|  |
| --- |
| **1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ** |
| Serdolect  4 mg, 12 mg, 16 mg και 20 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία |
| **2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ** |
| Κάθε δισκίο των 4 mg περιέχει: 4 mg σερτινδόλη  Κάθε δισκίο των 12 mg περιέχει: 12 mg σερτινδόλη  Κάθε δισκίο των 16 mg περιέχει: 16 mg σερτινδόλη  Κάθε δισκίο των 20 mg περιέχει: 20 mg σερτινδόλη  Έκδοχα:  Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο των 4 mg περιέχει 57,74 mg λακτόζη.  Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο των 12 mg περιέχει 80,29 mg λακτόζη.  Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο των 16 mg περιέχει 90,32 mg λακτόζη.  Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο των 20 mg περιέχει 112,90 mg λακτόζη.  Βλ. παράγραφο 4.4.  Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1. |
| **3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ** |
| Επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο.  Περιγραφή των δισκίων:  4 mg: Ωοειδή, κίτρινα, αμφίκυρτα επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία που φέρουν την ένδειξη «S4» στη μία πλευρά  12 mg: Ωοειδή, μπέζ, αμφίκυρτα επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία που φέρουν την ένδειξη «S12» στη μία πλευρά  16 mg: Ωοειδή, ροζέ, αμφίκυρτα επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία που φέρουν την ένδειξη «S16» στη μία πλευρά  20 mg: Ωοειδή, ροζ, αμφίκυρτα επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία που φέρουν την ένδειξη «S20» στη μία πλευρά |
| **4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ** |
| **4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις** Η σερτινδόλη ενδείκνυται για την αντιμετώπιση της σχιζοφρένειας.  Εξαιτίας ανησυχιών ως προς την καρδιαγγειακή ασφάλεια η σερτινδόλη θα πρέπει να χρησιμοποιείται μόνο σε ασθενείς που παρουσιάζουν δυσανεξία σε τουλάχιστον έναν από τους λοιπούς αντιψυχωσικούς παράγοντες.  Η σερτινδόλη δεν θα πρέπει να χρησιμοποιείται σε επείγουσες καταστάσεις για την άμεση ανακούφιση από τα συμπτώματα σε ασθενείς με οξεία διαταραχή. |
| * 1. **Δοσολογία και τρόπος χορήγησης**   Η σερτινδόλη χορηγείται από του στόματος άπαξ ημερησίως με ή χωρίς τροφή. Σε ασθενείς στους οποίους απαιτείται καταστολή, μπορεί να χορηγηθεί ταυτόχρονα και μια βενζοδιαζεπίνη.  **Σημείωση:** Απαιτείται ΗΚΓ παρακολούθηση πριν και κατά τη διάρκεια της θεραπείας με τη σερτινδόλη, βλ. παράγραφο 4.4.  Κλινικές μελέτες έχουν δείξει ότι η σερτινδόλη παρατείνει το διάστημα QT σε μεγαλύτερο βαθμό απ’ ότι κάποια άλλα αντιψυχωσικά.  Η σερτινδόλη θα πρέπει συνεπώς να χρησιμοποιείται σε ασθενείς που δεν παρουσιάζουν δυσανεξία σε τουλάχιστον έναν από τους λοιπούς αντιψυχωσικούς παράγοντες.  Οι συνταγογράφοι ιατροί θα πρέπει να συμμορφώνονται πλήρως με τα απαιτούμενα μέτρα ασφαλείας: βλ. παράγραφο 4.3 και 4.4.  Τιτλοποίηση  Όλοι οι ασθενείς πρέπει να ξεκινούν τη θεραπεία με σερτινδόλη 4 mg/ημέρα. Η δόση πρέπει να αυξάνεται κατά βήματα των 4 mg μετά από 4-5 ημέρες σε κάθε δόση, μέχρι να επιτευχθεί η βέλτιστη ημερήσια δόση συντήρησης εντός του εύρους των 12‑20 mg. Λόγω της α1 ανασταλτικής δράσης της σερτινδόλης, ενδέχεται να παρατηρηθούν συμπτώματα ορθοστατικής υπότασης κατά τη διάρκεια της αρχικής περιόδου τιτλοποίησης της δόσης. Μία αρχική δόση 8 mg ή ταχεία αύξηση της δόσης ενέχει σημαντικά αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης ορθοστατικής υπότασης.  Συντήρηση  Ανάλογα με την ανταπόκριση κάθε ασθενούς, η δόση μπορεί να αυξηθεί στα 20 mg/ημέρα. Σε εξαιρετικές μόνο περιπτώσεις θα πρέπει να εξετάζεται η χορήγηση της μέγιστης δόση των 24 mg, δεδομένου ότι οι κλινικές δοκιμές δεν έχουν δείξει σταθερή βελτίωση της αποτελεσματικότητας σε δόσεις άνω των 20 mg και η παράταση του διαστήματος QT μπορεί να αυξηθεί στα ανώτερα όρια του δοσολογικού εύρους.  Η αρτηριακή πίεση των ασθενών θα πρέπει να παρακολουθείται κατά τη διάρκεια της τιτλοποίησης καθώς και στην αρχική περίοδο της θεραπείας συντήρησης.  **Ηλικιωμένοι**  Μια φαρμακοκινητική μελέτη δεν έδειξε διαφορές ανάμεσα σε νεαρά και ηλικιωμένα άτομα. Ωστόσο, υπάρχουν περιορισμένα μόνο κλινικά δεδομένα για ασθενείς ηλικίας άνω των 65 ετών. Η θεραπεία θα πρέπει να ξεκινά μόνο μετά από ενδελεχή καρδιαγγειακή εξέταση. Βραδύτερη τιτλοποίηση και μικρότερες δόσεις συντήρησης ενδέχεται να είναι καταλληλότερες για τους ηλικιωμένους ασθενείς (βλ. παράγραφο 4.4).  **Παιδιά και έφηβοι ηλικίας κάτω των 18 ετών**  Το Serdolect δεν συνιστάται για χρήση σε παιδιά και εφήβους λόγω έλλειψης στοιχείων για την ασφάλεια και την αποτελεσματικότητα.  **Μειωμένη νεφρική λειτουργία**  Η σερτινδόλη μπορεί να χορηγηθεί στη συνηθισμένη δόση στους ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία (βλ. παράγραφο 4.3). Η φαρμακοκινητική της σερτινδόλης δεν επηρεάζεται από την αιμοδιύλιση.  **Μειωμένη ηπατική λειτουργία**  Ασθενείς με ήπια/μέτρια ηπατική δυσλειτουργία απαιτούν βραδύτερη τιτλοποίηση της δοσολογίας και μικρότερη δόση συντήρησης.  **Επανατιτλοποίηση της σερτινδόλης σε ασθενείς οι οποίοι είχαν προηγουμένως διακόψει τη θεραπεία**  Κατά την επανέναρξη της θεραπείας με σερτινδόλη σε ασθενείς που έμειναν λιγότερο από μία εβδομάδα χωρίς σερτινδόλη, δεν απαιτείται εκ νέου τιτλοποίηση της σερτινδόλης και η δόση συντήρησης μπορεί να χορηγηθεί εκ νέου. Διαφορετικά πρέπει να ακολουθηθεί το συνιστώμενο σχήμα τιτλοποίησης. Θα πρέπει να πραγματοποιηθεί ΗΚΓ πριν την εκ νέου τιτλοποίηση της σερτινδόλης.  **Αλλαγή από άλλα αντιψυχωσικά**  Η θεραπεία με τη σερτινδόλη μπορεί να ξεκινήσει σύμφωνα με το συνιστώμενο σχήμα τιτλοποίησης ταυτόχρονα με τη διακοπή άλλων από του στόματος χορηγούμενων αντιψυχωσικών. Σε ασθενείς που αντιμετωπίζονται με αντιψυχωσικά επιβραδυμένης δράσης, η χορήγηση σερτινδόλης ξεκινά στη θέση της επόμενης ένεσης επιβραδυμένης δράσης. |
| **4.3 Αντενδείξεις** Υπερευαισθησία στην σερτινδόλη ή σε κάποιο από τα έκδοχα.  Η σερτινδόλη αντενδείκνυται σε ασθενείς με γνωστή μη διορθωμένη υποκαλιαιμία και σε ασθενείς με γνωστή μη διορθωμένη υπομαγνησαιμία.  Η σερτινδόλη αντενδείκνυται σε ασθενείς με ιστορικό κλινικώς σημαντικής καρδιαγγειακής νόσου, συμφορητικής καρδιακής ανεπάρκειας, καρδιακής υπερτροφίας, αρρυθμιών ή βραδυκαρδίας (<50 παλμοί ανά λεπτό).  Επιπλέον, η σερτινδόλη δεν πρέπει να ξεκινά σε ασθενείς με συγγενές σύνδρομο μακρού QT ή με οικογενειακό ιστορικό αυτής της νόσου, ή σε ασθενείς με γνωστή επίκτητη παράταση του διαστήματος QT (QTc άνω των 450 msec στους άνδρες και 470 msec στις γυναίκες).  Η σερτινδόλη αντενδείκνυται σε ασθενείς που λαμβάνουν φάρμακα τα οποία είναι γνωστό ότι παρατείνουν σημαντικά το διάστημα QT. Οι σχετικές κατηγορίες περιλαμβάνουν:  - αντιαρρυθμικά φάρμακα κατηγορίας Ιa και ΙΙΙ (π.χ. κινιδίνη, αμιοδαρόνη, σοταλόλη, δοφετιλίδη)   * ορισμένα αντιψυχωσικά (π.χ. θειοριδαζίνη) * ορισμένες μακρολίδες (π.χ. ερυθρομυκίνη)   - ορισμένα αντιισταμινικά (π.χ. τερφεναδίνη, αστεμιζόλη)  - ορισμένα αντιβιοτικά κινολόνης (π.χ. γατιφλοξασίνη, μοξιφλοξασίνη)  Ο παραπάνω κατάλογος δεν είναι εξαντλητικός, καθώς κι άλλα, μεμονωμένα φάρμακα που είναι γνωστό ότι παρατείνουν σημαντικά το διάστημα QT (π.χ. σιζαπρίδη, λίθιο) αντενδείκνυνται επίσης.  Η συγχορήγηση της σερτινδόλης αντενδείκνυται με φάρμακα που είναι γνωστό ότι είναι δυνητικοί ισχυροί αναστολείς των ενζύμων του ηπατικού κυτοχρώματος CYP450 3A (βλ. παράγραφο 4.5). Οι σχετικές κατηγορίες περιλαμβάνουν:   * συστηματική θεραπεία με αντιμυκητιασικούς παράγοντες «αζολών» (π.χ. κετοκοναζόλη, ιτρακοναζόλη) * ορισμένα μακρολιδικά αντιβιοτικά (π.χ. ερυθρομυκίνη, κλαρυθρομυκίνη) * αναστολείς πρωτεάσης του HIV (π.χ. ιντιναβίρη) * ορισμένοι αναστολείς διαύλων ασβεστίου (π.χ. διλτιαζέμη, βεραπαμίλη)   Ο παραπάνω κατάλογος δεν είναι πλήρης, καθώς κι άλλα μεμονωμένα φάρμακα που είναι γνωστό ότι αναστέλλουν ισχυρώς τα ένζυμα του CYP3A (π.χ. σιμετιδίνη) αντενδείκνυνται επίσης.  Η σερτινδόλη αντενδείκνυται σε ασθενείς με σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία. |
| **4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση** Καρδιαγγειακές  Κλινικές μελέτες έχουν δείξει ότι η σερτινδόλη παρατείνει το διάστημα QT σε μεγαλύτερο βαθμό απ’ ό,τι ορισμένα άλλα αντιψυχωσικά. Η μέση επιμήκυνση του QT είναι μεγαλύτερη προς το ανώτερο όριο του συνιστώμενου δοσολογικού εύρους (20 και 24 mg). Η επιμήκυνση του διαστήματος QT σε ορισμένα φάρμακα σχετίζεται με την ικανότητα πρόκλησης αρρυθμίας τύπου κοιλιακής ταχυκαρδίας δίκην ριπιδίου (TdP) (μία δυνητικά θανατηφόρο πολυμορφική κοιλιακή ταχυκαρδία) και αιφνίδιου θανάτου. Ωστόσο, τα κλινικά και μη κλινικά δεδομένα δεν είναι ικανά να επιβεβαιώσουν κατά πόσο η σερτινδόλη έχει μεγαλύτερη αρρυθμογόνο δράση από τα άλλα αντιψυχωσικά. Ως εκ τούτου η σερτινδόλη θα πρέπει να χρησιμοποιείται μόνο σε ασθενείς που παρουσιάζουν δυσανεξία σε τουλάχιστον έναν άλλο αντιψυχωσικό παράγοντα.  Οι συνταγογράφοι ιατροί θα πρέπει να συμμορφώνονται πλήρως με τα απαιτούμενα μέτρα ασφάλειας.  ΗΚΓ έλεγχος:  - Ο ηλεκτροκαρδιογραφικός (ΗΚΓ) έλεγχος είναι υποχρεωτικός πριν και κατά τη διάρκεια της θεραπείας με σερτινδόλη.  - Η σερτινδόλη αντενδείκνυται εάν παρατηρηθεί διάστημα QTc μεγαλύτερο των 450 msec στους άνδρες ή των 470 msec στις γυναίκες, κατά την έναρξη της θεραπείας.  - Ο ΗΚΓ έλεγχος πρέπει να γίνεται κατά την έναρξη της θεραπείας, κατά την επίτευξη σταθερής κατάστασης μετά από περίπου 3 εβδομάδες, ή κατά την επίτευξη δόσης 16 mg, και εκ νέου μετά από 3 μήνες θεραπείας.  - Κατά τη θεραπεία συντήρησης, απαιτείται ένα ΗΚΓ κάθε 3 μήνες.  - Κατά τη θεραπεία συντήρησης, ηλεκτροκαρδιογραφικές μετρήσεις θα πρέπει να λαμβάνονται πριν και μετά από οποιαδήποτε αύξηση της δόσης.   * Διενέργεια ενός ΗΚΓ συνιστάται μετά την προσθήκη ή την αύξηση της δόσης των συγχορηγούμενων φαρμάκων τα οποία ενδέχεται να αυξήσουν τη συγκέντρωση της σερτινδόλης (βλ. παράγραφο 4.5)   - Αν κατά τη διάρκεια της θεραπείας με σερτινδόλη παρατηρηθεί διάστημα QTc μεγαλύτερο των 500 msec, η θεραπεία με σερτινδόλη πρέπει να διακόπτεται.  - Σε ασθενείς με συμπτώματα όπως αίσθημα παλμών, σπασμούς ή συγκοπή, τα οποία θα μπορούσαν να υποδεικνύουν την εμφάνιση αρρυθμιών, ο συνταγογράφων ιατρός θα πρέπει να ξεκινήσει επείγουσα αξιολόγηση, που θα περιλαμβάνει και τη διενέργεια ΗΚΓ.  - Ο ΗΚΓ έλεγχος ιδανικά διεξάγεται το πρωί και να προτιμώνται οι τύποι Bazett ή Fridericia για τον υπολογισμό του διαστήματος QTc.  Ο κίνδυνος της παράτασης του διαστήματος QT αυξάνεται σε ασθενείς που λαμβάνουν ταυτόχρονη θεραπεία με φάρμακα, τα οποία παρατείνουν το διάστημα QT ή φάρμακα που αναστέλλουν το μεταβολισμό της σερτινδόλης (βλ. παράγραφο 4.3).  Οι αρχικές τιμές καλίου και μαγνησίου του ορού θα πρέπει να μετρούνται πριν την έναρξη θεραπείας με σερτινδόλη σε ασθενείς που διατρέχουν κίνδυνο σοβαρών διαταραχών των ηλεκτρολυτών. Τα χαμηλά επίπεδα καλίου και μαγνησίου στον ορό θα πρέπει να διορθώνονται πριν την έναρξη της θεραπείας. Συνιστάται η παρακολούθηση του καλίου του ορού σε ασθενείς με εμέτους, διάρροια, θεραπεία με διουρητικά που μειώνουν το κάλιο ή άλλες διαταραχές των ηλεκτρολυτών.  Λόγω της α1 ανασταλτικής δράσης της σερτινδόλης, μπορεί να παρατηρηθούν συμπτώματα ορθοστατικής υπότασης στη διάρκεια της αρχικής περιόδου τιτλοποίησης της δόσης.  Τα αντιψυχωσικά φάρμακα μπορεί να αναστείλουν τη δράση των αγωνιστών της ντοπαμίνης. Η σερτινδόλη πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή σε ασθενείς με νόσο του Parkinson.  Ορισμένοι εκλεκτικοί αναστολείς επαναπρόσληψης σεροτονίνης (SSRI) όπως η φλουοξετίνη και η παροξετίνη (ισχυροί αναστολείς του CYP2D6) μπορεί να αυξήσουν τα επίπεδα της σερτινδόλης στο πλάσμα 2 έως 3 φορές. Η σερτινδόλη θα πρέπει συνεπώς να συγχορηγείται με τα φάρμακα αυτά μόνο με μεγάλη προσοχή και μόνον εφόσον το δυνητικό όφελος υπερτερεί του κινδύνου. Ενδέχεται να χρειαστεί χαμηλότερη δόση συντήρησης της σερτινδόλης και προσεκτική ΗΚΓ παρακολούθηση πριν και μετά από οποιαδήποτε αναπροσαρμογή της δόσης των φαρμάκων αυτών (βλ. παράγραφο 4.5).  Η σερτινδόλη θα πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή σε ασθενείς με γνωστό πτωχό μεταβολισμό του CYP2D6 (βλ. παράγραφο 4.5).  Υπεργλυκαιμία ή επιδείνωση προϋπάρχοντος διαβήτη έχουν αναφερθεί σε πολύ σπάνιες περιπτώσεις κατά τη διάρκεια της θεραπείας με σερτινδόλη. Συνιστάται κατάλληλη κλινική παρακολούθηση σε διαβητικούς ασθενείς και σε ασθενείς με παράγοντες κινδύνου για ανάπτυξη σακχαρώδη διαβήτη.  Αυξημένη θνητότητα σε ηλικιωμένα άτομα με Άνοια  Δεδομένα από δύο μεγάλες μελέτες παρατήρησης έδειξαν ότι οι ηλικιωμένοι με άνοια που αντιμετωπίζονται με αντιψυχωσικά διατρέχουν μικρότερο κίνδυνο θανάτου σε σχέση με εκείνους που δεν αντιμετωπίζονται. Δεν υπάρχουν επαρκή δεδομένα προκειμένου να δώσουν μία σταθερή εκτίμηση του ακριβούς μεγέθους του κινδύνου. Επίσης, η αιτία του αυξημένου κινδύνου δεν είναι γνωστή.  Το Serdolect δεν διαθέτει άδεια για την αντιμετώπιση των σχετιζόμενων με την άνοια διαταραχών της συμπεριφοράς.  Κίνδυνος αγγειοεγκεφαλικών ανεπιθύμητων συμβάντων  Περίπου τριπλάσια αυξημένος κίνδυνος εμφάνισης αγγειακών εγκεφαλικών ανεπιθύμητων συμβάντων έχει παρατηρηθεί με ορισμένα άτυπα αντιψυχωσικά σε τυχαιοποιημένες, ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο, κλινικές μελέτες στον πληθυσμούς με άνοια. Ο μηχανισμός για αυτόν τον αυξημένο κίνδυνο δεν είναι γνωστός. Δεν μπορεί να αποκλειστεί ο αυξημένος κίνδυνος για άλλα αντιψυχωσικά ή άλλους πληθυσμούς ασθενών. Η σερτινδόλη πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή σε ασθενείς με παράγοντες κινδύνου εμφάνισης εγκεφαλικού επεισοδίου.  Έχοντας υπόψη τον αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης σημαντικής καρδιαγγειακής νόσου σε ηλικιωμένους, η σερτινδόλη πρέπει να χρησιμοποιείται μόνο με προσοχή σε ασθενείς ηλικίας άνω των 65 ετών. Η θεραπεία θα πρέπει να ξεκινάει μόνο μετά από ενδελεχή καρδιαγγειακό έλεγχο.  Φλεβική θρομβοεμβολή  Περιστατικά φλεβικής θρομβοεμβολής (VTE) έχουν αναφερθεί με αντιψυχωσικά φάρμακα. Εφόσον οι ασθενείς που αντιμετωπίζονται με αντιψυχωσικά, συχνά παρουσιάζουν επίκτητους παράγοντες κινδύνου για VTE, πρέπει να αναγνωριστούν όλοι οι πιθανοί παράγοντες κινδύνου για VTE πριν από και κατά τη διάρκεια της θεραπείας με σερτινδόλη και να ληφθούν προληπτικά μέτρα.  Μειωμένη ηπατική λειτουργία  Οι ασθενείς με ήπια/μέτρια ηπατική δυσλειτουργία θα πρέπει να παρακολουθούνται στενά.  Συνιστάται βραδύτερη τιτλοποίηση και χορήγηση χαμηλότερης δόσης συντήρησης.  Βραδυκινησία  Η βραδυκινησία πιστεύεται ότι προκαλείται από την υπερευαισθησία των υποδοχέων της ντοπαμίνης στα βασικά γάγγλια, ως αποτέλεσμα του χρόνιου αποκλεισμού των υποδοχέων από τα αντιψυχωσικά. Σε κλινικές μελέτες έχει παρατηρηθεί χαμηλή συχνότητα εμφάνισης (συγκρίσιμη με του εικονικού φαρμάκου) εξωπυραμιδικών συμπτωμάτων κατά τη διάρκεια θεραπείας με σερτινδόλη. Ωστόσο, η μακροχρόνια θεραπεία με αντιψυχωσικές ουσίες (ιδίως σε υψηλές δόσεις) συσχετίζεται με τον κίνδυνο εμφάνισης βραδυκινησίας. Εάν εμφανιστούν σημεία βραδυκινησίας, θα πρέπει να εξετάζεται το ενδεχόμενο μείωσης της δόσης ή διακοπής του φαρμάκου.  Επιληπτικές κρίσεις  Η σερτινδόλη πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή σε ασθενείς με ιστορικό επιληπτικών κρίσεων.  Νευροληπτικό Κακόηθες Σύνδρομο  Ένα δυνητικά θανατηφόρο σύμπλεγμα συμπτωμάτων που ορισμένες φορές αναφέρεται ως Νευροληπτικό Κακόηθες Σύνδρομο (NMS) έχει αναφερθεί σε σχέση με τα αντιψυχωσικά φάρμακα.  Η αντιμετώπιση του NMS πρέπει να περιλαμβάνει την άμεση διακοπή των αντιψυχωσικών φαρμάκων. Απόσυρση Οξέα συμπτώματα στέρησης όπως ναυτία, εμέτος, εφίδρωση και αϋπνία, έχουν περιγραφεί μετά την απότομη διακοπή των αντιψυχωσικών φαρμάκων. Επανεμφάνιση των ψυχωσικών συμπτωμάτων μπορεί επίσης να συμβεί και έχει επίσης αναφερθεί εμφάνιση διαταραχών ακούσιας κίνησης (όπως ακαθησία, δυστονία και δυσκινησία). Συνεπώς, συνιστάται βαθμιαία απόσυρση. Έκδοχα Τα δισκία περιέχουν μονοϋδρική λακτόζη. Ασθενείς με σπάνια κληρονομικά προβλήματα δυσανεξίας στη γαλακτόζη, ανεπάρκεια της λακτάσης Lapp ή δυσαπορρόφησης της γλυκόζης-γαλακτόζης δεν πρέπει να πάρουν αυτό το φάρμακο. |
| **4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης** Οι αυξήσεις του διαστήματος QT που σχετίζονται με τη θεραπεία με σερτινδόλη μπορεί να επιδεινωθούν με τη συγχορήγηση άλλων φαρμάκων που είναι γνωστό ότι αυξάνουν σημαντικά το διάστημα QT. Ως εκ τούτου, η συγχορήγηση αυτών των φαρμάκων αντενδείκνυται (βλ. παράγραφο 4.3). Ανάλογη αλληλεπίδραση μπορεί να συμβεί, π.χ. μεταξύ κινιδίνης και σερτινδόλης. Επιπλέον των επιδράσεων στην παράταση του διαστήματος QT (βλ. παράγραφο 4.3), το CYP2D6 αναστέλλεται σημαντικά από την κινιδίνη.  Η σερτινδόλη μεταβολίζεται εκτενώς από τα ισοένζυμα CYP2D6 και CYP3A του κυτοχρώματος Ρ450.  Το CYP2D6 εμφανίζει πολυμορφισμό στον πληθυσμό και αμφότερα τα ισοένζυμα μπορούν να ανασταλούν από ένα πλήθος ψυχοτρόπων και άλλων φαρμάκων (βλ. παράγραφο 4.4). CYP2D6 Η συγκέντρωση της σερτινδόλης στο πλάσμα αυξάνεται κατά 2-3 φορές σε ασθενείς που λαμβάνουν ταυτόχρονα φλουοξετίνη ή παροξετίνη (ισχυροί αναστολείς του CYP2D6). Συνεπώς, η σερτινδόλη θα πρέπει να συγχορηγείται με αυτούς ή με άλλους αναστολείς του CYP2D6 μόνο με εξαιρετική προσοχή. Ενδέχεται να χρειαστεί μικρότερη δόση συντήρησης σερτινδόλης και προσεκτική ΗΚΓ παρακολούθηση πριν και μετά από οποιαδήποτε αναπροσαρμογή της δόσης των φαρμάκων αυτών (βλ. παράγραφο 4.4). CYP3A Μικρές αυξήσεις (<25%) της συγκέντρωσης της σερτινδόλης στο πλάσμα σημειώθηκαν με τα μακρολιδικά αντιβιοτικά (π.χ. την ερυθρομυκίνη που είναι αναστολέας του CYP3A) και τους ανταγωνιστές διαύλων ασβεστίου (διλτιαζέμη, βεραπαμίλη). Ωστόσο, οι συνέπειες θα μπορούσαν να είναι σημαντικότερες στους ασθενείς με πτωχό μεταβολισμό του CYP2D6 (καθώς η αποβολή της σερτινδόλης από το CYP2D6 και το CYP3A αναμένεται να επηρεαστεί). Επομένως, αφού δεν είναι δυνατό να ταυτοποιούνται σε τακτική βάση οι ασθενείς με πτωχό μεταβολισμό του CYP2D6, η συγχορήγηση αναστολέων του CYP3A και σερτινδόλης αντενδείκνυται, δεδομένου ότι μπορεί να οδηγήσει σε σημαντικές αυξήσεις των επιπέδων της σερτινδόλης (βλ. παράγραφο 4.3).  Ο μεταβολισμός της σερτινδόλης μπορεί να αυξηθεί σημαντικά από παράγοντες που είναι γνωστό ότι επάγουν τα ισοένζυμα CYP και συγκεκριμένα, από την ριφαμπικίνη, την καρβαμαζεπίνη, τη φαινυτοΐνη, και τη φαινοβαρβιτάλη που μπορούν να μειώσουν την συγκέντρωση της σερτινδόλης στο πλάσμα κατά 2-3 φορές. Η μειωμένη αντιψυχωσική αποτελεσματικότητας σε ασθενείς που λαμβάνουν αυτά τα φάρμακα ή άλλους παράγοντες επαγωγής μπορεί να απαιτήσει την προσαρμογή της δόσης της σερτινδόλης προς τα ανώτερα όρια του δοσολογικού εύρους. |
| **4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία**Γονιμότητα Η από του στόματος χορήγηση της σερτινδόλης έδειξε ότι μπορεί να διαταράξει της γονιμότητα σε αρσενικά ποντίκια και αρουραίους, σε συστηματικές εκθέσεις παρόμοιες ή χαμηλότερες από εκείνες που αναμένονται στον άνθρωπο στη μέγιστη συνιστώμενη κλινική δόση. Η διαταραχή της γονιμότητες στα ενήλικα αρσενικά, η οποία ήταν αναστρέψιμη, πιθανώς οφείλεται σε ανταγωνισμό των α1-αδρενεργικών υποδοχέων.  Στον άνθρωπο, έχουν αναφερθεί ανεπιθύμητα συμβάντα όπως υπερπρολακτιναιμία, γαλακτόρροια, στυτική δυσλειτουργία, διαταραχή εκσπερμάτισης και αποτυχία εκσπερμάτισης. Τα συμβάντα αυτά ενδέχεται να έχουν αρνητική επίδραση στη σεξουαλική δραστηριότητα και τη γονιμότητα γυναικών και/ή ανδρών.  Εάν εμφανιστούν κλινικά σημαντική υπερπρολακτιναιμία, γαλακτόρροια ή σεξουαλικές δυσλειτουργίες θα πρέπει να εξετάζεται το ενδεχόμενο μείωσης της δόσης (εάν είναι εφικτό) ή διακοπής της θεραπείας.  Οι επιδράσεις είναι αναστρέψιμες μετά από τη διακοπή της θεραπείας. Εγκυμοσύνη Η ασφάλεια της χρήσης της σερτινδόλης κατά την περίοδο της εγκυμοσύνης δεν έχει τεκμηριωθεί.  Η σερτινδόλη δεν ήταν τερατογόνος σε μελέτες αναπαραγωγής σε ζώα. Μία περιγεννητική και μεταγεννητική μελέτη σε αρουραίους έδειξε μείωση στη γονιμότητα των απογόνων σε δόση εντός του θεραπευτικού εύρους για τον άνθρωπο (βλ. παράγραφο 5.3).  Συνεπώς, η σερτινδόλη δεν πρέπει να χρησιμοποιείται κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης.  Τα νεογνά που εκτίθενται σε αντιψυχωσικά (συμπεριλαμβανομένου του Serdolect) κατά το τρίτο τρίμηνο της κύησης διατρέχουν κίνδυνο εμφάνισης ανεπιθύμητων ενεργειών συμπεριλαμβανομένων εξωπυραμιδικών συμπτωμάτων και/ή συμπτωμάτων στέρησης τα οποία μπορεί να ποικίλουν σε σοβαρότητα και διάρκεια μετά τον τοκετό. Έχουν αναφερθεί περιπτώσεις διέγερσης, υπερτονίας, υποτονίας, τρόμου, υπνηλίας, αναπνευστικής δυσχέρειας ή διαταραχής της σίτισης. Κατά συνέπεια, τα νεογνά θα πρέπει να παρακολουθούνται προσεκτικά.  Θηλασμός  Δεν έχουν διεξαχθεί μελέτες σε θηλάζουσες μητέρες, ωστόσο, αναμένεται ότι η σερτινδόλη απεκκρίνεται στο μητρικό γάλα.  Εάν η θεραπεία με σερτινδόλη θεωρείται απαραίτητη, θα πρέπει να εξεταστεί η περίπτωση διακοπής του θηλασμού. |
| **Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανών** Η σερτινδόλη δεν είναι κατασταλτικό. Ωστόσο, οι ασθενείς θα πρέπει να ενημερώνονται να μην οδηγούν ή να χειρίζονται μηχανές, μέχρις ότου γίνει γνωστή η ατομική τους ευαισθησία. |
| **4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες**  **Ανεπιθύμητες ενέργειες**  Στις κλινικές μελέτες, ανεπιθύμητα συμβάντα με συχνότητα εμφάνισης μεγαλύτερη από 1%, που σχετίζονται με τη χρήση της σερτινδόλης και με σημαντική διαφορά από το εικονικό φάρμακο, ήταν (καταγράφονται με σειρά φθίνουσας συχνότητας): ρινίτιδα/ρινική συμφόρηση, μη φυσιολογική εκσπερμάτιση (ελάττωση όγκου εκσπερμάτισης), ζάλη, ξηροστομία, ορθοστατική υπόταση, αύξηση σωματικού βάρους, περιφερικό οίδημα, δύσπνοια, παραισθησία και παράταση του διαστήματος QT (βλ. παράγραφο 4.4).  Εξωπυραμιδικά συμπτώματα (EPS)  Η συχνότητα αναφοράς σχετιζόμενων με EPS ανεπιθύμητων συμβάντων από ασθενείς που αντιμετωπίστηκαν με σερτινδόλη ήταν παρόμοια με αυτήν σε ασθενείς που έλαβαν εικονικό φάρμακο. Επιπλέον, σε ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο κλινικές μελέτες, το ποσοστό των ασθενών που έλαβαν σερτινδόλη και χρειάσθηκαν θεραπεία για την αντιμετώπιση EPS δεν διέφερε από το ποσοστό των ασθενών που έλαβαν εικονικό φάρμακο.  Μερικές από τις ανεπιθύμητες ενέργειες του φαρμάκου θα εμφανιστούν με την έναρξη της θεραπείας και θα εξαφανιστούν με τη συνέχιση της θεραπείας, π.χ. ορθοστατική υπόταση.  Στον παρακάτω πίνακα παρουσιάζονται οι ανεπιθύμητες ενέργειες ταξινομημένες ανά κατηγορία οργανικού συστήματος και συχνότητα:  Πολύ συχνές (≥1/10)  Συχνές (≥ 1/100, ≤1/10), όχι συχνές (≥ 1/1.000, ≤ 1/100),  Σπάνιες (≥ 1/10.000, ≤ 1/1.000), Πολύ σπάνιες (≤ 1/10.000), Μη γνωστές (δεν μπορούν να εκτιμηθούν με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα).   |  |  |  | | --- | --- | --- | | **Κατηγορία οργανικού συστήματος** | **Συχνότητα** | **Ανεπιθύμητες ενέργειες** | | **Διαταραχές του ενδοκρινικού συστήματος** | Όχι συχνές | Υπερπρολακτιναιμία | | **Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης** | Συχνές | Αύξηση σωματικού βάρους | | Όχι συχνές | υπεργλυκαιμία | | **Διαταραχές του νευρικού συστήματος** | Συχνές | Ζάλη, παραισθησία | | Όχι συχνές | Συγκοπή, σπασμός, διαταραχή κίνησης (ειδικότερα βραδυκινησία, βλ. παράγραφο 4.4) | | Σπάνιες | Έχουν ληφθεί αναφορές περιπτώσεων Νευροληπτικού Κακόηθες Συνδρόμου (NMS) σε σχέση με τη σερτινδόλη (βλ. παράγραφο 4.4) | | **Καρδιακές διαταραχές** | Συχνές | Περιφερικό οίδημα  Παρατεταμένο διάστημα QT (βλ. παράγραφο 4.4) | | Όχι συχνές | Κοιλιακή ταχυκαρδία δίκην ριπιδίου (βλ. παράγραφο 4.4) | | **Αγγειακές διαταραχές** | Συχνές | Ορθοστατική υπόταση (βλ. παράγραφο 4.4) | | Μη γνωστές | Περιπτώσεις φλεβικής θρομβοεμβολής, συμπεριλαμβάνονται περιπτώσεις πνευμονικής εμβολής και έχουν αναφερθεί περιπτώσεις εν τω βάθει φλεβικής θρόμβωσης με αντιψυχωσικά φάρμακα | | **Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωρακίου** | Πολύ συχνές | Ρινίτιδα/ρινική συμφόρηση | | Συχνές | Δύσπνοια | | **Διαταραχές του γαστρεντερικού** | Συχνές | Ξηροστομία | | **Καταστάσεις της κύησης, της λοχίας και της περιγεννητικής περιόδου** | Μη γνωστές | Σύνδρομο από απόσυρση φαρμάκου των νεογνών (βλ. 4.6) | | **Διαταραχές του αναπαραγωγικού συστήματος και του μαστού** | Πολύ συχνές | Αποτυχία εκσπερμάτισης | | Συχνές | Διαταραχές εκσπερμάτισης  Στυτική δυσλειτουργία | | Όχι συχνές | Γαλακτόρροια | | **Παρακλινικές εξετάσεις** | Συχνές | Ερυθροκύτταρα στα ούρα, εξέταση θετική, λευκοκύτταρα ούρων θετικά | |
| **4.9 Υπερδοσολογία** Η εμπειρία με την σερτινδόλη στην οξεία υπερδοσολογία είναι περιορισμένη. Έχουν υπάρξει θανατηφόρες περιπτώσεις. Ωστόσο, ασθενείς που έλαβαν εκτιμώμενες δόσεις μέχρι 840 mg ανέρρωσαν χωρίς συνέπειες. Τα σημεία και τα συμπτώματα υπερδοσολογίας που αναφέρθηκαν ήσαν υπνηλία, δυσαρθρία, ταχυκαρδία, υπόταση και παροδική παράταση του διαστήματος QTc. Έχουν παρατηρηθεί περιπτώσεις κοιλιακής ταχυκαρδίας δίκην ριπιδίου, συχνά σε συνδυασμό με άλλα φάρμακα που είναι γνωστό ότι επάγουν TdP.  Αντιμετώπιση  Σε περίπτωση οξείας υπερδοσολογίας πρέπει να εξασφαλιστεί πρόσβαση των αεροφόρων οδών και διατήρηση επαρκούς οξυγόνωσης.  Συνεχής παρακολούθηση του ΗΚΓ και των ζωτικών σημείων πρέπει να αρχίσει αμέσως. Εάν υπάρχει παράταση του διαστήματος QTc, συνιστάται η παρακολούθηση του ασθενούς μέχρις ότου το διάστημα QTc επανέλθει σε φυσιολογικά επίπεδα. Θα πρέπει να ληφθεί υπόψη ότι η ημίσεια ζωή της σερτινδόλης είναι 2 έως 4 ημέρες.  Πρέπει να εξασφαλιστεί ενδοφλέβια οδός χορήγησης και να εξετασθεί το ενδεχόμενο χορήγησης ενεργού άνθρακα σε συνδυασμό με υπακτικό. Πρέπει να εξετασθεί η πιθανότητα ταυτόχρονης λήψης πολλών φαρμάκων.  Δεν υπάρχει ειδικό αντίδοτο της σερτινδόλης και η σερτινδόλη δεν απομακρύνεται μέσω διύλισης, επομένως πρέπει να ληφθούν κατάλληλα μέτρα υποστήριξης. Η υπόταση και η κυκλοφορική κατέρρειψη πρέπει να αντιμετωπίζονται με κατάλληλα μέτρα, όπως η ενδοφλέβια χορήγηση υγρών. Αν χρησιμοποιηθούν συμπαθητικομιμητικοί παράγοντες για αγγειακή υποστήριξη, η επινεφρίνη και η ντοπαμίνη πρέπει να χρησιμοποιούνται με προσοχή, εφόσον η β-διέγερση σε συνδυασμό με τον α1-ανταγωνισμό που σχετίζεται με τη σερτινδόλη μπορεί να επιδεινώσει την υπόταση.  Αν χορηγηθεί αντιαρρυθμική θεραπεία, παράγοντες όπως η κινιδίνη, η δισοπυραμίδη και η προκαϊναμίδη ενέχουν θεωρητικό κίνδυνο παράτασης του διαστήματος QT, επίδραση που μπορεί να είναι προσθετική σε εκείνη της σερτινδόλης*.*  Σε περίπτωση σοβαρών εξωπυραμιδικών συμπτωμάτων, πρέπει να χορηγηθούν αντιχολινεργικά φάρμακα. Η στενή ιατρική επίβλεψη και παρακολούθηση πρέπει να συνεχίζονται έως ότου αναρρώσει ο ασθενής. |
| **5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ** |
| **Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες** Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: εκλεκτικά του μεταιχμιακού συστήματος αντιψυχωσικά, κωδικός ATC: N05A E 03  Έχει προταθεί ότι οι νευροφαρμακολογικές ιδιότητες της σερτινδόλης, ως αντιψυχωσικού φαρμάκου, προκύπτουν από την εκλεκτική ανασταλτική της δράση στους μεσομεταιχμιακούς ντοπαμινεργικούς νευρώνες και οφείλονται στην εξισορροπημένη ανασταλτική δράση στους κεντρικούς υποδοχείς ντοπαμίνης D2 και της σεροτονίνης 5ΗΤ2 καθώς και στους α1 αδρενεργικούς υποδοχείς.  Σε φαρμακολογικές μελέτες με πειραματόζωα, η σερτινδόλη ανέστειλε την αυτόματη εκφόρτιση των ντοπαμινεργικών νευρώνων της μεσομεταιχμιακής κοιλιακής περιοχής της καλύπτρας του εγκεφάλου (VTA), επιδεικνύοντας εκλεκτικότητα μεγαλύτερη κατά 100 φορές σε σχέση με την ανάλογη δράση της στους ντοπαμινεργικούς νευρώνες της συμπαγούς μοίρας της μέλαινας ουσίας (SNC). Η αναστολή της δράσης της SNC θεωρείται ότι ενέχεται στην εμφάνιση των κινητικών ανεπιθύμητων ενεργειών (EPS) που σχετίζονται με πολλά αντιψυχωσικά φάρμακα.  Τα αντιψυχωσικά φάρμακα είναι γνωστό ότι αυξάνουν τα επίπεδα της προλακτίνης του ορού μέσω ντοπαμινεργικού αποκλεισμού. Σε ασθενείς που έλαβαν σερτινδόλη, τα επίπεδα προλακτίνης παρέμειναν εντός των φυσιολογικών ορίων τόσο κατά τις βραχυχρόνιες μελέτες όσο και κατά τη διάρκεια της μακροχρόνιας (ενός έτους) θεραπείας.  Ωστόσο, κατά καιρούς έχουν αναφερθεί υπερπρολακτιναιμία και συμβάντα που σχετίζονται με την προλακτίνη κατά τη χρήση μετά την εμπορική κυκλοφορία.  Η σερτινδόλη δεν έχει καμία επίδραση στους μουσκαρινικούς και τους ισταμινικούς Η1 υποδοχείς. Τούτο επιβεβαιώνεται από την απουσία αντιχολινεργικής και κατασταλτικής δράσης, που σχετίζονται με τους υποδοχείς αυτούς.  Περαιτέρω πληροφορίες σχετικά με κλινικές μελέτες  Η προοπτική μελέτη πληθυσμών για τη σερτινδόλη (SCoP) ήταν μία πολυεθνική μελέτη που διεξήχθη ως μία μεγάλη απλή μελέτη υπό φυσιολογικές συνθήκες χρήσης για τη σύγκριση της θνητότητας οποιασδήποτε αιτιολογίας, της καρδιακής ασφάλειας και της αυτοκτονικότητας της σερτινδόλης με εκείνη της ρισπεριδόνης. Η μελέτη σχεδιάστηκε ως μία προοπτική, τυχαιοποιημένη, μερικώς τυφλή μελέτη δύο παράλληλων ομάδων: σερτινδόλη (n=4.930) και ρισπεριδόνη (n=4.928) με περιόδους θεραπείας διάρκειας έως 4 ετών.  Η θνητότητα οποιασδήποτε αιτιολογίας (το πρώτο κύριο καταληκτικό σημείο) ήταν παρόμοια για τη σερτινδόλη και τη ρισπεριδόνη. Η αιτία θανάτου διέφερε μεταξύ των δύο ομάδων θεραπείας. Η κύρια αιτία θανάτου στους ασθενείς που αντιμετωπίστηκαν με σερτινδόλη ήταν καρδιακή, με σημαντικά υψηλότερο κίνδυνο καρδιακής θνητότητας σε σχέση με την ομάδα της ρισπεριδόνης. Χαμηλότερος κίνδυνος απόπειρας αυτοκτονιών παρατηρήθηκε στους ασθενείς που έλαβαν σερτινδόλη, παρότι ο κίνδυνος τετελεσμένης αυτοκτονίας δεν διέφερε σημαντικά μεταξύ των δύο ομάδων. |
| **5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες** Η αποβολή της σερτινδόληςγίνεται μέσω ηπατικού μεταβολισμού, με μέση τελική ημίσεια ζωή περίπου 3 ημερών. Η κάθαρση της σερτινδόληςμειώνεται με χορήγηση πολλαπλών δόσεων σε μέση τιμή περίπου 14 l/h (οι γυναίκες έχουν περίπου 20% μικρότερη φαινομενική κάθαρση από τους άνδρες, μολονότι η κάθαρση μετά τη διόρθωση για μάζα σώματος χωρίς λίπος είναι παρόμοια). Επομένως, κατά τη χορήγηση πολλαπλών δόσεων, η συσσώρευση είναι μεγαλύτερη από την προβλεπόμενη ύστερα από εφάπαξ δόση, λόγω αύξησης της συστηματικής βιοδιαθεσιμότητας. Ωστόσο, σε σταθερή κατάσταση, η κάθαρση είναι ανεξάρτητη της δόσης και οι συγκεντρώσεις στο πλάσμα είναι ανάλογες της δόσης. Υπάρχει μέτρια διακύμανση της φαρμακοκινητικής της σερτινδόληςμεταξύ των ατόμων, που οφείλεται στον πολυμορφισμό του κυτοχρώματος Ρ450 2D6 (CYP2D6). Ασθενείς με ανεπάρκεια αυτού του ηπατικού ενζύμου εμφανίζουν τιμές κάθαρσης της σερτινδόλης ίσες με το 1/2 έως 1/3 των τιμών που εμφανίζουν οι ασθενείς με εκτεταμένο μεταβολισμό του CYP2D6. Κατά συνέπεια, οι ασθενείς με πτωχό μεταβολισμό του CYP2D6 (μέχρι και 10% του πληθυσμού) θα έχουν επίπεδα στο πλάσμα 2-3 φορές υψηλότερα του φυσιολογικού. Το θεραπευτικό αποτέλεσμα δεν είναι δυνατόν να προβλεφθεί από τη συγκέντρωση της σερτινδόλης στο πλάσμα για κάθε συγκεκριμένο ασθενή. Συνεπώς, η εξατομίκευση της δόσης επιτυγχάνεται καλύτερα με την αξιολόγηση της θεραπευτικής δράσης και της ανοχής.  Απορρόφηση  Η σερτινδόλη απορροφάται καλά με tmax περίπου 10 ωρών μετά από τη χορήγησή της σερτινδόλης από το στόμα. Διαφορετικές περιεκτικότητες είναι βιοϊσοδύναμες. Η τροφή και τα αντιόξινα αλουμινίου-μαγνησίου δεν παρουσιάζουν σημαντική κλινική επίδραση στο ρυθμό ή την έκταση της απορρόφησης της σερτινδόλης*.*  Κατανομή  Ο φαινομενικός όγκος κατανομής (Vβ/F) της σερτινδόληςμετά από χορήγηση πολλαπλών δόσεων ανέρχεται περίπου σε 20 L/kg. Η σερτινδόλη συνδέεται περίπου σε ποσοστό 99,5% με τις πρωτεΐνες του πλάσματος, κυρίως με τη λευκωματίνη και την όξινη γλυκοπρωτεϊνη α1. Σε ασθενείς που αντιμετωπίστηκαν με τις συνιστώμενες δόσεις, το 90% των συγκεντρώσεων που μετρήθηκαν ήταν κάτω των 140 ng/ml (320 nmol/L). Η σερτινδόλη διεισδύει στα ερυθρά αιμοσφαίρια με αναλογία αίματος/πλάσματος ίσο με 1,0. Η σερτινδόλη διέρχεται ευχερώς τον αιματοεγκεφαλικό φραγμό και το φραγμό του πλακούντα.  Μεταβολισμός  Δύο μεταβολίτες έχουν ταυτοποιηθεί στο πλάσμα του ανθρώπου: η δεϋδροσερτινδόλη (οξείδωση του δακτυλίου της ιμιδαζολιδινόνης) και η νορσερτινδόλη (Ν-απαλκυλίωση). Οι συγκεντρώσεις της δεϋδροσερτινδόληςκαι της νορσερτινδόληςανέρχονται περίπου σε 80% και 40%, αντίστοιχα, της μητρικής ένωσης σε σταθερή κατάσταση. Η δράση της σερτινδόλης οφείλεται κατά κύριο λόγο στο μητρικό φάρμακο ενώ οι μεταβολίτες δεν φαίνεται να ασκούν σημαντική φαρμακολογική δράση στον άνθρωπο.  Απέκκριση  Η σερτινδόλη και οι μεταβολίτες της απεκκρίνονται πολύ αργά, με συνολική ανάκτηση 50-60% μίας από του στόματος χορηγούμενης ραδιοσημασμένης δόσης, 14 ημέρες μετά από τη χορήγηση. Περίπου 4% της δόσης απεκκρίνεται στα ούρα ως μητρικό φάρμακο και μεταβολίτες, εκ των οποίων λιγότερο από 1% απαντάται ως μητρικό φάρμακο. Η κύρια οδός απέκκρισης είναι τα κόπρανα, με τα οποία απεκκρίνεται το υπόλοιπο μητρικό φάρμακο και οι μεταβολίτες του. |
| **5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια** Έχει παρατηρηθεί σε μελέτες πειραματόζωων παράταση του QT στο ΗΚΓ, πιθανώς λόγω αναστολής της καθυστερημένης επανόρθωσης του διαύλου καλίου (IΚr, HERG). Ωστόσο η σερτινδόλη δεν εμφανίζει πρώιμες μετεκπολώσεις σε ίνες Purkinje της καρδιάς κουνελιού ή σκύλου. Οι πρώιμες μετεκπολώσεις θεωρούνται απαραίτητες για την πρόκληση κοιλιακής ταχυκαρδίας δίκην ριπιδίου. Η σερτινδόλη δεν προκάλεσε κοιλιακές αρρυθμίες τύπου κοιλιακής ταχυκαρδίας δίκην ριπιδίου σε καρδιές κουνελιού από τις οποίες είχαν αφαιρεθεί οι φλεβόκομβοι, παρά την πειραματική πρόκληση σοβαρής υποκαλιαιμίας (1-5 mmol) και βραδυκαρδίας. Ωστόσο, η εξαγωγή συμπερασμάτων για ανθρώπους με βάση ανάλογα ευρήματα επί πειραματοζώων όσον αφορά την παράταση του διαστήματος QT και την αρρυθμία, θα πρέπει να γίνεται προσεκτικά δεδομένου ότι μπορεί να υπάρχουν διαφορές μεταξύ των διαφόρων ειδών.  Η οξεία τοξικότητα της σερτινδόλης είναι χαμηλή. Σε μελέτες χρόνιας τοξικότητας σε αρουραίους και σκύλους (3-5 φορές την κλινική έκθεση) παρατηρήθηκαν διάφορες επιδράσεις. Αυτές οι επιδράσεις ευρίσκονται σε συμφωνία με τις φαρμακολογικές ιδιότητες του φαρμάκου.  Οι αναπαραγωγικές μελέτες σε ζώα δεν έχουν δείξει τερατογόνο δράση. Σε μία περιγεννητική και μεταγεννητική μελέτη σε αρουραίους παρατηρήθηκε αυξημένη θνησιμότητα των νεογνών, μειωμένη ανάπτυξη των νεογνών και καθυστερημένη ανάπτυξη των απογόνων σε δόσεις που σχετίζονται με επιδράσεις στη μητέρα και παρόμοιες ή χαμηλότερες της μέγιστης συνιστώμενης κλινικής δόσης σε βάση mg/m2. Η αναπαραγωγική ικανότητα και γονιμότητα απογόνων θηλυκών αρουραίων που έλαβαν σερτινδόλη ήταν μειωμένη.  Η αναπαραγωγική ικανότητα και η γονιμότητα επηρεάστηκαν σε ενήλικες άρρενες αρουραίους σε δόσεις από 0,04 mg/kg/ημέρα και άνω. Η μείωση της γονιμότητας στους ενήλικες, η οποία ήταν αναστρέψιμη, αποδόθηκε στο φαρμακολογικό προφίλ της σερτινδόλης.  Η σερτινδόλη δεν εμφάνισε τοξικότητα σε μία σειρά μελετών γονιδιοτοξικότητας *in vivo* και *in vitro*. Μελέτες καρκινογένεσης που έγιναν σε ποντικούς και αρουραίους δεν έδειξαν καμία ανάπτυξη όγκων που να σχετίζονται με την κλινική χρήση της σερτινδόλης. |
| **6 ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ** |
| **6.1 Κατάλογος εκδόχων** Πυρήνας δισκίων  Maize starch,  lactose monohydrate,  hyprolose,  microcrystalline cellulose,  croscarmellose sodium,  magnesium stearate.  Επικάλυψη δισκίων  Hypromellose,  titanium dioxide (E171),  macrogol 400, και  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). |
| **Ασυμβατότητες** Δεν εφαρμόζεται. |
| **Διάρκεια ζωής** 4 mg, 12 mg, 16 mg και 20 mg: 5 χρόνια |
| **Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά την φύλαξη του προϊόντος** Φυλάσσετε στην αρχική συσκευασία για να προστατεύεται από το φως.  Δεν απαιτούνται ειδικές συνθήκες φύλαξης γι’ αυτό το φαρμακευτικό προϊόν. |
| **Φύση και συστατικά του περιέκτη** - Φύλλα blister από PVC/PVdC (διαφανή ή λευκά) με φύλλο αλουμινίου που περιέχουν 7, 10, 14, 20, 28, 30, 50, 98 ή 100 δισκία, μέσα σε χάρτινο κουτί.  - Γκρι περιέκτης πολυπροπυλενίου των 100 δισκίων.    - Υψηλής πυκνότητας περιέκτης πολυαιθυλενίου (HDPE) των 100 δισκίων  Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες. |
| **Ειδικές προφυλάξεις απόρριψης και άλλος χειρισμός** Καμία ειδική υποχρέωση. |
| **7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ** |
| Να συμπληρωθεί σε εθνικό επίπεδο. |
| **8. αριθμοσ(οι) αδειασ κυκλοφοριασ** Να συμπληρωθεί σε εθνικό επίπεδο. |
| **9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ/ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ** Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: 23/05/1996  Ημερομηνία τελευταίας ανανέωσης: 06/06/2008 |
| **10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ:**  Να συμπληρωθεί σε εθνικό επίπεδο. |