

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Serdolect 4 mg comprimidos recubiertos con película.
Serdolect 12 mg comprimidos recubiertos con película.
Serdolect 16 mg comprimidos recubiertos con película.
Serdolect 20 mg comprimidos recubiertos con película.

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

| | |
|------------------------------------|-----------------|
| Cada comprimido de 4 mg contiene: | sertindol 4 mg |
| Cada comprimido de 12 mg contiene: | sertindol 12 mg |
| Cada comprimido de 16 mg contiene: | sertindol 16 mg |
| Cada comprimido de 20 mg contiene: | sertindol 20 mg |

Excipientes con efecto conocido:

Cada comprimido recubierto con película de 4 mg contiene 57,74 mg de lactosa.
Cada comprimido recubierto con película de 12 mg contiene 80,29 mg de lactosa.
Cada comprimido recubierto con película de 16 mg contiene 90,32 mg de lactosa.
Cada comprimido recubierto con película de 20 mg contiene 112,90 mg de lactosa. Ver sección 4.4.

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimidos recubiertos con película.

Descripción de los comprimidos:

4 mg: Comprimidos ovales, amarillos, biconvexos, recubiertos con película, marcados con “S4” por una cara.
12 mg: Comprimidos ovales, beige, biconvexos, recubiertos con película, marcados con “S12” por una cara.
16 mg: Comprimidos ovales, rosas oscuros, biconvexos, recubiertos con película, marcados con “S16” por una cara.
20 mg: Comprimidos ovales, rosas claros, biconvexos, recubiertos con película, marcados con “S20” por una cara.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1. Indicaciones terapéuticas

Sertindol está indicado en el tratamiento de la esquizofrenia.

Debido a los problemas de seguridad cardiovascular del fármaco, sertindol sólo debe usarse en pacientes intolerantes como mínimo a otro fármaco antipsicótico.

No debe utilizarse sertindol en situaciones de urgencia para el alivio rápido en pacientes con sintomatología aguda.

4.2. Posología y forma de administración

Sertindol se administra por vía oral una vez al día, con o sin comida. En pacientes en los que se requiere sedación, puede administrarse conjuntamente con una benzodiazepina.

Nota: Se requiere monitorización electrocardiográfica (ECG) antes y durante el tratamiento con sertindol; véase sección 4.4.

Estudios clínicos han demostrado que sertindol alarga el intervalo QT en mayor grado que algunos otros antipsicóticos. Por tanto, sertindol sólo se debe utilizar en pacientes intolerantes como mínimo a otro fármaco antipsicótico.

Los médicos prescriptores deben cumplir completamente con las medidas de seguridad exigidas: véase secciones 4.3 y 4.4

Ajuste de la dosis

Todos los pacientes deben comenzar con 4 mg/día de sertindol. La dosis debe aumentarse en incrementos de 4 mg después de 4-5 días con cada dosis hasta que se alcance la dosis diaria de mantenimiento óptima, en el rango de 12-20 mg. Debido a la actividad bloqueante α_1 de sertindol, pueden producirse síntomas de hipotensión postural durante el período inicial de ajuste de la dosis. Si se utilizan dosis iniciales de 8 mg o se lleva a cabo un incremento rápido de la dosis, existe un riesgo significativamente mayor de hipotensión postural.

Mantenimiento

En función de la respuesta individual del paciente, puede aumentarse la dosis hasta 20 mg/día. Sólo en casos excepcionales se debe considerar la administración de una dosis máxima de 24 mg, ya que los ensayos clínicos no han demostrado de forma consistente una mayor eficacia por encima de 20 mg y el alargamiento del QT puede incrementarse en el límite superior del rango de dosis.

La presión arterial de los pacientes debe monitorizarse durante la fase de ajuste de la dosis y al principio del tratamiento de mantenimiento.

Pacientes de edad avanzada

En un estudio farmacocinético no hubo diferencias entre individuos jóvenes y pacientes de edad avanzada. Sin embargo, los datos de ensayos clínicos que existen, son limitados en pacientes de edad superior a 65 años. El tratamiento debe iniciarse sólo después de un examen cardiovascular riguroso. En pacientes de edad avanzada, pueden ser adecuados un ajuste de la dosis más lento y dosis de mantenimiento más bajas (véase sección 4.4).

Población pediátrica

No está recomendado el uso de Serdolect en niños y adolescentes debido a la ausencia de datos de seguridad y eficacia.

Insuficiencia renal

Sertindol puede administrarse a la dosis habitual en pacientes con deterioro renal (véase sección 4.3). La farmacocinética de sertindol no se ve afectada por la hemodiálisis.

Insuficiencia hepática

Los pacientes con deterioro hepático leve/moderado requieren un ajuste de dosis más lento y una dosis de mantenimiento más baja.

Re-ajuste de la dosis de sertindol en pacientes a quienes se ha interrumpido previamente el tratamiento

Cuando se reinicia el tratamiento con sertindol en pacientes que han estado durante un intervalo de menos de una semana sin sertindol, no es necesario reajustar la dosis de sertindol y puede reintroducirse su dosis de mantenimiento. De lo contrario, debe seguirse la pauta de ajuste de la dosis recomendada. Debe realizarse un ECG antes del reajuste de la dosis de sertindol.

Cambio desde otros antipsicóticos

El tratamiento con sertindol puede iniciarse de acuerdo con la pauta de ajuste de dosis recomendada, junto con el cese de otros antipsicóticos orales. Para pacientes tratados con formas depot de antipsicóticos, se inicia el tratamiento con sertindol en lugar de la próxima inyección depot.

4.3. Contraindicaciones

Hipersensibilidad al sertindol o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.

Sertindol está contraindicado en pacientes con hipocaliemia o hipomagnesemia conocidas y no corregidas.

Sertindol está contraindicado en pacientes con historia de enfermedad cardiovascular clínicamente significativa, insuficiencia cardíaca congestiva, hipertrofia cardíaca, arritmias o bradicardia (<50 latidos por minuto).

Además, no debe iniciarse el tratamiento con sertindol en pacientes con síndrome congénito de alargamiento del intervalo QT o con historia familiar de esta enfermedad, ni en pacientes con prolongación adquirida del intervalo QT conocida (QTc superior a 450 mseg en hombres y 470 mseg en mujeres).

Sertindol está contraindicado en pacientes tratados con fármacos de los cuales se sabe que prolongan significativamente el intervalo QT. Las clases más importantes incluyen:

- antiarrítmicos de clase Ia y III (p.ej. quinidina, amiodarona, sotalol, dofetilida)
- algunos antipsicóticos (p.ej. tioridazina)
- algunos macrólidos (p.ej. eritromicina)
- algunos antihistamínicos (p.ej. terfenadina, astemizol)
- algunos antibióticos tipo quinolona (p.ej. gatifloxacino, moxifloxacino)

Esta lista no es exhaustiva, y otros fármacos de los que también se sabe individualmente que alargan significativamente el intervalo QT (p.ej. cisaprida, litio) también están contraindicados.

Está contraindicada la administración conjunta de sertindol con fármacos de los que se sabe que inhiben potentemente las enzimas del citocromo P450 3A hepático (véase sección 4.5). Las clases más importantes incluyen:

- tratamiento sistémico con agentes antifúngicos azólicos (p.ej. ketoconazol, itraconazol)
- algunos antibióticos macrólidos (p.ej. eritromicina, claritromicina)
- inhibidores de la proteasa del VIH (p.ej. indinavir)
- algunos bloqueantes de los canales del calcio (p. ej. diltiazem, verapamilo)

Esta lista no es exhaustiva, y otros fármacos de los que también se sabe individualmente que inhiben potentemente las enzimas CYP3A (p.ej. cimetidina) también están contraindicados.

Sertindol está contraindicado en pacientes con insuficiencia hepática grave.

4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo

Cardiovasculares

Los estudios clínicos han demostrado que sertindol prolonga el intervalo QT en mayor grado que algunos otros antipsicóticos. El alargamiento medio del QT es mayor en el límite superior del rango de dosis recomendado (20 y 24 mg). En algunos fármacos, la prolongación del intervalo QTc se asocia con la capacidad de causar arritmias de tipo Torsade de Pointes (TdP) (una taquicardia ventricular polimórfica potencialmente fatal) y muerte súbita. Sin embargo, los datos clínicos y no clínicos no han

podido confirmar si sertindol es más arritmogénico que otros antipsicóticos. Por lo tanto sertindol sólo se debe utilizar en pacientes intolerantes como mínimo a otro fármaco antipsicótico.

Los médicos prescriptores deben cumplir completamente con las medidas de seguridad exigidas:

Monitorización del ECG:

- La monitorización del ECG es obligatoria antes y durante el tratamiento con sertindol.
- Sertindol está contraindicado si en el control basal se observa un intervalo QTc superior a 450 mseg en hombres o 470 mseg en mujeres.
- La monitorización del ECG debe realizarse en el control basal, cuando se alcanza el estado de equilibrio después de aproximadamente 3 semanas, cuando se alcanzan los 16mg, y de nuevo después de 3 meses de tratamiento.
- Durante el tratamiento de mantenimiento, se requiere un ECG cada 3 meses.
- Durante el tratamiento de mantenimiento, las medidas del ECG deben realizarse antes y después de cualquier incremento de la dosis.
- Se recomienda un ECG después de añadir o aumentar la dosis de medicación concomitante que pueda aumentar la concentración de sertindol (véase sección 4.5).
- Si durante el tratamiento con sertindol se observa un intervalo QTc de más de 500 mseg, el tratamiento con sertindol debe interrumpirse.
- En pacientes con síntomas tales como palpitaciones, convulsiones o síncope que puedan indicar la aparición de arritmias, el prescriptor debe iniciar una evaluación urgente, incluyendo un ECG.
- Idealmente, la monitorización del ECG se realiza durante la mañana y para el cálculo del intervalo QTc se aconseja utilizar la fórmula de Bazett o de Fridericia.

El riesgo de prolongación del QT aumenta en pacientes que reciben tratamiento concomitante con fármacos que alargan el intervalo QTc o fármacos que inhiben el metabolismo de sertindol (véase sección 4.3).

Antes de iniciar el tratamiento con sertindol, deben determinarse las concentraciones séricas basales de potasio y magnesio en pacientes con riesgo de alteraciones electrolíticas significativas. Antes de iniciar el tratamiento deberán corregirse las concentraciones séricas bajas de potasio y magnesio. Se recomienda la monitorización del potasio sérico en pacientes que experimenten vómitos, diarrea, tratamiento con diuréticos no ahorradores de potasio u otras alteraciones de los electrolitos.

Debido a la actividad bloqueante α_1 de sertindol, pueden producirse síntomas de hipotensión postural durante el período inicial de ajuste de la dosis.

Los fármacos antipsicóticos pueden inhibir los efectos de los agonistas dopaminérgicos. Sertindol debe utilizarse con precaución en pacientes con enfermedad de Parkinson.

Algunos inhibidores selectivos de la recaptación de la serotonina (ISRS) como fluoxetina y paroxetina (inhibidores potentes de la CYP2D6), pueden aumentar de dos a tres veces las concentraciones plasmáticas de sertindol. Sertindol, por tanto, sólo debe ser usado concomitantemente con estos fármacos con extrema precaución, y sólo si el potencial beneficio es mayor que el riesgo. Pueden requerirse dosis de mantenimiento más bajas y debe realizarse cuidadosamente la monitorización del ECG antes y después de cualquier ajuste de dosis de estos fármacos (véase sección 4.5).

Sertindol debe usarse con precaución en pacientes de los que se conozca que son metabolizadores lentos de la CYP2D6 (véase sección 4.5).

Excepcionalmente, se han comunicado casos de hiperglucemia o de agravamiento de la diabetes preexistente durante el tratamiento con sertindol. Se aconseja una monitorización clínica adecuada en pacientes diabéticos y en pacientes con factores de riesgo para desarrollar diabetes mellitus.

Incremento de la mortalidad en Pacientes de edad avanzada con demencia

Los datos de dos grandes estudios observacionales mostraron que las personas de edad avanzada con demencia tratados con antipsicóticos tiene un pequeño incremento del riesgo de muerte en comparación con aquellos que no son tratados. No hay datos suficientes como para dar una estimación de la magnitud exacta del riesgo y se desconoce la causa del aumento del riesgo.

Sertindol no está autorizado para el tratamiento de la demencia relacionada a trastornos de la conducta.

Riesgo de acontecimientos adversos cerebrovasculares

En ensayos clínicos aleatorizados controlados con placebo en población con demencia, se ha observado que con algunos antipsicóticos atípicos el riesgo de acontecimientos adversos cerebrovasculares es aproximadamente tres veces superior. El mecanismo de este aumento del riesgo no es conocido. El aumento del riesgo no puede excluirse para otros antipsicóticos u otras poblaciones de pacientes. Sertindol debe utilizarse con precaución en pacientes con factores de riesgo de ictus.

Considerando el aumento significativo del riesgo de enfermedad cardiovascular en pacientes de edad avanzada, sertindol sólo debe usarse en pacientes mayores de 65 años si se toman precauciones. El tratamiento debe iniciarse sólo después de un examen cardiovascular riguroso.

Tromboembolismo venoso

Se han descrito casos de tromboembolismo venoso (TEV) con el tratamiento con antipsicóticos. Dado que los pacientes tratados con antipsicóticos frecuentemente presentan factores de riesgo para el TEV, deben identificarse todos los factores de riesgo de TEV antes y durante el tratamiento con sertindol y establecer las medidas preventivas apropiadas.

Insuficiencia hepática

Los pacientes con disfunción hepática leve/moderada deben controlarse estrechamente. Se recomienda un ajuste más lento de la dosis y una dosis de mantenimiento más baja.

Discinesia tardía

Se cree que la discinesia tardía está causada por una hipersensibilidad de los receptores dopaminérgicos en los ganglios basales como resultado de un bloqueo crónico de los receptores por antipsicóticos. En los estudios clínicos se ha observado una incidencia baja (comparable a la del placebo) de síntomas extrapiramidales durante el tratamiento con sertindol. Sin embargo, el tratamiento a largo plazo con compuestos antipsicóticos (especialmente a dosis elevadas) se asocia al riesgo de discinesia tardía. Si aparecen signos de discinesia tardía, debe considerarse la reducción de la dosis o la interrupción del tratamiento.

Convulsiones

Sertindol sólo debe utilizarse en pacientes con historial de convulsiones si se toman precauciones.

Síndrome neuroléptico maligno

Se ha notificado un complejo de síntomas potencialmente fatales, llamado algunas veces Síndrome Neuroléptico Maligno (SNM) asociado a fármacos antipsicóticos. El tratamiento del SNM debe incluir la interrupción inmediata del tratamiento de los fármacos antipsicóticos.

Retirada

Se han descrito síntomas agudos de retirada, incluyendo náuseas, vómitos, sudoración e insomnio, después de la interrupción brusca de fármacos antipsicóticos. Puede también producirse una

recurrencia de los síntomas psicóticos y se ha observado la aparición de trastornos involuntarios del movimiento (como acatisia, distonia y discinesia). Por lo tanto, es aconsejable una retirada gradual.

Excipientes

Los comprimidos contienen lactosa monohidrato. Los pacientes con problemas hereditarios raros de intolerancia a la galactosa, deficiencia total de lactasa o mala-absorción de glucosa-galactosa no deben tomar este medicamento.

Este medicamento contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por comprimido; esto es, esencialmente ‘exento de sodio’.

4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Los incrementos en el intervalo QT relacionados con el tratamiento con sertindol pueden exacerbarse por la administración conjunta de otros fármacos que se sabe que aumentan significativamente el intervalo QT. Por tanto, la administración conjunta de este tipo de fármacos está contraindicada (véase sección 4.3). Esta interacción puede ocurrir p.ej. entre quinidina y sertindol. Además del efecto en la prolongación del intervalo QT (véase sección 4.3), la CYP2D6 es potentemente inhibida por la quinidina.

Sertindol es ampliamente metabolizado por las isoenzimas CYP2D6 y CYP3A del sistema citocromo P450. La CYP2D6 es polimórfica en la población y ambas isoenzimas pueden ser inhibidas por una variedad de psicotrópicos y otros fármacos (véase sección 4.4).

CYP2D6

La concentración plasmática de sertindol aumenta de 2-3 veces en pacientes que toman concomitantemente fluoxetina o paroxetina (inhibidores potentes de la CYP2D6); sertindol, por tanto, sólo debe ser usado concomitantemente con éstos u otros inhibidores de la CYP2D6 con extrema precaución. Pueden requerirse dosis de mantenimiento de sertindol más bajas y debe realizarse la monitorización del ECG cuidadosamente antes y después de cualquier ajuste de la dosis de estos fármacos (véase sección 4.4).

CYP3A

Se han observado pequeños aumentos (<25%) en las concentraciones plasmáticas de sertindol con la administración conjunta de antibióticos macrólidos (p.ej. eritromicina, un inhibidor de la CYP3A) y de antagonistas de los canales del calcio (diltiazem, verapamilo). Sin embargo, las consecuencias podrían ser mayores en metabolizadores lentos de la CYP2D6 (puesto que la eliminación de sertindol tanto por la CYP2D6 como por la CYP3A estaría afectada). Por lo tanto, debido a que no es posible rutinariamente identificar a los pacientes que son metabolizadores lentos de la CYP2D6, la administración concomitante de inhibidores de la CYP3A y sertindol está contraindicada, ya que esto puede llevar a un incremento significativo en los niveles de sertindol. (Véase sección 4.3).

El metabolismo de sertindol puede ser significativamente potenciado por agentes que se sabe que inducen las isoenzimas CYP, particularmente rifampicina, carbamazepina, fenitoína y fenobarbital, los cuales pueden disminuir las concentraciones plasmáticas de sertindol de 2 a 3 veces. La reducción de la eficacia antipsicótica en pacientes tratados con estos fármacos u otros agentes inductores, puede requerir que la dosis de sertindol sea ajustada al rango superior.

4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

No se ha establecido la seguridad de sertindol para su uso durante el embarazo.

En los estudios de reproducción animal, sertindol no fue teratogénico. En un estudio peri/postnatal en ratas se ha demostrado una disminución de la fertilidad de las crías a una dosis comprendida dentro del intervalo terapéutico en humanos (véase sección 5.3).

Por tanto, no debe utilizarse sertindol durante el embarazo.

Los neonatos expuestos a antipsicóticos (incluido sertindol) durante el tercer trimestre del embarazo pueden experimentar reacciones adversas, incluyendo síntomas extrapiramidales y/o síntomas de retirada, que pueden variar en gravedad y duración tras el parto. Se han notificado casos de agitación, hipertonía, hipotonía, temblor, somnolencia, dificultad respiratoria o trastorno alimentario. En consecuencia, los recién nacidos deben ser monitorizados cuidadosamente.

Lactancia

No se han realizado estudios en madres en período de lactancia; sin embargo, es de esperar que sertindol se excrete en la leche materna.

Si se considera necesario el tratamiento con sertindol, debe considerarse la interrupción de la lactancia materna.

Fertilidad

La administración oral de Sertindol ha demostrado que altera la fertilidad masculina en ratones y ratas en exposiciones sistémicas similares o menores de las previstas en humanos a la dosis clínica máxima recomendada. La alteración de la fertilidad del macho adulto, que fue reversible, es probable que sea debido al antagonismo del adrenoreceptor α_1 .

En humanos, han sido notificados efectos adversos como hiperprolactinemia, galactorrea, disfunción eréctil, trastornos de la eyaculación e insuficiencia eyaculatoria. Estos efectos pueden tener un impacto negativo en la función sexual y en la fertilidad en hembras y/o machos.

Se debe considerar la reducción de la dosis (si es posible) o la interrupción del tratamiento, si aparece hiperprolactinemia, galactorrea o disfunciones sexuales clínicamente significativas.

Los efectos son reversibles tras la discontinuación.

4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

Sertindol no es sedante; sin embargo, debe aconsejarse a los pacientes no conducir o utilizar máquinas hasta que se conozca su susceptibilidad individual.

4.8. Reacciones adversas

En ensayos clínicos, las reacciones adversas con una incidencia superior al 1% asociadas al uso de sertindol y significativamente diferentes a placebo fueron (citadas en orden decreciente de frecuencia): rinitis/congestión nasal, eyaculación anormal (disminución del volumen eyaculatorio), mareo, sequedad de boca, hipotensión postural, aumento de peso, edema periférico, disnea, parestesia y prolongación del intervalo QT (véase sección 4.4).

Síntomas extrapiramidales (SEP)

La incidencia de reacciones adversas de SEP en pacientes tratados con sertindol fue similar a la de los pacientes tratados con placebo. Además, en ensayos clínicos controlados con placebo, el

porcentaje de pacientes tratados con sertindol que necesitaron medicación anti-SEP fue igual al de los pacientes tratados con placebo.

Algunas de las reacciones adversas aparecen al principio del tratamiento y desaparecen con el tratamiento continuado, p.ej. la hipotensión postural.

La tabla que se presenta a continuación muestra las reacciones adversas clasificadas por el sistema de órganos y la frecuencia:

Muy frecuente ($\geq 1/10$); Frecuente ($\geq 1/100$, $<1/10$); Poco frecuente ($\geq 1/1.000$, $<1/100$); Rara ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$); Muy rara ($\leq 1/10.000$), No conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

| Clasificación por órganos y sistemas | Frecuencia | Reacciones adversas |
|---|-------------------|--|
| Trastornos endocrinos | Poco frecuente | Hiperprolactinemia |
| Trastornos del metabolismo y de la nutrición | Frecuente | Aumento de peso |
| | Poco frecuente | Hiperglucemia |
| Trastornos del sistema nervioso | Frecuente | Mareo, parestesia |
| | Poco frecuente | Síncope, convulsión, trastorno del movimiento (en particular discinesia tardía, véase sección 4.4) |
| | Rara | Se han recibido casos notificados como Síndrome Neuroléptico Maligno (SNM) en asociación con sertindol (véase sección 4.4) |
| Trastornos cardíacos | Frecuente | Edema periférico Intervalo QT alargado (véase sección 4.4) |
| | Poco frecuente | Torsade de Pointes (véase sección 4.4) |

| | | |
|--|----------------|---|
| Trastornos vasculares | Frecuente | Hipotensión postural (véase sección 4.4) |
| | No conocida | Se han comunicado casos de tromboembolismo venoso, incluyendo embolia pulmonar y trombosis venosa profunda con fármacos antipsicóticos. |
| Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos | Muy frecuente | Rinitis/congestión nasal |
| | Frecuente | Disnea |
| Trastornos gastrointestinales | Frecuente | Boca seca |
| Embarazo, puerperio y enfermedades perinatales | No conocida | Síndrome de supresión de fármacos en neonatos (ver 4.6) |
| Trastornos del aparato reproductor y de la mama | Muy frecuente | Insuficiencia eyaculatoria |
| | Frecuente | Insuficiencia eyaculatoria Disfunción eréctil* |
| | Poco frecuente | Galactorrea |
| Exploraciones complementarias | Frecuente | Hematíes en orina positivos, leucocitos positivos en orina |

Notificación de sospechas de reacciones adversas:

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Sistema Español de Farmacovigilancia de Medicamentos de Uso Humano: <https://www.notificaram.es>.

4.9. Sobredosis

La experiencia con sertindol en sobredosis aguda es limitada. Se han producido casos mortales. Sin embargo, los pacientes que han tomado dosis estimadas de hasta 840 mg se han recuperado sin secuelas. Los signos y síntomas de sobredosis notificados han sido somnolencia, dificultad en el habla, taquicardia, hipotensión y prolongación transitoria del intervalo QTc. Se han observado casos de Torsade de Pointes, a menudo en combinación con otros fármacos que se sabe que inducen TdP.

Tratamiento

En caso de sobredosis aguda, debe asegurarse el establecimiento de una vía respiratoria y el mantenimiento de una oxigenación adecuada.

Debe iniciarse inmediatamente una monitorización continua del ECG y de los signos vitales. Si se alarga el intervalo QTc, se recomienda que el paciente sea monitorizado hasta que el intervalo QTc se haya normalizado. Debe tenerse en cuenta que la vida media de sertindol es de 2 a 4 días.

Debe establecerse una vía intravenosa, y considerarse la administración de carbón activo con un laxante y considerarse la posibilidad de que se hayan involucrado múltiples fármacos.

No existe un antídoto específico para sertindol y no es dializable, por tanto deben instaurarse medidas de soporte apropiadas. La hipotensión y el colapso circulatorio deben tratarse con las medidas adecuadas tales como administración intravenosa de fluidos. Si se utilizan agentes simpaticomiméticos para el apoyo vascular, la adrenalina y la dopamina deben utilizarse con precaución, puesto que la estimulación β combinada con el antagonismo α_1 asociado a sertindol puede agravar la hipotensión.

Si se administra tratamiento antiarrítmico, los agentes como quinidina, disopiramida y procainamida conllevan un riesgo teórico de efectos de prolongación del intervalo QT que pueden ser aditivos a los de sertindol.

Si aparecen síntomas extrapiramidales graves, debe administrarse medicación anticolinérgica. La estrecha supervisión médica y monitorización deben continuar hasta que el paciente se recupere.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1. Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: antipsicóticos límbicos selectivos, código ATC: N05A E 03

Se ha propuesto que el perfil neurofarmacológico de sertindol, como fármaco antipsicótico, deriva de su efecto inhibidor selectivo sobre las neuronas dopaminérgicas mesolímbicas y es debido a sus efectos inhibidores equilibrados sobre los receptores centrales D_2 dopaminérgicos y $5HT_2$ serotoninérgicos, así como sobre los receptores α_1 -adrenérgicos.

En estudios de farmacología animal, sertindol inhibió espontáneamente las neuronas dopaminérgicas activas en el área tegmental ventral (ATV) mesolímbica con una razón de selectividad de más de 100 en comparación con las neuronas dopaminérgicas de la pars compacta de la sustancia negra (SNC). Se cree que la inhibición de la actividad en el SNC está implicada en la aparición de efectos secundarios de movimiento (SEP) asociados a muchos fármacos antipsicóticos.

Se sabe que los fármacos antipsicóticos aumentan los niveles séricos de prolactina mediante el bloqueo dopaminérgico. Sin embargo, los niveles de prolactina en pacientes tratados con sertindol permanecieron dentro de los límites normales, tanto en los estudios a corto plazo como durante tratamiento a largo plazo (un año).

Sin embargo, tras el uso de Sertindol después de su comercialización, se han descrito ocasionalmente hiperprolactinemia y acontecimientos relacionados con la prolactina.

Sertindol no tiene ningún efecto sobre los receptores muscarínicos e histamínicos H_1 , lo cual se confirma por la ausencia de efectos anticolinérgicos o sedantes relacionados con dichos receptores.

Información adicional sobre los ensayos clínicos

El estudio (SCoP) (Sertindol Cohort Prospective Study) fue un estudio multinacional, realizado como un ensayo simple en condiciones de uso normal, comparando todas las causas de mortalidad, la seguridad cardíaca y el riesgo de suicidio de sertindol vs risperidona. El ensayo fue diseñado como un ensayo prospectivo, aleatorizado y parcialmente ciego, con dos grupos paralelos; sertindol (n=4930) y risperidona (n=4928) durante periodos de tratamiento de hasta 4 años de duración. Todas las causas de mortalidad (la variable principal de eficacia) fueron similares para los dos grupos, sertindol y risperidona. Las causas de muerte fueron diferentes entre los dos grupos de tratamiento. La principal causa de mortalidad de los pacientes tratados con sertindol fue cardíaca, con un riesgo significativamente superior de mortalidad cardíaca que los pacientes tratados con risperidona. En el grupo de pacientes tratados con sertindol el riesgo de intentos de suicidio fue inferior, aunque el riesgo de suicidio consumado no fue significativamente diferente entre los dos grupos.

5.2. Propiedades farmacocinéticas

La eliminación de sertindol se produce por metabolismo hepático, con una vida media de eliminación de aproximadamente 3 días. El aclaramiento de sertindol disminuye con la dosificación múltiple hasta una media de aproximadamente 14 l/h (las mujeres tienen un aclaramiento aparente aproximadamente un 20% inferior que los hombres, aunque los aclaramientos corregidos por la masa grasa son comparables). Por tanto, tras dosificación múltiple, la acumulación es superior a la prevista a partir de una dosis única, debido a un aumento en la biodisponibilidad sistémica. Sin embargo, en estado de equilibrio, el aclaramiento es independiente de la dosis y las concentraciones plasmáticas son proporcionales a la dosis. Existe una moderada variabilidad interindividual en la farmacocinética de sertindol, debido al polimorfismo en el citocromo P450 2D6 (CYP2D6). Los pacientes con deficiencia de esta enzima hepática tienen aclaramientos de sertindol que son 1/2 a 1/3 de los de los que son metabolizadores rápidos de la CYP2D6. Por tanto, estos metabolizadores lentos (hasta el 10 % de la población) tendrán niveles plasmáticos de 2 a 3 veces superiores a los normales. La concentración de sertindol no es predictiva del efecto terapéutico para cada paciente individual; así, la individualización de la dosis se alcanza mejor mediante la valoración del efecto terapéutico y la tolerabilidad.

Absorción

Sertindol se absorbe bien con un valor de $t_{m\acute{a}x}$ de sertindol tras administración oral de aproximadamente 10 horas. Las diferentes dosis son bioequivalentes. Los alimentos y los antiácidos de aluminio-magnesio no tienen efecto clínicamente significativo sobre la tasa o el grado de absorción de sertindol.

Distribución

El volumen aparente de distribución (V_{β}/F) de sertindol después de dosificación múltiple es aproximadamente de 20 l/kg. Sertindol se une aproximadamente en un 99,5% a proteínas plasmáticas, principalmente a albúmina y a la glicoproteína α_1 -ácida. En pacientes tratados con las dosis recomendadas, el 90% de las concentraciones que se han determinado son inferiores a 140 ng/ml (~320 nmol/l). Sertindol penetra en los eritrocitos con una relación sangre/plasma de 1,0. Sertindol atraviesa fácilmente las barreras hematoencefálica y placentaria.

Metabolismo o Biotransformación

Se han identificado dos metabolitos en el plasma humano: dihidrosertindol (oxidación del anillo de imidazolidinona) y norsertindol (N-desalquilación). En estado de equilibrio, las concentraciones de dihidrosertindol y norsertindol son aproximadamente del 80% y 40%, respectivamente, del compuesto original. La actividad de sertindol es debida principalmente al fármaco original y los metabolitos no parecen tener efectos farmacológicos significativos en humanos.

Eliminación

Sertindol y sus metabolitos se eliminan muy lentamente, con una recuperación total del 50-60% de una dosis oral radiomarcada a los 14 días de la administración. Aproximadamente el 4% de la dosis se excreta en orina como fármaco inalterado y metabolitos, siendo el compuesto original inferior al 1%. La excreción fecal es la ruta mayoritaria de excreción y supone el resto del fármaco original y metabolitos.

5.3. Datos preclínicos sobre seguridad

En estudios con animales, se ha observado prolongación del QT en el ECG, posiblemente debido a la inhibición del canal de potasio que rectifica el retardo (I_{kr} , HERG). Sin embargo, sertindol muestra ausencia de re-despolarizaciones tempranas en fibras de purkinje de corazones de conejo y perro. Las re-despolarizaciones tempranas se consideran esenciales para desencadenar Torsade de Pointes. Sertindol no indujo arritmias ventriculares de tipo Torsade de Pointes en corazones de conejos sin nódulo aurículo-ventricular, a pesar de la inducción experimental de hipocaliemia grave (1,5 mmol) y de bradicardia. Sin embargo, la extrapolación de los hallazgos en animales a humanos respecto a la prolongación QT y a las arritmias deben considerarse con precaución debido a que pueden existir diferencias significativas entre especies.

La toxicidad aguda de sertindol es baja. En estudios de toxicidad crónica en rata y perro (3-5 veces la exposición clínica) se observaron diversos efectos. Estos efectos están relacionados con las propiedades farmacológicas del fármaco.

Los estudios de reproducción animal no han proporcionado evidencias de efectos teratogénicos.

En un estudio peri/postnatal en ratas, se registró un aumento en la mortalidad, una disminución del crecimiento y un retraso en el desarrollo de las crías a dosis que estaban asociadas a efectos adversos en la madre y que eran similares o inferiores a la dosis máxima recomendada por mg/m^2 . El apareamiento y la fertilidad de las crías en las ratas hembra tratadas con sertindol disminuyó.

El apareamiento y la fertilidad se vieron afectados en ratas machos adultas a dosis de 0,14 $\text{mg}/\text{kg}/\text{día}$ y superiores. El deterioro de la fertilidad adulta, que fue reversible, se relacionó con el perfil farmacológico de sertindol.

Sertindol no fue tóxico en una batería de estudios de genotoxicidad *in vitro* e *in vivo*. Los estudios de carcinogenicidad realizados en ratón y rata no indicaron el desarrollo alguno de tumores relevantes para el uso clínico de sertindol.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1. Lista de excipientes

Núcleo del comprimido

Almidón de maíz
Lactosa monohidrato
Hidroxipropilcelulosa
Celulosa microcristalina
Croscarmelosa sódica
Estearato de magnesio.

Recubrimiento del comprimido

Hipromelosa
Dióxido de titanio (E171)
Macrogol 400 y
4mg: óxido de hierro amarillo (E 172)
12mg: óxido de hierro amarillo (E 172) y óxido de hierro rojo (E 172)
16mg: óxido de hierro rojo (E 172)
20mg: óxido de hierro amarillo (E 172), óxido de hierro rojo (E 172) y óxido de hierro negro (E 172).

6.2. Incompatibilidades

No procede.

6.3. Periodo de validez

5 años

6.4. Precauciones especiales de conservación

Conservar en el envase original para protegerlo de la luz.

Este medicamento no requiere ninguna temperatura especial de conservación.

6.5. Naturaleza y contenido del envase

- Blíster de PVC/PVdC laminado (transparente o blanco) con lámina de aluminio, dentro de una caja, conteniendo 7, 10, 14, 20, 28, 30, 50, 98 o 100 comprimidos.
- Frasco de polietileno de alta densidad (HDPE) de 100 comprimidos.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Ninguna especial.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

H. Lundbeck A/S
Ottiliavej 9
2500 Valby
Dinamarca

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Serdolect 4 mg comprimidos recubiertos con película: 61.582.
Serdolect 12 mg comprimidos recubiertos con película: 61.584.
Serdolect 16 mg comprimidos recubiertos con película: 61.585.
Serdolect 20 mg comprimidos recubiertos con película: 61.586.

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/ RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

Serdolect 4 mg comprimidos recubiertos con película: 05.09.1997 / 14.04.2011
Serdolect 12 mg comprimidos recubiertos con película: 05.09.1997 / 14.04.2011
Serdolect 16 mg comprimidos recubiertos con película: 05.09.1997 / 14.04.2011
Serdolect 20 mg comprimidos recubiertos con película: 05.09.1997 / 14.04.2011

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Abril 2021