



Legemiddelverkets sammenfatning og vurdering av Serdolect

Serdolect (sertindol) er et atypisk antipsykotikum for behandling av schizofreni. Preparatet relanseres på markedet med begrenset indikasjon og særskilte forsiktighetsregler etter å ha vært suspendert/trukket i enkelte land inkludert Norge siden 1998 og suspendert i hele EU siden 2000 (1,2).

På grunn av kardiovaskulær risiko har europeiske legemiddelmyndigheter bestemt at Serdolect kun skal brukes til pasienter som er intolerante overfor minst ett annet antipsykotisk legemiddel. Serdolect forlenger QT-intervallet i større grad enn andre markedsførte legemidler mot schizofreni. Forlenget QT-intervall kan gi alvorlige hjerterytmeforstyrrelser og plutselig død. **EKG-monitorering er påkrevd både før og under behandling med sertindol** (2,3).

Legemiddelverket presiserer at inntil videre skal Serdolect kun brukes til pasienter som har prøvd og fått alvorlige bivirkninger av minst ett annet antipsykotikum, **forutsatt at kardiovaskulære forsiktighetsregler følges**. Behandlende lege må også være klar over interaksjonsproblematikken – spesielt med tanke på fare for QT-forlengelse - og behovet for å følge pasienten opp med hensyn til dette. Det finnes ingen data for effekt og sikkerhet hos pasienter under 18 år og preparatet anbefales ikke brukt til barn og ungdom. Serdolect skal ikke brukes i akutte situasjoner hvor hurtig innsettende effekt er nødvendig fordi det kan gå mer enn 10 dager før stabile plasmanivåer oppnås.

Den kliniske dokumentasjonen for Serdolect er fra 1990-årene. Det er vist tilsvarende effekt av sertindol som av haloperidol på positive^a og negative^b schizofrene symptomer (4,5). Det er uavklart om sertindols effekt på negative symptomer er av primær karakter eller skyldes mindre sedasjon og lavere grad av ekstrapyramidale bivirkninger enn haloperidol. Enkelte ekstrapyramidale bivirkninger av haloperidol (høypotent typisk antipsykotikum), som akinesi eller akinetisk depresjon, kan i fravær av parkinsonisme ligne negative schizofrene symptomer (6-8).

Det foreligger kun en liten sammenlignende studie med risperidon hvor den kliniske effekten mellom sertindol og risperidon er tilsvarende (9). I denne og i en pågående sikkerhetsstudie har sertindol gitt flere kardiovaskulære hendelser enn risperidon (for detaljer, se senere). Serdolect er ikke sammenlignet med andre atypiske antipsykotika eller med lavpotente typiske antipsykotika som perfenazin. Det er nylig publisert en studie som viser at perfenazin har tilsvarende klinisk effekt og bivirkningsprofil som flere av de nyere antipsykotika (risperidon, kветiapin og ziprasidon) hos pasienter som ikke har tardive dyskinesier (10, 11). Serdolect inngikk ikke i denne studien fordi den var suspendert fra markedet. De fleste studiene med sertindol er utført på hospitaliserte pasienter. Det foreligger ingen studier av sertindol på behandlingsresistente pasienter. Tvert i mot er pasienter som tidligere ikke har respondert på behandling med nevroleptika, ekskludert i de fleste av de kliniske studiene.

Vanlige bivirkninger (1-10 %) av sertindol er QT-forlengelse, vektøkning, munntørrhet og unormal ejakulasjon. QT-forlengelsen er bekymringsfull og krever spesiell oppfølging fra forskriver.

Vektøkningen virker å være av moderat grad (12). Unormal ejakulasjon forekommer i gjennomsnitt hos <10% av mannlige pasientene, men opp til 20% oppga lavt ejakulasjonsvolum som årsak til frafall i kliniske studier. Bevegelsesforstyrrelser, særlig tardive dyskinesier, er mindre vanlig (0,1-1 %).

Tilsvarende andre atypiske antipsykotika som har større affinitet for serotonerge enn dopaminerge reseptorer, gir sertindol liten økning i prolaktinnivå (3).

EU har satt betingelser for markedsføringstillatelsen av Serdolect, blant annet:

- Den kardiovaskulære sikkerhetsstudien skal fortsette og firma skal rapportere oppdateringer to ganger årlig til legemiddelmyndighetene
- Periodisk sikkerhetsrapport skal sendes inn til legemiddelmyndighetene hver 6. måned
- Firma skal utarbeide planer både for bivirkningsovervåking og for å minimalisere risiko for feil bruk av Serdolect, og sørge for å implementere disse

Særlig overvåking: Serdolect står på Legemiddelverkets liste over legemidler under særlig overvåking på grunn av dets kardiovaskulær risiko

^aPositive symptom: hallusinasjoner, vrangforestillinger, formelle tankeforstyrrelser, forstyrret adferd, uvanlig affekt.

^bNegative symptom: svekket flyt i tanke og tale (alogi), affektiv matthet, manglende lystfølelse (anhedoni), oppmerksomhetssvikt, manglende vilje, apati. (13)

*Forskrivende lege **må** følge forsiktighetsreglene nøye. EKG monitorering kreves både før og under behandling med Serdolect fordi kliniske studier har vist at sertindol forlenger QT-intervallet i større grad enn andre markedsførte antipsykotika.*

Indikasjon:

Sertindol er indisert for behandling av schizofreni. Av hensyn til kardiovaskulær sikkerhet bør sertindol kun brukes av pasienter som er intolerante overfor minst ett annet antipsykotisk legemiddel.

Sertindol bør ikke brukes i situasjoner hvor hurtig lindring av symptomer hos akutt forstyrrede pasienter er nødvendig.

Kommentar: Legemiddelverket vil presisere at med "intolerant" henspeiles det på betydelige/alvorlige bivirkninger. Det foreligger ingen studier som viser at sertindol har effekt ved behandlingsresistent schizofreni.

Dosering

Sertindol gis peroralt som én daglig dose. Startdosen er 4 mg per dag og økes etter 4-5 dager med 4 mg på hver dose inntil optimal daglig vedlikeholdsdose på 12-20 mg. Det er ikke vist bedre effekt med doser over 20 mg per dag. Maksimaldosen på 24 mg bør kun unntaksvis vurderes. QT-forlengelsen er større i øvre del av doseområdet (20-24 mg). Se for øvrig preparatomtalen

(http://www.legemiddelverket.no/custom/templates/gzInterIFrame_1548.aspx)

Klinisk effekt

Virkningsmekanisme

Sertindol har affinitet for dopaminerge (særlig D2) og serotonerge (5HT2A og 5HT2C) reseptorer og virker inhiberende på alfa-1 adrenerge reseptorer. Sertindol har vist lav affinitet for histaminerge og kolinerge reseptorer. (Munntørrhet som er en typisk antikolinerg effekt, er likevel en vanlig bivirkning av sertindol, se Bivirkninger).

Klinisk dokumentasjon

Den kliniske dokumentasjonen som lå til grunn for godkjenningen av Serdolect i 1997 besto i hovedsak av tre dobbeltblinde korttidsstudier og to åpne langtidsstudier (se tabell 1). Pasientene var hospitaliserte med diagnosen schizofreni etter DSM-IV og/eller DMS-III-R. I langtidsstudiene ble i tillegg pasienter med en schizoaffektiv diagnose inkludert. Det primære endepunktet var skåre på PANSS total¹. Både sertindol og haloperidol ga bedre effekt enn placebo. Sertindol viste dose-respons med en maksimal effekt ved 20 mg/dag. Haloperidol viste dose-respons med maksimal effekt på 8 mg/dag. Haloperidol 8 mg/dag ble vurdert som mer effektivt enn sertindol 20 mg/dag. Innenfor det terapeutiske doseområdet viste sertindol større effekt på positive enn på negative symptomer, mens haloperidol viste tilsvarende effekt på både positive og negative symptomer (4).

¹" PANSS- Positive og negative syndrome scale" er en 30-punkts skala med 16 generell psykopatologiske -, syv positive - og syv negative symptompunkter. Hvert enkelt punkt kan ha en skåre fra 1 til 7 der 1 er fravær av symptom og 7 er ekstremt schizofren. En frisk person vil derfor skåre 30 på PANSS total, mens en ekstremt schizofren kan skåre 210. Generelt sett indikerer en lav skåre lavere alvorlighetsgrad av sykdom (5).

Tabell 1 Kliniske studier vurdert ved søknad om markedsføringstillatelse

Studie	Varighet	Pasienter	Sertindol	Placebo	Haloperidol	Referanse
Dobbelt-blind,	6 uker	205 ^a 198 ^b	8, 12 og 20 mg/d	ja	nei	van Kammen <i>et al</i> 1996 (14)

randomisert, kontrollert	8 uker	462 ^a 438 ^b	20, 24 mg/d	ja	16 mg/d	- ^{d)}
	8 uker	497 ^a 477 ^b	12, 20, 24 mg/d	ja	4, 8, 16 mg/d	Zimbroff <i>et al</i> 1997 (15)
Åpen, ukontrollert	Opp til 1 år	402 ^c	4-24 mg/d	nei	nei	- ^{d)}
	Opp til 2 år	668 ^c	4-24 mg/d	nei	nei	-

^aPasienter randomisert, ^bintention-to-treat, ^cpasienter inkludert, ^dnevnt i review av Tamminga *et al* (1997) (16)

Det er i ettertid ikke innlevert ytterligere dokumentasjon på klinisk effekt til legemiddelmyndighetene. The Cochrane Collaboration ved Lewis *et al* (5) gjennomgikk i 2005 publiserte studier av sertindol (tabell 2). Et stort antall studier ble forkastet enten fordi de ikke var randomisert, på grunn av stort frafall av pasienter, og/eller på grunn av manglende data. I studiene som ble benyttet, var det primære endepunktet for klinisk effekt PANSS-skåre. Data ble analysert ut i fra intention-to-treat og data fra alle pasientene ble brukt (Last Observation Carried Forward, LOCF). Men også i disse studiene var datagrunnlaget noe mangelfullt og blant annet fordi varians ikke var angitt kunne verken PANSS positiv- eller negativ subskala evalueres i de tre studiene, og i 1-års studien heller ikke PANSS total.

Lewis *et al* (2005) konkluderte med at høyere doser av sertindol (20 mg) kan være et mer effektivt antipsykotikum enn haloperidol (10 mg) (5). Lavere doser av sertindol så ut til å gi mindre sedasjon enn haloperidol (10 mg). Generelt sett ga sertindol mindre bevegelighetsforstyrrelser (akatisi, økt tonus, tremor) enn haloperidol, men flere kardiovaskulære bivirkninger, høyere vektøkning, samt seksuelle forstyrrelser hos menn. Sertindol ga ikke mindre dyspepsi, kvalme eller oppkast enn haloperidol. Sertindol ga ikke statistisk signifikant flere ekstrapyramidale bivirkninger enn placebo, men dette resultatet kan skyldes for lav styrke i studiene til å vise forskjeller mellom gruppene og må derfor tolkes med forsiktighet.

Tabell 2 Studier benyttet av The Cochrane Collaboration (2005) for vurdering av sertindol ved schizofreni (5)

Studie	Varighet	Pasienter	Sertindol	Placebo	Haloperidol	Referanse
Dobbelblind, randomisert, kontrollert	6 uker	205	6, 12 og 20 mg/dag	+	-	Van Kammen <i>et al</i> 1996 (14)
	8 uker	617	8, 16, 20, 24 mg/d	-	10 mg/dag	Hale 2000 <i>et al</i> (17)
	1 år	282 *	24 mg/dag	-	10 mg/dag	Daniel 1998 <i>et al</i> (18)

* pasienter som ikke er hospitalisert

I en liten 12-ukers studie er klinisk effekt av sertindol (n=97) sammenlignet med risperidon (n= 89) hos både hospitaliserte og ikke-hospitaliserte pasienter (9). Frafallet var 39% for sertindol- og 31% for risperidongruppen. Etter en titreringsperiode på 16 dager til daglig dose på 16 mg sertindol eller 6 mg risperidon, ble det gitt individuelt tilpasset doser på 12-24 mg sertindol per dag eller 4-10 mg risperidon per dag. Det primære endepunktet var skåre på PANSS total og det var ingen forskjell mellom gruppene når data fra alle pasientene ble tatt med i analysen (LOCF). Ved analysing av PANSS negativ subskala (skala fra 7-49), hadde sertindolpasientene en reduksjon av skåre på $7,7 \pm 5,8$ og risperidonpasientene en reduksjon på $6,4 \pm 6,4$. Forskjellen var statistisk signifikant, men den kliniske relevansen av en ytterligere reduksjon på 1,3 skåre for sertindolgruppen er usikker. Artikkelforfatteren konkluderer imidlertid med at sertindol var godt tolerert og viste kliniske relevante effektfordeler i forhold til risperidon (9). For øvrig ga sertindol signifikant flere QT-forlengelser (22,7% vs 4,5%) og nedsatt ejakulasjonsvolum (18,5% vs 3,4%) sammenlignet med risperidon. Det var ingen forskjell mellom gruppene mht sedasjon eller ekstrapyramidale bivirkninger, noe som kan skyldes for lav styrke i studiene og resultatene må derfor tolkes med forsiktighet. Sertindol ga noe høyere vektøkning ($2,1 \pm 3,9$ kg) enn risperidon ($1,5 \pm 3,7$ kg).

Primær og/eller sekundær effekt av antipsykotika på negative symptom

Sedasjon og ekstrapyramidale symptomer er doseavhengige bivirkninger av typiske antipsykotika. Ved langtidsbruk kan tardive dyskinesier oppstå. De fleste nyere atypiske antipsykotika hevdes å gi mindre grad av sedasjon og ekstrapyramidale bivirkninger enn typiske antipsykotika som haloperidol, og hevdes også å ha bedre effekt på negative symptomer. Slike sammenlignende studier kan gi et feilaktig positivt inntrykk av effekten til atypiske antipsykotika fordi relativt høye doser typiske antipsykotika er brukt (6-8). Optimal dose haloperidol er 8-10 mg/dag, mens 16 mg/dag er brukt i flere kliniske studier.

Enkelte ekstrapyramidale bivirkninger av typiske antipsykotika som akinesi eller akinetisk depresjon, ligner, i fravær av parkinsonisme, negative schizofrene symptomer som inaktivitet (apati, affektiv matthet), depresjon og sosial tilbaketrukkethet, men responderer på antikolinergika. I sammenlignende studier er det vanligvis brukt høypotente typiske antipsykotika uten antikolinerg profylakse (6). Slike studier kan derfor gi et urettmessig fordelaktig inntrykk av effektiviteten til atypiske antipsykotika mht bedring av negative schizofrene symptomer.

Det er nylig publisert en studie som viser at det lavpotente typiske antipsykotikumet perfenazin har tilsvarende klinisk effekt og bivirkningsprofil som flere av de nyere antipsykotika (risperidon, quetiapin og ziprasidon) hos pasienter som ikke har tardive dyskinesier (10, 11). Sertindol inngikk ikke i denne studien fordi den var suspendert fra markedet.

Sikkerhet og bivirkninger

Det foreligger en rekke kontraindikasjoner for Serolect:

Sertindol skal ikke brukes hos pasienter

- med kjent, ukorrigert hypokalemi eller hypomagnesemi
- med klinisk signifikant hjerte-karsykdom, stuvningssvikt, hjertehypertrofi, arytmier eller bradykardier (<50 slag per minutt) i anamnesen
- med medfødt langt QT-syndrom eller en familieanamnese med denne sykdommen, eller hos pasienter med kjent ervervet forlenget QT-intervall (QTc over 450 msek hos menn og 470 msek hos kvinner)
- med alvorlig nedsatt leverfunksjon
- som samtidig får legemidler som er kjent for å forlenge QT-intervallet
- som samtidig får legemidler som er potente hemmere av leverens cytokrom P450 3A enzymer

Se preparatomtalen for detaljer (<http://www.legemiddelverket.no/preparatomtaler>).

Kardiovaskulær sikkerhet – interimvurdering av pågående studie

Serolect har større potensial til å forlenge QT-intervallet enn andre markedsførte legemidler mot schizofreni og ble i 2000 suspendert fra det europeiske markedet på mistanke om høyere risiko for kardiovaskulære hendelser. I 2002 ble det startet en sikkerhetsstudie der pasienter som tidligere ikke hadde brukt Serolect skulle inn i en randomisert, åpen, blindet sammenligningsstudie med risperidon. Hovedmålet med studien var å undersøke den generelle dødeligheten for pasienter på sertindol/risperidon under behandlingsforhold som tilsvarte klinisk praksis. Studien er planlagt å ha 3800 pasientår per arm. Ved interimanalysen utført i 2005 var det 1800 pasientår per arm. Sikkerhetsdataene ble evaluert av EUs vitenskapelige legemiddelkomité (CHMP) og baserte seg på forholdet mellom frekvensen av dødelighet hos pasienter på sertindol i forhold til dødelighet hos pasienter på risperidon (mortality ratio).

Dødeligheten ble justert i forhold til alder. Det var ingen forskjell mellom gruppene i total dødelighet, men noe høyere frekvens av hjertedød i sertindolgruppen. Det var også et høyere antall rapporterte kardiovaskulære hendelser (ikke-fatale alvorlige kardiale hendelser og ikke-alvorlige kardiale uønskede hendelser) i sertindolgruppen, men hoveddelen av disse ble diagnostisert ved EKG undersøkelser som kun ble gjort hos sertindol pasientene. Studien skulle gjenspeile klinisk praksis, og i preparatomtalen for risperidon er det ikke krav om rutinemessig EKG-undersøkelse.

Det ble konkludert med at nytte/risiko-forholdet er positivt forutsatt at sertindol **ikke** brukes som et førstelinje preparat og at kardiovaskulære forsiktighetsregler inkludert EKG-målinger ivaretas.

EKG monitorering er derfor påkrevd både før og under behandling med sertindol. Sertindol er kontraindisert hvis QTc-intervallet er mer enn 450 msek hos menn og 470 msek hos kvinner ved behandlingsstart.

- EKG monitorering skal utføres før behandlingsstart, ved "steady state" etter ca. 3 uker eller når man når 16 mg, og igjen etter 3 måneders behandling.
- Under vedlikeholdsbehandling er EKG påkrevd hver 3. måned.
- Under vedlikeholdsbehandling skal EKG monitoreres før og etter en eventuell doseøkning.
- EKG anbefales etter tillegg eller økning av dose av annen samtidig behandling som kan øke konsentrasjonen av sertindol (se interaksjoner).
- Observeres ett QTc-intervall på mer enn 500 msek under behandling med sertindol skal behandlingen avsluttes.

- For pasienter som opplever symptomer som palpitasjoner, kramper eller synkoper som kan indikere forekomst av arytmier, skal nødvendig evaluering initieres, inklusive EKG monitorering.
- EKG monitorering utføres ideelt sett om morgenen. Bazett eller Fridericia formlene for QTc beregning foretrekkes.

Se preparatomtalen for detaljer (<http://www.legemiddelverket.no/preparatomtaler>)

Bivirkninger

De mest vanlige bivirkningene av sertindol er QT-forlengelse, vektøkning, munntørret og unormal ejakulasjon. QT-forlengelsen er bekymringsfull og krever spesiell oppfølging fra forskriver (3). Vektøkning ser ut til å være av moderat grad (16). Bevegelsesforstyrrelser, særlig tardive dyskinesier, opptrer i tilsvarende frekvens (0,1-1,0%) som de fleste andre atypiske antipsykotika. Tilsvarende andre atypiske antipsykotika som har større affinitet for serotonerge enn dopaminerge reseptorer, gir sertindol liten økning i prolaktinnivå. For fullstendig oversikt henvises det til preparatomtalen (<http://www.legemiddelverket.no/preparatomtaler>).

Interaksjoner

Sertindol metaboliseres hovedsakelig av leverenzymene CYP3A og CYP2D6. Begge disse isoenzymene kan hemmes av mange typer legemidler. Pasienter som mangler CYP2D6, såkalte "sakte metaboliserere", får 2-3 ganger høyere plasmakonsentrasjon av sertindol enn normalt. Enkelte selektive serotonin reopptakshemmere (SSRI) som fluoksetin og paroksetin, er potente hemmere av CYP2D6 og kan øke plasmanivå av sertindol 2-3 ganger. Legemidler som er potente hemmere av CYP3A er kontraindisert (antimykotika av typen azolderivater, makrolidantibiotika, HIV proteasehemmere m fl). Se preparatomtalen for detaljer (<http://www.legemiddelverket.no/preparatomtaler>)

Graviditet og amming

Det foreligger ingen dokumentasjon ved bruk av sertindol til gravide eller ammende kvinner. Dyrestudier viser nedsatt fertilitet i doser som tilsvarer human terapeutiske (12-20 mg/dag) – se preparatomtalen <http://www.legemiddelverket.no/preparatomtaler> punktene 4.6 og 5.3. Serdolect bør ikke brukes under graviditet. Kvinner som bruker Serdolect, bør rådes til å gi legen beskjed hvis de blir gravide eller planlegger å bli gravide. Amming bør opphøre hvis sertindolbehandling anses som nødvendig.

Farmakokinetikk og farmakodynamikk

Se "Interaksjoner" over, samt preparatomtalen for nærmere detaljer (<http://www.legemiddelverket.no/preparatomtaler>).

Legemiddelfakta

ATC kode: Antipsykotika N05A E 03

Virkestoff: sertindol

Legemiddelformer og styrker: filmdrasjerte tablett 4, 12, 16, 20 mg

Legemiddelfirma: "Lundbeck"

Dato for markedsføringstillatelse: 01.01.1998 (nasjonalt godkjent)

Firma trakk preparatet midlertidig tilbake i Norge: desember 1998

Suspensjon fra det europeiske marked: desember 2000

Kontrollert reintroduksjon i kliniske studier i Europa/Norge: juni/september 2002

Oppheving av suspensjon i EU med begrenset indikasjon og spesielle forsiktighetsregler: desember 2005

Fornytt markedsføringstillatelse i Norge med begrenset indikasjon og spesielle forsiktighetsregler : mars 2006

Pris: Ett års behandling koster kr. 17 724 ved dosering av 12, 16 eller 20 mg per dag.

Dokumentasjonsgrunnlag

Anmeldelsen er basert på dokumentasjon innsendt ved søknad om markedsføringstillatelse, dokumentasjon og diskusjon om suspensjon/heving av suspensjon av Serdolect i EUs vitenskapelige legemiddelkomité med oppdatert preparatomtale (SPC, Summary of Product Characteristics), samt publiserte data.

Litteratur

1. Kontrollert reintroduksjon av Serolect (sertindol), 19. februar 2003.
http://www.legemiddelverket.no/templates/InterPage_16840.aspx
2. Serolect tilgjengelig på begrenset indikasjon, 23.februar 2006.
http://www.legemiddelverket.no/templates/InterPage_19413.aspx
3. Preparatomtale for Serolect <http://www.legemiddelverket.no/preparatomtaler>
4. Ulvestad, DA. Serolect "Lundbeck" (sertindol) – nytt atypisk neuroleptikum . Nytt om legemidler, 1998;21(1): 10-11 (Se også en nettversjon på:
<http://www.doktoronline.no/pub/mediweb/pharmacology/31122970.html>)
5. Lewis R, Bagnall A-M, Leitner M. Sertindole for schizophrenia. *The Cochrane Database of Systematic Reviews* 2005, Issue 3. Art. No.: CD001715. pub2. DOI: 10.1002/14651858.CD001715.pub2.
6. Rosenheck RA. Open forum: effectiveness versus efficacy of second generation antipsychotics: haloperidol without anticholinergics as comparator. *Psychiatr Serv* 2005; 56:85-92.
7. Leucht S, Wahlbeck K, Hamann J, Kissling W. New generation antipsychotic s versus low-potency conventional antipsychotics: a systematic review and meta-analysis. *The Lancet* 2003; 361: 1581-89.
8. Geddes J, Freemantle F, Harrison P, Bebbington P. Atypical antipsychotics in the treatment of schizophrenia: systematic overview and meta-regression analysis. *BMJ* 2000; 321: 1371- 76.
9. Azorin J-M, Strub N, Loft H. A double blind, controlled study of sertindole versus risperidone in the treatment of moderat-to-severe schizophrenia. *Int Clin Psychopharmacology* 2006; 21: 49-56.
10. Lieberman JA, Stroup TC, McEvoy JP, Swartz MS, Rosenheck RA, Perkins DO et al. Effectiveness of antipsychotic drugs in patients with chronic schizophrenia *N Engl Med J* 2005; 353:1209-23.
11. Antipsykotika (CATIE-studien): Det ældre antipsykotikum perfenazin sammenligneligt med nyere antipsykotika, 27. oktober 2005, <http://www.irf.dk>
12. Allison DB, Mentore JL, Heo M, Chandler LP, Cappelleri JC, Infante MC et al. Antipsychotic - induced weight gain: A comprehensive research synthesis. *Am J Psychiatry* 1999; 156 (11): 1686-96.
13. Kringlen, E. *Psykiatrici*. 7. utg. Oslo: Gyldendal Norsk Forlag AS 2001.
14. van Kammen DP, McEvoy JP, Tagum SD, Kardatzke D, Sebree T. A randomised, controlled, dose-ranging trial of sertindole in patients with schizophrenia. *Psychopharmacology* 1996; 124: 168-75.
15. Zimbroff DL, Kane JM, Tamminga CA, Daniel DG, Mack RJ, Wozniak PJ et al. Controlled, dose-response study of sertindole and haloperidol in the treatment of schizophrenia. *Am J psychiatry* 1997; 154 (6): 782-91.
16. Tamminga CA, Mack RJ, Granneman GR, Silber CJ, Kashkin KB. Sertindole in the treatment of psychosis in schizophrenia: efficacy and safety. *Int Clin Psychopharmacology* 1997; 12(1): 29-35.
17. Hale A, Azorin J-M, Kasper S, Maier W, Syvälahti E, van der Brught M et al. Sertindol improves both the positive and negative symptoms of schizophrenia. *Int Clin Psychiatry Clin Pract* 2000; 4: 47-54.
18. Daniel DG, Wozniak P, Mack RJ, McCarthy BG. Long-term efficacy and safety comparison of sertindole and haloperidole in the treatment of schizophrenia. *Psychopharmacology Bulletin* 1998; 34(1):61-9.

Kontaktperson

Edel Holene
Seniorrådgiver, dr. scient

Edel.holene@legemiddelverket.no

Avdeling for legemiddelbruk