

**PROYECTO DE PROSPECTO**

**SERDOLECT (Sertindol) 4 mg comprimidos recubiertos**  
**SERDOLECT (Sertindol) 12 mg comprimidos recubiertos**  
**SERDOLECT (Sertindol) 16 mg comprimidos recubiertos**  
**SERDOLECT (Sertindol) 20 mg comprimidos recubiertos**

Venta Bajo Receta Archivada  
Elaborado en Dinamarca

**Composición Cualitativa y Cuantitativa**

	<b>4 mg</b>	<b>12 mg</b>	<b>16 mg</b>	<b>20 mg</b>
Sertindol	4 mg	12 mg	16 mg	20 mg
Excipientes:				
Almidón de Maíz	30,4 mg	42,26 mg	47,54 mg	59,42 mg
Lactosa monohidratada	60,78 mg	84,52 mg	95,08 mg	118,84 mg
Hidroxipropilcelulosa	2,4 mg	3,5 mg	4 mg	5 mg
Celulosa microcristalina	19,2 mg	28 mg	32 mg	40 mg
Croscarmelosa de Sodio	2,4 mg	3,5 mg	4 mg	5 mg
Estearato de Magnesio	0,84 mg	1,23 mg	1,4 mg	1,75 mg
Opadry 03B22082 amarillo	3,001 mg			
Opadry 03B27149 beige		5,075 mg		
Opadry 03B24027 rosado			5,201 mg	
Opadry 03B24282 rosa				8,750 mg

**Acción Terapéutica**

Antipsicóticos (Clasificación ATC N05AE03)

**Indicaciones Terapéuticas**

**SERDOLECT (Sertindol)** está indicado en el tratamiento de la esquizofrenia.

Sertindol debe utilizarse en pacientes que hayan presentado intolerancia como mínimo a otro fármaco antipsicótico (Ver Advertencias y Precauciones Especiales de Empleo).

Se recomienda no utilizar sertindol en situaciones de urgencia para el alivio rápido en pacientes con sintomatología aguda.

**Propiedades Farmacológicas**

**Propiedades Farmacodinámicas**

Se ha propuesto que el perfil neurofarmacológico de sertindol, como fármaco antipsicótico, deriva de su efecto inhibitor selectivo sobre las neuronas dopaminérgicas mesolímbicas y es debido a que ejerce efectos inhibidores equilibrados sobre los receptores centrales D<sub>2</sub> de la dopamina y 5HT<sub>2</sub> de la serotonina, así como sobre los receptores α<sub>1</sub>-adrenérgicos.

En estudios de farmacología animal, sertindol inhibió las neuronas dopaminérgicas espontáneamente activas en el área mesolímbica ventral tegmental (AVT) con un cociente de selectividad de más de 100 en comparación con las neuronas dopaminérgicas en la sustancia negra compacta (SNC). Se cree que la inhibición de la actividad 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 de dopamina. Los niveles de prolactina en pacientes tratados con sertindol permanecieron dentro de los límites normales, tanto en los estudios a corto como a largo plazo (un año). Sin embargo, ocasionalmente se han obtenido reportes post-comercialización de eventos relacionados a la hiperprolactinemia y a la prolactina.

Sertindol no tiene ningún efecto sobre los receptores muscarínicos e histamínicos H<sub>1</sub>, lo cual se confirma por la ausencia de efectos sedantes y anticolinérgicos relacionados con dichos receptores.

### **Propiedades Farmacocinéticas**

La eliminación de sertindol se produce por metabolismo hepático, con una vida media de eliminación de aproximadamente 3 días. El clearance de sertindol disminuye con la dosificación múltiple hasta una media de aproximadamente 14 l/h (las mujeres tienen un clearance aparente aproximadamente un 20% inferior que los hombres, aunque los clearance corregidos por la masa corporal son comparables). Por lo 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 clearance 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 clearance de sertindol que son 1/2 a 1/3 de los de los pacientes que son metabolizadores rápidos de la CYP2D6. Por lo 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<sub>máx</sub> 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<sub>β</sub>/F) de sertindol después de dosificación múltiple es aproximadamente de 20 l/kg. Sertindol se une aproximadamente un 99,5% a proteínas plasmáticas, principalmente a albúmina y α1-glicoproteína ácida. En pacientes tratados con las dosis recomendadas, el 90% de las concentraciones determinadas 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 la barrera hemoencefálica y placentaria.

### Metabolismo

Se han identificado dos metabolitos en el plasma humano: dehidrosertindol (oxidación del anillo de imidazolidinona) y norsertindol (N-desalquilación). En estado de equilibrio, las concentraciones de dehidrosertindol 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.

### Excreción

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 la eliminación del resto del fármaco original y metabolitos.

### **Datos Preclínicos Sobre Seguridad**

En estudios con animales, se ha observado prolongación del QT en el ECG, posiblemente debido a la inhibición del canal rectificador de potasio retardado ( $I_{kr}$ , HERG). Sin embargo, sertindol muestra ausencia de re-despolarizaciones tempranas en fibras de purkinje cardíacas 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 atrio-ventricular, a pesar de la inducción experimental de hipocalemia grave (1,5 mmol) y bradicardia. Sin embargo, la extrapolación de los hallazgos en animales a humanos respecto a la prolongación del QT y 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. Un estudio peri/postnatal en ratas demostró una disminución de la fertilidad de la descendencia a una dosis dentro del intervalo terapéutico en humanos (0,2 mg/kg/día) y, a dosis superiores, una disminución de la supervivencia de las crías en el período más temprano de lactancia, reducción del aumento de peso y un desarrollo retardado de las crías en las dosis que produjeron toxicidad materna.

El apareamiento y la fertilidad se vieron afectados en ratas machos adultas a dosis de 0,14 mg/kg/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 relacionados con el uso clínico de sertindol.

### **Posología Y Forma De Administración**

Sertindol se administra por vía oral una vez al día, junto con o sin la 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, ver Advertencias y Precauciones Especiales de Empleo. Estudios clínicos han demostrado que sertindol prolonga el intervalo QT en mayor medida que algunos otros antipsicóticos. Por lo tanto, sertindol se debe utilizar en pacientes que hayan presentado intolerancia a otro fármaco antipsicótico. El médico tratante debe cumplir con las medidas de seguridad farmacológica : ver Contraindicaciones y Advertencias y Precauciones Especiales de Empleo.

#### Ajuste de la dosis

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 de 12-20 mg. Debido a la actividad bloqueante  $\alpha_1$  de sertindol, pueden producirse síntomas de hipotensión postural durante el período inicial de ajuste de la dosis. Una dosis inicial de 8 mg o un incremento rápido de la dosis conlleva 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 la administración de una dosis máxima de 24 mg debería ser considerada, ya que los ensayos clínicos no han demostrado de forma consistente una mayor eficacia por encima de 20 mg y la prolongación 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.

#### **Ancianos**

Un estudio farmacocinético no demostró diferencias entre individuos jóvenes y ancianos. Sin embargo, solamente existen datos clínicos limitados en pacientes de edad superior a 65 años. El tratamiento debe iniciarse sólo después de un examen cardiovascular riguroso. En pacientes ancianos puede ser adecuado una pauta de ajuste de dosis más lenta y dosis de mantenimiento más bajas (Ver Advertencias y Precauciones Especiales de Empleo).

#### **Niños y adolescentes menores de 18 años**

No se ha confirmado la seguridad y eficacia de sertindol en niños y adolescentes.

#### **Función renal reducida**

Sertindol puede administrarse a la dosis usual en pacientes con insuficiencia renal (Ver Contraindicaciones). La farmacocinética de sertindol no se ve afectada por la hemodiálisis.

### **Función hepática reducida**

Los pacientes con insuficiencia hepática leve/moderada requieren un ajuste de dosis más lento y una dosis de mantenimiento más baja.

### **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 dicha medicación, 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.

### **Contraindicaciones**

Hipersensibilidad a sertindol o a cualquiera de los excipientes.

Sertindol está contraindicado en pacientes con hipopotasemia e 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, y 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 considerablemente 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)
- Algunas quinolonas (p.ej. gatifloxacino, moxifloxacino)

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

Está contraindicada la administración conjunta de sertindol con fármacos que se sabe que pueden inhibir potentemente las enzimas del citocromo P450 3A hepático (Ver Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción). Las clases más importantes incluyen:

- Tratamiento sistémico con agentes antifúngicos azólicos (p.ej. ketoconazol, itraconazol)
- Antibióticos macrólidos (p.ej. eritromicina, claritromicina)

- Inhibidores de la proteasa del VIH (p.ej. indinavir)
- Algunos bloqueantes de los canales del calcio (ej. diltiazem, verapamilo)

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

Sertindol está contraindicado en pacientes con insuficiencia hepática grave.

## **Advertencias Y Precauciones Especiales De Empleo**

### Cardiovasculares

Estudios clínicos han demostrado que sertindol prolonga el intervalo QT en mayor medida que algunos otros antipsicóticos. La prolongación media del QT es mayor en el rango superior del intervalo de dosis recomendado (20 y 24 mg). En algunos fármacos, la prolongación del intervalo QTc se asocia a la capacidad de inducir 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 el sertindol es más arritmogénico que otros antipsicóticos. Por lo tanto sertindol se debe utilizar en pacientes que hayan presentado intolerancia a otro fármaco antipsicótico.

Los médicos tratantes deben cumplir con las medidas de seguridad farmacológica :

### Monitorización del ECG:

- La monitorización del ECG es obligatoria antes y durante el tratamiento con sertindol.
- Sertindol está contraindicado si se observa un intervalo QTc superior a 450 mseg en hombres o 470 mseg en mujeres en el control basal.
- La monitorización del ECG debe realizarse en el control basal, cuando se alcanza el estado de equilibrio después de aproximadamente 3 semanas o 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 mediciones del ECG deben realizarse antes y después de cualquier incremento de la dosis.  
Se recomienda un ECG después de la adición o incremento de la dosis de medicación concomitante que pueda aumentar la concentración de sertindol (Ver Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción).
- Si durante el tratamiento con sertindol se observa un intervalo QTc de más de 500 mseg, el tratamiento con sertindol debe interrumpirse.
- En pacientes que experimenten síntomas tales como palpitaciones, convulsiones o síncope que puedan indicar la aparición de arritmias, el médico 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 Fridericia o de Bazett

El riesgo de prolongación del QT aumenta en pacientes que reciben tratamiento concomitante con fármacos que prolongan el intervalo QTc o fármacos que inhiben el metabolismo de sertindol (Ver Contraindicaciones).

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 bajas de potasio y magnesio. Se recomienda la monitorización del potasio sérico en pacientes que experimenten vómitos, diarrea, tratamiento con diuréticos ahorradores de potasio u otras alteraciones de los electrolitos.

Debido a la actividad bloqueante  $\alpha_1$  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, debe ser usado concomitantemente con estos fármacos con la debida precaución, y sólo si el potencial beneficio es mayor que el riesgo. Pueden requerirse dosis de mantenimiento más bajas y debe realizarse la monitorización del electrocardiograma cuidadosamente antes y después de cualquier ajuste de dosis de estos fármacos (Ver Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción).

Sertindol debe usarse con precaución en pacientes metabolizadores lentos de la CYP2D6 (Ver Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción).

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.

#### Uso en ancianos

Sertindol no está autorizado para el tratamiento de la psicosis relacionada con la demencia y/o trastornos de la conducta y no se recomienda su uso en pacientes de edad avanzada con demencia.

#### 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 accidente cerebrovascular. 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.

Se han reportado casos de tromboembolismo venoso (TEV) con fármacos antipsicóticos. Puesto que los pacientes tratados con antipsicóticos a menudo presentan factores de riesgo adquiridos para TEV, se recomienda identificar todos los factores de

riesgo posible antes y durante el tratamiento con Sertindol y adoptar las medidas preventivas.

#### Función hepática reducida

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

#### Disquinesia tardía

Se cree que la disquinesia tardía está causada por una hipersensibilidad de los receptores de la dopamina en los ganglios basales como resultado de un bloqueo crónico de los receptores por antipsicóticos. En 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 disquinesia tardía. Si aparecen signos de disquinesia tardía, debe considerarse la reducción de la dosis o la interrupción del tratamiento.

#### Convulsiones

Sertindol debe utilizarse con precaución en pacientes con antecedentes de convulsiones.

#### Síndrome neuroléptico maligno

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

#### Síndrome de Supresión

Síntomas agudos de supresión, incluyendo náuseas, vómitos, sudoración e insomnio han sido descritos después de una interrupción brusca del tratamiento 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 disquinesia). Por lo tanto, es aconsejable una discontinuación gradual de la medicación.

#### Excipientes

Los comprimidos contienen lactosa monohidrato. Los pacientes con intolerancia hereditaria a galactosa, de insuficiencia de lactasa de Lapp o problemas de absorción de glucosa o galactosa no deben tomar este medicamento.

### **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 considerablemente el intervalo QT. Por tanto, la administración conjunta de este tipo de fármacos está contraindicada (Ver Contraindicaciones). Esta interacción puede ocurrir p.ej. entre quinidina y sertindol. Además del efecto en la prolongación del intervalo QT (Ver Contraindicaciones), 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 fármacos psicotrópicos y otros (Ver Advertencias Y Precauciones Especiales De Empleo).

### CYP2D6

La concentración plasmática de sertindol aumenta en un factor 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 estos fármacos u otros inhibidores potentes de la CYP2D6 con la debida precaución. Pueden requerirse dosis de mantenimiento más bajas y debe realizarse la monitorización del electrocardiograma cuidadosamente antes y después de cualquier ajuste de dosis de estos fármacos (Ver Advertencias Y Precauciones Especiales De Empleo).

### 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 podría estar afectada). Por lo tanto, debido a que no es posible rutinariamente identificar 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. (Ver Advertencias Y Precauciones Especiales De Empleo).

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 en un factor de 2 a 3. La eficacia antipsicótica reducida en pacientes tratados con estos fármacos u otros agentes inductores, puede requerir que la dosis de sertindol deba ser ajustada al rango superior.

## **Fertilidad, Embarazo y Lactancia**

### Fertilidad

La administración oral de Sertindol mostró daño en la fertilidad en ratones y ratas machos sistémicamente expuestos similar a o menos a lo que se anticipaba en humanos como dosis clínica recomendada. El deterioro de la fertilidad en el macho adulto, que resultó reversible, fue debido probablemente al antagonismo del  $\alpha 1$ -adrenoreceptor. Las crías de ratas hembras tratadas con Sertindol han mostrado apareamiento y fertilidad reducida.

En humanos, se reportaron eventos adversos tales como hiperprolactinemia, galactorrea, disfunción eréctil, trastornos en la eyaculación y falla en la eyaculación. Estos eventos podrían tener un impacto negativo sobre la función sexual y la fertilidad de mujeres y hombres. Se debe considerar la reducción de la dosis o la discontinuación del tratamiento con Sertindol si se observa hiperprolactinemia, galactorrea o disfunciones sexuales clínicamente significativas. Los efectos son reversibles con la discontinuación.

### 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. Un estudio peri/postnatal en ratas demostró una disminución de la fertilidad de las crías a una dosis comprendida dentro del intervalo terapéutico en humanos (Ver Datos preclínicos sobre seguridad).

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, hipertensión, hipotensión, 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.

#### **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.

#### **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 e intervalo QT prolongado (Ver Advertencias y Precauciones Especiales de Empleo).

#### Síntomas extrapiramidales (SEP)

La incidencia de reacciones adversas relacionadas con SEP en pacientes tratados con sertindol fue similar a las de los pacientes tratados con placebo. Además, en los ensayos controlados con placebo, el porcentaje de pacientes tratados con sertindol que requirieron medicación anti SEP fue igual al de los pacientes tratados con placebo.

Algunas de las reacciones adversas al fármaco aparecen al principio del tratamiento y desaparecen con el tratamiento continuado, p.ej. 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 ( $\leq 1/10,000$ )

Desconocido (no puede ser estimado a partir de los datos disponibles)

<b>Alteraciones endócrinas</b>	
Poco frecuente	Hiperprolactinemia
<b>Alteraciones metabólicas y nutricionales</b>	
Frecuente	Aumento de peso
Poco frecuente	Hiperglucemia
<b>Alteraciones del sistema nervioso</b>	
Frecuente	Mareo, parestesia
Poco frecuente	Síncope, convulsión, alteración del movimiento (en particular disquinesia tardía, ver Advertencias y Precauciones Especiales de Empleo)
Rara	Se han recibido casos descritos como Síndrome Neuroléptico Maligno (NMS) en asociación con sertindol (ver Advertencias y Precauciones Especiales de Empleo).
<b>Alteraciones cardíacas</b>	
Frecuente	Edema periférico Prolongación del intervalo QT
Poco frecuente	Torsade de Pointes (ver Advertencias y Precauciones Especiales de Empleo)
<b>Alteraciones vasculares</b>	
Frecuente	Hipotensión postural (ver Advertencias y Precauciones Especiales de Empleo)
Desconocido	Casos de tromboembolismo venoso, incluyendo casos de embolismo pulmonar y casos de trombosis venosa profunda reportados con fármacos antipsicóticos.
<b>Embarazo, puerperio y enfermedades perinatales</b>	
Desconocido	<b>Síndrome de supresión de fármacos en neonatos (ver Embarazo y Lactancia)</b>
<b>Alteraciones respiratorias, torácicas y del mediastino</b>	
Muy frecuente	Rinitis/congestión nasal
Frecuente	Disnea
<b>Alteraciones gastrointestinales</b>	
Frecuente	Sequedad de boca
<b>Alteraciones del sistema reproductivo y mamario</b>	
Muy frecuente	Falla en la eyaculación
Frecuente	Eyaculación anormal (disminución del volumen eyaculatorio) Disfunción erectil
Poco frecuente	Galactorrea
<b>Otros hallazgos</b>	
Frecuente	Orina con presencia de hematíes, orina con presencia de leucocitos

**Sobredosificación**

La experiencia con sertindol en casos de sobredosis aguda es limitada. Se han producido casos mortales. Sin embargo, los pacientes que han tomado dosis de hasta 840 mg se han recuperado sin secuelas. Los signos y síntomas de sobredosis descritos fueron somnolencia, dificultad en el habla, taquicardia, hipotensión y prolongación transitoria del intervalo QTc. Se han observado casos de Torsade de Pointes (TdP), 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 prolonga 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. Debe considerarse la posibilidad de utilizar varios fármacos.

No existe un antídoto específico para sertindol y no es dializable, por tanto deben instaurarse medidas de soporte adecuadas. La hipotensión y el colapso circulatorio deben tratarse con las medidas adecuadas tales como administración intravenosa de líquidos. Si se utilizan agentes simpaticomiméticos para el apoyo vascular, la adrenalina y la dopamina deben utilizarse con precaución, puesto que la estimulación  $\beta$  combinada con el antagonismo  $\alpha_1$  asociado a sertindol puede agravar la hipotensión.

Si se administra tratamiento antiarrítmico, los agentes como quinidina, disopiramida y procainamida conllevan un riesgo teórico de prolongación del intervalo QT que puede ser aditivo al de sertindol.

Si aparecen síntomas extrapiramidales graves, debe administrarse medicación anticolinérgica. Debe mantenerse una estrecha supervisión médica y monitorización hasta que el paciente se recupere.

Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al hospital más cercano o comunicarse con los Centros de Toxicología:

Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez: (01) 4962-6666/2247

Hospital A. Posadas: (01) 4654-6648 / 4658-7777

Hospital Fernández: (01) 4801-7767.

Optativamente otros Centros de Intoxicaciones.

### **Precauciones Especiales De Conservación**

Conservar en el envase original a temperatura ambiente inferior a 30°C, protegido de la luz.

Al igual que otros medicamentos mantener fuera del alcance de los niños.

### **Presentación**

**SERDOLECT** (Sertindol) 4 mg – 12 mg – 16 mg – 20 mg Comprimidos Recubiertos se presenta en envases conteniendo 10, 20, 28, 30, 50, 98, 100, 500 y 1000 comprimidos. Estos tres últimos de uso exclusivo hospitalario.

**Este medicamento debe ser usado exclusivamente bajo prescripción y vigilancia médica y no debe repetirse sin una nueva receta médica.**

Elaborado por:

H. Lundbeck A/S,

Ottiliavej 9, DK-2500, Copenhague – Valby, Dinamarca.

Importado y comercializado por:

Lundbeck Argentina S.A., Heredia 553, (C1427CNF) CABA

Dirección Técnica: Alejandra Verónica Fernández, Farmacéutica.

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud. Certificado N° 53.461

Prospecto aprobado el 24 de Mayo de 2013 (Versión 3)