

## КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

### 1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Serdolect®/ Сердолект®  
4 мг, 12 мг, 16 мг, 20 мг филмирани таблетки

### 2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка таблетка от 4 мг съдържа:	sertindole 4 mg
Всяка таблетка от 12 мг съдържа:	sertindole 12 mg
Всяка таблетка от 16 мг съдържа:	sertindole 16 mg
Всяка таблетка от 20 мг съдържа:	sertindole 20 mg

За помощни вещества Виж раздел 6.1.

### 3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Филмирани таблетки

Описание на таблетките:

4 мг: Овални, жълти, двойноизпъкнали таблетки с обозначение "S4" от едната страна  
12 мг: Овални, бежови, двойноизпъкнали таблетки с обозначение "S12" от едната страна  
16 мг: Овални, тъмно розови, двойноизпъкнали таблетки с обозначение "S16" от едната страна  
20 мг: Овални, розови, двойноизпъкнали таблетки с обозначение "S20" от едната страна

### 4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

#### 4.1 Показания

Sertindole е показан за лечение на шизофрения.

Поради съображения за сърдечно-съдова безопасност, sertindole трябва да бъде използван само при пациенти, които са показали непоносимост към поне един друг антипсихотик.

Sertindole не трябва да се прилага при спешни състояния за бързо овладяване на симптомите при психотично възбудени пациенти.

#### 4.2. Дозировка и начин на употреба

Sertindole се прилага перорално еднократно дневно без оглед приема на храна. При пациенти, които изискват седирание могат да се прилагат едновременно и бензодиазепини.


**Забележка:** ЕКГ мониториране се изисква преди и по време на лечението със sertindole: Виж Раздел 4.4.

Клинични проучвания са показали, че sertindole удължава QT интервала в по-голяма степен, отколкото някои други антипсихотици. Следователно sertindole трябва да бъде използван само при пациенти, които са показали непоносимост към поне един друг антипсихотик.

Лекарите, които предписват медикамента трябва да се придържат стриктно към изискваните мерки за безопасност: виж раздел 4.3. и 4.4.

#### Титриране

Всички пациенти трябва да започнат лечението със sertindole 4 мг дневно. Дозата следва да се увеличава с по 4 мг през интервал от 4-5 дни до достигане на оптимална дневна поддържаща доза в границите 12-20 мг. Поради  $\alpha_1$ -блокиращото действие на sertindole по време на началното титриране

МИНИСТЕРСТВО НА ЗДРАВЕОПАЗВАНЕТО	
Приложение към разрешение за употреба № 13345-48	13.06.06г -
697/22.05.06	



могат да се появят симптоми на ортостатична хипотензия. Начална доза от 8 мг или бързо покачване на дозата е свързано със значимо по-висок риск от ортостатична хипотензия.

#### Поддържаща терапия

В зависимост от индивидуалния отговор на пациента дозата може да бъде увеличена до 20 мг дневно. Само в изключителни случаи може да се прецени използването на максимална доза от 24 мг дневно, тъй като клиничните проучвания не са показали последователно по-висока ефективност при дози над 20 мг и удължаването на QT интервала може да бъде повишено в горния край на дозовия интервал.

Кръвното налягане на пациентите следва да бъде мониторирано в периода на титриране и в началната фаза на поддържаща терапия.

#### **Пациенти в напреднала възраст**

Данните от фармакокинетично проучване не показват разлика между млади индивиди и такива в напреднала възраст. Съществуват обаче само ограничени данни от клинични проучвания при пациенти над 65 години. Лечението трябва да се започва само след обстоен сърдечно-съдов преглед. При по-възрастни пациенти са подходящи по-бавно титриране на дозата и по-ниски поддържащи дози (виж раздел 4.4.).

#### **Деца и юноши под 18 години**

Безопасността и ефективността на sertindole при деца и юноши не е установена.

#### **Намалена бъбречна функция**

Sertindole може да се дава в обичайни дози на пациенти с нарушена бъбречна функция (Виж Раздел 4.3). Фармакокинетиката на sertindole не се засяга при хемодиализа.

#### **Намалена чернодробна функция**

Пациенти с лека/умерена чернодробна недостатъчност изискват по-бавно титриране на дозата и по-ниски поддържащи дози.

#### **Ре-титриране на дозата на sertindole при пациенти преустановили приема му**

Когато пациентите подновяват приема на sertindole в случай, че той е бил прекратен за по-малко от седмица, ре-титриране на дозата не се налага и лечението може да продължи с поддържащата доза. Във всички останали случаи трябва да се спазва препоръчаната схема на титриране. Преди започване на ре-титриране да се направи ЕКГ.

#### **Преминаване от лечение с други невролептици към такова със sertindole**

Лечението със sertindole трябва да започне съгласно препоръчаната схема на титриране като едновременно с това се прекрати употребата на други перорални антипсихотици. При пациенти на депо-терапия, началният прием на sertindole замества следващата депо-инжекция.

### **4.3. Противопоказания**

Свръхчувствителност към sertindole или към коя да е друга съставка.

Sertindole е противопоказан при пациенти с некоригирана хипокалиемия и такива с некоригирана хипомагниемия.

Sertindole е противопоказан при пациенти с анамнестични данни за клинично значимо сърдечно-съдово заболяване, застойна сърдечна недостатъчност, сърдечна хипертрофия, аритмия, или брадикардия (< 50 удара в минута).

Нещо повече, sertindole не трябва да се прилага при пациенти със синдром на вроден удължен QT-интервал или с фамилен анамнез за такова заболяване, или при пациенти, за които е известно, че са с удължен QT-интервал (QTc над 450 msec при мъже и над 470 msec при жени).

Sertindole е противопоказан при пациенти, получаващи лекарства, за които е известно, че водят до удължаване на QT-интервала. Съответните класове медикаменти включват:

- клас Ia и III антиаритмици (напр. хинидин, амиодарон, соталол, дофетилид)
- някои антипсихотици (напр. тиоридазин)



- някои макролиди (напр. еритромицин)
- някои антихистамини (напр. терфенадин, астемизол)
- някои хинолони (напр. гатифлоксацин, моксифлоксацин)

Горепосоченият списък не е напълно изчерпателен и затова други лекарствени средства удължаващи значимо QT-интервала (напр. цизаприд, литий) са също противопоказани.

Едновременната употреба на *sertindole* с лекарства, за които е известно, че мощно инхибират чернодробните ензими от цитохромната система P450 3A е противопоказана (Виж Раздел 4.5).

Съответните класове включват:

- антимикотични лекарства за системна употреба от групата на "азолите" (напр. кетоконазол, итраконазол)
- макролиди (напр. еритромицин, кларитроцилин)
- HIV протеазни инхибитори (напр. индинавир)
- Някои калциеви антагонисти (напр. дилтиазепам, верапамил)

Горепосоченият списък не е напълно изчерпателен и затова други лекарствени средства мощно инхибиращи CYP3A (напр. симетидин) ензимите са също противопоказани.

*Sertindole* е противопоказан при пациенти с тежка чернодробна недостатъчност.

#### 4.4. Специални предупреждения и предпазни мерки за употреба

##### Сърдечно-съдови

Клиничните проучвания показват, че *sertindole* удължава QT-интервала в по-голяма степен от някои други антипсихотици. Средното QT-удължаване е по-голямо в горния край на препоръчвания дозов интервал (20 и 24 мг). Удължаването на QTc интервала при някои лекарства е свързано със способността да предизвикват аритмия тип – Torsade de Pointe (TdP) (потенциално фатална полиморфна вентрикуларна тахикардия) и внезапна смърт. Клиничните и неклинични данни обаче, не дават основание да се потвърди дали *sertindole* е по-аритмогенен от останалите антипсихотици. Поради това *sertindole* следва да се прилага само, ако пациентите не понасят лечението с поне един друг антипсихотик.

Лекарите, които предписват медикамента трябва да се придържат стриктно към изискваните мерки за безопасност.

##### ЕКГ мониториране

- ЕКГ мониториране е задължително преди и по време на лечение със *sertindole*.
- *Sertindole* е противопоказан, ако се наблюдава QTc интервал по-голям от 450 msec при мъже и 470 msec при жени преди започване на терапията.
- ЕКГ следва да се направи преди започване на терапията, след достигане на стабилни плазмени нива след приблизително 3 седмици или при достигане на доза от 16 мг и отново след 3 месеца лечение. По време на поддържащата терапия се изисква ЕКГ да се прави на всеки 3 месеца.
- По време на поддържащо лечение, ЕКГ следва да се прави преди и след всяко покачване на дозата.
- Препоръчва се да се направи ЕКГ и при добавяне или увеличаване на дозата на съпътстващо лечение, което би могло да увеличи концентрацията на *sertindole* (виж раздел 4.5.).
- Ако се установи QTc интервал по-голям от 500 msec по време на лечение със *sertindole*, се препоръчва лечението със *sertindole* да бъде прекратено.
- При пациенти, при които се наблюдават симптоми като палпитации, конвулсии или синкоп, които биха могли да бъдат индикация за появата на аритмии, лекуващият лекар следва да направи спешна оценка на терапията, включително и ЕКГ.
- Най-добре е ЕКГ мониторирането да се провежда сутрин и за предпочитане е за изчисление на QTc да се използват формулите на Bazett или Fredericia.

Рискът от удължаване на QT-интервала се засилва при пациенти, които приемат едновременно медикаменти удължаващи QTc интервала или потискащи метаболизма на *sertindole* (Виж Раздел 4.3).



Изходните серумни концентрации на калий и магнезий трябва да бъдат изследвани преди началото на терапия със sertindole при пациенти с риск от значим електролитен дисбаланс. Ниските серумни нива на калий и магнезий трябва да бъдат коригирани преди започване на лечението. Мониторинг на серумния калий е препоръчително при пациенти с повръщане, диария, лечение с калий-задържащи диуретици или при други електролитни нарушения.

Поради  $\alpha_1$ -блокиращото действие на sertindole в началния период на титриране на дозата може да се наблюдават симптоми на ортостатична хипотензия.

Антипсихотичните лекарства могат да инхибират ефекта на допаминовите агонисти. Sertindole трябва да се използва с повишено внимание при пациенти с Паркинсонова болест.

Някои СИСТ (селективни инхибитори на серотониновия транспорт) като например флуоксетин и пароксетин (мощни CYP2D6 инхибитори), могат да увеличат плазмените нива на sertindole 2 до 3 пъти. Поради това Sertindole следва да бъде прилаган едновременно с тези лекарства само при изключително повишено внимание и единствено, ако потенциалната полза надхвърля риска. Може да се наложи по-ниска поддържаща доза sertindole и внимателно ЕКГ проследяване преди и след всяка промяна в дозата на тези лекарствени средства (Виж раздел 4.5).

Sertindole трябва да се използва с повишено внимание при пациенти, за които е известно, че са със слаб метаболизъм чрез CYP2D6 (Виж раздел 4.5).

#### Употреба при пациенти в напреднала възраст

Предвид повишения риск от значими сърдечно-съдови заболявания при пациенти в напреднала възраст, sertindole следва да се използва внимателно при пациенти над 65 години. Лечението трябва да се започва само след обстоен сърдечно-съдов преглед (Виж Раздел 4.2).

#### Намалена чернодробна функция

Пациенти с лека/умерена чернодробна дисфункция трябва да бъдат внимателно проследявани. Препоръчва се по-бавно титриране и по-ниска поддържаща доза.

#### Късни дискинезии

Счита се, че късните дискинезии се дължат на хиперсензитивност на допаминовите рецептори в базалните ганглии като резултат от хронична рецепторна блокада, предизвикана от антипсихотици. По време на клинични проучвания се установява ниска честота (сравнима с тази при плацебо) на екстрапирамидни симптоми при лечение със sertindole. Независимо от това, дългосрочното лечение с антипсихотици (особено във високи дози) се свързва с риск от късни дискинезии. Ако се появят признаци на късна дискинезия, да се прецени необходимостта от редуциране на дозата или прекратяване на лечението.

#### Гърчове

Sertindole трябва да се използва с повишено внимание при пациенти с анамнестични данни за гърчове.

#### Невролептичен малигнен синдром

Потенциално опасен комплекс от симптоми известен като невролептичен малигнен синдром (НМС) се свързва с използването на антипсихотични средства. Лечението на НМС изисква незабавно прекратяване приема на антипсихотични средства.

#### Симптоми на отнемане

При рязко прекратяване на лечението с антипсихотични средства са описани остри симптоми на отнемане, включващи гадене, повръщане, изпотяване и безсъние. Съобщава се и за възможна поява отново на психотични симптоми, както и на разстройства на неволевите движения (напр. акатизия, дистония и дискинезия). Поради това се препоръчва постепенно преустановяване на приема.

#### Помощни вещества

Таблетките съдържат монохидратна лактоза. Пациенти с редки наследствени проблеми като галактозна непоносимост, лактазна недостатъчност на Lapp или глюкозо-галактозна малабсорбция, не трябва да приемат това лекарство.



#### 4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Удължаване на QT-интервала, свързано с приема на sertindole може да се засили при едновременна употреба на медикаменти, за които е известно, че водят до значително удължаване на QT-интервала. Поради това едновременната употреба на такива лекарства е противопоказана (Виж Раздел 4.3). Такъв вид взаимодействие може да възникне например между хинидин и sertindole. В допълнение към ефектите по отношение удължаване на QT-интервала (Виж раздел 4.3), хинидин изразено инхибира и CYP2D6.

Sertindole се метаболизира значително от CYP2D6 и CYP3A изоензими на системата цитохром P450. CYP2D6 се характеризира с полиморфизъм, а двата изоензима могат да бъдат инхибирани от редица психотропни и други лекарства (Виж раздел 4.4).

##### CYP2D6

Плазмената концентрация на sertindole се увеличава 2-3 пъти при пациенти, които приемат едновременно флуоксетин или пароксетин (мощни инхибитори на CYP2D6), поради това sertindole следва да бъде използван едновременно с тези лекарства само при изключително повишено внимание. Може да се наложи по-ниска поддържаща доза sertindole и внимателно ЕКГ проследяване преди и след всяка промяна в дозата на тези лекарствени средства (Виж раздел 4.4).

##### CYP3A

Минимални увеличения (< 25%) на плазмените концентрации на sertindole са регистрирани при макролидите (напр. еритромицин, CYP3A инхибитор) и калциевите антагонисти (дилтиазем, верапамил). Независимо от това последиците биха били много по-големи при индивиди със слаб метаболизъм чрез CYP2D6 (поради това, че елиминирането на sertindole и от двата изоензима CYP2D6 и CYP3A, ще бъде засегнато). Поради това, че е невъзможно рутинно да бъдат идентифицирани пациентите със слаб метаболизъм чрез CYP2D6, едновременната употреба на CYP3A инхибитори и sertindole е противопоказана, тъй като това може да доведе до значително увеличаване на нивата на sertindole. (Виж Раздел 4.3).

Метаболизмът на sertindole може да се повиши значимо от средства, за които се знае, че индуцират CYP изоензимите – предимно рифампицин, карбамазепин, фенитоин и фенобарбитал, което може да понижи плазмените концентрации на sertindole 2-3 пъти. Понижената антипсихотична ефективност при пациенти получаващи такива лекарства или други индуциращи средства може да наложи дозата на sertindole да бъде повишена до горната препоръчвана граница.

#### 4.6 Бременност и лактация

##### Бременност

Безопасността на sertindole по време на бременност не е установена.

Sertindole не е показал тератогенност при проучвания върху репродукцията у животни. Пери/постнатално проучване при плъхове е показало понижена фертилност в поколението при дози, които са в рамките на терапевтичните при хора (Виж Раздел 5.3). Следователно, sertindole не трябва да се използва по време на бременност.

##### Лактация

Проучвания при кърмачки не са провеждани, но се очаква sertindole да се екскретира с млякото.

Ако се прецени, че лечение със sertindole е необходимо, трябва да се има предвид прекратяване на кърменето.

#### 4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Sertindole няма седращ ефект, но пациентите трябва да бъдат съветвани да не шофират или управляват машини докато не се установи индивидуалната им реакция към медикамента.



## 4.8 Нежелани ефекти

### Нежелани реакции

По време на клинични проучвания са наблюдавани следните нежелани реакции с честота по-голяма от 1%, които се свързват с употребата на sertindole и показват значима разлика спрямо плацебо (посочени в низходящ ред по отношение на честотата): ринит/назална конгестия, абнормна еякулация (намален еякулаторен обем), замаяност, сухота в устата, ортостатична хипотензия, увеличаване на теллото, периферни отоци, диспнея, парестезии и удължаване на QT-интервала (Виж Раздел 4.4).

### Екстрапирамидни симптоми (ЕПС)

Честотата на съобщаваните ЕПС-нежелани реакции при пациенти приемащи sertindole е подобна на тази при пациенти на плацебо. В допълнение на това, при плацебо-контролирани проучвания, разликата между пациентите лекувани със sertindole и тези с плацебо, които се нуждаят от коректори, е била незначителна.

Някои от нежеланите реакции се появяват в началото на лечението и изчезват при продължителна терапия, напр. ортостатичната хипотензия.

Таблицата по-долу показва нежеланите реакции групирани по системи и честота:

Много чести (>10%)

Чести (1-10%)

Нечести (0.1-1%)

Редки (0.01-0.1%)

Много редки (<0.01%)

<b>Метаболизъм и хранителни разстройства</b>	
Нечести	хипергликемия
<b>Разстройства на нервна система</b>	
Чести	Замаяност, парестезии
Нечести	Синкоп, конвулсии, двигателни нарушения (по-специално късни дискинезии, Виж Раздел 4.4)
Редки	Случаи докладвани като невролептичен малигнен синдром (НМС), са били получавани във връзка със sertindole (виж Раздел 4.4)
<b>Сърдечни нарушения</b>	
Чести	Периферни отоци
Нечести	Torsade de Pointes (Виж Раздел 4.4)
<b>Съдови нарушения</b>	
Чести	Ортостатична хипотензия (Виж Раздел 4.4)
<b>Респираторни, торакални и медиастинални нарушения</b>	
Много чести	Ринит/назална конгестия
Чести	диспнея
<b>Гастро-интестинални разстройства</b>	
Чести	Сухота в устата
<b>Разстройства на полова система и гърди</b>	
Чести	Абнормна еякулация (намален еякулаторен обем)
<b>Находки</b>	
Чести	Увеличаване на теллото, удължаване на QT интервала, единични еритроцити в урината, единични левкоцити в урината



## 4.9 Предозиране

Опитът със sertindole при остро предозиране е ограничен. Има съобщения за случаи с фатален изход. Независимо от това, пациенти приемали дози до 840 мг са се възстановили без усложнения. Съобщаваните признаци и симптоми на предозиране са сомнолентност, неясен говор, тахикардия, хипотензия и преходно удължаване на QTc-интервала. Наблюдавани са случаи на Torsade de Pointes често в комбинация с други лекарства, за които е известно, че предизвикват TdP.

### Лечение

В случай на остро предозиране да се осигури проходимост на дихателните пътища и поддържане на адекватен приток на кислород.

Незабавно да започне продължително мониториране на ЕКГ и виталните признаци. В случай на удължен QTc-интервал се препоръчва проследяването да продължи до нормализиране на QTc-интервала. Да се има предвид, че полу-животът на sertindole е 2 до 4 дни.

Да се осигури венозен път и да се прецени необходимостта от приема на активен въглен и лаксативни средства. Да се има предвид възможността от включване и на други медикаменти. Няма специфичен антидот на sertindole и той не може да бъде диализиран, поради което трябва да се предприемат адекватни поддържащи мерки. Хипотензията и съдовият колапс трябва да бъдат третирани адекватно, напр. с венозни вливания. В случай, че се използват симпатикомиметични средства за корекция на циркулаторните нарушения, адреналин и допамин следва да се употребяват с повишено внимание, тъй като  $\beta$  стимулацията, комбинирана с  $\alpha_1$  антагонизма, свързан със sertindole, може да задълбочи хипотензията.

Ако се прилага лечение с антиаритмични средства такива като хинидин, дизопирамид и прокаинамид, теоретически се увеличава риска от удължаване на QT-интервала, което се добавя и към сходния ефект на sertindole.

В случаи на тежка екстрапирамидна симптоматика да се прилагат антихолинергични средства. Да се осъществява пряк медицински контрол и проследяване до възстановяване на пациента.

## 5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

### 5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: антипсихотик със селективно действие върху лимбичната система, АТС-код: N 05A E03

Предполага се, че неврофармакологичният профил на sertindole като антипсихотично средство се определя от неговия селективен инхибиращ ефект върху мезолимбичните допаминергични неврони и се дължи на балансиращия инхибиращ ефект върху централните D<sub>2</sub> и 5HT<sub>2</sub> рецептори и  $\alpha_1$ -адренергичните рецептори.

При фармакологични проучвания у животни, sertindole е показал спонтанно инхибиране на активните допаминови неврони в мезолимбичната вентро-теgmentална област в съотношение повече от 1:100 сравнено с допаминовите неврони в substantia nigra pars compacta (SNC). Счита се, че инхибирането на SNC води до двигателни странични ефекти (ЕПС), характерни за много от невролептиците.

Известно е, че антипсихотиците увеличават серумните пролактинови нива в резултат на допаминова блокада. Пациентите, приемачи sertindole остават с нормални пролактинови нива както при краткосрочна, така и при дългосрочна терапия (една година).

Sertindole няма ефект върху мускариновите и хистаминовите H<sub>1</sub> рецептори. Това се потвърждава и от факта, че липсват антихолинергични и седативни ефекти, които се свързват с тези рецептори.

### 5.2 Фармакокинетични свойства

Елиминирането на sertindole се осъществява по чернодробен път като полу-животът е приблизително 3 дни. Клирънсът на sertindole намалява при многократно дозиране до около 1/4 от първоначалния при жени



клирънсът е с около 20% по-нисък отколкото при мъже, въпреки че коригираните клирънси при пренебрегване на мастната тъкан са сравними). Поради това, при многократно дозиране кумулирането е по-голямо от предвиденото на базата на еднократно дозиране, което се дължи на нарастване на системната бионаличност. В стабилно състояние клирънсът не зависи от дозата, а концентрациите са пропорционални на дозата. Съществува умерена вариабилност между отделните индивиди по отношение на фармакокинетиката на sertindole, което се дължи на полиморфизъм на цитохром P450 2D6 (CYP2D6). Пациенти, които са с дефицит на този чернодробен ензим имат клирънс на sertindole 1/2 до 1/3 от този на индивиди с екстензивен метаболизъм на CYP2D6. Поради това пациентите със слаб метаболизъм (до 10% от популацията) ще имат плазмени концентрации 2-3 пъти по-високи от нормалните. Концентрациите на sertindole не могат да бъдат предиктор за терапевтичния ефект при отделния пациент; поради това индивидуализиране на дозата се постига най-добре чрез оценка на терапевтичния ефект и поносимостта.

#### Абсорбция

Sertindole се абсорбира добре с T max. на sertindole след перорален прием приблизително 10 часа. Различните дози са биоеквивалентни. Храната и алуминиево-магнезиевите антиацидни средства не оказват клинично значим ефект върху абсорбцията на sertindole.

#### Разпределение

Обемът на разпределение ( $V_{\beta}/F$ ) на sertindole след многократно дозиране е приблизително 20 L/kg. Sertindole се свързва 99,5% с плазмените протеини, предимно с албумина и  $\alpha_1$ -гликопротеина. При пациенти, лекувани с препоръчаните дози, 90% от измерените концентрации са под 140 ng/ml (~320 pmol/L). Sertindole прониква в червените кръвни клетки в съотношение кръв/плазма 1:0. Sertindole лесно преминава кръвно-мозъчната и плацентарната бариери.

#### Метаболизъм

Два метаболита се откриват в човешката плазма: дехидросертиндол (окисление на имидазоловия пръстен) и норсертиндол (N-деалкилиране). Концентрациите на дехидросертиндола и норсертиндола са приблизително 80% и 40% съответно от основното съединение в стабилно състояние. Действието на sertindole се дължи предимно на основното съединение и метаболитите нямат значими фармакологични ефекти при хора.

#### Екскреция

Sertindole и неговите метаболити се елиминират много бавно като 50-60% от пероралната доза, белязана с радиоактивен изотоп се елиминира до 14 дни след приема. Приблизително 4% от дозата се екскретират с урината като основно съединение и метаболити, от които по-малко от 1% е като основно съединение. Основният път на екскретиране е чрез фекалиите и се отнася за остатъка от основното съединение и метаболитите му.

### **5.3 Предклинични данни за безопасност**

Удължаване на QT-интервала на ЕКГ, най-вероятно дължащо се на инхибиране на закъснялото освобождаване на калиевите канали ( $I_{Kr}$ , HERG) се наблюдава при животински модели. Sertindole обаче, показва липса на ранни следполаризационни промени във влакната на Пуркиние при зайци и кучета. Ранните след-поларизационни промени се считат като основен тригер фактор за настъпването на Torsade de Pointes. Sertindole не е предизвикал вентрикуларни аритмии тип Torsade de Pointes в заешки сърца с отстранен атрио-вентрикуларен възел, независимо от експериментално предизвиканата хипокалиемия (1.5 mmol) и брадикардия. Екстраполирането на находките при животни спрямо хора по отношение на удължаването на QT-интервала и аритмиите, обаче, трябва да се прави с повишено внимание поради значимите междувидови разлики, които съществуват.

Острата токсичност на sertindole е ниска. При проучвания за хронична токсичност с плъхове и кучета (3-5 пъти клинично излагане) са наблюдавани няколко ефекта. Тези ефекти са в съответствие с фармакологичните свойства на медикамента.

Проучвания върху репродукцията у животни не са дали доказателства за тератогенност. Пери/постнатално проучване с плъхове е показало намаляване на фертилността на поколението при доза в терапевтични граници за хора (0,2 мг/кг/ден), а при по-високи дози се установява намаляване на преживяемостта на новородените в ранния лактационен период, намалено лъчаване на телото и забавено развитие на новородените при дози, токсични за майката.





Чифтосването и фертилността са били засегнати при мъжки плъхове при дози по-високи от 0,14 мг/кг/ден. Засягането на фертилността, което е било обратимо, се обяснява с фармакологичния профил на sertindole.

Sertindole не е показал *in vitro* и *in vivo* токсичност при генотоксични проучвания. Проучвания за канцерогенност при плъхове и мишки не са доказали развитието на тумори, които да се свързват с клиничната употреба на sertindole.

## 6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

### 6.1 Списък на помощните вещества

#### Сърцевина на таблетката:

Maize starch, lactose monohydrate, hypromellose, microcrystalline cellulose, croscarmellose sodium, magnesium stearate.

#### Обвивка на таблетката:

Hypromellose, titanium dioxide (E171), macrogol 400 и

4 mg: iron oxide yellow (E172)

12 mg: iron oxide yellow (E172), iron oxide red (E172)

16 mg: iron oxide red (E172)

20 mg: iron oxide yellow (E172), iron oxide red (E172), iron oxide black (E172).

### 6.2 Несъвместимости

Не са известни.

### 6.3 Срок на годност

4 mg, 12 mg, 16 mg и 20 mg: 5 години.

### 6.4 Специални предпазни мерки при съхранение

Съхранявайте в оригиналната опаковка за предпазване от въздействието на светлината.

### 6.5 Вид и състав на контейнера

Блистер от PVC/PVdC ламинат (прозрачен или бял) с алуминиево фолио в картонена кутия, съдържаща 28 таблетки (12 mg, 16 mg и 20 mg) или 30 таблетки (4 mg).

### 6.6 Инструкции за употреба

Няма специални изисквания.

## 7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

**Lundbeck Export A/S**

Ottiliavej 9

DK-2500 Copenhagen - Valby

Denmark.

**Представителство в България**

Lundbeck Export A/S

Търговско представителство

ЕКСПО 2000

Бул. "Н. Вапцаров" №55

1407 София



**8. НОМЕР НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

<b>Serdolect</b> tablets 4 mg:	980 02 86
<b>Serdolect</b> tablets 12 mg:	980 02 85
<b>Serdolect</b> tablets 16 mg:	980 02 84
<b>Serdolect</b> tablets 20 mg:	980 02 83

**9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ /ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

03.09.1998

**10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА**

07.09.2005

