

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА	
Кратка характеристика на продукта Приложение 1	
Към Рег. №	20000517
Разрешение №	62357 28-04-2023
BG/MA/MP -	/
Одобрение №	/

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Золофт 50 mg филмирани таблетки
Zoloft 50 mg film-coated tablets

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка филмирана таблетка съдържа сертралинов хидрохлорид (*sertraline hydrochloride*), еквивалентен на 50 mg сертралин (*sertraline*).

За пълния списък на помощните вещества, вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Филмирана таблетка

Золофт 50 mg филмирани таблетки са бели, с форма на капсула (10,3 x 4,2 mm), с делителна черта и маркировка 'ZLT 50' от едната страна и 'PFIZER' от другата страна. Таблетката може да бъде разделена на две равни дози.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Сертралин е показан за лечение на:

Голям депресивен епизод. Профилактика на рецидив на голям депресивен епизод.
Паническо разстройство със или без агорафобия.
Обсесивно-компулсивно разстройство (ОКР) при възрастни и деца и юноши 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 започне 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 се повлияват от доза 50 mg, могат да се повлияят от по-високи дози.
Промени в дозата трябва да се правят на стъпки от 50 mg през интервали от поне една седмица,



като максималната доза е 200 mg/ден. Промени в дозата не трябва да се правят по-често от веднъж седмично, като се има предвид, че времето на полувелиминиране на сертралин е 24 часа.

Начало на терапевтичен ефект може се наблюдава в рамките на 7 дни. За постигане на пълен терапевтичен ефект обаче, обикновено е необходим по-дълъг период, особено при ОКР.

Поддържаща терапия

При дългосрочна поддържаща терапия се прилага минималната ефективна доза, като последната се адаптира съобразно терапевтичния отговор.

Депресия

Дългосрочна терапия може също да бъде подходяща за профилактика на рецидив на голям депресивен епизод (ГДЕ). В повечето случаи препоръчваната доза за профилактика на рецидив на голям депресивен епизод е същата, като използваната по време на настоящия 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 изчезнали.

Паническо разстройство и ОКР

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

Пациенти в старческа възраст

Дозата трябва да се определи внимателно, тъй като лицата в старческа възраст могат да са изложени на по-голям риск от хипонатриемия (вж. точка 4.4).

Пациенти с чернодробно увреждане

Употребата на сертралин при пациенти с чернодробно заболяване трябва да става много внимателно. Дозата трябва да е по-ниска или интервалът между приемите – по-дълъг, в случай на приложение при пациенти с нарушена чернодробна функция (вж. точка 4.4.). Сертралин не трябва да се използва в случаи на тежко чернодробно увреждане, поради липса на клинични данни (вж. точка 4.4).

Пациенти с бъбречно увреждане

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

Педиатрична популация

Деца и юноши с обесивно-компулсивно разстройство

Възраст 13–17 години: първоначално 50 mg веднъж дневно.

Възраст 6–12 години: първоначално 25 mg веднъж дневно. След една седмица дозата може да се повиши до 50 mg веднъж дневно.

Последващите дози могат да се увеличат в случай на недостатъчно повлияване постепенно с по 50 mg за период от няколко седмици, ако е необходимо. Максималната доза е 200 mg дневно. Същевременно трябва да се има предвид по-ниското телесно тегло при деца в сравнение с възрастни при повишаване на дозата над 50 mg. Не трябва да се правят промени на дозата на интервали по-малки от една седмица.

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

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

Начин на приемане

Сертралин трябва да се приема веднъж дневно, сутрин или вечер.

Таблетката сертралин може да се приема със или без храна.



Симптоми на отнемане, наблюдавани при прекъсването на сертралин

Внезапното прекъсване трябва да се избягва. При спиране на лечението със сертралин дозата трябва постепенно да се намалява за период от поне една до две седмици, за да се понижи рискът от реакции на отнемане (вж. точки 4.4 и 4.8). Ако след намаление на дозата или спиране на лечението възникнат симптоми, които пациентът не може да толерира, може да се обмисли възстановяване на предходно предписаната доза. След това лекарят може да продължи намаляването на дозата, но по-постепенно.

4.3 Противопоказания

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

Едновременното приложение при пациенти, приемащи необратими моноаминооксидазни инхибитори (MAO-инхибитори), е противопоказано, поради риска от серотонинов синдром със симптоми като агитация, тремор и хипертермия. Лечение със сертралин не трябва да се започва поне 14 дни след прекратяване на лечение с необратим MAO-инхибитор. Лечението със сертралин трябва да се прекрати поне 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 (SS) или Невролептичен Малигнен Синдром (Neuroleptic Malignant Syndrome, NMS)

Развитието на потенциално животозастрашаващи синдроми като серотонинов синдром (SS) или невролептичен малигнен синдром (NMS) са били съобщавани при приложение на селективни инхибитори на обратния захват на серотонина (SSRI), включително лечение със сертралин. Рискът от SS или NMS при употребата със SSRI се повишава при едновременното приложение с други серотонинергични лекарства (вкл. други серотонинергични антидепресанти, амфетамини, триптани), с лекарства, които влошават метаболизма на серотонина (включително MAO-инхибитори, напр. метиленово синьо), антипсихотици и други допаминови антагонисти и с опиоиди. Пациентите трябва да бъдат проследявани за появата на признаци и симптоми на SS или NMS синдром (вж. точка 4.3).

Преминаване от селективни инхибитори на обратния захват на серотонина (SSRI), антидепресанти или антиобсесивни лекарства

Контролираният опит относно оптималното време за преминаване от SSRI, 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-HT агонисти

Едновременното приложение на сертралин с други лекарства, които засилват ефектите на серотонинергичната невротрансмисия, като амфетамини, триптофан, фенфлурамин, 5-HT агонисти или растителния лекарствен продукт жълт кантарион (*Hypericum perforatum*), трябва да става внимателно и в случаите, в които е възможно, да се избягва, поради възможността от възникване на фармакодинамични взаимодействия.

Удължаване на QTc интервала/Torsade de Pointes (TdP)

При употреба на сертралин по време на постмаркетинговия период има съобщения за случаи на удължаване на QTc интервала и TdP. По-голяма част от съобщените случаи са на пациенти с други рискови фактори за удължаване на QTc интервала/TdP. Ефектът по отношение на удължаване на QTc интервала е потвърден в задълбочено проучване на QTc при



здрави доброволци, като е отчетена статистически значима положителна връзка между експозицията и отговора. По тази причина, сертралин трябва да се прилага с внимание при пациенти с допълнителни рискови фактори за удължаване на QTc, като: сърдечно заболяване, хипокалиемия или хипомагнезиемия, фамилна анамнеза за удължаване на QTc, брадикардия и едновременна употреба на лекарства, които удължават QTc интервала (вж. точка 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 премине в маниакална фаза.

Шизофрения

Психотичните симптоми могат да се утежнят при пациенти с шизофрения.

Припадъци

При лечение със сертралин могат да възникнат припадъци: приложението му трябва да се избягва при пациенти с нестабилна епилепсия, а пациенти с контролирана епилепсия трябва да бъдат под внимателно наблюдение. При всеки пациент с нововъзникнали припадъци терапията трябва да бъде прекъсната.

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 заболявания, 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 предпазните мерки при лечението на голямо депресивно разстройство трябва да бъдат спазвани също и при лечението на пациенти с други психични нарушения.

За пациентите с анамнеза за суицидни събития или за показващите значима степен на суицидни намерения преди началото на лечението е известно, че 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 в частност на тези, изложени на по-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 следят 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 при лечението на деца и юноши на възраст под 18 години, освен при пациенти с обесивно-компулсивно разстройство на възраст 6-17 години. Поведения, 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 въз основа на клинична необходимост, пациентите трябва да бъдат внимателно проследявани за появата на суицидни симптоми, особено при ранно лечение. Дългосрочната безопасност по отношение на когнитивното, емоционалното, физическото и пубертетното съзряване при деца и юноши от 6 до 16 години е оценена в дългосрочно обсервационно проучване за период до 3 години (вж. точка 5.1). По време на постмаркетинговия период се съобщава за няколко случая на забавяне на растежа и закъснял пубертет. Клиничното значение и причинно-следствената връзка все още не са изяснени (вж. т. 5.3 за съответните предклинични данни за безопасност). Лекарите трябва да проследяват педиатричните пациенти на дългосрочно лечение за нарушения в растежа и развитието.

Абнормно кървене/Хеморагия

Има съобщения за абнормно кървене при SSRI, включително кожни кръвоизливи (екхимози и пурпура) и други хеморагични събития като стомашно-чревно или гинекологично кървене, включително фатални кръвоизливи. SSRIs/SNRIs могат да увеличат риска от послеродов кръвоизлив (вж. точки 4.6 и 4.8). Препоръчва се повишено внимание при пациенти, приемащи SSRI, 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 в резултат от лечението със SSRI или SNRI (инхибитори на обратния захват на серотонин и норадреналин), включително сертралин. В много случаи хипонатриемията изглежда е резултат на синдром на неадекватна секреция на антидиуретичен хормон (Syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion, SIADH). Съобщавани са случаи на нива 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 спиране на лечението със сертралин

Симптомите на отнемане при спиране на лечението са чести, особено ако спирането 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. Замаяно, сетивни нарушения (включително парестезия), нарушения на съня (включително безсъние и интензивно сънуване), възбуда или безпокойство, гадене и/или повръщане, тремор и главоболие са най-често съобщаваните реакции. По принцип тези симптоми са леки до средно



тежки, при някои пациенти обаче могат да бъдат тежки по интензитет. 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 се самоограничават и обикновено отзвучават в рамките на 2 седмици, въпреки че при някои индивиди те могат да продължат 2-3 месеца или повече. Следователно се препоръчва сертралин да се намалява 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 неспокойство и нужда от движение, често съпроводени от невъзможност да се седи или стои спокойно. Това е най-вероятно да настъпи през първите няколко седмици от лечението. При пациенти, които развият тези симптоми, увеличаването на дозата може да доведе до влошаване.

Чернодробно увреждане

Сертралин се метаболизира екстензивно в черния дроб. Фармакокинетично проучване с многократни дози при индивиди с лека, компенсирана 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 намаляване 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 елиминиране. В проучвания при пациенти с леко до умерено бъбречно увреждане (креатининов клирънс 30–60 ml/min) или умерено до тежко бъбречно увреждане (креатининов клирънс 10–29 ml/min), при които сертралин е прилаган многократно, не са установени значими 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 в старческа възраст

Над 700 пациенти в старческа възраст (> 65 години) са участвали в клинични проучвания. Характерът и честотата на нежеланите реакции при лицата в старческа възраст са били 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 пероралните антидиабетни 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

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



Взаимодействие с изследвания на урината

Фалшиво-положителни резултати за бензодиазепини от имунологичните тестове на урина са докладвани при пациенти, приемащи сертралин. Това се дължи на липса на специфичност на скрининг-тестовете. Фалшиво-положителни резултати могат да се очакват в продължение на няколко дни след прекратяване на лечението със сертралин. Тестове за потвърждаване, като например газова хроматография/ мас-спектрометрия, ще отличат сертралина от бензодиазепините.

Закритоъгълна глаукома

SSRI, включително сертралин, могат да окажат влияние върху размера на зеницата, което да доведе до мидриаза. Този мидриатичен ефект има потенциал да стесни очния ъгъл, което да доведе до повишено вътреочно налягане и закритоъгълна глаукома, особено при предразположени пациенти. Сертралин трябва да бъде прилаган с внимание при пациенти със закритоъгълна глаукома или анамнеза за глаукома.

Информация за помощните вещества

Това лекарство съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) на 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 (неселективни) MAO-инхибитори (селегилин)

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

Обратим селективен MAO-A инхибитор (моклобемид)

Поради риск от серотонинов синдром не се препоръчва комбинацията между сертралин и обратим и селективен MAO-инхибитор, като моклобемид. След лечение с обратим MAO-инхибитор може да се използва период на почистване по-кратък от 14 дни, преди започване на лечение 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 дава 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, световъртеж и хипертермия с характеристики, наподобяващи злокачествен невролептичен синдром, припадъци и смърт.

Пимозид

Повишени нива на пимозид от около 35% са установени в клинично проучване с приложение на еднократна ниска доза пимозид (2 mg). Тези повишени нива не са били свързани с каквито и да е промени в ЕКГ. Докато не се изясни механизмът на това взаимодействие, поради есенния 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

Съпътстващото приложение на сертралин 200 mg дневно с алкохол, карбамазепин, халоперидол или фенитоин не потенцира ефектите им 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.

Необходимо е повишено внимание при прилагане с опиоиди [напр. фентанил (използван при обща анестезия или за лечение на хронична болка)] и с други серотонинергични лекарства (включително други серотонинергични антидепресанти, амфетамини, триптани).

Специални предпазни мерки

Лекарства, които удължават QT интервала

Рискът от удължаване на QTc интервала и/или камерни аритмии (напр. Torsade de Pointes, TdP) може да бъде повишен при едновременно приложение с лекарства, които удължават QTc интервала (напр. някои антипсихотици и антибиотици) (вж. точка 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 нарастване 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 дългосрочното приложение на сертралин в доза 200 mg/ден не води до клинично значимо инхибиране на метаболизма на фенитоин. Въпреки това, тъй при някои случаи нежеланите реакции са възникнали от висока експозиция на фенитоин при пациенти, приемащи сертралин, препоръчва се да бъдат мониторираны плазмените концентрации на фенитоин след започване на терапия със сертралин и съответно 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 според случая.

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 е довело до малко, 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 е довело до значително намаляване на клирънса на сертралин. Клиничната значимост на тези промени не е известна. 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 бъде повишен, 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 SSRI, включително сертралин (вж. точка 4.4).

Невромускулни блокери

SSRIs могат да понижат активността на плазмената холинестераза, като в резултат се удължава невромускулното блокиращо действие на мивакуриум или други невромускулни блокери.

Лекарства, метаболизиращи от цитохром P450

Сертралин може да действа като слаб до умерен инхибитор на CYP 2D6. Продължителното приложение на сертралин 50 mg дневно е довело до умерено повишаване (средно с 23%–37%) на равновесните плазмени нива на дезипрамин (маркер за CYP 2D6 изоензимна активност). Клинично значими взаимодействия могат да възникнат с други субстрати на CYP 2D6 с тесен терапевтичен индекс, като клас 1C антиаритмични лекарства, като пропafenон и флекаинид, трициклични антидепресанти и типични антипсихотици, особено при по-високи дози сертралин.

Сертралин не действа като инхибитор на CYP 3A4, CYP 2C9, CYP 2C19 и CYP 1A2 в клинично значима степен. Това е потвърдено от *in vivo* проучвания за взаимодействие с CYP 3A4-субстрати (ендогенен кортизол, карбамазепин, терфенадин, алпразолам), с CYP 2C19-субстрата диазепам и CYP 2C9-субстратите толбутамид, глибенкламид и фенитоин. *In vitro* проучвания показват, че сертралин има малък или няма никакъв потенциал да инхибира CYP 1A2.

При кръстосано проучване при 8 здрави доброволци от японски произход е установено, че приемът на три чаши сок от грейпфрут дневно увеличават плазмените нива на сертралин с около 100%. По тази причина приемът на сок от грейпфрут трябва да се избягва по време на лечението със сертралин (вж. точка 4.4).

Въз основа на проучване за взаимодействията със сок от грейпфрут, не може да се изключи възможността едновременното прилагане на сертралин и мощни CYP3A4 инхибитори, като например протеазни инхибитори, кетоназол, итраконазол, посаконазол, вориконазол, кларитромицин, телитромицин и нефазодон, да доведе дори до по-голямо увеличаване на експозицията към сертралин. Това се отнася и до умерените CYP3A4 инхибитори, напр. апрепитант, еритромицин, флуконазол, верапамил и дилтиазем. Приемът на мощни CYP3A4 инхибитори трябва да се избягва по време на лечение със сертралин.

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

Плазмените нива на сертралин се повишават с около 50% при бавните метаболити на CYP2C19 в сравнение с бързите метаболити (вж. точка 5.2). Не може да бъде изключено



взаимодействие със силни инхибитори на CYP2C19, напр. омепразол, лансопризол, пантопризол, рабепризол, флуоксетин и флувоксамин.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Бременност

Не са провеждани адекватно контролирани проучвания при бременни жени. Въпреки това, значително количество данни не са доказали възникване на вродени малформации, причинени от сертралин. Проучванията при животни са разкрили ефекти върху репродуктивността, вероятно в резултат от токсичност на майката, причинена от фармакодинамичното действие на съставката и/или от директното фармакодинамично действие на съставката 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 бил наблюдаван също и с други SSRI. Сертралин не се препоръчва 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 послеродов кръвоизлив 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, следните симптоми могат да се проявят при новороденото: респираторен дистрес, цианоза, апнея, припадъци, нестабилност на телесната температура, затруднено хранене, повръщане, хипогликемия, повишен мускулен тонус, понижен мускулен тонус, хиперрефлексия, тремор, повишена възбудимост, раздразнителност, летаргия, постоянен плач, сънливост и трудност при 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.

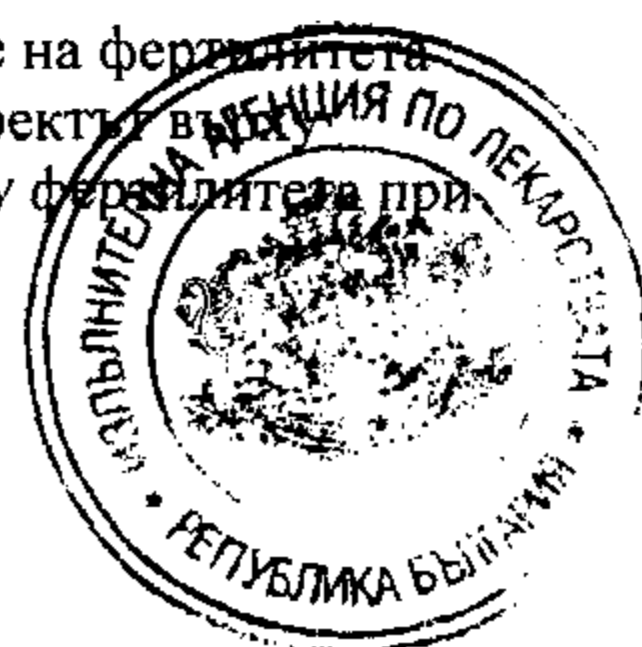
Епидемиологични данни предполагат, че употребата на SSRI по време на бременност, особено в напреднала бременност, може да повиши риска от персистираща пулмонална хипертония на новороденото (*Persistent pulmonary hypertension in the newborn, PPHN*). Наблюдаваният риск е бил приблизително 5 случая на 1 000 бременности. В общата популация настъпват 1 до 2 случая на PPHN на 1 000 бременности.

Кърмене

Публикуваните данни за нивата на сертралин в кърмата сочат, че малки количества сертралин и неговия метаболит N-десметилсертралин се екскретират в кърмата. Като цяло пренебрежими или недоловими нива на сертралин са били открити в серума на кърмачета, с едно изключение на новородено със серумни нива 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 според преценката на лекаря ползата от лечението надхвърля риска.

Фертилитет

Данните при животни не показват влияние на сертралин върху показателите на фертилитета (вж. точка 5.3). Съобщаваните случаи при хора с някои SSRI показват, че ефектът върху фертилитета при качеството на спермата е обратим. До момента не е наблюдаван ефект върху фертилитета при хора.



4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Клинични фармакологични проучвания са показали, 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 предупредени.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Гаденето е най-честата нежелана реакция. При лечението на социално тревожно разстройство сексуални нарушения (липса на еякулация) при мъже 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 двойнослепи, 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 намалют 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 данни от постмаркетинговия опит.

Системо- органен клас	Много чести (≥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, възпаление на средното ухо	Дивертикулит [§]	
Неоплазми доброкаче- ствени, злокачестве- ни и неопределе- ни (вкл. кисти и			Неоплазма		



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 данни от постмаркетинговия опит.

Системо- органичен клас	Много чести (≥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)
полипи)					
Нарушения на кръвта и лимфната система				Лимфаденопатия, тромбоцитопения* [§] лев копения* [§]	
Нарушения на имунната система			Свръхчувстви- телност*, сезонна алергия*	Анафилактоидна реакция*	
Нарушения на ендокринна- та система			Хипотиреоиди- зъм*	Хиперпролактине- мия*, неадекватна секреция на антидиуретичен хормон* [§]	
Нарушения на метаболизма и храненето		Понижен апетит, повишен апетит*		Хиперхолесте- ролемия* [§] , захарен диабет*, хипогликемия*, хипергликемия* [§] , хипонатриемия* [§]	
Психични нарушения	Безсъние	Тревожност*, депресия*, възбуда*, понижено либидо*, нервност, деперсонали- зация, кошмари, бруксизъм*	Суицидна идеация/ поведение, психотично разстройство*, абнормно мислене, апатия, халюцинации*, агресия*, еуфорично настроение*, параноя	Конверзионно разстройство* [§] , паронирия* [§] , лекарствена зависимост, сомнамбулизъм, преждевременна еякулация	
Нарушения на нервната	Замаяност, главоболие*,	Тремор, двигателни	Амнезия, хипоестезия*,	Кома*, акатизия (вж.	



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 данни от постмаркетинговия опит.

Системо- органен клас	Много чести (≥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)
система	сънливост	нарушения (вкл. екстрапирамидни симптоми като хиперкинезия, хипертонус, дистония, скърцане със зъби или нарушения в походката), парестезия*, хипертонус*, нарушение на вниманието, дисгеузия	мускулни съкращения, неволеви*, синкоп*, хиперкинезия*, мигрена*, конвулсии*, замайване при промяна на позата, нарушена координация, нарушение на речта	точка 4.4), дискинезия, хиперестезия, мозъчно-съдов спазъм (включително обратим церебрален вазоконстриктивен синдром и синдром на Call-Fleming)*§, психомоторно неспокойствие*§ (вж. точка 4.4), нарушена сетивност, хореоатетоза§, също признаци и симптоми, свързани със серотонинов синдром* или злокачествен невролептичен синдром: в някои случаи свързани с едновременното приложение на серотонинергични лекарства, които включват възбуда, объркване, обилно изпотяване, диария, висока температура, хипертония, ригидност и тахикардия§	
Нарушения на очите		Зрително нарушение*	Мидриаза*	Скотом, глаукома, диплопия, фотофобия, хифема*§, нееднакви зеници*§, абнормно зрение§, нарушение на слъзните жлези	Макулопатия
Нарушения на ухото и лабиринта		Тинитус*	Болка в ухото		



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 данни от постмаркетинговия опит.

Системо- органен клас	Много чести ($\geq 1/10$)	Чести ($\geq 1/100$ до <1/10)	Нечести ($\geq 1/1\ 000$ до <1/100)	Редки ($\geq 1/10\ 000$ до <1/1 000)	С неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка)
Сърдечни нарушения		Палпитации*	Тахикардия*, сърдечно нарушение	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*	Абнормно кървене (като гастроинтес- тинално кървене)*, хипертония*, зачервяване, хематурия*	Периферна исхемия	
Респиратор- ни, гръдни и медиастин- ални нарушения		Прозяване*	Диспнея, епистаксис*, bronхоспазъм*	Хипервентилация, интерстициална белодробна болест* [§] , еозинофилна пневмония* [§] , ларингоспазъм, дисфония, стридор* [§] , хиповентилация, хълцане	
Стомашно- чревни нарушения	Гадене, диария, сухота в устата	Диспепсия, запек*, коремна болка*, повръщане*, флатуленция	Мелена, зъбни нарушения, езофагит, глосит, хемороиди, свръхсекреция на слюнка, дисфагия, оригване, нарушение на езика	Разязвяване на устата, панкреатит* [§] хематохезия, разязвяване на езика, стоматит	Микроскопски колит*
Хепато- билиарни				Абнормна чернодробна функция, сериозни чернодробни	



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 данни от постмаркетинговия опит.

Системо-органен клас	Много чести (≥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)
нарушения				събития (в това число 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 случаи на тежки кожни нежелани реакции: напр. синдром на Stevens – Johnson* и епидермална некролиза*§, кожна реакция*§, фоточувствителност§, ангиоедем, абнормна структура на косата, абнормна миризма на кожата, булезен дерматит, фоликуларен обрив	
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан		Болка в гърба, артралгия*, миалгия	Остеоартрит, мускулни потрепвания, мускулни крампи*, мускулна слабост	Рабдомиолиза*§, костно нарушение	Тризмус*
Нарушения на бъбреците и пикочните пътища			Полакиурия, микционна нарушение, задръжка на урината, незадържане на урина*, полиурия, никтурия	Неравномерна струя на урината*, олигурия	
Нарушения на възпроизводителната	Липса на еякулация	Смущения на менструалния цикъл*, еректилна	Сексуална дисфункция (вж. точка 4.4), менорагия,	Галакторея*, атрофичен вулвовагинит, генитално течение	



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 данни от постмаркетинговия опит.

Системо- органен клас	Много чести (≥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)
система и гърдата		дисфункция	влагалищно крвотечение, сексуална дисфункция при жената (вж. точка 4.4)	баланопостит*§, гинекомастия*, приапизъм*	
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	Умора*	Слабост*, гърдна болка*, неразположе- ние*, повишена температура*	Периферен оток*, втрисане, нарушение на походката*, жажда	Херния, намалена поносимост към лекарството	
Изследвания		Увеличено телесно тегло*	Увеличена аланин аминотранс- фераза*, увеличена аспартат аминотранс- фераза*, намалено телесно тегло*	Повишен серумен холестерол*, абнормни стойности на лабораторните резултати, абнормност на спермата, променена тромбоцитна функция *§	
Наранявания отравяния и усложнения, възникнали в резултат на интервенции		Нараняване			
Хирургиче- ски и медицински интервенции				Съдоразширяваща интервенция	

* НЛР, идентифицирани в постмаркетинговия период

§ НЛР, при които честотата е определена на базата на очаквана горна граница от 95% доверителен интервал, използвайки „правилото на 3“.

† Това събитие е съобщавано за класа лекарства SSRIs/SNRIs (вж. точки 4.4 и 4.6).



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 интензивно сънуване), възбуда или тревожност, гадене и/или повръщане, тремор и главоболие са най-често съобщаваните. 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).

Лица в старческа възраст

SSRI или SNRI, включително сертралин, са били асоциирани със случаи на клинично значима хипонатриемия при пациенти в старческа възраст, за 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 бил подобен на наблюдавания в проучванията при възрастни. Следните нежелани реакции са били 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 ($\geq 1/1000$ до $< 1/100$): Удължен QT-интервал на ЕКГ (вж. точка 4.4, 4.5 и 5.1), 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

Клас-ефекти

Епидемиологичните проучвания, проведени основно при пациенти на възраст 50 години и повече, показват повишен риск от костни фрактури при пациенти, приемащи SSRIs и TCAs. Механизмът, водещ до този риск, е неизвестен.

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 за всяка подозирана нежелана реакция чрез Изпълнителна агенция по лекарствата, ул. „Дамян Груев“ № 8, 1303 София, тел.: +359 2 8903417, уебсайт: www.bda.bg.

4.9 Предозиране

Токсичност

Сертралин има терапевтична граница на безопасност, зависима от пациентската популация и/или придружаващото лечение. Фатални случаи от предозиране са съобщавани самостоятелно или при комбинация на сертралин с други лекарства 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, макар и по-рядко.

След предозиране със сертралин се съобщава за удължаване на QTc интервала/ Torsade de Pointes; по тази причина при всяко поглъщане на свръхдоза сертралин се препоръчва мониториране на ЕКГ (вж. точка 4.4, 4.5 и 5.1).

Овладяване

Липсват специфични антидоти на сертралин. Препоръчва се да се установи и поддържа дихателен път и при необходимост да се осигури 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 предозирането. Не се препоръчва предизвикване на повръщане. Заедно с общата симптоматична и поддържаща терапия се препоръчва още и проследяване на сърдечните (напр. ЕКГ) и жизнени показатели. Поради големия обем на разпределение на сертралин е малко вероятно приложението на форсирана диуреза, диализа, хемоперфузия или екссангвинотрансфузия да имат благоприятен ефект.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

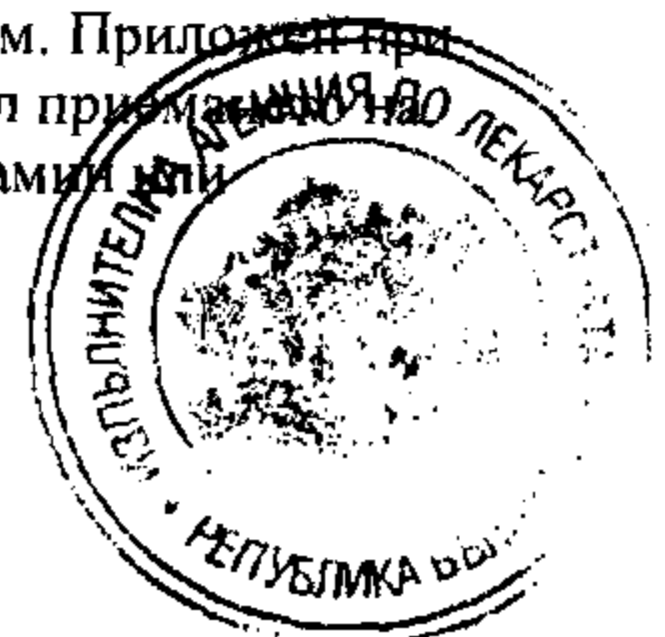
Фармакотерапевтична група: Селективни инхибитори на обратния захват на серотонина (SSRI), АТС код: N06 AB06.

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 или бензодиазепиновите рецептори. Продължителното приложение на сертралин при животни е свързано с намаляване на броя на мозъчните норадреналинови рецептори, както е наблюдавано и при други клинично ефективни антидепресанти и антиобсесивни лекарства.

Не е демонстриран потенциал за злоупотреба със сертралин. В двойносляпо, рандомизирано, плацебо-контролирано проучване, сравняващо потенциала за злоупотреба със сертралин, алпразолам и d-амфетамин при хора, сертралин не е предизвикал 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 е предизвикал нито стимулация и тревожност, които се свързват 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 е стимулирал приемането на опиата, нито пък е могъл да замести като дискриминативен стимул d-амфетамин или фенobarбитал.

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 двойносляпо 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 задълбочено проучване на QTc, проведено при равновесни концентрации и при надтерапевтични експозиции при здрави доброволци (лекувани с 400 mg/ден - два пъти над максималната препоръчителна дневна доза), горната граница на двустранния 90% доверителен интервал за времето, съответстващо на средна разлика в QTcF между сертралин и плацебо по метода на най-малките квадрати (11,666 милисекунди), е по-голяма от предварително определения праг от 10 милисекунди на времевия интервал 4-и час след прием на дозата. Анализът на съотношението „експозиция-отговор“ показва леко положителна връзка между QTcF и плазмените концентрации на сертралин [0,036 милисекунди/(ng/ml); $p < 0.0001$]. Въз основа на модела „експозиция-отговор“, прагът за клинично значимо удължаване на QTcF (т.е. прогнозираният 90% доверителен интервал да превишава 10 милисекунди) е поне 2,6 пъти по-висок от средната C_{max} (86 ng/ml) след приложение на най-високата препоръчителна доза сертралин (200 mg/ден) (вж. точка 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 обесивно-компулсивно разстройство (ОКР). След едоседмично единично-сляпо плацебо въвеждане, пациентите са рандомизирани на дванайсетседмично 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 по-голямо подобрене в групата на сертралин спрямо групата на плацебо е наблюдавана също и по *CGI Severity scale* ($p=0,089$). По CY-BOCS средната изходна стойност и промяната от изходните стойности за плацебо групата са $22,25 \pm 6,15$ и $-3,4 \pm 0,82$, респективно, а за групата на сертралин са $23,36 \pm 4,56$ и $-6,8 \pm 0,87$, респективно. Пациентите, повлияни от лечението и дефинирани като пациенти с понижение от 25% или повече по CY-BOCS (основният критерий за ефикасност) от изходното ниво до крайната точка, са били 53% от пациентите на сертралин спрямо 37% от пациентите на плацебо ($p=0,03$).

При тази педиатрична популация липсват клинични изпитвания за ефикасност.

Педиатрична популация

Няма данни за деца под 6 години.



Постмаркетингово проучване за безопасност SPRITES

Проведено е обсервационно, постмаркетингово проучване при 941 пациенти на възраст от 6 до 16 години, за да се оцени дългосрочната безопасност на лечението със сертралин (със или без психотерапия) в сравнение с психотерапията за когнитивно, емоционално, физическо и пубертетно съзряване за период до 3 години. Това проучване е проведено в условия на клинична практика при деца и юноши с първични диагнози обсесивно-компулсивно разстройство, депресия или други тревожни разстройства, при които са оценени познавателните функции [оценени чрез теста Trails B и индекса на метакогницията от Behaviour Rating Inventory of Executive Function (BRIEF), поведенческата/емоционалната регулация (оценена чрез Behavioural Regulation Index на BRIEF) и физическото/пубертетното съзряване (оценени чрез стандартизиран индекс за височина/тегло/телесна маса (BMI) 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 показател за първичния 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 показателите за първичния резултат, с изключение на теглото. При сравнителни анализи се наблюдава статистически значимо отклонение по отношение на стандартизираното тегло; въпреки това, величината на промяната в теглото е малка [средна (SD) промяна в стандартизираните z-резултати < 0,5 SD]. Установена е зависимост в отношението 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 приема. Храната не променя значимо бионаличността на таблетките сертралин.

Разпределение

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

Биотрансформация

Сертралин претърпява значителен метаболизъм при първото си преминаване през черния дроб. Въз основа на клиничните и *in vitro* данни може да бъде направено заключение, че сертралин се метаболизира от множество пътища, включително CYP3A4, CYP2C19 (вж. точка 4.5) и CYP2B6. Сертралин и основният му метаболит също така са субстрати на гликопротеин Р *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-десметилсертралин е между 62 и 104 ч. Сертралин и N-десметилсертралин се метаболизират във висока степен при хора, като получените метаболити се екскретират в еднаква степен в урината и фецеса. Малко количество (< 0,2%) непроменен сертралин се екскретира в урината.

Линейност/нелинейност

В интервала от 50 до 200 mg сертралин проявява пропорционална на дозата фармакокинетика.



Фармакокинетика при специфични групи пациенти

Педиатрична популация с ОКР

Фармакокинетиката на сертралин е била 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 стъпаловидно увеличение, или с 50 mg начална доза или увеличения. Режимите от 25 mg и 50 mg са били с еднаква поносимост. В стационарно състояние за дозата от 200 mg плазмените нива на сертралин при групата на 6–12-годишните са били приблизително с 35% по-високи в сравнение с групата на 13–17-годишните и с 21% по-високи в сравнение с референтната група възрастни. Не е имало 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 лица в старческа възраст

Фармакокинетичният профил при юноши и лица 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 натрупване на сертралин при пациенти с умерено до тежко бъбречно увреждане.

Фармакогеномика

Плазмените нива на сертралин при слаби метаболитатори на CYP2C19 са с около 50% по-високи в сравнение с екстензивни метаболитатори. Клиничното значение на тази находка не е изяснено и титрирането на дозата трябва да става 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 са показали тератогенност или нежелани ефекти върху мъжкия фертилитет. Наблюдаваната фетотоксичност е вероятно свързана с майчина токсичност. Неонаталната преживяемост и телесното тегло при кученца са били намалени само през първите дни след раждането. Установено е, 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.

Данните при животни – гризачи и негризачи, не показват ефект върху фертилитета.

Ювенилни проучвания при животни

Ювенилно проучване за токсичност при плъхове е проведено със сертралин, прилаган перорално, при мъжки и женски плъхове от 21 до 56 ден след раждането (в дозировки от 10, 40 или 80 mg/kg/ден) с период на възстановяване без прием на лекарството до ден 196 след раждането. Забавяне в сексуалната зрялост е настъпило при мъжките и женски плъхове в различни нива на дозиране (мъжките при 80 mg/kg и женските при ≥ 10 mg/kg), но вярно е, че тази находка не са установени свързани със сертралин ефекти върху нито една от оценяваните мъжки и женски репродуктивни крайни точки. В допълнение, от 21 до 56 ден след раждането, са наблюдавани дехидратация, хроморинорея и понижено средно наддаване на тегло. Всички тези ефекти, приписани на прилагането на сертралин, са били обратими по време на периода на

възстановяване без прием на лекарство в 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

Сърцевина на таблетката:

калциев хидрогенфосфат дихидрат (E341)
микрористална целулоза (E460)
хидроксипропилцелулоза (E463)
натриев нишестен гликолат (тип А)
магнезиев стеарат (E572)

Обвивка:

Опадри бяло:

титанов диоксид (E171)
хипромелоза 2910, 3 mPas (E464)
хипромелоза 2910, 6 mPas (E464)
макрогол 400 (E1521)
полисорбат 80 (E433)

Опадри безцветно:

хипромелоза 2910, 6 mPas (E464)
макрогол 400 (E1521)
макрогол 8000 (E1521)

6.2 Несъвместимости

Неприложимо.

6.3 Срок на годност

5 години

6.4 Специални условия на съхранение

Да се съхранява при температура под 30°C.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

Таблетките са опаковани в Al/ PVC блистери от 10, 14, 15, 20, 28, 30, 50, 56, 60, 84, 98, 100, 200, 294, 300 или 500 таблетки.

Таблетките са опаковани в Al/ PVC блистер-ленти, съдържащи 30x1 таблетки.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне

Няма специални изисквания.



7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Upjohn EESV
Rivium Westlaan 142
2909 LD Capelle aan den IJssel
Нидерландия

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

20000514

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

Дата на първо разрешаване: 05 октомври 1993 г.
Дата на последно подновяване: 05 декември 2014 г.

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

