

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА

Кратка характеристика на продукта Приложение 1	
Към Рег. №	20080020
Разрешение №	66789 / 11-10-2024
ВБ/МА/МР -	/
Одобрение №	/

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Сеталофт 50 mg филмирани таблетки
Setaloft 50 mg film-coated tablets

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка филмирана таблетка съдържа 50 mg сертралин (*sertraline*) (като хидрохлорид).

Помощно вещество с известно действие

79,65 mg лактоза монохидрат в една филмирана таблетка.

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Филмирана таблетка

Бели, овални, 10 mm x 5 mm, двойноизпъкнали, филмирани таблетки, с делителна черта от едната страна, от другата страна с маркировка "L".

Таблетката може да бъде разделена на две равни дози.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Сертралин е показан за лечение на:

- Големи депресивни епизоди. Профилактика на рецидив на големи депресивни епизоди.
- Паническо разстройство със или без агорафобия.
- Обсесивно-компулсивно разстройство (ОКР) при възрастни и при педиатрични пациенти на възраст 6 - 17 години.
- Социално тревожно разстройство.
- Посттравматично стресово разстройство (ПТСР).

4.2 Дозировка и начин на приложение

Дозировка

Първоначално лечение

Депресия и ОКР

Лечението със сертралин трябва да започва с доза от 50 mg/ден.

Паническо разстройство, ПТСР и социално тревожно разстройство

Терапията трябва да започне с 25 mg/ден. След 1 седмица дозата трябва да се повиши на 50 mg веднъж дневно. При тази схема на дозиране е наблюдавана по-ниска честота на характерните за началния период на лечение на паническо разстройство нежелани лекарствени реакции.



Титриране

Депресия, ОКР, паническо разстройство, социално тревожно разстройство и ПТСР

Пациенти, които не отговарят на лечението от доза 50 mg, могат да се повлияят при повишаване на дозата. Промени в дозата трябва да се правят на стъпки от 50 mg през интервали от поне една седмица, до максимум 200 mg/ден. Промени в дозата не трябва да се правят по-често от веднъж седмично, като се има предвид, че елиминационния полуживот на сертралин е 24 часа.

Начало на терапевтичен ефект може се наблюдава в рамките на седем дни. За постигане на пълен терапевтичен ефект, обаче, обикновено е необходим по-дълъг период, особено при ОКР.

Поддържаща терапия

При продължителна поддържаща терапия се прилага минималната ефективна доза, с последващо адаптиране съобразно терапевтичния отговор.

Депресия

Продължителна терапия може също да бъде подходяща за профилактика на рецидив на големи депресивни епизоди (ГДЕ). В повечето случаи, препоръчваната доза за профилактика на рецидив на големи депресивни епизоди е същата като използваната по време на настоящ епизод. Пациенти с депресия трябва да се лекуват в продължение на достатъчен период от време от поне 6 месеца, за да е сигурно, че симптомите са отзвучали.

Паническо разстройство и ОКР

Непрекъснатото лечение при паническо разстройство и ОКР трябва да се оценява периодично, тъй като при тези разстройства не е показана профилактика за рецидивите.

Пациенти в старческа възраст

Дозата трябва да се определя внимателно, тъй като при пациентите в старческа възраст рискът от хипонатриемия може да бъде повишен (вж. точка 4.4).

Пациенти с чернодробно увреждане

Употребата на сертралин при пациенти с чернодробно заболяване трябва да се извършва с повишено внимание. При пациенти с чернодробно увреждане дозата трябва да бъде по-ниска или интервалът между приемите – по-дълъг (вж. точка 4.4.). Сертралин не трябва да се използва при тежко чернодробно увреждане поради липса на клинични данни (вж. точка 4.4).

Пациенти с бъбречно увреждане

Не е необходима адаптация на дозата при пациенти с бъбречно увреждане (вж. точка 4.4).

Педиатрична популация

Деца и юноши с обесивно-компулсивно разстройство

На възраст 13-17 години: първоначално по 50 mg веднъж дневно.

На възраст 6-12 години: първоначално по 25 mg веднъж дневно. След една седмица дозата може да се повиши до 50 mg веднъж дневно.

При недостатъчно повлияване, ако е необходимо, последващите дози могат да се повишат постепенно с по 50 mg за период от няколко седмици. Максималната доза е 200 mg дневно. Същевременно трябва да се има предвид по-ниското телесно тегло при децата в сравнение с възрастните при повишаване на дозата над 50 mg. Дозата не трябва да се променя на интервали по-кратки от една седмица.

Не е установена ефикасността при голямо депресивно разстройство в детска възраст.

Няма налични данни за деца на възраст под 6 години (вж. също точка 4.4).



Симптоми на отнемане, наблюдавани при прекъсването на сертралин

Внезапното прекъсване трябва да се избягва. За да се намали рискът от реакции на отнемане при прекратяване на лечението със сертралин, дозата трябва постепенно да се понижава за период от поне една до две седмици (вж. точки 4.4 и 4.8). Ако след понижаване на дозата или спиране на лечението възникнат симптоми на непоносимост, може да се обмисли възстановяване на предходната предписана доза. След това лекарят може да продължи понижаването на дозата, но по-постепенно.

Начин на приложение

Сертралин трябва да се прилага веднъж дневно, сутрин или вечер. Филмираната таблетка може да се приема със или без храна.

4.3 Противопоказания

Свръхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.

Едновременното приложение с необратими инхибитори на моноаминооксидазата (MAO-инхибитори) е противопоказано поради риска от серотонинов синдром със симптоми като ажитация, тремор и хипертермия. Лечение със сертралин не трябва да започва по-рано от 14 дни след прекратяване на лечение с необратим MAO-инхибитор. Лечението със сертралин трябва да се прекрати за не по-малко от 7 дни преди започване на лечение с необратим MAO-инхибитор (вж. точка 4.5).

Едновременната употреба с пимозид е противопоказана (вж. точка 4.5).

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Серотонинов синдром (СС) и Невролептичен малигнен синдром (НМС)

При употреба на SSRIs, включително лечение със сертралин, се съобщава за развитие на потенциално животозастрашаващи синдроми като серотонинов синдром (SS) или невролептичен малигнен синдром (NMS). Рискът от SS или NMS със SSRIs се повишава при едновременно използване на други серотонинергични лекарства (включително други серотонинергични антидепресанти, амфетамини, триптани), с лекарствени продукти, които нарушават метаболизма на серотонин (включително MAO-инхибитори – напр. метиленово синьо), антипсихотици и други антагонисти на допамина и с опиоиди. Пациентите трябва да се наблюдават за поява на признаци и симптоми на SS или NMS синдром (вж. точка 4.3).

Преминаване от селективни инхибитори на обратното захващане на серотонина (SSRIs), антидепресанти или антиобсесивни лекарства

Контролираният опит относно оптималното време за преминаване от SSRIs, антидепресанти или антиобсесивни лекарства към сертралин е ограничен. Промяната на терапията трябва да става особено внимателно и след строга преценка, особено когато към сертралин се преминава след приложение на лекарства с продължително действие като флуоксетин.

Други серотонинергични лекарства, като триптофан, фенфлурамин и 5-НТ агонисти

Едновременното приложение на сертралин с други лекарства, които усилват ефектите на серотонинергичната невротрансмисия, като амфетамини, триптофан или фенфлурамин или 5-НТ агонисти или растителния лекарствен продукт жълт кантарион (*hypericum perforatum*), трябва да става внимателно и когато е възможно, да се избягва поради възможни фармакодинамични взаимодействия.

Удължаване на QTc интервала/Torsade de Pointes (TdP)

По време на постмаркетинговата употреба на сертралин са съобщавани случаи на удължаване на QTc интервала и на TdP. По-голямата част от съобщените случаи са наблюдавани при пациенти с други рискови фактори за удължаване на QTc интервала/TdP. Ефектът на удължаването на QTc е потвърден по време на задълбочено проучване на QTc при здрави



доброволци със статистически значима положителна връзка експозиция-отговор. Ето защо, сертралин трябва да се прилага с повишено внимание при пациенти с допълнителни рискови фактори за удължаване на QTc интервала, като сърдечно заболяване, хипокалиемия или хипомагниемия, семейна анамнеза за удължаване на QTc интервала, брадикардия и едновременна употреба на лекарствени продукти, които удължават QTc интервала (вж. точки 4.5 и 5.1).

Активиране на хипомания или мания

Симптоми на мания/хипомания са съобщени при малък брой пациенти по време на терапия с налични на пазара антидепресанти и антиобсесивни лекарства, включително сертралин. Ето защо, сертралин трябва да се използва внимателно при пациенти с анамнеза за мания/хипомания. Задължително е стриктно наблюдение от страна на лекаря. Лечението със сертралин трябва да се прекрати, ако пациентът навлезе в маниакална фаза.

Шизофрения

При пациенти с шизофрения могат да се влошат психотичните симптоми.

Гърчове

При лечение със сертралин могат да възникнат гърчове: сертралин трябва да се избягва при пациенти с нестабилна епилепсия, а пациенти с контролирана епилепсия трябва да бъдат под внимателно наблюдение. При всеки пациент с възникнал гърч терапията трябва да се прекрати.

Самоубийство/суицидни мисли/суицидни опити или клинично влошаване

Депресията е свързана с повишен риск от суицидни мисли, самонараняване и самоубийство (суицидни събития). Този риск персистира до настъпването на значима ремисия. Тъй като може да не настъпи подобрене през първите няколко или повече седмици от лечението, пациентите трябва да бъдат стриктно наблюдавани до настъпването на това подобрене. Клиничният опит като цяло показва, че рискът от самоубийство може да нарасне в ранните стадии на възстановяване.

Други психични състояния, за които се предписва сертралин, също могат да бъдат свързани с повишен риск от суицидни събития. Освен това, тези състояния могат да съпътстват голямо депресивно разстройство. Следователно, при лечението на пациенти с други психични нарушения трябва да се спазват същите предпазните мерки, както при лечението на голямо депресивно разстройство.

Известно е, че пациентите с анамнеза за суицидни събития или тези със значима степен на суицидни намерения преди началото на лечението са изложени на по-висок риск от суицидни мисли или опити за самоубийство и трябва да бъдат внимателно проследявани по време на лечението. Мета-анализ на плацебо контролирани клинични проучвания с антидепресанти при възрастни пациенти с психични нарушения е показал повишен риск от суицидно поведение при пациенти на възраст под 25 години, лекувани с антидепресанти, в сравнение с лекуваните с плацебо.

Лекарствената терапия трябва да се съпровожда от стриктно наблюдение на пациентите и особено на тези, изложени на висок риск, особено в началото на лечението и при последващи промени на дозата. Пациентите (и лицата, които се грижат за тях) трябва да бъдат предупредени за нуждата да наблюдават за всяко клинично влошаване, суицидно поведение или мисли и необичайни промени в поведението и незабавно да потърсят медицински съвет, ако тези симптоми се появят.

Сексуална дисфункция

Селективните инхибитори на обратното захващане на серотонина (SSRIs) могат да причинят симптоми на сексуална дисфункция (вж. точка 4.8). Има съобщения за продължителна сексуална дисфункция, при която симптомите продължават, въпреки прекъсването на приема на SSRIs.

Педиатрична популация

Сертралин не трябва да се използва за лечение на деца и юноши под 18 години, с изключение на пациенти с обсесивно-компулсивно разстройство на възраст 6 - 17 години. Поведението



свързани със самоубийство (опит за самоубийство и суицидни мисли) и враждебност (предимно агресия, поведение на противопоставяне и гняв) са наблюдавани по-често в клиничните проучвания сред деца и юноши, лекувани с антидепресанти, в сравнение с лекуваните с плацебо. Ако въпреки това се вземе решение за лечение поради клинична необходимост, пациентите трябва да бъдат внимателно проследявани за появата на суицидни симптоми, особено в началото на лечението. Дългосрочната безопасност по отношение на когнитивното, емоционалното, физическото и пубертетното съзряване при деца и юноши на възраст от 6 до 16 години е оценена в дългосрочно обсервационно проучване за период до 3 години (вж. точка 5.1). След пускането на пазара са съобщени няколко случая на забавен растеж и забавен пубертет. Клиничното значение и причинно-следствената връзка все още са неясни (вж. точка 5.3 за съответните предклинични данни за безопасност). Лекарите трябва да проследяват пациентите, които провеждат продължително лечение за поява на аномалии в растежа и развитието.

Абнормно кървене/хеморагия

Има съобщения за патологично кървене след употреба на SSRIs, включително за кожно кървене (екхимози и пурпура) и други хеморагични събития, като стомашно-чревно или гинекологично кървене, включително кървене с летален изход. SSRI/SNRI могат да увеличат риска от послеродово кръвотечение (вж. точки 4.6 и 4.8). Препоръчва се повишено внимание при пациенти, приемащи SSRIs, особено едновременно с лекарства, за които е известно, че повлияват функцията на тромбоцитите (напр. антикоагуланти, атипични антипсихотици и фенотиазини, повечето трициклични антидепресанти, ацетилсалицилова киселина и нестероидни противовъзпалителни средства (НСПВС)), както и при пациенти с анамнеза за нарушения на кървенето (вж. точка 4.5).

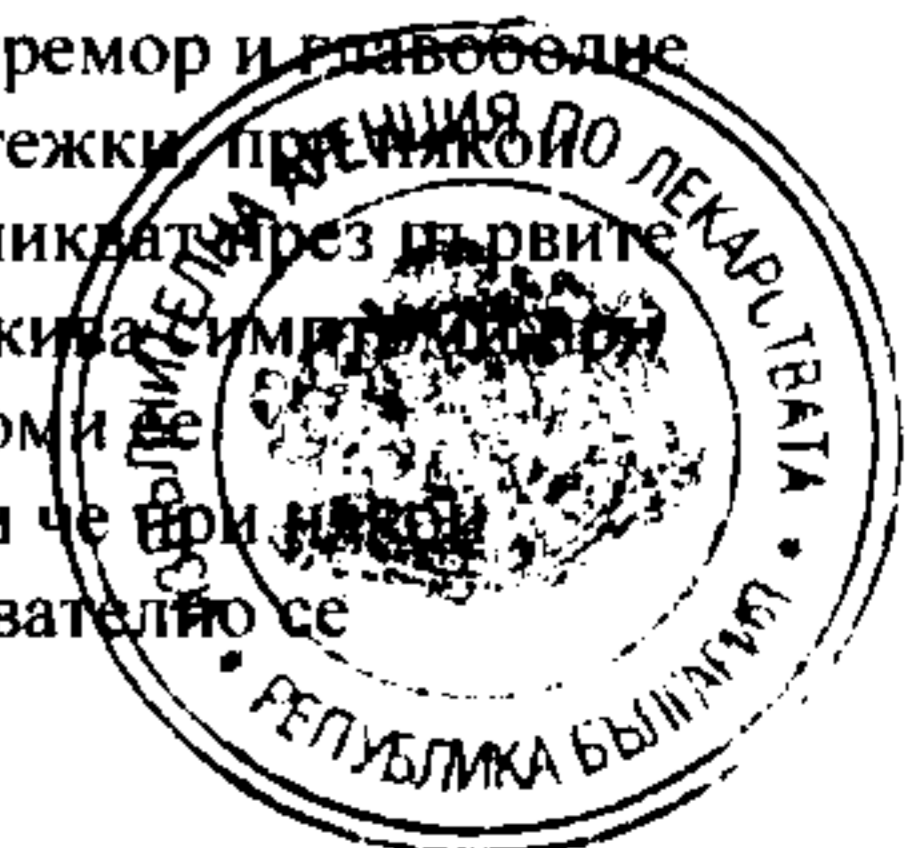
Хипонатриемия

Хипонатриемия може да възникне вследствие на лечението със SSRI или SNRI (инхибитори на обратния захват на серотонин и норадреналин), включително сертралин. В много случаи хипонатриемията изглежда е следствие от синдром на неадекватна секреция на антидиуретичен хормон (SIADH). Съобщавани са случаи на стойности на серумния натрий, по-ниски от 110 mmol/l. Пациентите в старческа възраст могат да бъдат изложени на по-висок риск от развитие на хипонатриемия при лечение със SSRI и SNRI. Пациенти на лечение с диуретици или такива, които поради някаква причина са с намален обем течности, също могат да бъдат изложени на по-висок риск (вж. Употреба при пациенти в старческа възраст). Трябва да се обмисли спиране на сертралин при пациенти със симптоматична хипонатриемия и да се назначи съответна медицинска интервенция. Признаците и симптомите на хипонатриемия включват главоболие, затруднена концентрация, нарушение на паметта, обърканост, слабост и нестабилност, която може да доведе до падания. Признаците и симптомите, свързани с по-тежки и/или остри случаи, включват халюцинации, синкоп, припадък, кома, спиране на дишането и смърт.

Симптоми на отнемане, наблюдавани при прекратяване на лечението със сертралин

Симптомите на отнемане при прекратяване на лечението са чести, особено ако то е внезапно (вж. точка 4.8). В клинични проучвания честотата на съобщаваните реакции на отнемане при пациентите, лекувани със сертралин, е била 23 % при прекъсващите сертралин, спрямо 12 % при тези, които са продължили да получават терапия със сертралин.

Рискът от поява на симптоми на отнемане може да зависи от няколко фактора, включително продължителността и дозата на лечението и скоростта на намаляване на дозата. Замаяност, сетивни нарушения (включително парестезия), нарушения на съня (включително безсъние и интензивни сънища), възбуда или безпокойство, гадене и/или повръщане, тремор и главоболие са най-често съобщаваните. По принцип тези симптоми са леки до средно тежки, при някои пациенти обаче могат да бъдат тежки по интензивност. Те обикновено възникват през първите няколко дни от спиране на лечението, но има много редки съобщения за такива симптоми при пациенти, които неволно са пропуснали една доза. По принцип тези симптоми самоограничават и обикновено отзвучават в рамките на 2 седмици, въпреки че при някои индивиди те могат да бъдат протрахираны (2 - 3 месеца или повече). Следователно се



препоръчва сертралин да бъде намаляван постепенно, когато се спира лечението, за период от няколко седмици или месеца според нуждите на пациента (вж. точка 4.2).

Акатизия/психомоторна възбуда

Употребата на сертралин се свързва с развитието на акатизия, характеризираща се със субективно неприятно или мъчително двигателно беспокойство и нужда от движение, често съпроводени от невъзможност за запазване на спокойно седнало или изправено положение. Това е най-вероятно да настъпи през първите няколко седмици от лечението. При пациентите, които развият тези симптоми, повишаването на дозата може да бъде пагубно.

Чернодробно увреждане

Сертралин се метаболизира екстензивно в черния дроб. Фармакокинетично проучване с многократни дози при индивиди с лека стабилна цироза е показало удължен елиминационен полуживот и приблизително три пъти по-високи AUC и C_{max} в сравнение със здрави индивиди. Между двете групи не е установена статистически значима разлика в свързването с плазмените протеини. Приложението на сертралин при пациенти с чернодробно заболяване трябва да става внимателно. Ако сертралин се прилага на пациенти с чернодробно увреждане, трябва да се обмисли понижаване на дневната доза или увеличаване на интервала между приемите. Сертралин не трябва да се използва при пациенти с тежко чернодробно увреждане (вж. точка 4.2).

Бъбречно увреждане

Сертралин се метаболизира екстензивно и екскрецията на непроменено лекарство в урината е незначим път на елиминация. В проучвания при пациенти с леко до умерено бъбречно увреждане (клирънс на креатинина 30 – 60 ml/min) или умерено до тежко бъбречно увреждане (клирънс на креатинина 10 – 29 ml/min), при които сертралин е прилаган многократно, не са установени сигнификантни разлики във фармакокинетичните параметри (AUC₀₋₂₄ или C_{max}) в сравнение с контролите. Дозата сертралин не трябва да се променя според степента на бъбречно увреждане.

Употреба при пациенти в старческа възраст

Над 700 пациенти в старческа възраст (> 65 години) са участвали в клинични проучвания. Характерът и честотата на нежеланите реакции при пациенти в старческа възраст са сходни с тези при по-млади пациенти. SSRI или SNRI, включително сертралин, се свързват обаче със случаи на клинично значима хипонатриемия при пациенти в старческа възраст, които е възможно да бъдат изложени на по-висок риск от това нежелано събитие (вж. хипонатриемия в точка 4.4).

Диабет

При пациенти с диабет лечението със SSRI може да промени гликемичния контрол. Може да се наложи адаптиране на дозата на инсулина и/или на понижаващите глюкозата перорални лекарствени продукти.

Електроконвулсивна терапия (ЕКТ)

Не са провеждани клинични проучвания, които да установят рисковете или ползите от комбинираното приложение на ЕКТ и сертралин.

Сок от грейпфрут

Приложението на сертралин със сок от грейпфрут не се препоръчва (вж. точка 4.5).

Влияние върху скрининг тестовете на урината

При пациенти, приемащи сертралин се съобщава за фалшиво положителни имунологични скрининг тестове на урина за бензодиазепини, поради липса на специфичност на скрининг тестовете. Фалшиво положителни резултати от изпитването може да се очакват и след прекратяване на лечението със сертралин. Разграничаването на сертралин от бензодиазепини се извършва с потвърждаващи тестове, като например газова хроматография/мас-спектрометрия.



Закритоъгълна глаукома

SSRIs включително сертралин могат да окажат ефект върху размера на зеницата и това да доведе до мидриаза. Този мидриатичен ефект може да стесни очния ъгъл и да доведе до повишено вътреочно налягане и закритоъгълна глаукома, особено при предразположени пациенти, поради което сертралин трябва да се използва с повишено внимание при пациенти със закритоъгълна глаукома или анамнеза за глаукома.

Помощни вещества

Лактоза

Пациенти с редки наследствени проблеми, свързани с галактозна непоносимост, пълен лактазен дефицит или глюкозо-галактозна малабсорбция, не трябва да приемат този лекарствен продукт.

Натрий

Това лекарство съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) на филмирана таблетка, т.е. може да се каже, че практически не съдържа натрий.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Противопоказани

Моноаминоксидазни инхибитори

Необратими MAO-инхибитори (напр. селегилин)

Сертралин не трябва да се прилага в комбинация с необратими MAO-инхибитори като селегилин. Сертралин не трябва да се започва поне 14 дни след преустановяване на лечението с необратим MAO-инхибитор. Приемът на сертралин трябва да се прекрати поне 7 дни преди започване на лечение с необратим MAO-инхибитор (вж. точка 4.3).

Обратим селективен MAO-A инхибитор (моклобемид)

Поради риск от серотонинов синдром не трябва да се приема комбинацията между сертралин и обратим и селективен MAO-инхибитор като моклобемид. След лечение с обратим MAO-инхибитор може да се използва период на изтегляне, по-кратък от 14 дни, преди започване на лечението със сертралин. Препоръчително е приемът на сертралин да се прекрати поне 7 дни преди започване на лечение с обратим MAO-инхибитор (вж. точка 4.3).

Обратим неселективен MAO-инхибитор (линезолид)

Антибиотикът линезолид е слаб обратим и неселективен MAO-инхибитор и не трябва да се прилага на пациенти, лекувани със сертралин (вж. точка 4.3).

Има съобщения за тежки нежелани реакции при пациенти, които са прекратили приема на MAO-инхибитор (напр. метиленово синьо) и скоро са започнали да приемат сертралин, или които са прекратили лечение със сертралин и скоро са започнали да приемат MAO-инхибитор. Тези реакции включват тремор, миоклонус, изпотяване, гадене, повръщане, зачервяване на лицето, световъртеж и хипертермия с характеристики, наподобяващи невролептичен малигнен синдром, гърчове и смърт.

Пимозид

Повишени стойности на пимозид с около 35 % са установени в клинично проучване с приложение на еднократна ниска доза пимозид (2 mg). Тези повишени стойности не са свързани с промени в ЕКГ. Докато не се изясни механизмът на това взаимодействие, поради тесния терапевтичен индекс на пимозид, едновременното приложение на сертралин и пимозид е противопоказано (вж. точка 4.3).



Не се препоръчва едновременно приложение със сертралин

Лекарства, които потискат ЦНС и алкохол

Едновременното приложение на сертралин в дневна доза 200 mg с алкохол, карбамазепин, халоперидол, фенитоин не потенцира техните ефекти върху когнитивните и психомоторните функции при здрави индивиди; независимо от това, не се препоръчва едновременната употреба на сертралин и алкохол.

Други серотонинергични лекарства

Вижте точка 4.4.

Препоръчва се повишено внимание при едновременна употреба с опиоиди [напр. фентанил (използван за обща анестезия или за лечение на хронична болка)] и с други серотонинергични лекарствени продукти (включително други серотонинергични антидепресанти, амфетамини, триптани).

Специални предпазни мерки

Лекарства, които удължават QT интервала

Рискът от удължаване на QTc интервала и/или от поява на камерни аритмии (например TdP) може да се увеличи при едновременна употреба на други лекарства, които удължават QTc интервала (например някои антипсихотици и антибиотици) (вж. точки 4.4 и 5.1).

Литий

В плацебо контролирано проучване при здрави доброволци, едновременното приложение на сертралин с литий не променя значимо фармакокинетиката на литий, но води до засилване на тремора спрямо плацебо, което показва възможно фармакодинамично взаимодействие. При едновременно приложение на сертралин с литий, пациентите трябва да бъдат внимателно проследявани.

Фенитоин

Плацебо контролирано проучване при здрави доброволци показва, че продължителното приложение на сертралин в дневна доза 200 mg не води до клинично значима инхибция на метаболизма на фенитоин. Въпреки това, тъй като при някои случаи нежеланите реакции са възникнали от висока експозиция на фенитоин при пациенти, приемащи сертралин се препоръчва плазмените концентрации на фенитоин да бъдат мониторираны след започване на терапия със сертралин и подходящо адаптиране на дозата на фенитоин. В допълнение, съпътстващото приложение на фенитоин, известен индуктор на CYP3A4, може да причини намаляване на плазмените концентрации на сертралин.

Метамизол

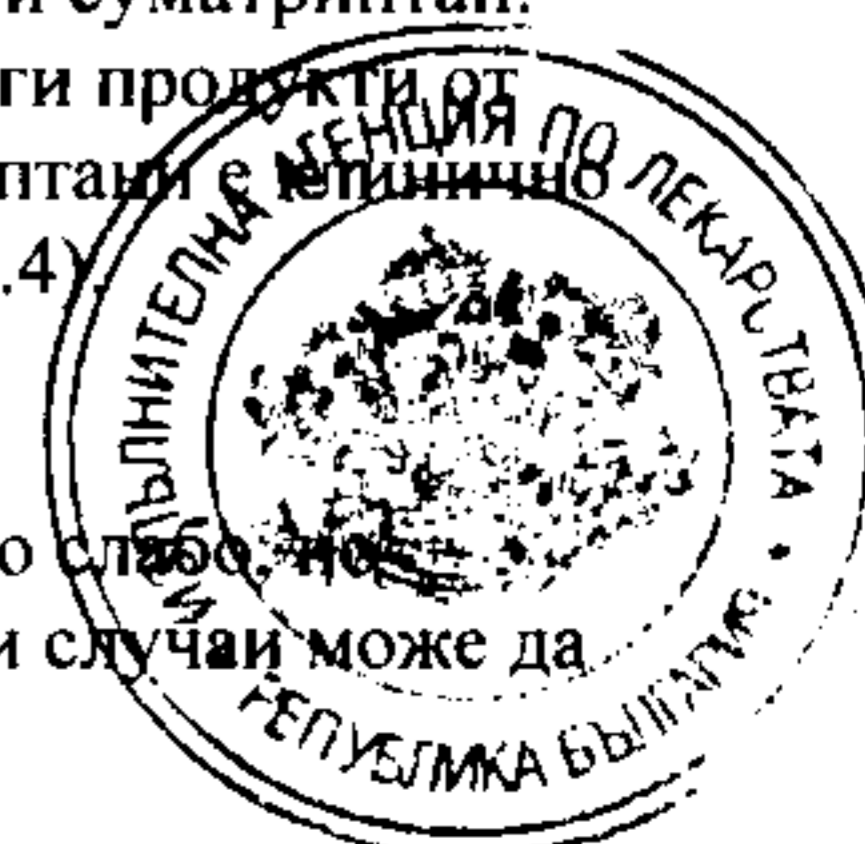
Едновременното приложение на сертралин с метамизол, който е индуктор на метаболизиращи ензими, включително CYP2B6 и CYP3A4, може да причини намаляване на плазмените концентрации на сертралин с потенциално намаляване на клиничната ефикасност. Поради това се препоръчва повишено внимание, когато метамизол и сертралин се прилагат едновременно; клиничният отговор и/или нивата на лекарството трябва да се проследяват по подходящ начин.

Триптани

Има редки постмаркетингови съобщения за пациенти със слабост, хиперрефлексия, нарушена координация, обърканост, тревожност и възбуда след употреба на сертралин и суматриптан. Симптоми на серотонинергичен синдром могат да възникнат също и при други продукти от същия клас (триптани). Ако едновременното приложение на сертралин и триптани е клинично обосновано, се препоръчва внимателно наблюдение на пациента (вж. точка 4.4).

Варфарин

Едновременното приложение на сертралин 200 mg дневно с варфарин води до слабо, но статистически значимо удължаване на протромбиновото време, което в редки случаи може да



причини отклонение в стойността на INR. Поради това, протромбиновото време трябва да бъде внимателно проследявано в началото и след края на лечението със сертралин.

Други лекарствени взаимодействия, дигоксин, атенолол, циметидин

Едновременното приложение с циметидин води до значително намаляване на клирънса на сертралин. Клиничната значимост на тези промени не е изяснена. Сертралин няма ефект върху бета-адренергичната блокираща активност на атенолол. Не са наблюдавани лекарствени взаимодействия при приложение на сертралин в доза 200 mg дневно с дигоксин.

Лекарства, повлияващи функцията на тромбоцитите

Рискът от кървене може да се повиши, когато лекарства, повлияващи функцията на тромбоцитите (напр. НСПВС, ацетилсалицилова киселина и тиклопидин), или други лекарства, които могат да повишат риска от кървене, се прилагат едновременно със SSRIs, включително сертралин (вж. точка 4.4).

Невромускулни блокери

SSRI могат да понижат плазмената холинестеразна активност, което води до удължаване на невромускулната блокада на мивакуриум или други невромускулни блокери.

Лекарства, метаболизиращи от цитохром P450

Сертралин може да действа като слаб до умерен инхибитор на CYP2D6. Продължителното приложение на сертралин 50 mg дневно води до умерено повишаване (средно с 23 – 37 %) на равновесните плазмени концентрации на дезипрамин (маркер за CYP2D6 изоензимна активност). Клинично значими взаимодействия могат да възникнат с други субстрати на CYP2D6 с тесен терапевтичен индекс, например с клас IC антиаритмични лекарства, като пропafenон и флекаинид, трициклични антидепресанти и типични антипсихотици, особено при по-високи дози сертралин.

Сертралин не действа като инхибитор на CYP3A4, CYP2C9, CYP2C19 и CYP1A2 в клинично значима степен. Това е потвърдено от *in-vivo* проучвания за взаимодействие с CYP3A4-субстрати (ендогенен кортизол, карбамазепин, терфенадин, алпразолам), с CYP2C19-субстрата диазепам и CYP2C9-субстратите толбутамид, глибенкламид и фенитоин. *In vitro* проучвания показват, че сертралин притежава слаб или няма потенциал да инхибира CYP1A2.

В кръстосано проучване при осем здрави японски доброволци е установено, че приемът на три чаши сок от грейпфрут дневно повишава плазмените концентрации на сертралин с приблизително 100%, поради което по време на лечението със сертралин трябва да се избягва прием на сок от грейпфрут (вж. точка 4.4).

Въз основа на проучване за лекарствени взаимодействия със сок от грейпфрут, не може да се изключи, че едновременното приложение на сертралин и мощни инхибитори на CYP3A4, напр. протеазни инхибитори, кетоназол, итраконазол, позаконазол, вориконазол, кларитромицин, телитромицин и нефазодон може да доведе до още по-голямо увеличение на експозицията на сертралин. Това се отнася също и за умерени CYP3A4 инхибитори, например апрепитант, еритромицин, флуконазол, верапамил и дилтиазем. По време на лечение със сертралин трябва да се избягва приемът на мощни инхибитори на CYP3A4.

Не може да се изключи, че индукторите на CYP3A4, напр. фенобарбитал, карбамазепин, жълт кантарион и рифампицин, могат да доведат до намаляване на плазмените нива на сертралин.

Плазмените концентрации на сертралин се повишават с около 50% при бавни метаболитатори на CYP2C19 в сравнение с бързите метаболитатори (вж. точка 5.2). Не може да се изключи възможно взаимодействие с мощни инхибитори на CYP2C19, например омепразол, ланзопразол, пантопразол, рабепразол, флуоксетин, флувоксамин.



4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Бременност

Няма добре контролирани проучвания при бременни жени. Въпреки това, от значително количество данни няма доказателство за възникване на вродени малформации, причинени от сертралин. Проучванията върху животни показват ефекти върху репродуктивността, вероятно в резултат на майчина токсичност, причинена от фармакодинамично действие на съединението и/или от директното фармакодинамично действие на лекарственото вещество върху плода (вж. точка 5.3).

Има съобщения, че употребата на сертралин по време на бременност предизвиква симптоми, съответстващи на реакции на отнемане при някои новородени, чиито майки са били на терапия със сертралин. Този феномен е наблюдаван също и с други SSRI. Сертралин не се препоръчва за употреба по време на бременност, освен ако клиничното състояние на жената е такова, че се очаква ползата от лечението да надхвърли потенциалния риск.

Обсервационните данни показват повишен риск (по-малко от 2 пъти) от послеродово кървотечение след експозиция на SSRI/SNRI в рамките на последния месец преди раждането (вж. точки 4.4 и 4.8).

Новородените трябва да се наблюдават, ако майката е продължила да приема сертралин през по-късните етапи от бременността, особено през третото тримесечие. Ако майката е приемала сертралин през по-късните етапи от бременността при новороденото могат да се наблюдават следните симптоми: респираторен дистрес, цианоза, апнея, гърчове, непостоянна телесна температура, затруднено хранене, повръщане, хипогликемия, хипертония, хипотония, хиперрефлексия, тремор, повишена възбудимост, раздразнителност, летаргия, постоянен плач, сънливост и затруднено заспиване. Тези симптоми могат да се дължат или на серотонинергични ефекти, или на симптоми на отнемане. В повечето случаи усложненията настъпват веднага или скоро (< 24 часа) след раждането.

Епидемиологичните данни сочат, че използването на селективни инхибитори на обратното захващане на серотонина по време на бременност, особено в края на бременността, може да увеличи риска от персистираща белодробна хипертония при новороденото (PPHN).

Наблюдаваният риск е приблизително 5 случая на 1 000 бременности. При общата популация се наблюдават 1 до 2 случая на персистираща белодробна хипертония при новороденото на 1 000 бременности.

Кърмене

Публикуваните данни за стойностите на сертралин в кърмата сочат, че малки количества сертралин и неговият метаболит N-дезметилсертралин се екскретират в кърмата. Като цяло незначителни или неустановими стойности на сертралин са открити в серума на кърмачета, с едно изключение на новородено със серумни стойности около 50 % от нивото на майката (но без забележим ефект върху здравето на това кърмаче). Досега не са докладвани нежелани реакции върху здравето на деца, кърмени от майки, приемащи сертралин, но риск не може да се изключи. Приложението при кърмачки не се препоръчва, освен в случаите, когато по преценката на лекаря ползата от лечението надхвърля риска.

Фертилитет

Няма данни от проучвания, проведени върху животни за ефект на сертралин върху показателите на фертилитета (вж. точка 5.3).

При хора съществуват отделни съобщения с някои SSRIs, които показват, че ефектът върху качеството на спермата е обратим.

Въздействие върху фертилитета при хора не е наблюдавано досега.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Клинични фармакологични проучвания показват, че сертралин няма ефект върху психомоторните функции. В същото време обаче, тъй като психотропните лекарства могат да нарушат психическите или физическите способности, необходими за осъществяване на потенциално опасни задачи, като управление на МПС или работа с машини, се препоръчва пациентите да бъдат съответно предупредени.



4.8 Нежелани лекарствени реакции

Гаденето е най-честата нежелана реакция. При лечението на социално тревожно разстройство, сексуални нарушения (липса на еякулация) при мъжете са възникнали при 14% при сертралин спрямо 0% при плацебо. Тези нежелани ефекти са дозозависими и често са с преходен характер при продължаване на лечението.

Профилът на нежеланите реакции, често наблюдавани в двойно-слепи, плацебо контролирани проучвания при пациенти с ОКР, паническо разстройство, ПТСР и социално тревожно разстройство, е сходен с този, наблюдаван в клиничните проучвания при пациенти с депресия.

Таблица 1 показва нежеланите реакции, наблюдавани в постмаркетинговия период (с неизвестна честота) и от плацебо контролирани клинични проучвания (включващи общо 2 542 пациенти на сертралин и 2 145 на плацебо) при депресия, ОКР, паническо разстройство, ПТСР и социално тревожно разстройство. Някои нежелани реакции, изброени в Таблица 1, могат да намалееят по интензитет и честота при продължаване на лечението и по принцип не водят до прекъсване на терапията.

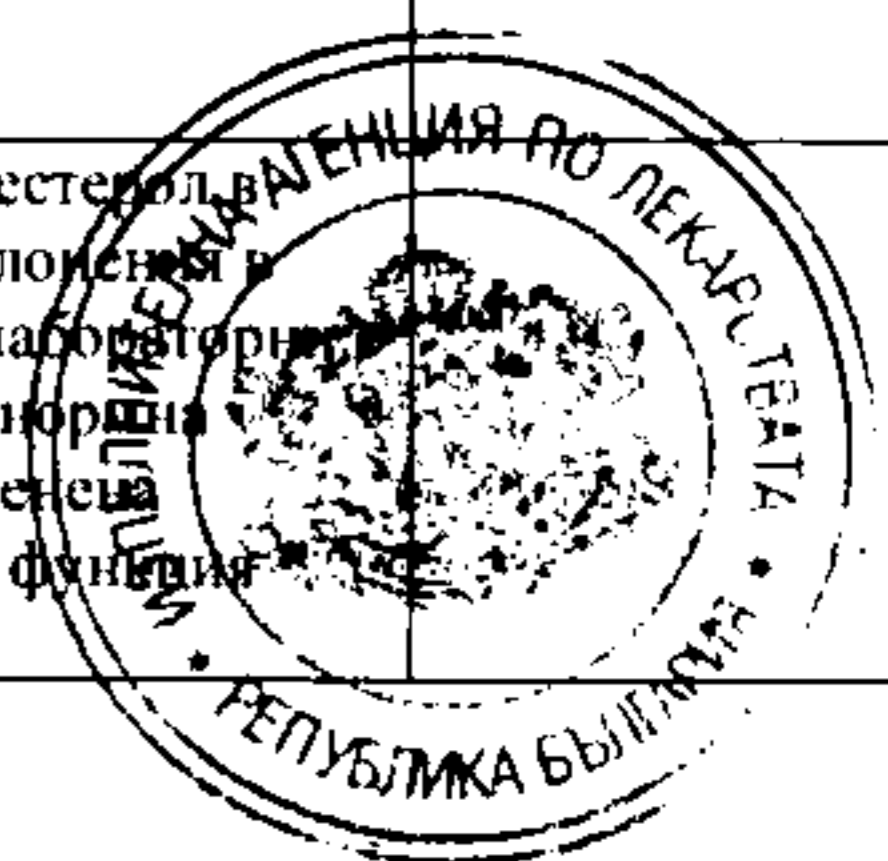
Таблица 1: Нежелани реакции					
Честота на нежеланите реакции, наблюдавани в плацебо контролирани клинични проучвания при депресия, ОКР, паническо разстройство, ПТСР и социално тревожно разстройство. Обобщен анализ и постмаркетингов опит					
Системо органични класове	Много често (≥1/10)	Чести (≥1/100 до <1/10)	Нечести (≥1/1 000 до <1/100)	Редки (≥1/10 000 до <1/1 000)	С неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка)
Инфекции и инфестации		инфекция на горните дихателни пътища, фарингит, ринит	гастроентерит, отит на средното ухо	дивертикулит [§]	
Неоплазми – доброкачествени, злокачествени и неопределени (вкл. кисти и полипи)			неоплазма		
Нарушения на кръвта и лимфната система				лимфаденопатия, тромбоцитопения* [§] , левкопения* [§]	
Нарушения на имунната система			свръхчувствителност*, сезонна алергия*	анафилактоидна реакция*	
Нарушения на ендокринната система			хипотиреоидизъм*	хиперпролактинемия* [§] , неадекватна секреция на антидиуретичния хормон* [§]	
Нарушения на метаболизма и храненето		намален апетит, повишен апетит*		хипохолестеролемия, захарен диабет*, хипогликемия*, хипергликемия* [§] , хипонатриемия* [§]	
Психични нарушения	безсъние	безпокойство*, депресия*, възбуда*, намалено	суицидни идеи/поведение, психични нарушения*,	конверсионно разстройство* [§] , паронирия* [§] , лекарствена зависимост, ходене	



		либидо*, нервност, деперсонализа- ция, кошмари, бруксизъм*	патологични мисли, апатия, халюцинации*, агресия*, еуфорично настроение*, параноя	насън, преждевременна евакуация	
Нарушения на нервната система	замаяност, главоболие*, сънливост	тремор, двигателни нарушения (включително екстрапирамид- ни симптоми като хиперкинезия, хипертонус, дистония, аномалии на зъбите или нарушения на походката), парестезия*, хипертония*, нарушение на вниманието, дисгеузия	амнезия, хипосестезия*, неконтролирани мускулни контракции*, синкоп*, хиперкинезия*, мигрена*, конвулсии*, постурален световъртеж, абнормна координация, нарушение на говора	кома*, акатизия (вж. точка 4.4), дискинезия, хиперестезия, мозъчносъдови спазми (включително синдром на обратима мозъчна вазоконстрикция и синдром на Call- Fleming)*§, психомоторно безпокойство*§ (вж. точка 4.4), нарушена чувствителност, съобщава се също за хореоатетоза§, също признаци и симптоми, свързани със серотонинов синдром* или невролептичен малигнен синдром: в някои случаи свързани с едновременната употреба на серотонинергични лекарства, които включват възбуда, обърканост, диафореза, диария, повишена температура, хипертонус, скованост и тахикардия§	
Нарушения на очите		нарушения на зрението*	мидриаза*	скотома, глаукома, диплопия, фотофобия, хифема*§, различна големина на зениците*§, патологично зрение§, нарушена лакримация	макулопатия
Нарушения на ухото и лабиринта		тинитус*	болка в ухото		
Сърдечни нарушения		палпитации*	тахикардия*, сърдечни нарушения	миокарден инфаркт*§, Torsade de Pointes*§ (вж. точки 4.4, 4.5 и 5.1), брадикардия, удължаване на QTc интервала* (вж. точки 4.4, 4.5 и 5.1)	
Съдови нарушения		горещи вълни*	патологично кървене (като кървене от стомашно- чревния тракт)*, хипертония*, зачервяване на лицето, хематурия*	периферна исхемия	
Респираторни, гърдни и медиастинални нарушения		прозяване*	диспнея, кървене от носа*, бронхоспазъм*	хипервентилация, интерстициална белодробна болест*, еозинофилна пневмония*§, ларингоспазъм*, дисфония, стридор*, хиповентилация*	



Стомашно-чревни нарушения	гадене, диария, сухота в устата	диспепсия, запек*, болка в областта на корема, повръщане*, флатуленция	мелена, увреждане на зъбите, езофагит, глосит, хемороиди, хиперсекреция на слюнка, дисфагия, еруктации, увреждане на езика	язви в устата, панкреатит*§, хематохезия, разязвяване на езика, стоматит	микроскопски колит*
Хепатобиллярни нарушения				увредена чернодробна функция, тежки чернодробни увреждания (включително хепатит, жълтеница и чернодробна недостатъчност)	
Нарушения на кожата и подкожната тъкан		хиперхидроза, обрив*	периорбитален оток*, уртикария*, алопеция*, сърбеж*, пурпура*, дерматит, суха кожа, оток на лицето, студена пот	редки съобщения за тежки кожни нежелани реакции (SCAR): напр. синдром на Stevens-Johnson * и епидермална некролиза *. кожна реакция *. фоточувствителност§. ангиоедем, абнормна структура на косата, абнормна кожна миризма, булозен дерматит, фоликуларен обрив	
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан		болка в гърба, артралгия*, миалгия	остеоартрит, потривания на мускулите, мускулни крампи*, мускулна слабост	рабдомиолиза*§, костни увреждания	тризми*
Нарушения на бъбреците и пикочните пътища			полакиурия, микционни нарушения, ретенция на урина, инконтиненция на урина*, полиурия, никтурия	затруднено уриниране*, олигурия	
Нарушения на репродуктивната система и гърдата	недостатъчна еякулацията	нередовна менструация*, еректилна дисфункция	сексуална дисфункция (вж. точка 4.4), менорагия, вагинално кървене, сексуална дисфункция при жените (вж. точка 4.4)	галакторея*, атрофичен вулвовагинит, секрети от влагалището, баланопростит, *§, гинекомастия*, приапизъм*	послеродово кръвотечение* †
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	умора*	общо неразположение *, болка в гърдите*, астения*, пирексия*	периферен оток*, втрисане, нарушена походка*, жажда	херния, намалена поносимост към лекарството	
Изследвания		увеличено тегло*	повишена аланин аминотрансфераза *, повишена аспартат аминотрансфераза *, намалено тегло *	повишен холестерол в кръвта *, отклонения в клиничните лабораторни резултати, абнормна сперма, променена тромбоцитна функция*	



Наранявания, отравяния и усложнения, възникнали в резултат на интервенции		наранявания			
хирургически и медицински интервенции				процедури за вазодилатация	
<p>* НЛР, установени през постмаркетинговия период</p> <p>§ Честотата на НЛР е представена при изчислена горна граница на 95% доверителен интервал, като е използвано статистическото тройно правило.</p> <p>†Това събитие е съобщавано за класа лекарства SSRI/SNRI (вж. точки 4.4 и 4.6).</p>					

Симптоми на отнемане, наблюдавани при спиране на лечението със сертралин

Спирането на сертралин (особено когато е внезапно) обикновено води до симптоми на отнемане. Замаяност, сетивни нарушения (включително парестезия), нарушения на съня (включително безсъние и интензивни сънища), възбуда или тревожност, гадене и/или повръщане, тремор и главоболие са най-често съобщавани. По принцип, тези събития са леки до средно тежки и са самоограничаващи се; при някои пациенти, обаче, могат да бъдат тежки и/или продължителни. Следователно, когато лечението със сертралин вече не е наложително, се препоръчва спирането му да става плавно, чрез постепенно намаляване на дозата (вж. точки 4.2 и 4.4).

Пациенти в старческа възраст

SSRI или SNRI, включително сертралин, са асоциирани със случаи на клинично значима хипонатриемия при пациенти в старческа възраст, които е възможно да са изложени на по-висок риск от това нежелано събитие (вж. точка 4.4).

Педиатрична популация

При повече от 600 педиатрични пациенти, лекувани със сертралин, общият профил на нежелани реакции като цяло е подобен на наблюдавания в проучванията при възрастни. Следните нежелани реакции са съобщени от контролирани проучвания (n = 281 пациенти, лекувани със сертралин):

Много често ($\geq 1/10$): Главоболие (22 %), безсъние (21 %), диария (11 %) и гадене (15 %).

Често ($\geq 1/100$ до $< 1/10$): Гръдна болка, мания, повишена температура, повръщане, анорексия, афективна лабилност, агресия, възбуда, нервност, нарушено внимание, замаяност, хиперкинезия, мигрена, сънливост, тремор, зрително нарушение, сухота в устата, диспепсия, нощни кошмари, умора, незадръжка на урината, обрив, акне, епистаксис, флатуленция.

Нечесто ($\geq 1/1\ 000$ до $< 1/100$) (вж. точки 4.4, 4.5 и 5.1): Удължен QT-интервал на ЕКГ, опит за самоубийство, конвулсии, екстрапирамидно нарушение, парестезия, депресия, халюцинация, пурпура, хипервентилация, анемия, нарушена чернодробна функция, увеличена аланин аминотрансфераза, цистит, херпес симплекс, възпаление на външното ухо, болка в ухото, болка в очите, мидриаза, неразположение, хематурия, гноен обрив, ринит, нараняване, намаляване на телесното тегло, мускулно потрепване, абнормни сънища, апатия, албуминурия, полакиурия, полиурия, гръдна болка, менструално нарушение, алоpecia, дерматит, кожно нарушение, абнормна миризма на кожата, уртикария, бруксизъм, зачервяване.

С неизвестна честота: енуреза.

Ефекти, характерни за класа

Епидемиологичните проучвания, провеждани главно при пациенти на възраст 50 и повече години, показват повишен риск от костни фрактури при пациентите, приемащи инхибитори на обратното захващане на серотонина (SSRIs) и трициклични антидепресанти. Механизмът, водещ до този риск не е известен.

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за



лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез Изпълнителна агенция по лекарствата, ул. „Дамян Груев” № 8, 1303 София, тел.: 02 8903417, уебсайт: www.bda.bg.

4.9 Предозиране

Токсичност

Сертралин има терапевтична граница на безопасност, която зависи от популацията пациенти и/или от съпътстващото лечение. Съобщавани са смъртни случаи на предозиране със сертралин след самостоятелно приложение или при комбинацията му с други лекарствени продукти и/или алкохол. Следователно всеки случай на предозиране трябва да бъде лекуван агресивно.

Симптоми

Симптомите на предозиране включват серотонин-медирирани нежелани лекарствени реакции като сънливост, гастроинтестинални нарушения (напр. гадене и повръщане), тахикардия, тремор, възбуда и виене на свят. Съобщава се за кома, въпреки че случаите са по-редки.

След предозиране на сертралин е съобщавано за удължаване на QTc интервала/*torsade de pointes*, затова се препоръчва проследяване на ЕКГ в случай на поглъщане на свръхдози сертралин (вж. точки 4.4, 4.5 и 5.1).

Лечение

Липсват специфични антидоти на сертралин. Препоръчва се да се осигури и поддържа проходимост на дихателните пътища и при необходимост да се осигурят адекватна вентилация и оксигенация. Активният въглен, който може да се комбинира с очистително, може да е еднакво ефективен или по-ефективен от стомашната промивка и трябва да се има предвид при лечение на предозиранието. Не се препоръчва предизвикване на повръщане. Заедно с общата симптоматична и поддържаща терапия се препоръчва също проследяване на сърдечните (напр. ЕКГ) и на виталните показатели. Поради големия обем на разпределение на сертралин е малко вероятно приложението на форсирана диуреза, диализа, хемоперфузия или обменна трансфузия да имат благоприятен ефект.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

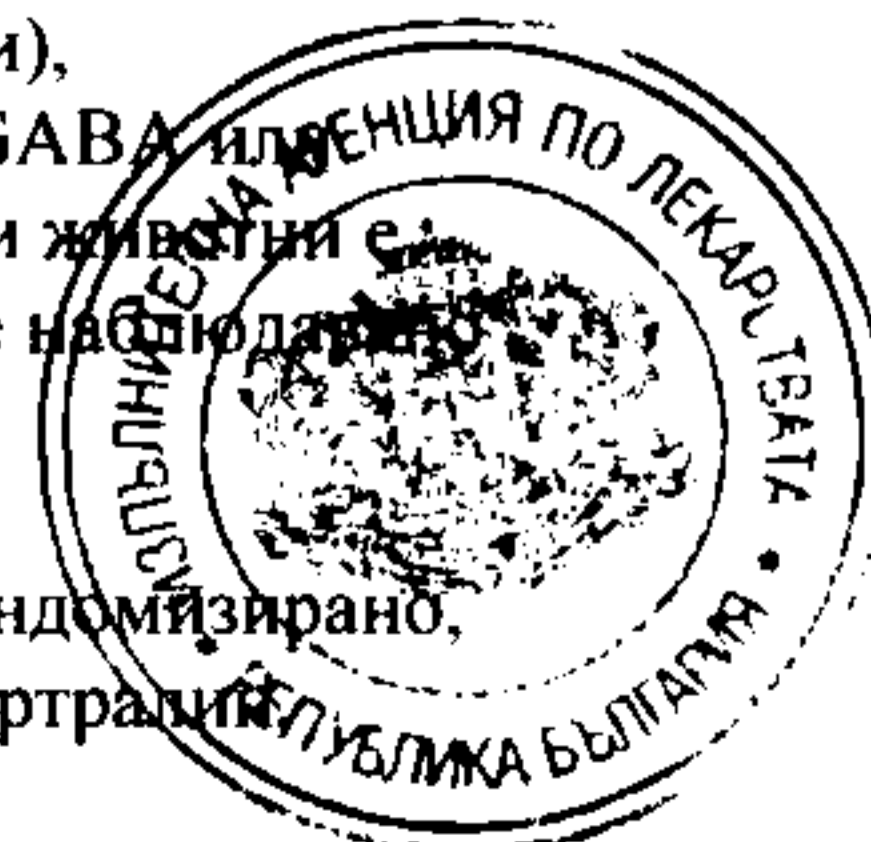
5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: селективни инхибитори на обратния захват на серотонина (SSRI), АТС код: N06 AB06.

Механизъм на действие

Сертралин е мощен и селективен инхибитор на обратния захват на серотонина (5-HT) в невроните *in vitro*, в резултат на което се потенцират ефектите на 5-HT при животни. Той има незначителен ефект върху обратния захват на норадреналин и допамин в невроните. В клинични дози сертралин блокира обратния захват на серотонин в човешки тромбоцити. Той не проявява стимулираща, седативна или антихолинергична активност или кардиотоксичност при животни. В контролирани проучвания при здрави доброволци сертралин не причинява седация и не предизвиква промени в психомоторните функции. В съответствие със селективното инхибиране на обратния захват на 5-HT сертралин не повишава катехоламинергичната активност. Сертралин не притежава афинитет към мускариновите (холинергични), серотонинергичните, допаминергичните, адренергичните, хистаминергичните, GABA и бензодиазепиновите рецептори. Продължителното приложение на сертралин при животни е свързано с намаляване на броя на мозъчните нордреналинови рецептори, както е наблюдавано и при други клинично ефективни антидепресанти и антиобсесивни лекарства.

Не е демонстриран потенциал за злоупотреба със сертралин. В двойно-сляпо, рандомизирано, плацебо контролирано проучване, сравняващо потенциала за злоупотреба със сертралин



алпразолам и d-амфетамин при хора, сертралин не предизвиква позитивни субективни ефекти, показателни за потенциал за злоупотреба. За разлика от това пациентите са оценили значимо по-високо и алпразолам, и d-амфетамин в сравнение с плацебо по показатели като харесване на лекарството, еуфория и потенциал за злоупотреба. Сертралин не предизвиква нито стимулация и тревожност, свързани с приложението на d-амфетамин, нито седация и психомоторно нарушение, свързани с приложението на алпразолам. Приложен при резус-маймуни, обучени да приемат сами кокаин, сертралин не стимулира приемането на опиата, нито пък е могъл да замести като дискриминативен стимул d-амфетамин или фенотарбитал.

Клинична ефикасност и безопасност

Голямо депресивно разстройство

Проведено е клинично проучване при депресивни амбулаторни пациенти, при които е настъпил ефект до края на началната 8-седмична открита фаза на лечение със сертралин 50 - 200 mg/ден. Тези пациенти (n = 295) са били рандомизирани да продължат в двойно-сляпо проучване със сертралин 50 – 200 mg/ден или плацебо за 44 седмици. Наблюдавана е статистически значимо по-ниска честота на рецидивите при пациентите, приемащи сертралин, в сравнение с приемащите плацебо. Средната доза за пациентите, завършили проучването, е била 70 mg/ден. Процентът пациенти, повлияли се от лечението (дефинирани като тези пациенти, при които не е настъпил рецидив), за сертралин и плацебо е бил съответно 83,4 % и 60,8 %.

Посттравматично стресово разстройство (ПТСР)

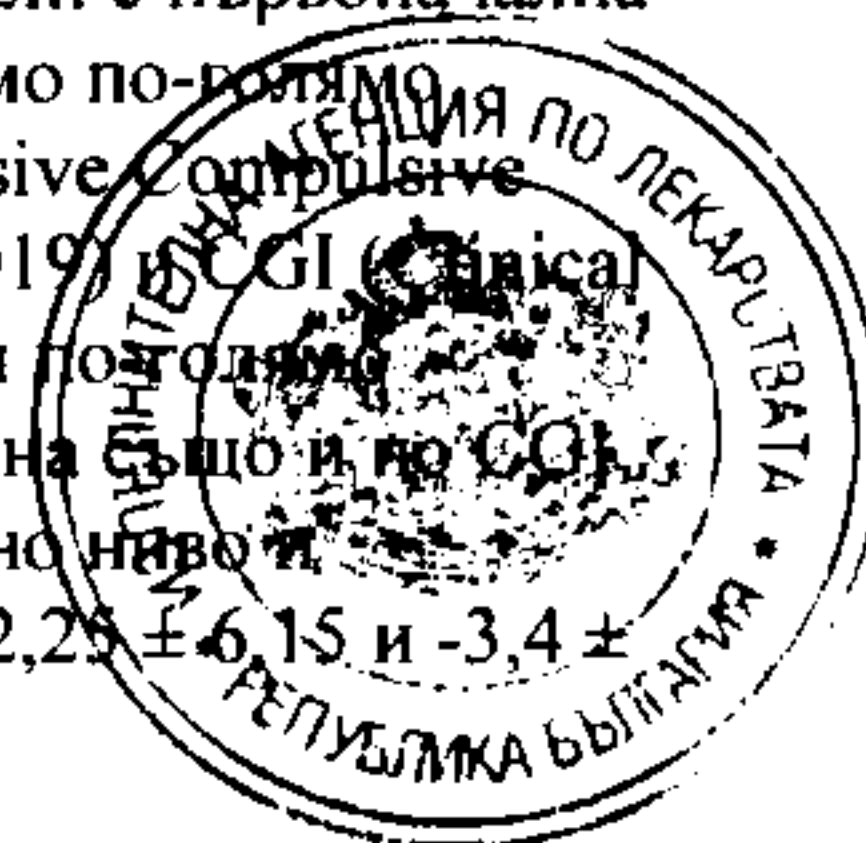
Комбинирани данни от трите проучвания за ПТСР сред общото население установяват по-ниска честота на отговор при мъжете спрямо жените. В двете позитивни проучвания сред общата популация на сертралин спрямо плацебо, честотата на повлияване при мъжете и жените е била сходна (жени: 57,2 % спрямо 34,5 %; мъже: 53,9 % спрямо 38,2 %). Броят на мъжете и жените в обединените проучвания сред общата популация е 184 и съответно 430, и следователно резултатите при жените са с по-голяма тежест, а при мъжете се свързват с други изходни характеристики (по-голяма злоупотреба с веществото, по-голяма продължителност, източник на травма и т.н.), които корелират с намаления ефект.

Сърдечна електрофизиология

В специализирано цялостно проучване за QTc интервала, проведено при стационарно състояние след прилагане на по-високи терапевтични експозиции при здрави доброволци (лекувани с 400 mg/ден - два пъти максималната препоръчителна дневна доза), горната граница на двустранния 90% CI за време, отговарящо на средната разлика на QTcF, изчислена по метода на най-малките квадрати, между сертралин и плацебо (11,666 msec) е по-голяма от предварително определения праг от 10 msec 4 часа след прилагане на дозата. Анализът на експозиция-отговор показва слабо положителна взаимовръзка между QTcF и плазмените концентрации на сертралин [0,036 msec/(ng/ml); p < 0,0001]. Въз основа на модела на реакция на експозиция прагът за клинично значимо удължаване на QTcF (т.е. за прогнозирания 90% CI да превишава 10 msec) е най-малко 2,6 пъти по-голям от средната C_{max} (86 ng/ml) след най-високата препоръчителна доза на сертралин (200 mg/дневно) (вж. точки 4.4, 4.5, 4.8 и 4.9).

Педиатрични пациенти с ОКР

Безопасността и ефикасността на сертралин (50 - 200 mg/ден) са изследвани при лечение на амбулаторно болни деца (6 - 12-годишни) и юноши (13 - 17-годишни) без депресия, с обсесивно-компулсивно разстройство (ОКР). След едноседмично едностранно заслепено плацебо въведение, пациентите са рандомизирани на дванадесетседмично лечение с гъвкав дозов режим със сертралин или плацебо. Децата (6 - 12-годишни) са започнали с първоначална доза от 25 mg. Пациентите, рандомизирани на сертралин, са показали значимо по-голямо подобрене от рандомизираните на плацебо по Children's Yale-Brown Obsessive Compulsive Scale CY-BOCS (p = 0,005), NIMH Global Obsessive Compulsive Scale (p = 0,019) и CGI (Clinical Global Impressions) Improvement scales (p = 0,002). Освен това тенденция към подобряване в групата на сертралин спрямо групата на плацебо е наблюдавана също и по CGI Severity scales (p = 0,089). По скалата CY-BOC средните стойности на изходно ниво и промяната спрямо изходните стойности за групата с плацебо са съответно 22,25 ± 6,15 и -3,4 ±



0,82, докато при групата със сертралин средните стойности на изходно ниво и промяната спрямо изходните стойности са съответно $23,36 \pm 4,56$ и $-6,8 \pm 0,87$. При post-hoc анализ, повлиялите се от лечението пациенти, определени като пациенти с 25% или по-голямо намаление по CY-BOC (основният критерий за ефикасност) спрямо изходното ниво до крайната точка са били 53% при лекуваните със сертралин пациенти, в сравнение с 37% ($p = 0,03$) при пациентите, лекувани с плацебо.

Липсват дългосрочни изпитвания за ефикасност при педиатрични пациенти.

Педиатрична популация

Няма данни за употреба при деца под 6-годишна възраст.

Постмаркетингово проучване за безопасност SPRITES

Проведено е обсервационно проучване след одобрение на 941 пациенти на възраст от 6 до 16 години, за да се оцени дългосрочната безопасност на лечението със сертралин (със и без психотерапия) в сравнение с психотерапията върху когнитивното, емоционалното, физическото и пубертетното съзряване за период до 3 години. Това проучване е проведено в условия на клинична практика при деца и юноши с първични диагнози на обесивно-компулсивно разстройство, депресия или други тревожни разстройства и оценени когнитивни способности [оценени чрез теста Trails B и индекса за метакогнитивност от Behaviour Rating Inventory of Executive Function (BRIEF), поведенческа/емоционална регулация (оценена чрез индекса за поведенческа регулация от BRIEF) и физическо/пубертетно съзряване (оценена чрез стандартизиран индекс на височина/тегло/телесна маса (ИТМ) и скала на Танер)]. Сертралин е одобрен в педиатричната популация само за пациенти на възраст 6 и повече години с ОКР (вж. точка 4.1).

Стандартизирането на всеки първичен показател за резултат въз основа на нормите за пол и възраст показва, че общите резултати са в съответствие с нормалното развитие. Не са наблюдавани статистически значими разлики по отношение на първичните показатели за резултат, с изключение на теглото. При сравнителни анализи се наблюдава статистически значимо отклонение по отношение на стандартизираното тегло; въпреки това, големината на промяната в теглото е малка [средна (SD) промяна в стандартизираните z-резултати $<0,5$ SD]. Установена е зависимост доза-отговор при повишението на теглото.

5.2 Фармакокинетични свойства

Абсорбция

При хора след перорално еднократно дневно приложение на 50 – 200 mg в продължение на 14 дни, максимални плазмени концентрации се достигат между 4,5 - 8,4 часа след ежедневно прилагане на лекарственото вещество.

Храната не променя значимо бионаличността на таблетките сертралин.

Разпределение

Приблизително 98% от циркулиращото в системното кръвообращение лекарствено вещество е свързано с плазмените протеини.

Биотрансформация

Сертралин претърпява значителен метаболизъм при първото си преминаване през черния дроб.

Въз основа на клиничните и *in vitro* данните може да се заключи, че сертралин се метаболизира по множество пътища, включващи CYP3A4, CYP2C19 (вж. точка 4.5) и CYP2B6. Сертралин и неговият главен метаболит дезметилсертралин са също и субстрати на P-гликопротеина *in vitro*.

Елиминиране

Средният полуживот на сертралин е приблизително 26 часа (в диапазона 22 - 36 часа) в съответствие с терминалния елиминационен полуживот, за да се достигнат равновесни концентрации, е необходимо приблизително двукратно кумулиране, което е налице една седмица след началото при еднократно дневно приложение на лекарството. Плазменият



полуживот на N-дезметилсертралин е между 62 и 104 часа. Сертралин и N-дезметилсертралин се метаболизират във висока степен при хора, като получените метаболити се екскретират в еднакви количества в урината и фецеса. Само малко количество (< 0,2 %) непроменен сертралин се екскретира в урината.

Линейност/нелинейност

Сертралин показва дозозависима фармакокинетика в дозовия диапазон от 50 до 200 mg.

Фармакокинетика при специфични групи пациенти

Педиатрична популация с ОКР

Фармакокинетиката на сертралин е проучена при 29 педиатрични пациенти на възраст 6 - 12 години и 32 пациенти юноши на възраст 13 - 17 години. Пациентите са били титрирани постепенно до дневна доза от 200 mg в рамките на 32 дни или с 25 mg начална доза и стъпки на увеличение, или с 50 mg начална доза или увеличения. Режимите от 25 mg и 50 mg са с еднаква поносимост. В стационарно състояние за дозата от 200 mg плазмените концентрации на сертралин при групата на 6 – 12-годишните са приблизително с 35% по-високи в сравнение с групата на 13 – 17-годишните и с 21 % по-високи в сравнение с референтната група възрастни. Няма значими разлики между момчета и момичета по отношение на клирънса. Следователно при деца, особено с ниско телесно тегло, се препоръчва ниска начална доза и стъпки на титриране от 25 mg. Дозата при юноши може да бъде както при възрастни.

Юноши и старческа възраст

Фармакокинетичният профил при юноши или пациенти в старческа възраст не се различава значимо от този при възрастни между 18 и 65 години.

Чернодробно увреждане

При пациенти с чернодробно увреждане полуживотът на сертралин е удължен и AUC е увеличена три пъти (вж. точки 4.2 и 4.4).

Бъбречно увреждане

Няма значимо кумулиране на сертралин при пациенти с умерено до тежко бъбречно увреждане.

Фармакогеномика

Плазмените концентрации на сертралин са с около 50% по-високи при слаби метаболитатори на CYP2C19 спрямо екстензивни метаболитатори. Клиничното значение е неясно и пациентите трябва да се титрират въз основа на клиничния отговор.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Предклиничните данни не показват особен риск за хората на база на конвенционалните фармакологични проучвания за безопасност, токсичност при многократно прилагане, генотоксичност и карциногенен потенциал. Проучвания върху репродуктивната токсичност при животни не показват тератогенност или нежелани ефекти върху мъжкия фертилитет. Наблюдаваната фетотоксичност е вероятно свързана с майчина токсичност. Неонаталната преживяемост и телесното тегло при кученца са намалени само през първите дни след раждането. Не е намерено доказателство, че ранната постнатална смъртност се дължи на експозиция по време на бременност след 15-я ден от бременността. Забавянето в постнаталното развитие при кученцата на лекувани майки вероятно се дължи на ефекти върху майките и следователно не се отнася за риска при хора.

Данни при животни от гризачи и негризачи не показват ефекти върху фертилитета.

Проучвания върху млади животни

Проведено е токсикологично проучване върху млади плъхове, при което сертралин е прилаган перорално на плъхове от мъжки и женски пол през постнаталния период в дните от 21 до 56 (при дози от 10, 40 или 80 mg/kg/дневно) през фазата на възстановяване без лечение до ден 196.



от постнаталния период. Забавяне на половото съзряване се наблюдава при животните от мъжки и женски пол при различни дози (мъжки пол при 80 mg/kg и женски пол при ≥ 10 mg/kg), но въпреки тази констатация не се наблюдават свързани със сертралин ефекти върху никоя от репродуктивните крайни точки при животните от мъжки и женски пол, които са оценени. Освен това, през постнатални дни 21 до 56, са наблюдавани също дехидратация, хроморинорея и намалено средно телесно тегло. Всички гореспоменати ефекти, които се дължат на приложението на сертралин, са обратими в някакъв момент през периода на възстановяване без лечение от проучването. Клиничното значение на тези ефекти, наблюдавани при плъхове, на които е прилаган сертралин не е установено.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Ядро на таблетката

Лактоза монохидрат

Микрокристална целулоза

Повидон К30

Кроскармелоза натрий

Магнезиев стеарат

Филмово покритие (Опадрай бял 03Н28403):

Хипромелоза 6

Талк

Пропиленгликол

Титанов диоксид (E171)

6.2 Несъвместимости

Неприложимо

6.3 Срок на годност

4 години

6.4 Специални условия на съхранение

Този лекарствен продукт не изисква специални условия на съхранение.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

Блистер от PVC/PVDC/алуминий в картонена опаковка: 7, 10, 14, 15, 20, 28, 30, 50, 60, 98 и 100 филмирани таблетки.

Блистер с единични дози от PVC/PVDC/алуминий в картонена опаковка: 28x1, 30x1, 50x1, 98x1 и 100x1 филмирани таблетки.

Кръгли HDPE бутилки с LDPE-капачка с щракване, с пръстен против преднамерено отваряне: 100, 250 и 500 филмирани таблетки.

Не всички опаковки могат да бъдат пуснати на пазара.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

Няма специални изисквания.



7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Teva B.V.
Swensweg 5
2031 GA Haarlem
Нидерландия

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Reg. № 20080020

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Дата на първо разрешаване: 08.02.2008 г.
Дата на последно подновяване: 31.07.2013 г.

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

