

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Serdolect 4 mg et 16 mg comprimés pelliculés

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque comprimé pelliculé de 4 mg contient 4 mg de sertindole.
Chaque comprimé pelliculé de 16 mg contient 16 mg de sertindole.

Excipients à effet notoire ::

Chaque comprimé pelliculé de 4 mg contient 57,74 mg de lactose.
Chaque comprimé pelliculé de 16 mg contient 90,32 mg de lactose.
Voir rubrique 4.4.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimés pelliculés

Description des comprimés:

4 mg: comprimés pelliculés jaunes, ovales, biconvexes, marqués «S4» sur une face.
16 mg: comprimés pelliculés roses rougeâtres, ovales, biconvexes, marqués «S16» sur une face.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Le sertindole est indiqué dans le traitement de la schizophrénie.

Pour des raisons de tolérance cardio-vasculaire, le sertindole doit uniquement être prescrit chez les patients ayant présenté une intolérance à au moins un autre médicament antipsychotique.

Le sertindole ne doit pas être utilisé en traitement d'urgence pour le soulagement rapide des symptômes chez les patients en situation de crise.

4.2 Posologie et mode d'administration

Le sertindole s'administre par voie orale une fois par jour avec ou en dehors des repas. Chez les patients nécessitant une sédation, l'association avec une benzodiazépine est possible.

Remarque: une surveillance électrocardiographique (ECG) est exigée avant le début du traitement par sertindole et au cours du traitement (voir rubrique 4.4).
Les études cliniques ont montré que le sertindole provoque un allongement de l'intervalle QT plus important que certains autres antipsychotiques. En conséquence, le sertindole doit uniquement être prescrit chez les patients ayant présenté une intolérance à au moins un autre médicament antipsychotique.
Les prescripteurs doivent scrupuleusement respecter les mesures de sécurité exigées (voir rubriques 4.3 et 4.4).

Instauration du traitement

Chez tous les patients, le traitement par sertindole doit débuter à la dose de 4 mg par jour. La dose doit être augmentée par paliers de 4 mg tous les 4 à 5 jours jusqu'à atteindre la dose d'entretien journalière optimale comprise entre 12 et 20 mg. Les propriétés α 1-bloquantes du sertindole peuvent être à l'origine d'épisodes d'hypotension orthostatique lors de l'instauration du traitement. Une dose initiale de 8 mg ou une augmentation rapide de la posologie augmente de manière significative le risque d'hypotension orthostatique.

Traitement d'entretien

En fonction de la réponse individuelle du patient, la dose peut être augmentée jusqu'à 20 mg par jour. Exceptionnellement, une posologie maximale de 24 mg/jour peut être envisagée, bien que les études cliniques n'aient pas démontré, de manière constante, une plus grande efficacité pour des posologies supérieures à 20 mg et que l'allongement du QT peut être augmenté aux posologies les plus élevées.

Il est recommandé de surveiller la pression artérielle des patients au cours de la période d'instauration du traitement ainsi qu'au début de la période du traitement d'entretien.

Personnes âgées

Une étude pharmacocinétique n'a pas montré de différence entre les sujets jeunes et âgés. Cependant, les données recueillies chez les patients de plus de 65 ans au cours des études cliniques restent limitées. Le traitement ne doit être instauré qu'après un examen cardio-vasculaire approfondi. Une titration plus lente et des doses d'entretien plus faibles peuvent être indiquées chez les personnes âgées (rubrique 4.4).

Population pédiatrique

Serdolect n'est pas recommandé chez l'enfant et l'adolescent par manque de données sur la sécurité et l'efficacité.

Insuffisance rénale

Aucune adaptation posologique n'est à observer en cas d'insuffisance rénale (voir rubrique 4.3). La pharmacocinétique du sertindole n'est pas modifiée par l'hémodialyse.

Insuffisance hépatique

En cas d'insuffisance hépatique légère ou modérée, une instauration posologique plus lente et une dose d'entretien plus faible sont requises.

Réinstauration du sertindole en cas d'interruption de traitement

Lors de la réintroduction d'un traitement par sertindole chez les patients ayant arrêté le traitement pour une durée de moins d'une semaine, il n'est pas nécessaire de procéder à une nouvelle titration. La dose d'entretien peut être d'emblée prescrite au patient. Dans les autres cas, le schéma initial d'instauration doit être suivi. Un ECG sera effectué avant la réinstauration du traitement par sertindole.

Prescription de sertindole chez un patient traité avec un autre antipsychotique

Un traitement par sertindole peut être initié à l'arrêt d'un autre traitement par antipsychotique oral en suivant le schéma d'instauration progressif de traitement préconisé. Pour les patients traités par des antipsychotiques d'action prolongée, le relais par sertindole doit débuter à la place de l'injection suivante.

4.3 Contre-indications

Hypersensibilité au sertindole ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.

Le sertindole est contre-indiqué chez les patients ayant une hypokaliémie ou une hypomagnésémie connues non corrigées.

Le sertindole est contre-indiqué chez les patients ayant des antécédents de pathologies cardio-vasculaires avérées, d'insuffisance cardiaque congestive, d'hypertrophie cardiaque, d'arythmies ou de bradycardie (< 50 battements/min).

De plus, le sertindole est contre-indiqué chez les patients présentant un syndrome du QT long congénital ou des antécédents familiaux de QT long congénital ou chez les patients ayant un intervalle QT long acquis (QTc > 450 msec chez l'homme et QTc > 470 msec chez la femme).

Le sertindole est également contre-indiqué chez les patients traités par des médicaments connus pour entraîner un allongement significatif du QT. Les classes de médicaments concernées sont:

- les antiarythmiques de classes Ia et III (p. ex.: quinidine, amiodarone, sotalol, dofétilide)
- certains antipsychotiques (p. ex.: thioridazine)
- certains macrolides (p. ex.: érythromycine)
- certains antihistaminiques (p. ex.: terféndine, astémizole)
- certains antibiotiques de la classe des quinolones (p. ex.: gatifloxacine, moxifloxacine)

Cette liste n'est pas exhaustive et d'autres médicaments connus pour augmenter de manière significative l'intervalle QT sont également contre-indiqués (p. ex. le cisapride et le lithium).

L'association du sertindole avec des médicaments inhibant de façon importante les isoenzymes 3A du cytochrome P450 est contre-indiquée (rubrique 4.5). Les classes de médicaments concernées sont:

- les antifongiques systémiques de type «azolés» (p. ex.: kétoconazole, itraconazole)
- certains macrolides (p. ex.: érythromycine, clarithromycine)
- les inhibiteurs de la protéase du virus de l'immunodéficience humaine (VIH) (p. ex.: indinavir)
- certains antagonistes calciques (p. ex.: diltiazem, vérapamil)

Cette liste n'est pas exhaustive et d'autres médicaments connus pour inhiber de façon importante les isoenzymes CYP3A, tels que par exemple la cimétidine, sont également contre-indiqués.

Le sertindole est contre-indiqué en cas d'insuffisance hépatique sévère.

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Cardio-vasculaire

Les études cliniques ont montré que le sertindole provoque un allongement de l'intervalle QT plus important que certains autres antipsychotiques. L'allongement moyen du QT est plus important aux dosages recommandés les plus élevés (20 et 24 mg). L'allongement de l'intervalle QTc par certains médicaments est associé à la possibilité de causer une arythmie de type Torsade de Pointes (TdP) (une tachycardie ventriculaire polymorphe potentiellement fatale) et une mort subite. Cependant, les données cliniques et non-cliniques n'ont pas pu démontrer si l'activité arythmogène du sertindole était supérieure à celle des autres antipsychotiques. En conséquence, le sertindole doit être uniquement utilisé chez les patients ayant présenté une intolérance à au moins un autre médicament antipsychotique.

Les prescripteurs doivent scrupuleusement respecter les mesures de sécurité exigées.

Surveillance électrocardiographique (ECG):

- Une surveillance ECG est obligatoire avant et pendant le traitement par sertindole.
- Si l'intervalle QTc avant le début du traitement est > 450 msec chez l'homme ou > 470 msec chez la femme, le sertindole est contre-indiqué.
- Un ECG doit être pratiqué avant le début du traitement, à l'état d'équilibre soit approximativement après 3 semaines de traitement ou lorsque la posologie de 16 mg par jour est atteinte, puis à nouveau après 3 mois de traitement.
- Au cours du traitement d'entretien, un ECG doit obligatoirement être pratiqué tous les 3 mois.
- Au cours du traitement d'entretien, un ECG doit être réalisé avant et après toute augmentation de posologie.
- Un ECG est recommandé lors de l'initiation ou lors de l'augmentation de la posologie d'un traitement associé susceptible d'augmenter la concentration du sertindole (voir rubrique 4.5).
- Si un QTc supérieur à 500 msec est observé au cours du traitement, le traitement par sertindole doit être interrompu.
- Si un patient présente des symptômes à type de palpitations, de convulsions ou de syncope pouvant suggérer la survenue d'une arythmie, un bilan incluant un ECG doit être réalisé en urgence.
- L'ECG doit être pratiqué idéalement le matin et il est préférable d'utiliser les formules de Bazett ou de Fridericia pour le calcul du QT corrigé (QTc).

Le risque d'allongement du QT est augmenté chez les patients traités par un médicament connu pour allonger l'intervalle QTc ou par des médicaments qui inhibent le métabolisme du sertindole (voir rubrique 4.3).

La kaliémie et la magnésémie doivent être mesurées chez les patients à risque de troubles électrolytiques significatifs et ce, avant de débiter le traitement par sertindole. Avant d'initier un traitement par sertindole, l'hypokaliémie ou l'hypomagnésémie doivent être corrigées. Un monitoring du potassium sérique est recommandé en cas de vomissements, de diarrhée, de traitement avec un diurétique non-épargneur de potassium ou d'autres perturbations électrolytiques.

Du fait des propriétés α_1 -bloquantes du sertindole, des symptômes d'hypotension orthostatique peuvent survenir durant la période d'instauration du

traitement.

Les antipsychotiques peuvent inhiber les effets des agonistes dopaminergiques. Le sertindole doit être utilisé avec précaution chez les patients souffrant d'une maladie de Parkinson.

Certains Inhibiteurs Sélectifs de la Recapture de la Sérotonine (ISRSs), comme la fluoxétine et la paroxétine (puissants inhibiteurs du CYP2D6), peuvent augmenter les concentrations plasmatiques du sertindole d'un facteur 2 à 3. Sertindole ne sera utilisé en association avec ces médicaments qu'avec une prudence extrême, et uniquement lorsque les avantages potentiels l'emportent sur les risques encourus. Une dose d'entretien du sertindole plus faible pourrait être nécessaire et un monitoring ECG devrait être effectué avant et après chaque ajustement de dose de ces médicaments (voir rubrique 4.5).

Sertindole doit être utilisé avec précaution chez les patients connus pour être des métaboliseurs lents du CYP2D6 (voir rubrique 4.5).

Une hyperglycémie ou une aggravation d'un diabète existant a été rapporté très rarement sous sertindole. Une surveillance clinique appropriée est recommandée chez le patient souffrant de diabète ou présentant des facteurs de risques de développer le diabète.

Mortalité accrue chez les personnes âgées atteintes de démence

Des données provenant de deux études observationnelles à grande échelle ont montré que les personnes âgées atteintes de démence qui sont traitées avec des antipsychotiques présentent un risque légèrement accru de décès par rapport à celles qui ne sont pas traitées. Il n'existe pas suffisamment de données pour donner une estimation définitive de l'ampleur précise du risque et la cause de l'augmentation du risque n'est pas connue.

Le Serdolect n'est pas autorisé pour le traitement des troubles du comportement liés à la démence.

Risque d'effets indésirables cérébrovasculaires

Lors d'études cliniques randomisées, contrôlées par placebo, le risque d'effets indésirables cérébrovasculaires chez le patient dément sous traitement par certains antipsychotiques était 3 fois plus élevé. Le mécanisme de ce risque plus élevé n'est pas connu. Une augmentation du risque ne peut être exclue pour d'autres antipsychotiques, ni pour d'autres populations de patient. Serdolect doit être utilisé avec prudence chez les patients avec des facteurs de risques d'accident cérébrovasculaire.

Vu le risque accru d'affections cardiovasculaires significatives chez les patients âgés, le sertindole devrait être utilisé avec prudence chez le patient de plus de 65 ans. Le traitement ne sera initié qu'après un examen cardiovasculaire approfondi.

Thromboembolie veineuse

Des cas de thromboembolie veineuse (VTE) ont été rapportés avec des médicaments antipsychotiques. Étant donné que les patients traités à base d'antipsychotiques présentent souvent des facteurs de risque acquis de VTE, tous les facteurs de risques possibles de VTE doivent être identifiés avant et durant un traitement à base de sertindole et des mesures préventives doivent être prises.

Insuffisance hépatique

Les patients présentant une insuffisance hépatique légère ou modérée doivent bénéficier d'un suivi rapproché. L'instauration du traitement sera plus lente et une dose d'entretien plus faible est recommandée.

Dyskinésie tardive

Les dyskinésies tardives seraient expliquées par une hypersensibilité des récepteurs dopaminergiques présents au niveau des noyaux gris centraux, secondaire à leur blocage chronique par les antipsychotiques. Au cours des études cliniques avec le sertindole, l'incidence des symptômes extrapyramidaux observée a été faible (comparable à celle du placebo). Cependant, des traitements à long terme avec des antipsychotiques, et ce, particulièrement à dose élevée, peuvent être à l'origine de dyskinésies tardives. Si des signes de dyskinésie tardive apparaissent, une réduction de la posologie ou un arrêt du traitement doivent être envisagés.

Convulsions

Le sertindole doit être utilisé avec précaution chez les patients ayant des antécédents de convulsions.

Syndrome malin des neuroleptiques

Un ensemble de symptômes potentiellement fatal parfois désigné sous le nom de syndrome malin des neuroleptiques (SMN) a été décrit en association avec les antipsychotiques. Le traitement du SMN doit comprendre un arrêt immédiat des médicaments antipsychotiques.

Syndrome de sevrage

Des symptômes aigus de sevrage, tels que nausées, vomissements, sudation et insomnie ont été décrits suite à l'arrêt soudain des médicaments antipsychotiques. La réapparition des symptômes psychotiques peut également se produire et l'émergence de troubles moteurs involontaires (tels que acathisie, dystonie et dyskinésie) a été observée. Un arrêt progressif de la médication est donc à conseiller.

Excipients

Les comprimés contiennent du monohydrate de lactose. Les patients présentant une intolérance au galactose, un déficit total en lactase ou un syndrome de malabsorption du glucose et du galactose (maladies héréditaires rares) ne doivent pas prendre ce médicament.

Ce médicament contient moins de 1 mmol (23 mg) de sodium par comprimé, c'est-à-dire qu'il est essentiellement « sans sodium ».

4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interaction

L'allongement de l'intervalle QT associé au traitement par sertindole peut être majoré par l'administration concomitante d'autres médicaments connus pour allonger l'intervalle QT de façon significative. De ce fait, l'administration concomitante de ces médicaments est contre-indiquée (voir rubrique 4.3). Une telle interaction peut par exemple se produire entre la quinidine et le sertindole. En plus des effets sur l'allongement de l'intervalle QT (voir rubrique 4.3), CYP2D6 est fortement inhibé par la quinidine.

Le sertindole est largement métabolisé par les isoenzymes CYP2D6 et CYP3A du système du cytochrome P450. CYP2D6 est polymorphique dans la population et les deux isoenzymes peuvent être inhibés par divers médicaments psychotropes et autres médicaments (voir rubrique 4.4).

CYP2D6

La concentration plasmatique de sertindole est multipliée par 2 ou 3 chez des patients traités simultanément par la fluoxétine ou la paroxétine (puissants inhibiteurs de la CYP2D6). Sertindole ne sera utilisé en association avec ces médicaments ou autres inhibiteurs du CYP2D6 qu'avec une prudence extrême. Une dose d'entretien du sertindole plus faible pourrait être nécessaire et un monitoring ECG devrait être effectué avant et après un ajustement de dose de ces médicaments (voir rubrique 4.4).

CYP3A

Des augmentations mineures (< 25%) de la concentration plasmatique du sertindole ont été enregistrées avec les macrolides (p. ex. l'érythromycine, un inhibiteur du CYP3A) et avec les antagonistes calciques (diltiazem, verapamil). Chez les métaboliseurs lents du CYP2D6, les conséquences pourraient être plus importantes du fait que l'élimination du sertindole par les 2 isoenzymes CYP2D6 et CYP3A sera affectée. Comme il n'est pas possible d'identifier de façon routinière les patients qui sont des métaboliseurs lents du CYP2D6, l'administration concomitante des inhibiteurs CYP3A avec sertindole est contre-indiquée, vu que cette combinaison pourrait provoquer des augmentations significatives des taux de sertindole (voir rubrique 4.3).

Le métabolisme du sertindole peut être significativement augmenté par les inducteurs enzymatiques des isoenzymes du CYP, notamment la rifampicine, la carbamazépine, la phénytoïne et le phénobarbital, qui peuvent réduire la concentration plasmatique du sertindole d'un facteur 2 à 3. Une diminution de l'efficacité antipsychotique chez les patients recevant ces médicaments ou d'autres inducteurs enzymatiques peut nécessiter un ajustement de la posologie du sertindole vers les doses les plus élevées.

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Fertilité

Chez la souris et le rat, une altération de la fertilité masculine a été montrée suite à l'administration orale de sertindole à des expositions systémiques similaires ou inférieures à celles anticipées chez les humains à la dose clinique maximale recommandée. L'altération de la fertilité chez le mâle adulte était réversible et était probablement due à l'antagonisation du récepteur α 1-adrénérgique.

Chez l'humain, des effets indésirables tels que hyperprolactinémie, galactorrhée, dysérection, troubles de l'éjaculation et anéjaculation ont été rapportés. Ces événements peuvent avoir un impact négatif sur la fonction sexuelle et la fertilité masculine et/ou féminine.

Si une hyperprolactinémie, une galactorrhée ou des dysfonctions sexuelles significatives se produisent, une réduction de la dose (si possible) ou l'arrêt du traitement doivent être envisagés.

Les effets sont réversibles à l'arrêt du traitement.

Grossesse

La sécurité du sertindole lors de la grossesse n'a pas été établie.

Les études de reproduction chez l'animal n'ont pas mis en évidence d'effet tératogène du sertindole.

Des études de péri- et de post-natalité chez le rat ont montré une baisse de la fertilité de la descendance à une dose comparable à celle utilisée en thérapeutique humaine (voir rubrique 5.3).

Pour cette raison, le sertindole ne sera pas utilisé au cours de la grossesse.

Les nouveau-nés qui ont été exposés aux antipsychotiques (y compris Serdolect) pendant le troisième trimestre de la grossesse courent un risque d'effets indésirables, y compris des effets extrapyramidaux et/ou des symptômes de sevrage après l'accouchement, qui peuvent varier en gravité et en durée. Les effets suivants ont été rapportés: agitation, hypertonie, hypotonie, tremblements, somnolence, troubles respiratoires ou difficulté d'alimentation. Par conséquent, les nouveau-nés doivent être surveillés attentivement.

Allaitement

Aucune étude n'a été réalisée chez la femme allaitante. Néanmoins, une excrétion du sertindole dans le lait maternel est attendue.

Si un traitement par sertindole s'avère nécessaire, l'arrêt de l'allaitement devra être envisagé.

4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

Le sertindole n'est pas sédatif. Néanmoins, les patients doivent être informés de la nécessité d'éviter la conduite automobile ou l'utilisation de machines tant que leur susceptibilité individuelle n'est pas établie.

4.8 Effets indésirables

Les effets indésirables du sertindole, observés au cours des études cliniques d'incidence supérieure à 1% et significativement différente du placebo sont présentés (par ordre décroissant de fréquence): rhinite/congestion nasale, troubles de l'éjaculation (diminution du volume de l'éjaculat), vertiges, bouche sèche, hypotension orthostatique, prise de poids, œdèmes périphériques, dyspnée, paresthésies et prolongation de l'intervalle QT (voir rubrique 4.4).

Symptômes extrapyramidaux

Le nombre de patients ayant présenté des symptômes extrapyramidaux sous traitement par sertindole était comparable à celui observé sous placebo. De plus, dans les études cliniques contrôlées par placebo, le pourcentage de patients recevant du sertindole et nécessitant un traitement correcteur des symptômes extrapyramidaux ne s'est pas distingué de celui des patients recevant un placebo.

Certains effets indésirables apparaissent en début de traitement et disparaissent lors de la poursuite du traitement comme par exemple l'hypotension orthostatique.

Les effets indésirables sont classés ci-dessous par système et par fréquence: très fréquent ($\geq 1/10$), fréquent ($\geq 1/100$, $< 1/10$), peu fréquent ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), rare ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$), très rare ($< 1/10.000$), fréquence indéterminée (ne peut être estimé sur la base des données disponibles).

Classe de système d'organe	Fréquence	Terme préférée
Affections endocriniennes	Peu fréquent	Hyperprolactinémie
Troubles du métabolisme et de la nutrition	Fréquent	Prise de poids
	Peu fréquent	Hyperglycémie
Affections du système nerveux	Fréquent	Vertiges, paresthésies
	Peu fréquent	Syncope, convulsions, troubles moteurs (en particulier, dyskinésie tardive, voir rubrique 4.4)
	Rare	Des cas décrits comme des Syndromes Malins des Neuroleptiques (SMN) ont été rapportés en association avec le sertindole (voir rubrique 4.4)
Affections cardiaques	Fréquent	Œdèmes périphériques, intervalle QT prolongée
	Peu fréquent	Torsade de Pointes (voir rubrique 4.4)
Affections vasculaires	Fréquent	Hypotension orthostatique (voir rubrique 4.4)
	Fréquence indéterminée	Des cas de thromboembolie veineuse (VTE) ont été rapportés avec des médicaments antipsychotiques, dont des cas d'embolie pulmonaire et d'embolie veineuse profonde
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	Très fréquent	Rhinite/congestion nasale
	Fréquent	Dyspnée
Affections gastro-intestinales	Fréquent	Bouche sèche
Affections gravidiques, puerpérales et périnatales	Fréquence indéterminée	Syndrome de sevrage néonatal (voir rubrique 4.6)
Affections des organes de reproduction et des seins	Très fréquent	Anéjaculation
	Fréquent	Troubles de l'éjaculation, dysérection
	Peu fréquent	Galactorrhée
Investigations	Fréquent	Globules rouges: recherche positive dans l'urine; leucocyturie positive

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via les systèmes nationaux de déclaration:

En Belgique:

Agence Fédérale des Médicaments et des Produits de Santé
Division Vigilance

Avenue Galilée 5/03	Boîte Postale 97
B-1210 Bruxelles	B-1000 Bruxelles
	Madou

Site internet: www.notifieruneffetindesirable.be
e-mail: adr@afmps.be

4.9 Surdosage

Le nombre de surdosages aigus observés avec le sertindole est limité. Des cas mortels ont été décrits. Cependant, des patients ayant ingéré des prises estimées jusqu'à 840 mg ont guéri sans séquelles. En cas de surdosage, les symptômes suivants ont été rapportés: somnolence, élocution confuse, tachycardie, hypotension et un allongement transitoire de l'intervalle QTc. Des cas de Torsades de Pointes (TdP) ont été décrits, souvent lors d'une association avec d'autres médicaments connus pour induire des TdP.

Traitement

En cas de surdosage aigu, il faut assurer la perméabilité des voies respiratoires et maintenir une oxygénation adéquate.

Un monitoring continu de l'ECG et des autres signes vitaux doit être mis en place immédiatement. En cas d'un allongement de l'intervalle QTc, il est recommandé de poursuivre un monitoring en continu du patient jusqu'à la normalisation de l'intervalle QTc. La demi-vie du sertindole de 2 à 4 jours doit être prise en compte.

Une voie d'abord intraveineuse doit être posée. Une administration de charbon actif et un traitement par laxatifs doivent être envisagés. Il convient d'envisager la possibilité que plusieurs médicaments soient impliqués.

Comme il n'y a pas d'antidote spécifique pour le sertindole et que celui-ci n'est pas dialysable, des mesures appropriées palliatives s'imposent. Il faut traiter l'hypotension et le collapsus circulatoire par des mesures appropriées, telles que l'administration de solutés intraveineux. En cas de nécessité de médicaments sympathomimétiques pour soutenir la circulation sanguine, il faut utiliser avec précaution l'adrénaline et la dopamine du fait de leurs effets β -stimulants qui, associés aux effets α_1 -antagonistes du sertindole, peuvent aggraver l'hypotension.

L'administration d'un antiarythmique tels que la quinidine, le disopyramide et la procainamide comporte un risque théorique d'allongement de l'intervalle QT qui peut s'ajouter à celui du sertindole.

En cas de symptômes extrapyramidaux sévères, un traitement anticholinergique peut être prescrit. Il convient d'assurer une surveillance étroite médicale et technique jusqu'au rétablissement du patient.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Groupe pharmacothérapeutique: antipsychotique sélectif du système limbique, Code ATC: N05AE03.

Il est supposé que le profil neuropharmacologique antipsychotique du sertindole résulte d'une part, de l'activité inhibitrice sélective des neurones dopaminergiques mésolimbiques et d'autre part, d'une activité inhibitrice équilibrée sur les récepteurs centraux dopaminergiques D₂ et sérotoninergiques 5HT₂, ainsi que sur les récepteurs α_1 -adrénergiques.

Les études de pharmacologie animale ont montré que le sertindole inhibe spontanément l'activité des neurones dopaminergiques mésolimbiques de l'aire ventro- tegmentale (VTA). Des doses 100 fois supérieures sont nécessaires pour inhiber l'activité des récepteurs dopaminergiques de la substance nigrostriatale pars compacta (SNC). L'inhibition de l'activité SNC est supposé impliquée dans l'apparition des effets moteurs extrapyramidaux (EPS) observés avec de nombreux antipsychotiques.

Les antipsychotiques sont connus pour augmenter les taux de prolactine sérique par blocage de la dopamine. Les taux de prolactine chez les patients traités par sertindole restaient dans les normes, et ce, aussi bien dans les études à court terme que dans les études à long terme (1 an). Cependant, l'hyperprolactinémie et des événements liés à la prolactine ont été rapportés peu fréquent avec l'utilisation post-commercialisation de sertindole.

Le sertindole n'a pas d'effet sur les récepteurs muscariniques et histaminiques H₁. Ceci est confirmé par l'absence d'effets anticholinergiques et sédatifs liés à ces récepteurs.

Informations complémentaires sur les essais cliniques.

L'étude de cohorte prospective avec sertindole (SCOP) était une étude multinationale menée en tant que grande étude simple dans des conditions normales d'utilisation, en comparant la mortalité toutes causes confondues, la sécurité cardiaque et le risque de suicide de sertindole à ceux de la rispéridone. L'étude a été conçue comme une étude prospective, randomisée, partiellement aveugle avec deux groupes parallèles; sertindole (n=4930) et la rispéridone (n=4928) avec des périodes de traitement allant jusqu'à 4 ans.

La mortalité toutes causes confondues (premier critère d'évaluation) était similaire pour le sertindole et la rispéridone. Les causes de décès étaient différentes entre les deux groupes de traitement. La cause principale de décès chez les patients traités avec sertindole était cardiaque, avec un risque significativement plus élevé de mortalité cardiaque comparé au groupe rispéridone. Un risque plus faible de tentatives de suicide a été observé chez les patients traités par sertindole, bien que le risque de suicide effectif ne fût pas significativement différent entre les deux groupes.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Le sertindole est éliminé après métabolisation hépatique. La demi-vie moyenne d'élimination est d'environ 3 jours. En administration répétée, la clairance plasmatique du sertindole diminue pour atteindre en moyenne 14 l/h (la clairance apparente des femmes est 20% environ inférieure à celle des hommes, bien que les clairances corrigées en fonction de la masse maigre soient comparables). Par conséquent, lors d'administrations répétées, l'accumulation est supérieure à celle prédite à partir d'une dose unique, en raison d'une biodisponibilité systémique accrue. Cependant, à l'état d'équilibre, la clairance plasmatique ne dépend pas de la dose et les concentrations plasmatiques sont proportionnelles à la dose. La variabilité interindividuelle modérée de la pharmacocinétique du sertindole est liée au polymorphisme du cytochrome P4502D6 (CYP2D6). Chez les patients présentant un déficit de cette enzyme hépatique, les clairances plasmatiques du sertindole sont la moitié ou le tiers de celles observées chez les métaboliseurs rapides du CYP2D6. Pour cette raison, les taux plasmatiques chez les métaboliseurs lents (jusqu'à 10% de la population) seront 2 à 3 fois supérieurs aux valeurs habituelles. Pour un patient donné, la concentration plasmatique du sertindole n'est pas prédictive de son efficacité. L'ajustement posologique sera individuel et basé sur l'efficacité et la tolérance clinique.

Absorption

Le sertindole est bien absorbé, avec un t_{max} d'environ 10 heures après administration orale. Les différents dosages sont bioéquivalents. Les aliments et les antiacides contenant des sels d'aluminium et de magnésium ne modifient pas de manière cliniquement significative les paramètres d'absorption du sertindole (vitesse, quantité).

Distribution

Le volume apparent de distribution (V_d/F) du sertindole après administration répétée est d'environ 20 l/kg. Environ 99,5% du sertindole est lié aux protéines plasmatiques, principalement à l'albumine et à la α_1 -glycoprotéine acide. Chez les patients traités aux doses recommandées, 90% des concentrations mesurées sont inférieures à 140 ng/ml (~320 nmol/l). Le sertindole pénètre dans les globules rouges avec un rapport sang/plasma de 1,0. Le sertindole traverse facilement la barrière hémato-encéphalique et la barrière placentaire.

Métabolisme

Deux métabolites ont été identifiés dans le plasma humain: le déhydrosertindole (par oxydation de l'anneau imidazolidinone) et le norsertindole (par N-désalkylation). A l'état d'équilibre, les concentrations de déhydrosertindole et de norsertindole sont respectivement d'environ 80% et 40% de celles du sertindole. L'activité du sertindole est principalement due au sertindole même et les métabolites ne semblent pas avoir d'effets pharmacologiques significatifs chez l'homme.

Élimination

Le sertindole et ses métabolites sont éliminés très lentement. 50 à 60% de la quantité totale radiomarquée administrée par voie orale est retrouvée 14 jours après administration. Environ 4% de la dose sont éliminés par les urines sous forme inchangée (< 1%) et sous forme de métabolites. L'excrétion fécale est la principale voie d'élimination du produit et de ses métabolites.

5.3 Données de sécurité précliniques

Une prolongation de l'intervalle QT à l'ECG probablement due à une inhibition du canal potassique (IKr, HERG) a été observée dans les études animales. Cependant, le sertindole n'entraîne pas l'apparition de post-dépolarisations précoces sur les fibres de Purkinje de cœur de lapin et de chien. Les post-dépolarisations précoces sont considérées comme le facteur essentiel de déclenchement des Torsades de Pointes. Sertindole n'a pas induit d'arythmies ventriculaires à type de torsades de pointes chez le lapin après ablation du nœud auriculo-ventriculaire même en présence d'une sévère hypokaliémie expérimentale (1,5 mmol) ou d'une bradycardie. Cependant, il faut être prudent dans l'extrapolation à l'homme de données animales concernant la prolongation de l'intervalle QT et le risque d'arythmie, compte tenu de l'existence possible de différences significatives entre espèces.

La toxicité aiguë du sertindole est faible. La toxicité chronique étudiée chez le rat et le chien à des doses d'exposition 3 à 5 fois supérieures à celles utilisées en clinique, a montré plusieurs effets. Ces effets sont en ligne avec les propriétés pharmacologiques du sertindole.

Des études de reproduction chez l'animal n'ont pas mis en évidence des effets tératogènes.

Dans une étude péri-/ postnatale chez les rats, une mortalité augmentée, une croissance réduite et un développement retardé de la progéniture ont été observés à des doses qui étaient associés à des effets maternels et qui étaient similaires ou inférieures à la dose clinique maximale recommandée sur base de mg/m². La reproduction et la fertilité de la progéniture de rats femelles traitées avec du sertindole étaient réduites.

L'accouplement et la fertilité de rats adultes mâles ont été altérés à des doses égales ou supérieures à 0,14 mg/kg/jour. La diminution de la fertilité des animaux adultes est réversible et a été imputée au profil pharmacologique du sertindole.

Le sertindole n'a pas montré de toxicité au cours des études de génotoxicité *in vitro* et *in vivo*. Les études de carcinogénicité menées chez la souris et le rat n'ont pas mis en évidence d'effet carcinogène pertinent pour l'utilisation clinique du sertindole.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Noyau:

Amidon de maïs
Monohydrate de lactose
Hyprolose
Cellulose microcristalline
Croscarmellose sodique
Stéarate de magnésium

Enrobage:

Hypromellose
Dioxyde de titane (E171)
Macrogol 400
4 mg: oxyde de fer jaune (E172)
16 mg: oxyde de fer rouge (E172)

6.2 Incompatibilités

Sans objet.

6.3 Durée de conservation

5 ans.

6.4 Précautions particulières de conservation

A conserver dans l'emballage extérieur d'origine à l'abri de la lumière.
Ce médicament ne nécessite pas de précautions particulières de conservation concernant la température.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

- Plaquettes PVC/PVdC (blanc ou incolore) en aluminium dans une boîte comprenant 7, 10, 14, 20, 28, 30, 50, 98 ou 100 comprimés.
- Piluliers en polyéthylène haute densité (HDPE) avec 100 comprimés.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d'élimination

Pas d'exigences particulières.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

H. Lundbeck A/S
Ottiliavej 9
2500 Valby
Danemark

8. NUMEROS D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Serdolect 4 mg : BE184231 (plaquettes), BE434375 (pilulier HDPE)
Serdolect 16 mg : BE184265 (plaquettes), BE434393 (pilulier HDPE)

9. DATE DE PREMIERE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION

Date de première autorisation : 09/06/1997
Date de dernier renouvellement : 07/06/2013

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

Date d'approbation du texte: 04/2021
Date de mise à jour du texte: 03/2021