

Serdolect® 4/- 12/- 16/- 20 mg, Filmtabletten

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Serdolect® 4 mg, Filmtabletten
 Serdolect® 12 mg, Filmtabletten
 Serdolect® 16 mg, Filmtabletten
 Serdolect® 20 mg, Filmtabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Serdolect® 4 mg, Filmtabletten

Jede Filmtablette enthält 4 mg Sertindol.
 Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung: Jede Filmtablette enthält 57,74 mg Lactose

Serdolect® 12 mg, Filmtabletten

Jede Filmtablette enthält 12 mg Sertindol.
 Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung: Jede Filmtablette enthält 80,29 mg Lactose

Serdolect® 16 mg, Filmtabletten

Jede Filmtablette enthält 16 mg Sertindol.
 Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung: Jede Filmtablette enthält 90,32 mg Lactose

Serdolect® 20 mg, Filmtabletten

Jede Filmtablette enthält 20 mg Sertindol.
 Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung: Jede Filmtablette enthält 112,90 mg Lactose

Die vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Filmtablette

Beschreibung der Filmtabletten:

Serdolect® 4 mg, Filmtabletten

Ovale, gelbe, bikonvexe Filmtabletten mit Aufdruck „S4“ auf der einen Seite.

Serdolect® 12 mg, Filmtabletten

Ovale, beige, bikonvexe Filmtabletten mit Aufdruck „S12“ auf der einen Seite.

Serdolect® 16 mg, Filmtabletten

Ovale, rostrote, bikonvexe Filmtabletten mit Aufdruck „S16“ auf der einen Seite.

Serdolect® 20 mg, Filmtabletten

Ovale, rosa, bikonvexe Filmtabletten mit Aufdruck „S20“ auf der einen Seite.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Sertindol ist für die Behandlung der Schizophrenie angezeigt.

Aufgrund kardiovaskulärer Sicherheitsbedenken sollte Sertindol nur bei Patienten angewendet werden, die zumindest ein anderes Antipsychotikum nicht vertragen haben.

Sertindol sollte nicht in Notfallsituationen bei akut gestörten Patienten zur raschen Symptomreduktion verabreicht werden.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Sertindol wird einmal täglich zu den Mahlzeiten oder unabhängig davon eingenommen. Bei Patienten, bei denen eine Sedierung erforderlich ist, können gleichzeitig Benzodiazepine verabreicht werden.

Hinweis: Eine EKG-Überwachung ist vor und während der Behandlung mit Sertindol erforderlich; siehe Abschnitt 4.4.

Klinische Studien haben gezeigt, dass Sertindol das QT-Intervall in einem größeren Ausmaß verlängert als einige andere Antipsychotika. Sertindol sollte daher nur bei Patienten angewendet werden, die zumindest ein anderes Antipsychotikum nicht vertragen haben.

Ärzte, die Sertindol verordnen, sollten die erforderlichen Sicherheitsmaßnahmen vollständig befolgen; siehe Abschnitt 4.3 und 4.4.

Dosistitration

Alle Patienten sollten mit einer Tagesdosis von Sertindol 4 mg/Tag beginnen. Die Dosis sollte schrittweise alle 4–5 Tage um 4 mg erhöht werden, bis die optimale Erhaltungsdosis von 12–20 mg/Tag erreicht ist. Aufgrund der α_1 -blockierenden Aktivität von Sertindol können zu Beginn der Titrationsphase orthostatische Symptome auftreten. Eine Anfangsdosis von 8 mg oder eine zu rasche Dosiserhöhung heben das Risiko für eine orthostatische Hypotonie deutlich an.

Erhaltungsdosis

Je nach individuellem Ansprechen des Patienten kann die Dosis bis auf max. 20 mg/Tag erhöht werden. Nur in Ausnahmefällen sollte die Höchstdosis von 24 mg angewandt werden, da klinische Studien nicht eindeutig zeigen konnten, dass Dosen über 20 mg wirksamer waren, und im oberen Dosisbereich QT-Verlängerungen verstärkt auftreten können.

Der Blutdruck der Patienten sollte während der Titrationsphase sowie in der frühen Erhaltungsphase kontrolliert werden.

Ältere Patienten

In einer pharmakokinetischen Studie wurden keine Unterschiede zwischen jungen und älteren Probanden festgestellt. Für Patienten über 65 Jahre liegen jedoch nur begrenzt Daten aus klinischen Studien vor. Mit einer Behandlung sollte erst nach Durchführung einer gründlichen kardiovaskulären Untersuchung begonnen werden. Langsamere Titrationsphasen und niedrigere Erhaltungsdosen können für ältere Patienten angezeigt sein (siehe Abschnitt 4.4).

Paediatrische Population

Serdolect® wird nicht empfohlen für die Anwendung bei Kindern und Jugendlichen aufgrund des Fehlens von Daten zur Unbedenklichkeit und Wirksamkeit.

Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion

Sertindol kann bei Patienten mit Nierenfunktionsstörungen in der üblichen Dosierung angewendet werden (siehe Abschnitt 4.3). Die Pharmakokinetik von Sertindol wird durch Hämodialyse nicht beeinflusst.

Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion

Bei Patienten mit leichter/mittelschwerer Leberfunktionsstörung sind eine langsamere Dosistitration sowie eine niedrigere Erhaltungsdosis angezeigt.

Erneute Titration von Sertindol im Falle einer Einnahmeunterbrechung

Die Wiederaufnahme der Medikation bei Patienten, die weniger als eine Woche kein Sertindol eingenommen haben, erfordert keine neuerliche Doseinstellung, die Behandlung kann mit der bisherigen Erhaltungsdosis fortgesetzt werden. Bei längerer Unterbrechung ist die empfohlene Methode der Dosiserhöhung zu befolgen. Vor erneuter Titration von Sertindol sollte ein EKG abgeleitet werden.

Umstellung von anderen Neuroleptika

Die Behandlung mit Sertindol kann nach dem empfohlenen Titrationsschema begonnen werden, wobei andere orale Neuroleptika abgesetzt werden. Bei mit Depot-Neuroleptika behandelten Patienten wird mit Sertindol an Stelle der nächsten Depot-Injektion begonnen.

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen Sertindol oder einen der in 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

Sertindol ist bei Patienten mit bekannter unbehandelter Hypokaliämie und solchen mit unbehandelter Hypomagnesiämie kontraindiziert.

Patienten mit anamnestisch bekannten, klinisch relevanten Herz-Kreislauf-Erkrankungen, dekompensierter Herzinsuffizienz, Herzhypertrophie, Arrhythmien oder Bradykardie (< 50 Schläge pro Minute) dürfen Sertindol nicht einnehmen.

Eine Behandlung mit Sertindol ist außerdem bei Patienten mit angeborenem Long-QT-Syndrom oder dieser Krankheit in der Familienanamnese und bei Patienten mit bekannter erworbener QT-Verlängerung (QT_c-Intervall > 450 msec (Männer) bzw. > 470 msec (Frauen)) kontraindiziert.

Begleitmedikationen, die bekanntermaßen eine signifikante QT-Verlängerung hervorrufen, stellen eine Gegenanzeige für eine Sertindol-Behandlung dar. Zu diesen Arzneimitteln zählen:

- Antiarrhythmika der Klasse Ia und III (z. B. Chinidin, Amiodaron, Sotalol, Dofetilid)
- einige Neuroleptika (z. B. Thioridazin)
- einige Makrolide (z. B. Erythromycin)
- einige Antihistaminika (z. B. Terfenadin, Astemizol)
- einige Chinolonantibiotika (z. B. Gatifloxacin, Moxifloxacin)

Diese Liste ist nicht vollständig; einzelne andere Medikamente, die bekanntlich auch signifikant das QT-Intervall verlängern (z. B. Cisaprid, Lithium), sind ebenfalls kontraindiziert.

Die gleichzeitige Verabreichung von Sertindol und Medikamenten, die bekanntermaßen die Leberenzyme Cytochrom P450 3A hemmen (siehe Abschnitt 4.5), ist kontraindiziert. Zu den entsprechenden Klassen gehören:

- systemische Behandlung mit „Azol“-Antimykotika (z. B. Ketoconazol, Itraconazol)
- einige Makrolidantibiotika (z. B. Erythromycin, Clarithromycin)
- HIV-Proteaseinhibitoren (z. B. Indinavir)
- einige Calcium-Antagonisten (z. B. Diltiazem, Verapamil)

Diese Liste ist nicht vollständig; einzelne andere Medikamente, die bekanntermaßen ebenfalls die CYP3A-Enzyme stark hemmen (z. B. Cimetidin), sind ebenfalls kontraindiziert.

Patienten mit schwerer Leberinsuffizienz dürfen Sertindol nicht einnehmen.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Herz-Kreislauf

In klinischen Studien wurde beobachtet, dass Sertindol das QT-Intervall stärker verlängert als einige andere Neuroleptika. Die mittlere QT-Verlängerung ist am oberen Ende des empfohlenen Dosisbereichs (20 und 24 mg) stärker ausgeprägt. Die Verlängerung des QT_c-Intervalls birgt bei einigen Arzneimitteln das Risiko, Arrhythmien vom Typ Torsade de Pointes (TdP) [einer lebensbedrohlichen polymorphen Kammertachykardie] sowie plötzlichen Tod hervorzurufen. Klinische und nichtklinische Daten konnten jedoch nicht belegen, dass Sertindol ein größeres arrhythmogenes Potential als andere Antipsychotika hat. Daher sollte Sertindol nur bei Patienten angewendet werden, die zumindest ein anderes Antipsychotikum nicht vertragen haben.

Ärzte, die Sertindol verordnen, sollten die erforderlichen Sicherheitsmaßnahmen vollständig einhalten.

EKG-Kontrolle:

- EKG-Kontrollen sind vor und während der Behandlung mit Sertindol erforderlich.
- Sertindol ist kontraindiziert, wenn bei Behandlungsbeginn bei männlichen Patienten ein QT_c-Intervall von > 450 msec und bei weiblichen Patienten von > 470 msec beobachtet wird.
- EKG-Kontrollen sollten zu Behandlungsbeginn, darauf nach Erreichen des Steady State nach etwa 3 Wochen oder Erreichen einer Dosis von 16 mg und wieder nach einer Behandlungsdauer von 3 Monaten durchgeführt werden. Während der Erhaltungstherapie ist alle drei Monate ein EKG erforderlich.
- Während der Erhaltungstherapie sind vor und nach jeder Dosiserhöhung EKG-Aufzeichnungen vorzunehmen.
- Ein EKG wird nach jeder zusätzlichen Gabe oder Erhöhung der Dosis einer Begleitmedikation, die zu einer Erhöhung der Sertindol-Konzentration führen könnte, empfohlen (siehe Abschnitt 4.5).
- Wird während der Behandlung mit Sertindol ein QT_c-Intervall von mehr als 500 msec gemessen, sollte die Behandlung mit Sertindol abgebrochen werden.
- Werden bei den Patienten Symptome wie Palpitationen, Krämpfe oder Synkope beobachtet, die ein Zeichen für das Auftreten von Arrhythmien sein könnten, sollte der verschreibende Arzt umgehend eine Untersuchung einschließlich eines EKGs einleiten.

- Das EKG wird idealerweise morgens abgeleitet und für die Berechnung des QT_c-Intervalls sind die Bazett- oder die Fridericia-Formel zu bevorzugen.

Das Risiko einer QT-Verlängerung steigt bei Anwendung einer Begleitmedikation, die das QT_c-Intervall verlängert oder den Metabolismus von Sertindol hemmt (siehe Abschnitt 4.3).

Bei Patienten, bei denen das Risiko einer erheblichen Elektrolytenungleichung vorliegt, sind vor Behandlungsbeginn mit Sertindol die Kalium- und Magnesiumserumspiegel zu bestimmen. Gegebenenfalls sind vor Aufnahme einer Behandlung dann niedrige Kalium- und Magnesiumspiegel zu korrigieren. Treten Erbrechen, Durchfall oder andere Störungen des Elektrolytenhaushalts auf, oder wird eine Behandlung mit kaliumziehenden Diuretika durchgeführt, ist eine Kontrolle der Kaliumspiegel im Serum angebracht.

Aufgrund der α₁-blockierenden Wirkung von Sertindol kann während der anfänglichen Dosis titrationsphase orthostatischer Hypotonus auftreten.

Neuroleptika können die Wirkungen von Dopaminagonisten hemmen. Bei Patienten mit Parkinson-Krankheit sollte die Gabe von Sertindol daher mit Vorsicht erfolgen.

Einige SSRIs wie Fluoxetin und Paroxetin (potente CYP2D6-Hemmer) können die Plasmaspiegel von Sertindol um den Faktor 2–3 erhöhen. Eine Kombinationstherapie mit Sertindol und diesen Arzneimitteln sollte daher nur unter besonderer Vorsicht und bei positiver Nutzen-Risiko-Abwägung erfolgen. Eine niedrigere Erhaltungsdosis von Sertindol kann erforderlich sein und eine sorgfältige EKG-Kontrolle sollte vor und nach jeder Dosisänderung dieser Arzneimittel durchgeführt werden. (siehe Abschnitt 4.5).

Sertindol sollte bei Patienten, die langsame CYP2D6-Metabolisierer sind, mit Vorsicht eingesetzt werden (siehe Abschnitt 4.5).

Von Hyperglykämie oder der Verschlechterung eines vorbestehenden Diabetes während der Behandlung mit Sertindol wurde in sehr seltenen Fällen berichtet. Eine adäquate klinische Überwachung ist bei diabetischen Patienten und bei Patienten mit Risikofaktoren für die Entwicklung eines Diabetes mellitus angeraten.

Erhöhte Mortalität bei älteren Menschen mit Demenz-Erkrankungen

Die Daten zweier großer Anwendungsstudien zeigten, dass ältere Menschen mit Demenz-Erkrankungen, die mit Antipsychotika behandelt wurden, einem leicht erhöhten Mortalitätsrisiko im Vergleich zu nicht mit Antipsychotika Behandelten ausgesetzt sind. Anhand der vorliegenden Studiendaten kann eine genaue Höhe dieses Risikos nicht angegeben werden und die Ursache für die Risikoerhöhung ist nicht bekannt.

Serdolect ist nicht zur Behandlung von Verhaltensstörungen, die mit Demenz-Erkrankungen zusammenhängen, zugelassen.

Erhöhtes Risiko für das Auftreten von unerwünschten zerebrovaskulären Ereignissen

In randomisierten, placebokontrollierten klinischen Studien mit an Demenz erkrankten Patienten, die mit einigen atypischen Antipsychotika behandelt wurden, wurde ein etwa um das dreifache erhöhtes Risiko für unerwünschte zerebrovaskuläre Ereignisse beobachtet. Der Mechanismus, der zu dieser Risikoerhöhung führt, ist unbekannt. Es kann nicht ausgeschlossen werden, dass diese Wirkung auch bei der Anwendung anderer Antipsychotika oder bei anderen Patientengruppen auftritt. Sertindol sollte daher bei Patienten, die ein erhöhtes Schlaganfallrisiko haben, mit Vorsicht angewendet werden.

Aufgrund des erhöhten Risikos von schwerwiegenden kardiovaskulären Erkrankungen bei älteren Menschen, sollte Sertindol bei Patienten über 65 Jahren nur mit Vorsicht angewendet werden. Mit einer Behandlung sollte erst nach einer gründlichen kardiovaskulären Untersuchung begonnen werden.

Thromboembolie-Risiko

Im Zusammenhang mit der Anwendung von Antipsychotika sind Fälle von venösen Thromboembolien (VTE) berichtet worden. Da Patienten, die mit Antipsychotika behandelt werden, häufig erworbene Risikofaktoren für VTE aufweisen, sollten alle möglichen Risikofaktoren für VTE vor und während der Behandlung mit Sertindol identifiziert und Präventivmaßnahmen ergriffen werden.

Eingeschränkte Leberfunktion

Patienten mit leichten/mittelschweren Leberfunktionsstörungen sollten sorgfältig beobachtet werden. Eine langsamere Dosis titration und eine niedrigere Erhaltungsdosis sind empfehlenswert.

Tardive Dyskinesie

Es wird angenommen, dass die tardive Dyskinesie durch eine Überempfindlichkeit der Dopaminrezeptoren in den Basalganglien aufgrund einer chronischen Rezeptorblockade durch Neuroleptika hervorgerufen wird. In klinischen Studien wurde eine niedrige Inzidenz (vergleichbar mit der von Placebo) von extrapyramidalen Symptomen unter Sertindol-Behandlung beobachtet. Dennoch ist eine Langzeitbehandlung mit neuroleptischen Substanzen (vor allem mit höheren Dosierungen) mit dem Risiko der tardiven Dyskinesie verbunden. Treten Anzeichen einer tardiven Dyskinesie auf, sollte eine Dosisreduzierung oder ein Absetzen der Medikation erwogen werden.

Anfälle

Bei Patienten mit anamnestisch bekannten Krampfanfällen sollte Sertindol mit Vorsicht angewendet werden.

Malignes neuroleptisches Syndrom

In Zusammenhang mit der Einnahme von Neuroleptika wurde über einen potenziell tödlichen Symptomenkomplex mit dem Namen „malignes neuroleptisches Syndrom (MNS)“ berichtet. Die Behandlung des MNS umfasst auch ein sofortiges Absetzen der Neuroleptika.

Absetzen

Akute Absetzsymptome, die Übelkeit, Erbrechen, Schwitzen und Schlaflosigkeit beinhalten,

Serdolect® 4/- 12/- 16/- 20 mg, Filmtabletten

ten, wurden nach abruptem Absetzen von Neuroleptika berichtet. Auch können die psychotischen Symptome wieder auftreten, und die Entstehung von unwillkürlichen Bewegungsstörungen (wie z. B. Akathisie, Dys-tonie und Dyskinesie) wurde berichtet. Daher wird ein schrittweises Absetzen angeraten.

Sonstige Bestandteile

Die Tabletten enthalten Lactose-Monohydrat. Patienten mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, völligem Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten Serdolect nicht einnehmen.

Serdolect® enthält weniger als 1 mmol (23 mg) Natrium pro Tablette, d. h., es ist nahezu „natriumfrei“.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Verlängerungen des QT-Intervalls infolge der Sertindol-Behandlung können durch die gleichzeitige Gabe von anderen Medikamenten, die bekanntermaßen das QT-Intervall signifikant erhöhen, verstärkt werden. Die gleichzeitige Gabe solcher Medikamente stellt daher eine Gegenanzeige dar (siehe Abschnitt 4.3). Solch eine Wechselwirkung kann z. B. zwischen Chinidin und Sertindol auftreten. Zusätzlich zum Einfluss auf die QT-Intervall-Verlängerung (siehe Abschnitt 4.3) wird CYP2D6 durch Chinidin erheblich gehemmt.

Sertindol wird von den Isoenzymen CYP2D6 und CYP3A des Cytochrom P450-Systems weitgehend abgebaut. CYP2D6 tritt in der Bevölkerung polymorph auf, beide Isoenzyme können durch eine Reihe von Psychopharmaka und anderen Medikamenten gehemmt werden (siehe Abschnitt 4.4).

CYP2D6

Bei Patienten, die gleichzeitig Fluoxetin oder Paroxetin (starke CYP2D6-Inhibitoren) einnehmen, wird die Plasmakonzentration von Sertindol um den Faktor 2–3 erhöht, Sertindol sollte daher nur unter besonderer Vorsicht in Kombination mit diesen oder anderen CYP2D6-Inhibitoren verabreicht werden. Eine niedrigere Erhaltungsdosis von Sertindol kann erforderlich sein und eine sorgfältige EKG-Kontrolle sollte vor und nach jeder Dosisänderung dieser Arzneimittel durchgeführt werden (siehe Abschnitt 4.4).

CYP3A

Geringfügige Erhöhungen (< 25 %) der Sertindol-Konzentrationen im Plasma wurden für Makrolidantibiotika (z. B. Erythromycin, einen CYP3A-Hemmer) und Calciumantagonisten (Diltiazem, Verapamil) nachgewiesen. Bei schlechten Metabolisierern von CYP2D6 könnten jedoch die Auswirkungen stärker sein (da die Ausscheidung von Sertindol sowohl über CYP2D6 als auch CYP3A beeinflusst würde). Daher ist die Kombinationstherapie von CYP3A-Inhibitoren mit Sertindol kontraindiziert, weil dies zu einer signifikanten Erhöhung der Sertindol-Spiegel führen könnte und ein routinemäßiges Erkennen von schlechten Metabolisierern von CYP2D6 nicht möglich ist (siehe Abschnitt 4.3).

Der Abbau von Sertindol kann durch Substanzen, die CYP-Isoenzyme induzieren, erheblich verstärkt werden. Vor allem Rifampicin, Carbamazepin, Phenytoin und Phenobarbital können die Sertindol-Konzentrationen im Plasma um den Faktor 2–3 herabsetzen. Eine reduzierte antipsychotische Wirksamkeit bei Patienten, die diese Medikamente oder andere induzierende Wirkstoffe einnehmen, kann eine Anpassung der Sertindol-Dosis in den oberen Dosisbereich notwendig machen.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Fertilität

Es wurde gezeigt, dass bei oraler Anwendung von Sertindol die Fertilität von männlichen Mäusen und Ratten bei einer systemischen Exposition beeinträchtigt wurde, die ähnlich oder geringer war, als sie beim Menschen bei der maximal empfohlenen klinischen Dosis zu erwarten wäre. Die reversible Verminderung der Fertilität männlicher adulter Tiere ist wahrscheinlich auf eine α_1 -Adrenozeptor-antagonistische Wirkung zurückzuführen.

Beim Menschen wurden Nebenwirkungen wie Hyperprolaktinämie, Galaktorrhoe, Erektionsstörung, Ejakulationsstörung und Ausbleiben der Ejakulation berichtet. Diese Nebenwirkungen können einen negativen Einfluss auf die weibliche und/oder männliche Sexualfunktion und Fertilität haben. Wenn eine klinisch signifikante Hyperprolaktinämie, Galaktorrhoe oder sexuelle Dysfunktion auftreten, sollte eine Dosisreduktion (wenn möglich) oder das Absetzen in Betracht gezogen werden.

Die Wirkungen sind nach Absetzen reversibel.

Schwangerschaft

Die Sicherheit der Anwendung von Sertindol während der Schwangerschaft ist nicht nachgewiesen.

Sertindol war in tierexperimentellen Reproduktionsstudien nicht teratogen. In einer Peri-/Postnatal-Studie bei Ratten wurde eine verminderte Fertilität der Nachkommen bei einer Dosis innerhalb des humantherapeutischen Bereichs beobachtet (siehe Abschnitt 5.3).

Daher darf Sertindol nicht während der Schwangerschaft eingenommen werden.

Neugeborene, die während des dritten Trimenons der Schwangerschaft gegenüber Antipsychotika (einschließlich Serdolect®) exponiert sind, sind durch Nebenwirkungen einschließlich extrapyramidaler Symptome und/oder Entzugserscheinungen gefährdet, deren Schwere und Dauer nach der Entbindung variieren können. Es gab Berichte über Agitiertheit, erhöhten oder erniedrigten Muskeltonus, Tremor, Somnolenz, Atemnot oder Störungen bei der Nahrungsaufnahme. Dementsprechend sollten Neugeborene sorgfältig überwacht werden.

Stillzeit

Es wurden keine Studien bei stillenden Müttern durchgeführt, es ist jedoch zu erwarten, dass Sertindol in die Muttermilch übergeht.

Wenn eine Behandlung mit Sertindol für zwingend notwendig gehalten wird, ist ein Abstillen in Betracht zu ziehen.

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Sertindol wirkt nicht sedierend. Dennoch sollten Patienten angewiesen werden, nicht aktiv am Straßenverkehr teilzunehmen oder Maschinen zu bedienen, bis ihre individuelle Empfindlichkeit bekannt ist.

4.8 Nebenwirkungen

Unerwünschte Ereignisse in klinischen Studien mit einer Inzidenz über 1 %, die mit der Einnahme von Sertindol in Zusammenhang gebracht werden und sich signifikant von Placebo unterscheiden, sind (in abnehmender Reihenfolge der Häufigkeit): Rhinitis/Nasenkongestion, Ejakulationsstörungen (vermindertes Ejakulationsvolumen), Schwindel, Mundtrockenheit, orthostatischer Hypotonus, Gewichtszunahme, periphere Ödeme, Dyspnoe, Parästhesien und QT-Verlängerungen (siehe Abschnitt 4.4).

Extrapyramidale Symptome (EPS)

Das Auftreten von extrapyramidalen Nebenwirkungen bei Patienten, die mit Sertindol behandelt wurden, entspricht der Häufigkeit des Auftretens bei Patienten, die Placebo erhielten. Zusätzlich konnte in Placebo-kontrollierten Studien gezeigt werden, dass der Prozentsatz der Sertindol-Patienten, die eine Anti-EPS-Medikation benötigen, sich nicht von dem bei Placebogabe unterschied.

Einige der unerwünschten Arzneimittelwirkungen, zum Beispiel orthostatischer Hypotonus, treten zu Beginn der Behandlung auf und klingen unter fortgesetzter Behandlung ab.

In der folgenden Tabelle auf Seite 4 sind die unerwünschten Wirkungen nach Organsystem und Häufigkeit aufgeführt:

Sehr häufig	(≥ 1/10);
Häufig	(≥ 1/100 bis < 1/10);
Gelegentlich	(≥ 1/1.000 bis < 1/100);
Selten	(≥ 1/10.000 bis < 1/1.000);
Sehr selten	(< 1/10.000);
Nicht bekannt	(Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels.

Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Abt. Pharmakovigilanz, Kurt-Georg-Kiesinger Allee 3, D-53175 Bonn, Website: <http://www.bfarm.de> anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Es liegen nur begrenzte Erfahrungen zu Sertindol bei akuter Überdosierung vor. Todesfälle sind aufgetreten. Patienten, die Do-

Organsystem	Häufigkeit	Nebenwirkungen
Endokrine Erkrankungen	Gelegentlich	Hyperprolaktinämie
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	Häufig	Gewichtszunahme
	Gelegentlich	Hyperglykämie
Erkrankungen des Nervensystems	Häufig	Schwindel, Parästhesie
	Gelegentlich	Synkope, Krämpfe, Bewegungsstörungen (v. a. tardive Dyskinesie, siehe Abschnitt 4.4)
	Selten	Fälle eines malignen neuroleptischen Syndroms (MNS) wurden in Zusammenhang mit Sertindol berichtet (siehe Abschnitt 4.4).
Herzerkrankungen	Häufig	Periphere Ödeme QT-Verlängerung (siehe Abschnitt 4.4)
	Gelegentlich	Torsade de Pointes (siehe Abschnitt 4.4)
Gefäßerkrankungen	Häufig	Orthostatischer Hypotonus (siehe Abschnitt 4.4)
	Nicht bekannt	Fälle von venösen Thromboembolien, einschließlich Fällen von Lungenembolie und Fällen von tiefer Venenthrombose, wurden bei Antipsychotika berichtet.
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	Sehr häufig	Rhinitis/Kongestion der Nase
	Häufig	Dyspnoe
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Häufig	Mundtrockenheit
Schwangerschaft, Wochenbett und perinatale Erkrankungen	Nicht bekannt	Arzneimittelentzugssyndrom des Neugeborenen (siehe Abschnitt 4.6.)
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	Sehr häufig	Ausbleiben der Ejakulation
	Häufig	Ejakulationsstörung Erektionsstörung
	Gelegentlich	Galaktorrhoe
Untersuchungen	Häufig	Erythrozyten im Urin positiv, Leukozyten im Urin positiv

sierungen bis zu schätzungsweise 840 mg eingenommen hatten, erholten sich ohne Folgeschäden. Als Anzeichen und Symptome von Überdosierung wurden Schläfrigkeit, verwaschene Sprache, Tachykardie, Hypotonie und eine vorübergehende QT_c-Verlängerung gemeldet. Es wurden auch Fälle von Torsade de Pointes (TdP) beobachtet, häufig in Zusammenhang mit Begleitmedikationen, die bekanntermaßen TdP auslösen.

Gegenmaßnahmen

Bei akuter Überdosierung sind die Atemwege freizuhalten und eine ausreichende Sauerstoffversorgung ist sicherzustellen.

Es sollte sofort eine kontinuierliche Überwachung des EKGs und der Vitalzeichen eingeleitet werden. Bei Auftreten einer QT_c-Verlängerung wird empfohlen, den Patienten bis zur Normalisierung des QT_c-Intervalls zu überwachen. Die Halbwertszeit von 2 bis

4 Tagen für Sertindol ist dabei zu berücksichtigen.

Es sollte ein intravenöser Zugang gelegt und die Verabreichung von Aktivkohle mit einem Abführmittel kann erwogen werden. Auch ist an die Möglichkeit zu denken, dass eventuell mehrere Arzneimittel eingenommen wurden.

Ein spezifisches Antidot für Sertindol ist nicht bekannt, die Substanz ist nicht dialysierbar, weshalb geeignete unterstützende Maßnahmen einzuleiten sind. Hypotonie und Kreislaufkollaps sind entsprechend zu behandeln, z. B. mit intravenöser Flüssigkeitszufuhr. Bei Anwendung von Sympathomimetika zur Kreislaufunterstützung sind Adrenalin und Dopamin mit Vorsicht zu dosieren, da eine Beta-Stimulierung in Verbindung mit dem α_1 -Antagonismus durch Sertindol die Hypotonie verstärken kann.

Bei Verabreichung einer antiarrhythmischen Therapie können Substanzen wie Chinidin, Disopyramid und Procainamid prinzipiell ein Risiko von QT-verlängernden Effekten bedeuten, die sich mit den entsprechenden Wirkungen von Sertindol addieren.

Bei schweren extrapyramidalen Symptomen sollten Anticholinergika verabreicht werden. Die engmaschige ärztliche Überwachung und Kontrolle sollten bis zur Wiederherstellung des Patienten fortgesetzt werden.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Antipsychotika, Indol-Derivate,
ATC-Code: N05A E 03

Es wird angenommen, dass dem neuropharmakologischen Profil von Sertindol als Neuroleptikum seine selektive Hemmwirkung auf mesolimbische dopaminerge Neuronen und die ausgewogenen inhibitorischen Effekte auf zentrale Dopamin D₂- und Serotonin-5HT₂-Rezeptoren sowie auf α_1 adrenerge Rezeptoren zugrunde liegen.

In tiereperimentellen pharmakologischen Studien hemmte Sertindol spontan aktive Dopaminneuronen im mesolimbischen ventralen Tegmentum (VTA), und zwar mit einem Selektivitätsquotienten von mehr als 100 im Vergleich zu den Dopaminneuronen in der Substantia nigra pars compacta (SNc). Die Hemmung der SNc-Aktivität gilt als mitverantwortlich für die mit vielen Neuroleptika einhergehenden Bewegungsstörungen (EPS).

Es ist bekannt, dass Neuroleptika die Prolaktinserumspiegel über eine Dopaminblockade erhöhen. Die Prolaktinspiegel von Sertindol-Patienten blieben innerhalb des Normbereichs, sowohl in Kurzzeitstudien als auch während Langzeitbehandlung (ein Jahr).

Allerdings wurde nach Markteinführung gelegentlich von Hyperprolaktinämie und mit Prolaktin verbundenen Nebenwirkungen unter der Anwendung von Sertindol berichtet.

Sertindol hat keinen Einfluss auf die Muskarin- und Histamin-H₁-Rezeptoren. Dies wird durch die Abwesenheit von anticholinergen und sedierenden Wirkungen bestätigt, die mit diesen Rezeptoren in Verbindung gebracht werden.

Weitere Informationen zu klinischen Studien: Die SCOP-Studie (Sertindole Cohort Prospective Study) war eine multinationale Studie, die als große einfache Studie unter normalen Anwendungsbedingungen durchgeführt wurde und bei der die Gesamtmortalität, kardiale Sicherheit und Suizidalität unter Sertindol mit der unter Risperidon verglichen wurden. Die Studie war als prospektive, randomisierte, teilverblindete Studie mit zwei parallelen Gruppen angelegt; Sertindol (n = 4930) und Risperidon (n = 4928) mit Behandlungsperioden bis zu 4 Jahren.

Die Gesamtmortalität (der erste primäre Endpunkt) war für Sertindol und Risperidon

Serdolect® 4/- 12/- 16/- 20 mg, Filmtabletten

ähnlich. Die Todesursachen unterschieden sich zwischen den beiden Behandlungsgruppen. Die häufigste Todesursache bei Patienten, die mit Serdolect behandelt wurden, war kardial, mit einem signifikant höheren Risiko für kardiale Mortalität als bei der Risperidon-Gruppe. Bei Patienten, die mit Sertindol behandelt wurden, wurde ein niedrigeres Risiko für Suizidversuche beobachtet, obwohl das Risiko für vollendeten Suizid zwischen den beiden Gruppen nicht signifikant verschieden war.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Sertindol wird über den hepatischen Stoffwechsel eliminiert, und zwar mit einer mittleren terminalen Halbwertszeit von etwa 3 Tagen. Die Clearance von Sertindol nimmt bei wiederholter Gabe bis auf ungefähr 14 l/ Stunde ab (bei Frauen ist die scheinbare Clearance etwa 20 % niedriger als bei Männern, obwohl die auf die fettfreie Körpermasse korrigierten Clearance-Werte vergleichbar sind). Daher ist aufgrund einer Erhöhung der systemischen Bioverfügbarkeit die Kumulierung nach wiederholter Gabe höher, als bei einer Einzelgabe zu erwarten ist. Dennoch ist im Steady-State die Clearance dosisunabhängig und die Plasmakonzentrationen sind dosisproportional. Aufgrund des Polymorphismus beim Cytochrom P450 2D6 (CYP2D6) liegt eine mäßig ausgeprägte interindividuelle Variabilität der Pharmakokinetik von Sertindol vor. Die Sertindol-Clearancewerte von Patienten, die einen Mangel an diesem Leberenzym aufweisen, betragen nur die Hälfte oder ein Drittel der Werte von guten CYP2D6-Metabolisierern. Bei diesen schlechten Metabolisierern (bis zu 10 % der Bevölkerung) werden daher die Plasmaspiegel das Zwei- bis Dreifache des Normalwertes betragen. Die Sertindol-Konzentration ist kein Prädiktor für die therapeutische Wirksamkeit bei einem einzelnen Patienten; die individuelle Dosis-einstellung wird daher am besten durch eine Beurteilung der therapeutischen Wirkung und der Verträglichkeit vorgenommen.

Resorption

Sertindol wird gut resorbiert, wobei die t_{max} von Sertindol nach oraler Gabe etwa 10 Stunden beträgt. Verschiedene Dosisstärken sind bioäquivalent. Nahrungsaufnahme und Aluminium-Magnesium-Antazida haben keinen klinisch signifikanten Einfluss auf die Geschwindigkeit oder das Ausmaß der Sertindol-Resorption.

Verteilung

Das scheinbare Verteilungsvolumen (V_B/F) von Sertindol beträgt nach Mehrfachdosierung etwa 20 l/kg. Sertindol wird zu etwa 99,5 % an Plasmaproteine gebunden, vor allem an Albumin und α_1 -saures Glykoprotein. Bei Behandlung mit der empfohlenen Dosis liegen 90 % der gemessenen Konzentrationen unter 140 ng/ml (etwa 320 nmol/l). Die Penetration von Sertindol in Erythrozyten erfolgt bei einem Blut/Plasma-verhältnis von 1,0. Sertindol durchdringt leicht die Blut-Hirn- und Placenta-Schranke.

Metabolismus

Im menschlichen Plasma wurden zwei Metaboliten identifiziert: Dehydrosertindol (Oxidation des Imidazolidinonrings) und Norser-

tindol (N-Dealkylierung). Die Konzentrationen von Dehydrosertindol und Norsertindol liegen bei etwa 80 % bzw. 40 % der Muttersubstanz im Steady-State. Die Wirkung von Sertindol geht vorwiegend von der Muttersubstanz aus, die Metaboliten haben beim Menschen offenbar keine nennenswerten pharmakologischen Wirkungen.

Ausscheidung

Sertindol und seine Metaboliten werden sehr langsam ausgeschieden, insgesamt werden 14 Tage nach Verabreichung 50–60 % einer radioaktiv markierten oralen Dosis wiedergefunden. Etwa 4 % der Dosis werden im Urin als Muttersubstanz plus Metaboliten ausgeschieden, wovon weniger als 1 % der Dosis als Ausgangsverbindung vorliegt. Die Ausscheidung der restlichen Muttersubstanz und der restlichen Metaboliten erfolgt hauptsächlich über die Faeces.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Eine QT-Verlängerung im EKG, möglicherweise infolge einer Hemmung des *Delayed rectifier*-Kaliumkanals (I_{Kr} , HERG), wurde in tierexperimentellen Studien beobachtet. In Purkinje-Fasern von Kaninchen und Hunden fehlen für Sertindol jedoch die frühen Nachdepolarisationen. Frühe Nachdepolarisationen gelten als wesentliche Auslöser von Torsade de Pointes. Sertindol induzierte auch bei experimentell herbeigeführter schwerer Hypokalämie (1,5 mmol) und Bradykardie keine Kammerarrhythmien vom Typ Torsade de Pointes in Kaninchenherzen nach operativer Entfernung des AV-Knotens. Die Extrapolation von am Tier gefundenen Ergebnissen auf den Menschen im Bezug auf QT-Verlängerung und Arrhythmie muss jedoch mit Vorsicht betrachtet werden, da artspezifische Unterschiede angenommen werden.

Die akute Toxizität von Sertindol ist gering. In chronischen Toxizitätsstudien bei Ratten und Hunden (entspricht 3–5-facher klinischer Exposition) wurden verschiedene Wirkungen beobachtet, die mit den pharmakologischen Eigenschaften der Substanz übereinstimmen.

Tierexperimentelle Reproduktionsstudien haben keine Anzeichen für teratogene Wirkungen gezeigt. In einer Peri-/Postnatal-Studie an Ratten wurde eine erhöhte Mortalität der Jungtiere, ein reduziertes Wachstum der Jungtiere und eine verspätete Entwicklung der Nachkommen bei Dosierungen festgestellt, die mit einer Wirkung auf das Muttertier verbunden waren und der empfohlenen Dosierung auf einer mg/m² Basis entsprachen oder diese unterschritten. Die Paarungshäufigkeit und Fertilität der Nachkommen von weiblichen Ratten, die Sertindol erhalten hatten, waren reduziert.

Bei erwachsenen männlichen Ratten waren Paarung und Fertilität bei Dosen $\geq 0,14$ mg/kg/Tag beeinträchtigt. Die Fertilitätsstörungen bei erwachsenen Tieren waren reversibel und wurden den pharmakologischen Eigenschaften von Sertindol zugeordnet.

Sertindol erwies sich in einer Reihe von *In vitro*- und *In vivo*-Genotoxizitätsstudien als nicht toxisch. An Mäusen und Ratten durch-

geführte Kanzerogenitätsstudien zeigten keine für die klinische Anwendung von Sertindol relevanten tumorigenen Wirkungen.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Tablettenkern

Maisstärke,
Lactose-Monohydrat,
Hyprolose,
Mikrokristalline Cellulose,
Croscarmellose-Natrium,
Magnesiumstearat (Ph. Eur.).

Tablettenüberzug

Hypromellose,
Titandioxid (E 171),
Macrogol 400 und zusätzlich bei:

Serdolect® 4 mg, Filmtabletten
Eisen(III)-hydroxid-oxid H₂O (E 172)

Serdolect® 12 mg, Filmtabletten
Eisen(III)-hydroxid-oxid H₂O (E 172),
Eisen(III)-oxid (E 172)

Serdolect® 16 mg, Filmtabletten
Eisen(III)-oxid (E 172)

Serdolect® 20 mg, Filmtabletten
Eisen(III)-hydroxid-oxid H₂O (E 172),
Eisen(III)-oxid (E 172), Eisen(II,III)-oxid (E 172)

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend

6.3 Dauer der Haltbarkeit

5 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Die Blisterpackung im Umkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen. Für dieses Arzneimittel sind bezüglich der Temperatur keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Blisterpackung aus PVC/PVdC-Verbundfolie (transparent oder weiß) mit Aluminiumfolie, in einem Umkarton verpackt

Serdolect® 4 mg, Filmtabletten
30, 50 und 98 (Klinikpackung) Filmtabletten

Serdolect® 12 mg, Filmtabletten
50 und 98 (Klinikpackung) Filmtabletten

Serdolect® 16 mg, Filmtabletten
50, 100 und 98 (Klinikpackung) Filmtabletten

Serdolect® 20 mg, Filmtabletten
50, 100 und 98 (Klinikpackung) Filmtabletten

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Keine besonderen Anforderungen.

7. INHABER DER ZULASSUNGEN

H. Lundbeck A/S
Ottiliavej 9
2500 Kopenhagen-Valby
Dänemark

Serdolect® 4/- 12/- 16/- 20 mg, Filmtabletten**Mitvertrieb:**

Lundbeck GmbH
Ericusspitze 2
20457 Hamburg
Deutschland
Telefon: (0 40) 2 36 49-0
Telefax: (0 40) 2 36 49-2 55
E-Mail: germany@lundbeck.com

8. ZULASSUNGSNUMMERN

Serdolect® 4 mg, Filmtabletten
38471.00.00
Serdolect® 12 mg, Filmtabletten
38471.02.00
Serdolect® 16 mg, Filmtabletten
38471.03.00
Serdolect® 20 mg, Filmtabletten
38471.04.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNGEN/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNGEN

Datum der Erteilung der Zulassungen:
26.06.1997

Datum der letzten Verlängerung der Zulassungen: 10.05.2011

10. STAND DER INFORMATION

05/2020

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig.

Dieses Arzneimittel enthält einen Stoff, dessen Wirkung in der medizinischen Wissenschaft noch nicht allgemein bekannt ist.

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55

60329 Frankfurt