailla metaboloijilla (koska sertindolin eliminaatio sekä CYP2D6:n että CYP3A:n kautta olisi estynyt). Koska CYP2D6-entsyymin 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 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Hedelmällisyys

Oraalisesti annostellun sertindolin on osoitettu heikentävän uroshirten 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 suoritetussa peri/postnataalitutkimuksessa todettiin jälkeläisten alentunut fertiilititeetti 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 vastalääkettä, 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

Antipsykoottina 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. Sertindolihoitossa 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 oli sydänsairaudet ja sydänperäiset kuolemat olivatkin merkittävästi yleisempiä sertindoli- kuin risperidoniryhmässä. Itsemurhayritysten riski oli sertindoliryhmässä pienempi, vaikka toteutuneiden itsemurhien määrissä ei ryhmien välillä ollutkaan merkittävä eroa.

5.2 Farmakokineetiikka

Sertindoli eliminoituu 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 farmakokineetiikassa 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 kaksinkolminkertaiset. Sertindolipitoisuus ei ennusta terapeuttista tehoa yksittäisen

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

Imeytyminen

Sertindoli imeytyy hyvin; suun kautta annetun sertindolin t_{max} on noin 10 tuntia. Eri annosvahvuudet ovat hyötyosuudeltaan vastaavat. Ruoka tai alumiini-magnesiummantasidit 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 lisääntyntä 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

Tabletitydin

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

21.12.2021

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Serdolect 4 mg, 12 mg, 16 mg och 20 mg filmdragerad tablett

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

En tablett à 4 mg innehåller 4 mg sertindol
En tablett à 12 mg innehåller 12 mg sertindol
En tablett à 16 mg innehåller 16 mg sertindol
En tablett à 20 mg innehåller 20 mg sertindol

Hjälpämnen med känd effekt:

En tablett à 4 mg innehåller 57,74 mg laktos.
En tablett à 12 mg innehåller 80,29 mg laktos.
En tablett à 16 mg innehåller 90,32 mg laktos.
En tablett à 20 mg innehåller 112,90 mg laktos.

Se avsnitt 4.4.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Filmdragerad tablett

Tabletternas utseende:

4 mg: ovala, gula, bikonvexa filmdragerade tabletter markerade med "S4" på ena sidan.
12 mg: ovala, beige, bikonvexa filmdragerade tabletter markerade med "S12" på ena sidan.
16 mg: ovala, rosa, bikonvexa filmdragerade tabletter markerade med "S16" på ena sidan.
20 mg: ovala, ljusröda, bikonvexa filmdragerade tabletter markerade med "S20" på ena sidan.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Sertindol är indicerat för behandling av schizofreni.

På grund av kardiovaskulära säkerhetsproblem ska sertindol endast ges till patienter som visat intolerans mot minst ett annat antipsykotiskt läkemedel.

Sertindol ska inte användas i akuta situationer för snabb symtomlindring till patienter med akuta symtom.

4.2 Dosering och administreringsätt

Sertindol administreras peroralt en gång dagligen, med eller utan föda. Till patienter med behov av sedation kan bensodiazepin ges samtidigt.

Observera: EKG-registrering krävs före och under behandling med sertindol; se avsnitt 4.4. Kliniska prövningar har visat att sertindol förlänger QT-intervallet i större utsträckning än vissa andra antipsykotiska läkemedel. Sertindol ska därför endast användas för patienter som visat intolerans mot minst ett annat antipsykotiskt läkemedel. Förskrivande läkare måste noggrant följa angivna säkerhetsåtgärder: se avsnitt 4.3. och 4.4.

Dosering

Alla patienter ska börja med 4 mg sertindol/dag. Dosen ska ökas i steg på 4 mg efter 4–5 dagar på respektive dosnivå tills den optimala dagliga underhållsdosen i området 12–20 mg har uppnåtts. På

grund av den α_1 -blockerande effekten av sertindol, kan symtom på postural hypotension förekomma under den initiala dositeringsperioden. En startdos på 8 mg eller en snabb ökning av dosen medför en signifikant ökad risk för postural hypotension.

Underhållsbehandling

Beroende på patientens individuella behandlingssvar kan dosen ökas till 20 mg/dag. Endast i undantagsfall kan en maximal dos på 24 mg övervägas, då kliniska studier inte påvisat en ökad effekt vid doser över 20 mg och QT-intervallsförlängningen kan bli större i den övre delen av dosintervallet.

Patienternas blodtryck ska kontrolleras under titreringsfasen och i början av underhållsbehandlingen.

Äldre

En farmakokinetisk studie visade ingen skillnad mellan yngre och äldre personer. Det föreligger dock endast begränsade data från kliniska studier för patienter äldre än 65 år. Behandling ska endast initieras efter en grundlig kardiovaskulär undersökning. Långsammare dositering och mindre underhållsdoser kan vara lämpligt för äldre patienter (se avsnitt 4.4).

Pediatrik population

Säkerhet- och effektdata för Serdolect saknas för denna åldersgrupp. Därför rekommenderas inte Serdolect till barn och ungdomar.

Nedsatt njurfunktion

Sertindol kan ges i normal dosering till patienter med nedsatt njurfunktion (se avsnitt 4.3). Sertindols farmakokinetik påverkas inte av hemodialys.

Nedsatt leverfunktion

Patienter med lätt/måttligt nedsatt leverfunktion behöver en långsammare titrering och mindre underhållsdos.

Upptitrering av sertindol hos patienter vars tidigare behandling har avslutats

När sertindol återinsätts till patienter som har haft ett behandlingsuppehåll på mindre än 1 vecka, är upptitrering av sertindol inte nödvändig och deras underhållsdosering kan återupptas. I andra fall ska det rekommenderade titreringsschemat följas. Ett EKG ska tas innan en ny upptitrering av sertindol påbörjas.

Preparatbyte från andra antipsykotika

Behandling med sertindol kan påbörjas enligt det rekommenderade titreringsschemat samtidigt som andra perorala antipsykotiska läkemedel sätts ut. För patienter som behandlas med antipsykotiska läkemedel i depotform påbörjas sertindolbehandling som ersättning för nästkommande depotinjektion.

4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot sertindol eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

Sertindol är kontraindicerat till patienter med känd okorrigerad hypokalemi och patienter med känd okorrigerad hypomagnesemi.

Sertindol är kontraindicerat till patienter med en anamnes på kliniskt signifikant kardiovaskulär sjukdom, hjärtsvikt, kardiell hypertrofi, arytmier eller bradykardi (<50 slag/minut).

Sertindolbehandling ska inte påbörjas till patienter med medfött långt QT-syndrom eller med släktanamnes på denna sjukdom eller till patienter med känd förvärvad QT-intervallförlängning (QTc över 450 msec hos män och 470 msec hos kvinnor).

Sertindol är kontraindicerat till patienter som behandlas med läkemedel som signifikant förlänger QT-intervallet. Relevanta grupper omfattar:

- klass Ia och III antiarytmika (t ex kinidin, amiodaron, sotalol, dofetilid)

- vissa antipsykotiska läkemedel (t ex tioridazin)
- vissa makrolider (t ex erytromycin)
- vissa antihistaminer (t ex terfenadin, astemizol)
- vissa antibiotika av typen kinoloner (t ex gatifloxacin, moxifloxacin).

Listan ovan är inte uttömmande och andra enstaka läkemedel som signifikant förlänger QT-intervallet (t ex cisaprid och litium) är också kontraindicerade.

Samtidig administration av sertindol och läkemedel som är potenta hämmare av cytokrom P450 3A enzymer är kontraindicerat (se avsnitt 4.5). Relevanta grupper inkluderar:

- systemisk behandling med antimykotiska läkemedel av typen azoler (t ex ketokonazol, itraconazol)
- vissa antibiotika av typen makrolider (t ex erytromycin, klaritromycin)
- HIV-proteashämmare (t ex indinavir)
- vissa kalciumantagonister (t ex diltiazem, verapamil).

Listan ovan är inte uttömmande och andra enstaka läkemedel kända som potenta hämmare av CYP3A enzymer (t ex cimetidin) är också kontraindicerade.

Sertindol är kontraindicerat till patienter med kraftigt nedsatt leverfunktion.

4.4 Varningar och försiktighet

Kardiovaskulära faktorer

Kliniska undersökningar har visat att sertindol förlänger QT-intervallet i större utsträckning än vissa andra antipsykotiska läkemedel. Medelvärde för QT-förlängningen är större i den övre delen av det rekommenderade dosintervallet (20 och 24 mg). Förlängning av QTc-intervallet hos vissa läkemedel är förenad med en förmåga att orsaka Torsade de Pointes (TdP)-arrytmi (en potentiellt livshotande polymorf ventrikeltakykardi) och plötslig död. Kliniska och prekliniska data har emellertid ej kunnat fastställa om sertindol är mer arrytmogent än andra antipsykotiska läkemedel. Sertindol ska därför endast ges till patienter, som inte tolererar minst ett annat antipsykotiskt läkemedel.

Förskrivande läkare måste noggrant följa angivna säkerhetsåtgärder.

EKG-registrering:

- EKG-registrering är obligatorisk före och under behandling med sertindol.
- Sertindol är kontraindicerat om ett QTc-intervall på mer än 450 msek hos män eller 470 msek hos kvinnor registreras vid baseline.
- EKG-registrering ska utföras vid början av behandlingen, när steady state har uppnåtts efter ca 3 veckor eller när dosen 16 mg har uppnåtts, och åter efter 3 månaders behandling.
- Under långtidsbehandling ska EKG-registrering utföras var 3:e månad.
- Under långtidsbehandling, ska EKG-registrering utföras före och efter varje dosökning.
- EKG-registrering rekommenderas efter tillägg av eller ökad dosering av samtidig medicinering som kan öka sertindolkoncentrationen (se avsnitt 4.5).
- Om ett QTc-intervall på mer än 500 msek registreras under behandling med sertindol, ska sertindolbehandlingen avbrytas.
- För patienter med symptom som palpitationer, krampanfall eller synkope vilka kan indikera förekomst av arytmier, ska behandlande läkare omedelbart initiera utvärdering inkluderande EKG.
- EKG-registrering utförs lämpligast på morgonen och Bazett eller Fridericia formlerna för beräkning av QTc-intervallet är att föredra.

Risken för QT-förlängning är ökad hos patienter som erhåller samtidig behandling med läkemedel som förlänger QT-intervallet eller läkemedel som hämmar metaboliseringen av sertindol (se avsnitt 4.3).

Hos patienter med risk för signifikanta elektrolyttrubbningar ska utgångsnivåer i serum för kalium och magnesium bestämmas innan behandling med sertindol påbörjas. Låga serumnivåer av kalium och

magnesium ska korrigeras innan behandling påbörjas. Övervakning av serumkalium rekommenderas till patienter som har kräkning, diarré, behandlas med kaliumdrivande diuretika eller har andra elektrolytstörningar.

På grund av den α_1 -blockerande effekten av sertindol, kan symtom på postural hypotension uppträda under den inledande dositeringsperioden.

Antipsykotiska läkemedel kan hämma effekten av dopaminagonister. Sertindol ska användas med försiktighet till patienter med Parkinsons sjukdom.

Vissa SSRI, som fluoxetin och paroxetin (potenta CYP2D6 hämmare) kan öka plasmanivåerna av sertindol med en faktor 2 till 3. Sertindol ska därför användas med extra stor försiktighet vid samtidig användning av sådana läkemedel, och endast om den potentiella nyttan väger tyngre än risken. En mindre underhållsdos av sertindol kan behövas och noggrann EKG-övervakning ska göras före och efter dosändringar av dessa läkemedel (se avsnitt 4.5).

Sertindol ska användas med försiktighet till patienter, som är kända långsamma CYP2D6-metaboliserare (se avsnitt 4.5).

Hyperglykemi eller exacerbation av diabetes har rapporterats i väldigt sällsynta fall under behandling med sertindol. Lämplig klinisk monitorering av diabetespatienter rekommenderas samt av patienter med riskfaktorer för utveckling av diabetes mellitus.

Ökad dödlighet hos äldre patienter med demens

Data från två stora observationsstudier visade att äldre patienter med demens som behandlas med antipsykotika har en något ökad dödlighet jämfört med dem som inte behandlas. Tillgängliga data är otillräckliga för att ge en säker uppskattning av risken och orsaken till denna.

Serdolect är inte godkänt för behandling av demensrelaterade beteendestörningar.

Risk för cerebrovaskulära händelser

En cirka 3-faldig ökning av risken för cerebrovaskulära biverkningar har setts hos dementa patienter i randomiserade placebokontrollerade kliniska studier med vissa atypiska antipsykotika. Mekanismen bakom denna ökade risk är ej känd. En ökad risk kan ej uteslutas för andra antipsykotika eller andra patientgrupper. Serdolect ska användas med försiktighet till patienter med riskfaktorer för stroke.

Med tanke på den ökade risken för betydande kardiovaskulära sjukdomar hos äldre ska sertindol endast användas med försiktighet hos patienter över 65 år. Behandling ska endast påbörjas efter en ordentlig kardiovaskulär undersökning.

Venös tromboembolism

Fall av venös tromboembolisk sjukdom (VTE) har rapporterats för antipsykotiska läkemedel. Eftersom patienter behandlade med antipsykotika ofta har förvärvade riskfaktorer för VTE, ska alla tänkbara riskfaktorer för VTE identifieras före och under behandling med sertindol och preventiva åtgärder bör insättas.

Nedsatt leverfunktion

Patienter med lätt/måttligt nedsatt leverfunktion ska följas noggrant. Långsammare titrering och en mindre underhållsdos rekommenderas.

Tardiv dyskinesi

Tardiv dyskinesi antas vara orsakad av överkänslighet i dopaminreceptorer i basala ganglier som ett resultat av kronisk receptorblockad med antipsykotiska läkemedel. En låg incidens (jämförbar med den för placebo) av extrapyramidala symtom under behandling med sertindol har observerats i kliniska studier. Långtidsbehandling med antipsykotiska läkemedel (speciellt vid hög dosering) är dock förenad med risk för tardiv dyskinesi. Om tecken på tardiv dyskinesi uppträder ska dosreduktion eller utsättning av läkemedlet övervägas.

Epileptiska anfall

Sertindol ska användas med försiktighet till patienter med benägenhet till epileptiska anfall.

Maligt neuroleptikasyndrom

Ett potentiellt livshotande symtomkomplex, betecknat som maligt neuroleptiskt syndrom, har rapporterats i samband med behandling med antipsykotiska läkemedel. Behandlingen av maligt neuroleptiskt syndrom ska inkludera en omedelbar utsättning av antipsykotiska läkemedel.

Utsättning av behandling

Utsättningsreaktioner, såsom illamående, kräkningar, svettningar och insomni, har rapporterats i samband med plötsligt utsättande av behandling med antipsykotiska läkemedel. Återfall av psykotiska symtom kan också inträffa, och förekomst av motorikstörningar (såsom akatisi, dystoni och dyskinesi) har rapporterats. Därför rekommenderas ett gradvis utsättande.

Hjälpämnen

Tabletterna innehåller laktos.

Patienter med något av följande sällsynta ärftliga tillstånd bör inte använda detta läkemedel: galaktosintolerans, total laktasbrist eller glukos-galaktosmalabsorption.

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol (23 mg) natrium per tablett, d.v.s. är näst intill "natriumfritt".

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Ökningar i QT-intervallet relaterade till sertindolbehandling kan förstärkas vid samtidig administration av andra läkemedel som ökar QT-intervallet. Samtidig behandling med sådana läkemedel är därför kontraindicerad (se avsnitt 4.3). En sådan interaktion kan förekomma t ex mellan kinidin och sertindol. Förutom effekten på ökningen av QT-intervallet (se avsnitt 4.3), hämmas CYP2D6 kraftigt av kinidin.

Sertindol metaboliseras i stor utsträckning av isoenzymerna CYP2D6 och CYP3A i cytokrom P450-systemet. CYP2D6 är polymorft i befolkningen och båda isoenzymerna kan hämmas av ett flertal psykofarmaka och andra läkemedel (se avsnitt 4.4).

CYP2D6

Plasmakoncentrationen av sertindol ökar med en faktor 2–3 hos patienter som samtidigt behandlas med fluoxetin eller paroxetin (potenta CYP2D6-hämmare), och sertindol ska därför endast användas med mycket stor försiktighet tillsammans med dessa eller andra CYP2D6-hämmande läkemedel. En mindre underhållsdos av sertindol kan vara nödvändig och noggrann EKG-övervakning ska göras före och efter alla dosjusteringar av dessa läkemedel (se avsnitt 4.4).

CYP3A

Mindre ökningar (<25 %) av plasmakoncentrationerna för sertindol har observerats vid samtidig administrering med makrolida antibiotika (t ex erytromycin, en CYP3A-hämmare) eller kalciumantagonister (diltiazem, verapamil). Hos långsamma CYP2D6-metaboliserare kan dock den hämmande effekten vara större (eftersom sertindol elimineras både via CYP2D6 och CYP3A). Eftersom det inte är möjligt att rutinmässigt identifiera patienter som är långsamma CYP2D6-metaboliserare, är samtidig administrering av CYP3A-hämmare och sertindol kontraindicerat, då det kan leda till signifikant ökning av sertindolnivåerna (se avsnitt 4.3).

Metabolismen av sertindol kan ökas signifikant av läkemedel som inducerar CYP-isoenzymer, speciellt rifampicin, karbamazepin, fenytoin och fenobarbital, vilka kan minska plasmakoncentrationen av sertindol med en faktor 2 till 3. Minskad antipsykotisk effekt hos patienter som får dessa läkemedel, eller andra inducerande läkemedel, kan kräva att dosen för sertindol justeras till det övre dosintervallet.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Fertilitet

Oral administrering av sertindol uppvisade en försämring av fertilitet hos möss och råttor av hankön vid systemisk exponering liknande eller mindre än den som förväntades hos människor vid den maximalt rekommenderade dosen. Försämringen av fertilitet hos vuxna hanar var reversibel och orsakades sannolikt av α_1 -adrenoceptorantagonism.

Hos människor har biverkningar såsom hyperprolaktinemi, galaktorré, erektil dysfunktion och ejakulationsstörningar rapporterats. Dessa händelser kan ha en negativ inverkan på kvinnlig och/eller manlig sexuell funktion och fertilitet.

Om kliniskt signifikant hyperprolaktinemi, galaktorré eller sexuell dysfunktion inträffar ska en dosreduktion (om möjligt) eller utsättning av läkemedlet övervägas.

Effekterna är reversibla vid utsättande.

Graviditet

Säkerheten för sertindol vid användning under graviditet har inte fastställts.

Sertindol var inte teratogent i reproduktionsstudier på djur. En peri/postnatal studie på råttor visade en minskning i avkommans fertilitet i en dos inom det terapeutiska dosintervallet för människa (se avsnitt 5.3).

Därför ska sertindol inte användas under graviditet.

Nyfödda barn som exponerats för antipsykotika (inklusive Serdolect) under graviditetens sista trimester löper risk att få biverkningar inklusive extrapyramidala och/eller utsättningssymtom som kan variera i allvarlighetsgrad och duration efter födseln. Det finns rapporter om agitation, muskelhypertoni, muskelhypotoni, tremor, somnolens, andnöd eller ätsvårigheter. Nyfödda ska därför övervakas noga.

Amning

Studier på ammande mödrar har inte genomförts, men det förväntas att sertindol utsöndras i bröstmjök.

Om behandling med sertindol bedöms nödvändig, ska avbrytande av amning övervägas.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Sertindol är inte sedativt, men patienter ska rekommenderas att inte köra bil eller hantera maskiner innan deras individuella känslighet är känd.

4.8 Biverkningar

I kliniska prövningar förekom följande biverkningar relaterade till sertindol med en incidens av mer än 1 %, och signifikant fler än placebo (presenterade i minskande frekvens): rinit/nästäppa, ejakulationsstörningar (minskad ejakulatvolym), yrsel, muntorrhet, postural hypotension, viktökning, perifera ödem, dyspné, parestesier och förlängt QT-intervall (se avsnitt 4.4).

Extrapyramidala symtom (EPS)

Incidensen av rapporterade EPS-relaterade biverkningar hos patienter behandlade med sertindol var jämförbar med den för patienter behandlade med placebo. I placebokontrollerade studier var procentandelen sertindolbehandlade patienter, som behövde EPS-medicinering på samma nivå som för patienter behandlade med placebo.

Några av biverkningarna uppträder i början av behandlingen och försvinner under fortsatt behandling, t ex postural hypotension.

Biverkningarna listas i tabellen nedan enligt organsystem och följande frekvenser:

Mycket vanliga ($\geq 1/10$), vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$), mindre vanliga ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), sällsynta ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$), mycket sällsynta ($\leq 1/10\ 000$) eller ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data).

MedDRA organsystem	Frekvens	Biverkning
Endokrina systemet	Mindre vanliga	Hyperprolaktinemi
Metabolism och nutrition	Vanliga	Viktökning
	Mindre vanliga	Hyperglykemi
Centrala och perifera nervsystemet	Vanliga	Yrsel, parestesier
	Mindre vanliga	Synkope, krampanfall, motorikstörningar (speciellt tardiv dyskinesi, se avsnitt 4.4)
	Sällsynta	Fall av malignt neuroleptiskasyndrom har rapporterats i samband med sertindol (se avsnitt 4.4)
Hjärtat	Vanliga	Perifert ödem, förlängt QT intervall (se avsnitt 4.4)
	Mindre vanliga	Torsade de Pointes (se avsnitt 4.4)
Blodkärl	Vanliga	Postural hypotension (se avsnitt 4.4)
	Ingen känd frekvens	Fall av venös tromboembolisk sjukdom, inkluderat fall av lungemboli och fall av djup ventrombos, har rapporterats med antipsykotiska läkemedel
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum	Mycket vanliga	Rinit eller nästäppa
	Vanliga	Dyspné
Magtarmkanalen	Vanliga	Muntorrhet
Graviditet, puerperium och perinatalperiod	Ingen känd frekvens	Neonatalt utsättningssyndrom (se avsnitt 4.6)
Reproduktionsorgan och bröstkörtel	Mycket vanliga	Utebliven ejakulation
	Vanliga	Ejakulationsstörning, erektil dysfunktion
	Mindre vanliga	Galaktorré
Undersökningar	Vanliga	Röda blodkroppar i urin, vita blodkroppar i urin

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning till:

webbplats: www.fimea.fi

Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea

Biverkningsregistret

PB 55

00034 FIMEA

4.9 Överdoser

Erfarenheten av sertindol i akut överdosering är begränsad. Dödsfall har inträffat. Patienter som tagit doser på uppskattningsvis 840 mg har tillfrisknat utan men. Rapporterade symtom och tecken på överdos var somnolens, sluddrigt tal, takykardi, hypotension och övergående förlängning av QTc-intervallet. Fall av Torsade de Pointes har observerats, ofta i kombination med andra läkemedel som är kända för att inducera TdP.

Behandling

Vid en akut överdos ska fria luftvägar etableras och adekvat syresättning säkras.

Kontinuerlig övervakning med EKG och vitalparametrar ska påbörjas omedelbart. Om QTc-intervallet är förlängt, rekommenderas det att patienten övervakas tills QTc-intervallet har normaliserats. Halveringstiden för sertindol på 2–4 dagar ska beaktas.

Intravenös väg ska etableras och administrering av aktivt kol med laxermedel ska övervägas. Möjligheten av inblandning av flera läkemedel ska övervägas.

Det finns ingen speciell antidot för sertindol, det kan inte dialyseras och därför ska lämpliga understödjande åtgärder genomföras. Hypotension och cirkulationskollaps ska behandlas med adekvata åtgärder som intravenös väsketillförsel. Om sympatomimetika används för att förbättra cirkulationen ska adrenalin och dopamin användas med försiktighet, eftersom β -stimulering kombinerad med α_1 -antagonismen hos sertindol kan förvärra hypotension.

Om antiarytmisk behandling ges, kan läkemedel som kinidin, disopyramid och prokainamid medföra en teoretisk risk för QT-intervallförlängning, som kan vara additiv till sertindols påverkan på QT-intervallet.

Vid uttalade extrapyramidala symtom ska antikolinerg medicinering ges. Noggrann övervakning och uppföljning ska pågå tills patienten förbättras.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Neuroleptika, indolderivat, ATC-kod N05AE03.

Den föreslagna neurofarmakologiska profilen för sertindol, som ett antipsykotiskt läkemedel, baseras på dess selektiva hämmande effekt på mesolimbiska dopaminneuron och beror på en balanserad hämmande effekt på centrala dopamin D_2 och serotonin $5HT_2$ receptorer såväl som α_1 -adrenerga receptorer.

I djurfarmakologiska studier hämmade sertindol spontanaktiva dopaminneuron i det mesolimbiska ventrala tegmentumområdet (VTA) med ett selektivitetsförhållande på mer än 100 jämfört med dopaminneuron i substantia nigra pars compacta (SNC). Hämning av SNC-aktivitet tros vara involverad i motoriska biverkningar (EPS), vilka förekommer hos många antipsykotiska läkemedel.

Antipsykotiska läkemedel är kända för att öka serumprolaktinnivåerna genom dopaminblockad. Prolaktinnivåerna hos patienter vilka fick sertindol, var inom normala gränser både i korttidsstudier och under långtidsbehandling (ett år).

Efter marknadsintroduktion har dock hyperprolaktinemi och prolaktinrelaterade händelser rapporterats någon enstaka gång vid användning av sertindol.

Sertindol har ingen effekt på muskarina och histamin H_1 -receptorer. Detta bekräftas genom avsaknad av antikolinerga och sedativa effekter relaterade till dessa receptorer.

Ytterligare information från kliniska prövningar

Studien ”The Sertindole Cohort Prospective Study” (SCoP), var en multinationell studie och genomfördes som en stor prövning i klinisk praxis. I studien jämfördes sertindol och risperidon vad gäller mortalitet av alla orsaker, hjärtsäkerheten och självmordsbenägenhet. Studien var designad som en prospektiv, randomiserad, delvis blindad studie med två parallella grupper; sertindol (n=4 930) och risperidon (n=4 928) med behandlingstid upp till 4 år.

Mortalitet av alla orsaker (det första primära utfallsmåttet) var detsamma för sertindol och risperidon. Dödsorsaken skiljde sig mellan de två behandlingsgrupperna. Den huvudsakliga dödsorsaken för patienter behandlade med sertindol var hjärtrelaterad, där risken för hjärtrelaterad död var signifikant högre jämfört med risperidongruppen. En lägre risk för självmordsförsök observerades för patienter behandlade med sertindol, däremot för risken för fullbordat självmord var det ingen signifikant skillnad mellan de två grupperna.

5.2 Farmakokinetiska uppgifter

Eliminationen av sertindol sker via levermetabolism med en genomsnittlig halveringstid på cirka 3 dagar. Clearance för sertindol minskar vid upprepad dosering till ett medelvärde på 14 l/timme (kvinnor har ca 20 % lägre oralt clearance än män, även om clearance korrigerad för mängden fettväv är jämförbar). Därför är ackumulering vid upprepad dosering större än vad som kan förutsägas från en engångsdos, beroende på en ökning av biotillgängligheten. Clearance är dock dosoberoende vid steady state och plasmakoncentrationerna är proportionella mot dosen. Det finns en måttlig variabilitet mellan individer i sertindols farmakokinetik, beroende på polymorfismen i cytokrom P450 2D6 (CYP2D6). Patienter som har mindre mängd av detta leverenzym har ett sertindol-clearance som är 1/2–1/3 av motsvarande för snabba CYP2D6-metaboliserare. Dessa långsamma metaboliserare (upp till 10 % av befolkningen) kommer därför att ha plasmanivåer på 2–3 gånger de normala. Sertindolkoncentrationen är inte prediktiv för den terapeutiska effekten hos en enskild individ; därför uppnås individualiseringen av dosen bäst genom bedömning av terapeutisk effekt och tolerabilitet.

Absorption

Sertindol absorberas väl med ett t_{max} för sertindol på ca 10 timmar vid peroral administrering. Olika dosstyrkor är bioekvivalenta. Föda och aluminium-/magnesiumantacida har ingen kliniskt signifikant effekt på sertindolabsorptionen.

Distribution

Skenbar distributionsvolym (V_d/F) för sertindol efter upprepad oral dosering är cirka 20 l/kg. Sertindol binds till cirka 99,5 % till plasmaproteiner företrädesvis till albumin och surt α_1 -glykoprotein. Hos patienter behandlade med rekommenderade doser ligger de uppmätta koncentrationerna under 140 ng/ml (~ 320 nmol/l) i 90 % av mätningarna. Sertindol penetrerar in i röda blodkroppar med en blod/plasmakvot på 1,0. Sertindol penetrerar lätt blod-hjärnbarriären och placentabarriären.

Metabolism

Två metaboliter har identifierats i human plasma: dehydrosertindol (oxidering av imidazolidinonringen) och norsertindol (N-dealkylering). Koncentrationerna av dehydrosertindol och norsertindol är ca 80 % respektive 40 % av modersubstansen i steady state. Sertindols effekt är primärt beroende av modersubstansen och metaboliterna förefaller inte ha någon signifikant farmakologisk effekt hos människa.

Utsöndring

Sertindol och dess metaboliter elimineras mycket långsamt och totalt återfinns 50–60 % 14 dagar efter administrering av en peroral radioaktivt märkt dos. Ca 4 % av dosen utsöndras i urinen som moderssubstans plus metaboliter, varav mindre än 1 % som moderssubstans. Fekal utsöndring är den viktigaste utsöndringsvägen och svarar för resterande mängd av moderssubstans och metaboliter.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

QT-förlängning på EKG, relaterat till en hämning av en specifik kaliumkanal (I_{kr} , HERG), har observerats i djurstudier. Sertindol visar dock frånvaro av tidiga efterdepolarisationer i hjärt-

purkinjefibrer hos kanin och hund. Tidiga efterdepolarisationer anses vara av betydelse för att utlösa Torsade de Pointes. Sertindol inducerade inte Torsade de Pointes typ av ventrikulära arrytmier i kaninhjärta med atrioventrikulärnoden borttagen i experiment med uttalad hypokalemi (1,5 mmol) och bradykardi. Extrapolering från djurstudier till människa beträffande QT förlängning och arrytm ska dock göras med försiktighet då skillnader mellan arter kan föreligga.

Sertindols akuta toxicitet är låg. I kroniska toxicitetsstudier på råtta och hund (3–5 gånger klinisk exponering) observerades flera effekter som överensstämmer med de farmakologiska egenskaperna hos läkemedlet.

Ingen teratogen effekt har observerats i reproduktionsstudier hos djur.

I en peri/postnatal studie på råtta observerades en ökad mortalitet och långsammare tillväxt hos ungarna, samt försenad utveckling av avkomman vid doser som associerades med effekter hos modern och var samma som eller mindre än den maximala rekommenderade dosen vid mg/m². Parning och fertilitet var reducerad hos avkomman från honor som behandlades med sertindol.

Parning och fertilitet påverkades hos vuxna hanrättor i doser på 0,14 mg/kg/dag och högre. Den reversibla påverkan på fertiliteten tillskrivs sertindols farmakologiska profil.

Sertindol var inte toxiskt i ett testbatteri av *in vitro* och *in vivo*-genotoxicitetsstudier.

Karcinogenicitetsstudier utförda på mus och råtta visade inte på någon utveckling av tumörer av relevans för den kliniska användningen av sertindol.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Tablettkärna

Majsstärkelse,
laktosmonohydrat,
hydroxipropylcellulosa,
mikrokristallin cellulosa,
kroskarmellosnatrium,
magnesiumstearat.

Tablettdragering

Hypromellos,
titandioxid (E171),
makrogol 400 och
4 mg: järnoxid gul (E172)
12 mg: järnoxid gul (E172), järnoxid röd (E172)
16 mg: järnoxid röd (E172)
20 mg: järnoxid gul (E172), järnoxid röd (E172), järnoxid svart (E172).

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

5 år.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras i originalförpackningen. Ljuskänsligt.
Inga särskilda temperaturanvisningar.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

- Kartonger, innehållande blister (genomskinligt eller vitt PVC/PVdC-laminat och aluminiumfolie) med 7, 10, 14, 20, 28, 30, 50, 98 eller 100 tabletter.
- Burk av högdensitetspolyeten (HDPE) innehållande 100 tabletter.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion

Inga särskilda anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Serdolect 4 mg:	12400
Serdolect 12 mg:	12402
Serdolect 16 mg:	12403
Serdolect 20 mg:	12404

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 18.11.1996
Datum för den senaste förnyelsen: 7.6.2013

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

21.12.2021