

ЗБИРЕН ИЗВЕШТАЈ ЗА ОСОБИНИТЕ НА ЛЕКОТ

1. ИМЕ НА ЛЕКОТ

Asentra – Асентра 50 mg филм-обложени таблети
Asentra – Асентра 100 mg филм-обложени таблети

2. КВАЛИТАТИВЕН И КВАНТИТАТИВЕН СОСТАВ

Асентра филм-обложени таблети 50 mg:

Секоја филм-обложена таблета содржи 55,95 mg сертралин хидрохлорид што е еквивалентно на 50 mg сертралин.

Асентра филм-обложени таблети 100 mg:

Секоја филм-обложена таблета содржи 111,9 mg сертралин хидрохлорид што е еквивалентно на 100 mg сертралин.

За целосна листа на ексципиенси, погледнете во точка 6.1.

3. ФАРМАЦЕВТСКА ФОРМА

Филм-обложена таблета.

Асентра филм-обложени таблети 50 mg:

бели, тркалезни филм-обложени таблети, со разделна линија од едната страна. Таблетата може да се раздели на две еднакви половини.

Асентра филм-обложени таблети 100 mg:

бели, тркалезни филм-обложени таблети, со разделна линија од едната страна. Таблетата може да се раздели на две еднакви половини.

4. КЛИНИЧКИ ПОДАТОЦИ

4.1 Терапевтски индикации

Сертралин е индициран за терапија на:

Епизоди на големо депресивно растројство (мајор депресија). Превенција на рекуренца на епизоди на големо депресивно растројство (мајор депресија).

Панично растројство, со или без агорафобија.

Опсесивно-компулсивно растројство(OCD) кај возрасни и педијатриски пациенти на возраст од 6 до 17 години.

Социјално анксиозно растројство.

Пост-трауматско стрес растројство (PTSD).

4.2 Дозирање и начин на употреба

Дозирање

Почетна терапија

Депресија и Опсесивно-компулсивно растројство

Терапијата со сертралин треба да се започне со доза од 50 mg/дневно.

Панично растројство, Пост-трауматско стресно растројство и Социјално анксиозно растројство



Терапијата треба да започне со 25 mg/дневно. По една недела, дозата треба да се зголеми на 50 mg еднаш дневно. Беше утврдено дека овој режим на дозирање ја намалува честотата на несаканите дејства карактеристични за паничното растројство кои се јавуваат на почетокот на терапијата.

Титрација

Депресија, Опсесивно-компулсивно растројство, Панично растројство, Социјално анксиозно растројство и Пост-трауматско стресно растројство

Кај пациентите на кои не им делува доза од 50 mg може да биде полезно зголемување на дозата. Дозата треба да се зголемува постепено по 50 mg, на интервали од најмалку една недела, до максимална доза од 200 mg/дневно. Дозата не треба да се менува почесто од еднаш неделно поради 24-часовниот полуживот на елиминација на сертралин.

Почетокот на терапевтското дејство може да се забележи за 7 дена. Сепак, вообичаено потребен е подолг период за добивање на терапевтски одговор, особено при OCD.

Одржување

При долготрајна терапија, дозата треба да се одржи во рамките на најниската ефикасна доза со последователно прилагодување во зависност од терапискиот одговор.

Депресија

Долготрајната терапија може да биде соодветна и за превенција на рекуренца на епизоди на големо депресивно растројство (мајор депресија-MDE). Во повеќето случаи, препорачаната доза за превенција на рекуренца на MDE е иста со онаа што се употребувала за време на постоечката епизода. Пациентите со депресија треба да бидат третирани во период од најмалку 6 месеци кој ќе биде доволен за да се обезбеди целосно ослободување од симптомите.

Панично растројство и OCD

Продолжената терапија при панично растројство и OCD треба редовно да се проценува затоа што не е утврдена превенција на релапс при овие нарушувања.

Постари пациенти

Постарите лица треба да се дозираат внимателно, затоа што постарите лица подлежат на поголем ризик од појава на хипонатремија (погледнете во точка 4.4).

Пациенти со хепатално нарушување

На употребата на сертралин кај пациенти со хепатално заболување треба да и се пристапи со голема претпазливост. Кај пациенти со хепатално нарушување треба да се користи пониска доза или дозата треба да се дава во поретки интервали (погледнете во точка 4.4). Сертралин не треба да се користи во случаи на тешко хепатално нарушување затоа што не се достапни клинички податоци (погледнете во точка 4.4).

Пациенти со ренално нарушување

Кај пациенти со ренално нарушување не е потребно прилагодување на дозата (погледнете во точка 4.4).

Педијатриска популација

Деца и адолесценти со опсесивно-компулсивно растројство

Деца на возраст од 13 до 17 години: Почетната доза е 50 mg еднаш дневно.

Деца на возраст од 6 до 12 години: Почетната доза е 25 mg еднаш дневно. Дозата по една недела може да се зголеми до 50 mg еднаш дневно.

Кога нема да се добие посакуваниот одговор, последователните дози можат да се зголемуваат



по 50 mg во период од неколку недели, доколку има потреба. Максималната доза е 200 mg дневно. Сепак, пониската телесна тежина кај децата во споредба со онаа кај возрасните треба да се земе во предвид при зголемување на дозата од 50 mg. Промената на дозата не треба да се прави на интервали пократки од една недела.

Не е потврдена ефикасноста кај педијатриски пациенти со големо депресивно растројство (мајор депресија).

Не се достапни податоци за деца на возраст под 6 години (погледнете во точка 4.4).

Начин на администрација

Сертралин треба да се администрира еднаш дневно, во утринските или во вечерните часови.

Таблетите сертралин можат да се земаат со или без храна.

Симптоми на повлекување забележани при прекин на терапијата со сертралин

Треба да се избегнува нагло прекинување на терапијата. При прекин на терапијата со сертралин, дозата треба постепено да се намалува во период од најмалку една до две недели, со цел да се намали ризикот од појава на реакции на повлекување (погледнете во точка 4.4 и 4.8). Ако се појават неподносливи симптоми по намалување на дозата или по прекин на терапијата, може да се земе во предвид повторно враќање на претходно препорачаната доза. Потоа, лекарот може да продолжи со намалување на дозата, но постепено, со подолг период на повлекување.

4.3 Контраиндикации

Хиперсензитивност на активната супстанција или на некоја од помошните супстанции наведени во точка 6.1

Истовремената терапија со иререверзибилни моноамино оксидаза инхибитори (MAOI) е контраиндицирана поради ризикот од појава на серотонински синдром со симптоми како агитација, тремор и хипертермија. Терапијата со сертралин не смее да се започне во период од најмалку 14 дена по прекилот на терапијата со иререверзибилниот MAOI. Терапијата со сертралин мора да се прекине најмалку 7 дена пред да се започне терапијата со иререверзибилниот MAOI (погледнете во точка 4.5).

Истовремената администрација со пимозид е контраиндицирана (погледнете во точка 4.5).

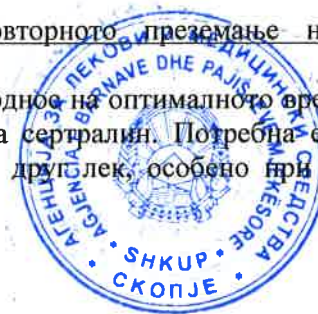
4.4 Мерки на претпазливост и посебни предупредувања

Серотонински синдром (SS) или Невролептичен малиген синдром (NMS)

Со инхибиторите на повторно превземање на серотонин (SSRI), вклучувајќи ја и терапијата со сертралин била пријавена појава на синдроми кои се опасни по животот како што се Серотонински синдром (SS) или Невролептичен малиген синдром (NMS). Ризикот од појава на SS или NMS при терапија со SSRI се зголемува при истовремена употреба на други серотонергични лекови (вклучувајќи други серотонергични антидепресиви, амфетамини, триптани), со лекови кои го нарушуваат метаболизмот на серотонинот (вклучувајќи MAOI, на пример, метиленско плаво), антипсихотици или други допамин антагонисти и опијати (вклучително и бупренорфин). Пациентите треба да се следат за појава на знаци и симптоми на SS или NMS (погледнете во точка 4.3)

Премин од селективни инхибитори на повторното превземање на серотонин (SSRI), антидепресиви или антиопсесивни лекови

Постои ограничено контролирано искуство во однос на оптималното време за премин од некој SSRI, антидепресив или антиопсесивен лек на сертралин. Потребна е грижа и внимателна медицинска проценка при премин од еден на друг лек, особено при премин од лекови со долготрајно дејство како што е флуоксетин.



Други серотонергични лекови како триптофан, фенфлурамин и 5-НТ агонисти

Истовремената администрација на сертралин со други лекови кои ги зголемуваат дејствата на серотонергичната невротрансмисија како што се амфетамин, триптофан, фенфлурамин, 5-НТ агонисти или хербалниот лек кантарион (*hypericum perforatum*) треба да се применува со претпазливост и кога е можно да се избегнува, поради потенцијалот за фармакодинамска интеракција.

Продолжување на QT интервалот/Torsade de Pointes (TdP)

За време на пост-маркетиншката употреба на сертралин биле пријавени случаи на појава на продолжување на QT интервалот и TdP. Поголемиот дел од извештаите се однесуваат на пациенти со други ризик фактори за појава на продолжување на QT интервалот/TdP. Дејството на пролонгација на QTc беше потврдено преку сеопфатна QTc студија кај здрави волонтери, со статистички значаен позитивен сооднос на експозиција-одговор. Поради тоа, сертралин треба да се користи со претпазливост кај пациенти со дополнителни ризик фактори за појава на продолжување на QT интервалот како што е кардијално заболување, хипокалемија или хипомагнеземија, фамилијарна историја на QTc пролонгација, брадикардија и истовремена употреба на лекови кои го пролонгираат QTc интервалот (погледнете во точка 4.5 и 5.1).

Активирање на хипоманија или манија

Било забележано дека кај мал дел од пациентите третирани со антидепресивни и антиопсесивни лекови кои се достапни, вклучувајќи го и сертралин, дошло до појава на симптоми на манија/хипоманија. Поради тоа, сертралин треба да се употребува со претпазливост кај пациенти со историја на манија/хипоманија. Потребен е внимателен надзор од лекар. Кај секој пациент што ќе влезе во манична фаза, терапијата со сертралин треба да се прекине.

Шизофренија

Кај пациентите со шизофренија може да дојде до влошување на психотичните симптоми.

Напади

При терапија со сертралин може да дојде до појава на напади. Сертралин треба да се избегнува кај пациенти со нестабилна епилепсија, додека пациентите со контролирана епилепсија треба да бидат внимателно следени. Кај секој пациент кај кој ќе се појават напади, терапијата со сертралин треба да се прекине.

Самоубиство/суицидални мисли/обиди за самоубиство или нивно клиничко влошување

Депресијата е поврзана со зголемен ризик од појава на самоубиствени мисли, самоповредување и самоубиство (настани поврзани со самоубиство). Овој ризик постои се додека не дојде до значително подобрување. Имајќи во предвид дека може да не дојде до подобрување во текот на првите неколку или повеќе недели на третманот, пациентите треба да бидат внимателно следени додека не дојде до посакуваното подобрување. Општа клиничка пракса е дека ризикот од самоубиство може да се зголеми во раните фази на закрепнувањето.

Други психијатриски состојби за кои се препишува сертралин исто така може да бидат поврзани со зголемен ризик од појава на настани поврзани со самоубиство. Покрај тоа, овие состојби може да бидат коморбидни со големото депресивно растројство. Истите мерки на претпазливост при терапија на пациенти со големо депресивно растројство треба да се применуваат и при лекување на пациентите со други психијатриски нарушувања.

За пациентите со историја на настани поврзани со самоубиство или оние што покажуваат значителен степен на самоубиствени мисли пред почетокот на третманот, се знае дека се изложени на поголем ризик од самоубиствени мисли или самоубиствено однесување, и затоа треба да бидат внимателно следени на текот на лекувањето. Една мета анализа на плацебо-контролираните клинички испитувања на антидепресивните лекови кои се користат при психијатриски нарушувања покажа зголемен ризик од суицидно однесување при терапијата со антидепресиви во споредба со терапијата со плацебо кај пациентите помлади од 25 години.



Терапијата со овој лек треба да биде придружувана со строг надзор на пациентите, особено на оние со висок ризик, и особено на почетокот на третманот и при промените на дозата. Пациентите (и лицата кои се грижат за пациентите) треба да бидат предупредени да ја следат состојбата во однос на појавата на клиничко влошување, суицидно однесување или мисли и невообичаени промени во однесувањето, и доколку се присутни овие симптоми, веднаш да побараат медицинска помош.

Сексуална дисфункција

Селективните инхибитори на повторно превземање на серотонин (SSRI) може да предизвикаат симптоми на сексуална дисфункција (погледнете во точка 4.8). Постојат извештаи за сексуална дисфункција која е долготрајна каде што симптомите продолжиле и покрај прекин на терапијата со SSRI.

Педијатриска популација

Не се препорачува употреба на сертралин кај деца и адолесценти на возраст под 18 години, освен кај пациентите со опсесивно-компулсивно растројство на возраст од 6 до 17 години. Суицидалното однесување (суицидни обиди и суицидни мисли) и непријателско однесување (предоминантно агресија, спротивставување и гнев) биле почесто забележани при клиничките испитувања кај деца и адолесценти третирани со антидепресиви, во споредба со оние третирани со плацебо. Доколку врз основа на клиничката потреба, сепак се донесе одлука за терапија, потребно е внимателно следење на пациентот заради можноста за појава на суицидни симптоми, особено на почеток на терапијата. Долготрајната безбедност за когнитивните, емоционалните, физичките функции, и созревање во пубертетот кај деца и адолесцентите на возраст од 6 до 16 години беа евалуирани во долготрајна опсервациона студија во период од 3 години (погледнете во точка 5.1). Пост-маркетиншки биле пријавени неколку случаи на ретардација на растот и задоцнет пубертет. Клиничката важност и поврзаност сеуште не се разјаснети (погледнете во точка 5.3 за соодветните Предклинички податоци за безбедноста). Лекарите мора да ги следат педијатриските пациенти кои се на долготрајна терапија заради можната појава на абнормалности во растот и развојот.

Абнормално крвање/Хеморагија

Постојат извештаи за појава на абнормално крвање при употребата на SSRI, вклучувајќи крвање на кожата (ехимози и пурпура), како и други хеморагични појави како гастроинтестинални или гинеколошки крварења, вклучувајќи и фатални крварења. SSRI/SNRI може да го зголемат ризикот за постпартална хеморагија (погледнете во точка 4.6, 4.8). Се препорачува претпазливост кај пациентите кои земаат SSRI, особено при истовремена употреба со лекови за кои е познато дека влијаат на функцијата на тромбоцитите (на пример, антикоагуланси, атипични антипсихотици и фенотиазини, повеќето трициклични антидепресиви, ацетилсалицилна киселина и нестероидни анти-инфламаторни лекови (НСАИЛ)), како и кај пациенти со историја на нарушено крвање (погледнете во точка 4.5).

Хипонатремија

Хипонатремијата може да се појави како резултат на терапијата со SSRI или SNRI, вклучувајќи го и сертралин. Во многу случаи, се смета дека хипонатремијата е резултат на синдром на несоодветна секреција на антидиуретичниот хормон (SIADH). Биле пријавени случаи на нивоа на серумски натриум пониски од 110 mmol/l. Кај постарите пациенти може да постои поголем ризик за развој на хипонатремија при терапија со SSRI и SNRI. Исто така, пациентите кои земаат диуретици или кои губат течности на некој друг начин, се со зголемен ризик од појава на хипонатремија (погледнете во Употреба кај постари лица). Потребен е прекин на терапијата со сертралин кај пациенти со симптоматска хипонатремија, соодветна медицинска интервенција. Знаците и симптомите на хипонатремија вклучуваат главоболка, отежнато концентрирање, нарушено памтење, конфузија, слабост и нестабилност што може да доведе до паѓање. Знаците и симптомите поврзани со потешки и/или акутни случаи вклучуваат халуцинации, синкопа, грчеви, кома, респираторен арест и смрт.



Симптоми на повлекување забележани при прекин на терапијата со сертралин

Симптомите на повлекување кои се појавуваат по прекин на терапијата се чести, особено ако станува збор за нагло прекинување (погледнете во точка 4.8.). При клиничките испитувања, помеѓу пациентите третирани со сертралин, инциденцата на забележани несакани реакции на повлекување изнесувала 23% кај оние што ја прекинале терапијата со сертралин, во споредба со 12% кај оние кои продолжиле да примаат сертралин.

Ризикот од појава на симптоми на повлекување може да зависи од неколку фактори како што се времетраењето на терапијата, дозата, како и постепеноста на намалувањето на дозата. Најчесто пријавени реакции се: вртоглавица, сензорни нарушувања (вклучувајќи парестезија), нарушено спиење (вклучувајќи инсомнија и интензивни соништа), агитација или анксиозност, гадење и/или повраќање, тремор и главоболка. Вообичаено, овие симптоми се слаби до умерени, но кај некои пациенти можат да бидат и со посилен интензитет. Тие вообичаено настануваат за време на првите неколку дена по прекилот на терапијата, но забележани се и многу ретки случаи на појава на вакви симптоми кај пациенти кои ненамерно прескокнале доза. Вообичаено, овие симптоми се минливи и исчезнуваат во рок од 2 недели, иако кај некои лица можат да траат и подолго (2-3 месеци или повеќе). Поради тоа, при прекин на терапијата се препорачува постепено намалување на дозата на сертралин во период од неколку недели или месеци, во согласност со потребите на пациентот (погледнете во точка 4.2.).

Акатизија/психомоторен немир

Употребата на сертралин била поврзана со развој на акатизија, која се одликува со непријатен или вознемирувачки немир и потреба често да се движите, придружена со неспособност за мирно седење или стоење. Таа најверојатно може да се појави во рамки на првите неколку недели од третманот. Кај пациентите кај кои ќе се појават овие симптоми, зголемувањето на дозата може да биде штетно.

Хепатални нарушувања

Сертралин екстензивно се метаболизира преку црниот дроб. Една фармакокинетската студија со повеќекратна доза кај лица со слаба, стабилна цироза покажа продолжен полуживот на елиминација и за приближно 3 пати поголем AUC и C_{max} во споредба со нормалните испитаници. Не биле утврдени значајни разлики помеѓу двете групи во однос на врзувањето за плазматските протеини. Потребна е претпазливост при употреба на сертралин кај пациенти со хепатални заболувања. При администрација на сертралин кај пациенти со хепатални нарушувања, се препорачува пониска доза или дозирање на поретки интервали. Не се препорачува употреба на сертралин кај пациенти со тешки хепатални нарушувања (погледнете во точка 4.2.).

Ренални нарушувања

Сертралин екстензивно се метаболизира преку црниот дроб, и поради тоа излучувањето на непроменетиот лек во урината е минорен пат на елиминација. При студиите кај пациенти со слаби до умерени ренални нарушувања (креатинин клиренс 30-60 ml/min) или умерени до тешки ренални нарушувања (креатинин клиренс 10-29 ml/min), фармакокинетските параметри при повеќекратно дозирање (AUC₀₋₂₄ или C_{max}) не биле значајно различни во споредба со контролите. Не е потребно прилагодување на дозата на сертралин врз основа на степенот на ренално нарушување.

Употреба кај постари лица

Повеќе од 700 постари пациенти (> 65 години) учествувале во клиничките испитувања. Текот и инциденцата на несакани дејства кај постарите пациенти бил сличен со оној кај помладите.

Сепак, SSRI или SNRI, вклучувајќи го и сертралин, биле поврзани со случаи на појава на клинички сигнификантна хипонатремија кај постарите пациенти кај кои може да постои поголем ризик од појава на ова несакано дејство (погледнете во Хипонатремија во точка 4.4).

Дијабетес



Кај пациенти со дијабетес, терапијата со SSRI може да ја промени гликемичната контрола. Дозите на инсулин и/или пероралниот хипогликемик треба да се прилагодат.

Електроконвулзивна терапија

Не постојат клинички студии кои ги утврдуваат ризиците и користа од комбинираната употреба на ЕСТ и сертралин.

Сок од грејпфрут

Администрацијата на сертралин со сок од грејпфрут не се препорачува (погледнете во точка 4.5).

Влијание на скрининг тестовите на урина

Кај пациенти кои земале сертралин била пријавена појава на лажно-позитивни имуно скрининг тестови на урина за присуство на бензодиазепини. Ова се должи на недостатокот на специфичност на скрининг тестовите. Лажно-позитивни резултати од тестовите може да се очекуваат во рок од неколку дена по прекин на терапијата со сертралин. Потврдните тестови, како што се гасна хроматографија/масна спектрометрија, ќе го одвојат сертралин од бензодиазепините.

Глауком на тесен агол

SSRI вклучувајќи го и сертралин може да влијаат на големината на зеницата што резултира со појава на мидријаза. Ова дејство на дилатација на зеницата има потенцијал да ги стесни аголот на окото, што резултира со појава на зголемен очен притисок и глауком на тесен агол, особено кај предиспонирани пациенти. Поради тоа, сертралин треба да се користи со претпазливост кај пациенти со глауком на тесен агол или со историја на глауком.

4.5 Интеракции со други лекови или други форми на интеракции

Ко-администрацијата на следните лекови е контраиндицирана

Инхибитори на Моноамино Оксидаза (MAOI)

Иререверзибилни MAOI (селегилин)

Сертралин не смее да се употребува во комбинација со иререверзибилни MAOI, како што е селегилин. Терапијата со сертралин не смее да се започне во рок од најмалку 14 дена по прекилот на терапијата со некој иререверзибилен MAOI. Терапијата со сертралин мора да се прекине најмалку 7 дена пред да се започне терапијата со некој иререверзибилен MAOI (погледнете во точка 4.3).

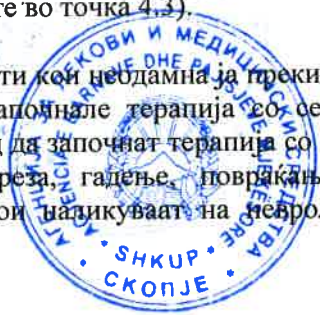
Реверзибилен, селективен MAO-A инхибитор (моклобемид)

Поради ризикот од појава на серотонински синдром, не треба да се дава комбинација на сертралин со реверзибилни селективни MAOI, како што е моклобемид. По терапијата со некој реверзибилен MAOI, може да се искористи пократок период на повлекување од 14 дена пред да се започне терапијата со сертралин. Се препорачува терапијата со сертралин да се прекине во рок од најмалку 7 дена, пред да се започне терапија со реверзибилниот MAOI (погледнете во точка 4.3).

Реверзибилен, неселективен MAOI (линезолид)

Антибиотикот линезолид е слаб реверзибилен и неселективен MAOI и не треба да им се дава на пациенти кои се на терапија со сертралин (погледнете во точка 4.3).

Тешки несакани дејства биле забележани кај пациенти кои неодамна ја прекинале терапијата со некој MAOI (на пример, метиленско плаво), и започнале терапија со сертралин, или пак неодамна ја прекинале терапијата со сертралин пред да започнат терапија со некој MAOI. Овие реакции вклучуваат тремор, миоклонус, дијафореза, гадење, поврќање, поцрвенување, вртоглавица и хипертермија со карактеристики кои наидуваат на невролептичен малиген



синдром, напади и смрт.

Пимозид

При една студија со единечна ниска доза на пимозид (2 mg) било забележано покачување на нивото на пимозид за приближно 35%. Ова покачено ниво не било поврзано со никакви промени во ЕКГ-то. Не е познат механизмот на оваа интеракција, и поради тесниот терапевтски индекс на пимозид, истовремената администрација на сертралин и пимозид е контраиндицирана (погледнете во точка 4.3.).

Не се препорачува ко-администрација со сертралин

ЦНС депресори и алкохол

Комбинираната администрација на сертралин во доза од 200 mg дневно не ги потенцираше дејствата на алкохолот, карбамазепинот, халоперидолот или фенитоинот врз когнитивните и психомоторните перформанси кај здрави индивидуи. Сепак, не се препорачува истовремена употреба на сертралин и алкохол.

Други серотонергични лекови

Погледнете во точка 4.4.

Внимание, исто така, се препорачува и со фентанил (лек кој се користи при општа анестезија или за терапија на хронична болка), други серотонергични лекови (вклучувајќи ги и другите серотонински антидепресиви, амфетамини, триптани), и со други лекови од групата на опијати (вклучително и бупренорфин).

Посебни мерки на претпазливост

Лекови кои го продолжуваат QT интервалот

Ризикот од продолжување на QT интервалот и/или појава на вентрикуларни аритмии (на пример, TdP), може да се зголеми со истовремената употреба на други лекови кои го пролонгираат QT интервалот (на пример, некои антипсихотици и антибиотици) (погледнете во точка 4.4 и 5.1).

Литиум

При една плацебо-контролирана студија кај нормални волонтери, истовремената администрација на сертралин со литиум не довела до значајни промени на фармакокинетиката на литиумот, но резултирала со зголемена појава на тремор во споредба со плацебо, што укажува на можност за фармакодинамска интеракција. Потребно е соодветно следење на пациентите при ко-администрација на сертралин со литиум.

Фенитоин

Една плацебо контролирана студија кај нормални волонтери покажала дека хроничната администрација на сертралин во доза од 200 mg/дневно не предизвикува клинички значајна инхибиција на метаболизмот на фенитоин. Сепак, биле забележани некои случаи на висока изложеност на фенитоин кај пациентите кои употребувале сертралин, и затоа се препорачува следење на плазматските концентрации на фенитоин по започнување на терапијата со сертралин, и истовремено потребно е соодветно прилагодување на дозата на фенитоин. Покрај тоа, истовремената администрација на фенитоин може да предизвика намалување на плазматските нивоа на сертралин. Не може да се исклучи дека и други CYP3A4 индуктори, на пример, фенобарбитон, карбамазепин, кантарин, рифампицин можат да предизвикаат намалување на нивоата на сертралин во плазмата.

Триптани

Постојат ретки пост-маркетиншки извештаи кои опишуваат пациенти со слабост, хипер-рефлексија, некоординираност, конфузија, анксиозност и агитација по истовремената употреба на сертралин со суматриптан. Симптоми на серотонергичен синдром можат да се појават и со



другите лекови од истата класа (триптани). Доколку истовремената терапија со сертралин и триптани е клинички потребна, се препорачува соодветно следење на пациентот (погледнете во точка 4.4.).

Варфарин

Истовремената администрација на сертралин 200 mg дневно со варфарин резултирала со мало но статистички значајно зголемување на протромбинското време, што во ретки случаи може да ја промени вредноста на INR. Поради тоа, потребно е внимателно следење на протромбинското време при започнување или прекин на терапијата со сертралин.

Други интеракции со лекови, дигоксин, атенолол, циметидин

Истовремената администрација со циметидин предизвикала значајно намалување на клиренсот на сертралин. Не е познато клиничкото значење на овие промени. Сертралин немал влијание врз бета-адренергичната блокаторна способност на атенолол. Не била забележана интеракција при администрација на 200 mg сертралин дневно со дигоксин.

Лекови кои влијаат врз функцијата на тромбоцитите

При администрација на лекови кои влијаат врз функцијата на тромбоцитите (на пример НСАИЛ, ацетилсалицилна киселина и тиклопидин) или други лекови кои можат да го зголемат ризикот од појава на крвање заедно со SSRI, вклучувајќи го и сертралин, може да се зголеми ризикот од појава на крвање (погледнете во точка 4.4).

Невромускулни блокатори

SSRI можат да ја намалат плазматската активност на холинестеразата што резултира со продолжување на невромускулното блокаторно дејство на мивакуриум или други невромускулни блокатори.

Лекови кои се метаболизираат преку цитохром P450

Сертралин може да дејствува како благ до умерен инхибитор на CYP 2D6. Хроничното дозирање со сертралин 50 mg дневно покажа умерено покачување (просечно 23% - 27%) на стабилните (steady-state) плазматски нивоа на десипрамин (маркер на изозимска активност на CYP 2D6). Клинички релевантни интеракции можат да се појават со други CYP 2D6 супстрати со тесен терапевтски индекс како класа 1C антиаритмиците, како што се пропafenон и флекаинид, TCA и типичните антипсихотици, особено при повисоки дози на сертралин.

Сертралин не дејствува како инхибитор на CYP 3A4, CYP 2C9, CYP 2C19 и CYP 1A2 на начин што е клинички значаен. Тоа било потврдено преку *in vivo* студиите за интеракции со CYP3A4 супстрати (ендоген кортизол, карбамазепин, терфенадин, алпразолам), CYP2C19 супстратот диазепам и CYP2C9 супстратите толбутамид, глибенкламид и фенитоин. *In vitro* студиите укажуваат дека сертралин има сосема незначителен потенцијал за инхибирање на CYP 1A2.

Во една вкрстена студија на осум здрави јапонски волонтери земањето на три чаши сок од грејпфрут дневно довело до зголемување на плазматските нивоа на сертралин за приближно 100%. Поради тоа, внесувањето на сок од грејпфрут треба да се избегнува за време на терапијата со сертралин (погледнете во точка 4.4).

Врз основа на студијата за интеракција со сок од грејпфрут, не може да се исклучи дека истовремената употреба на сертралин и моќни инхибитори на CYP3A4, на пример, протеаза инхибитори, кетоназол, итраконазол, посаконазол, вориконазол, кларитромицин, телитромицин и нефазодон, може да резултира со уште поголеми проценти на изложеност на сертралин. Ова исто така се однесува и на умерените CYP3A4 инхибитори, на пример, апрепитант, еритромицин, флуконазол, верапамил и дилтиазем. Употребата на моќни инхибитори на CYP3A4 треба да се избегнува за време на третманот со сертралин.

Плазматските нивоа на сертралин се зголемуваат за околу 50% кај слабите метаболизери на CYP2C19 во споредба со добрите метаболизери (погледнете во точка 5.2). Не може да се



исклучи интеракцијата со силни инхибитори на CYP2C19, на пример, омепразол, ланзопразол, пантопризол, рабепразол, флуоксетин и флувоксамин.

Ко-администрација на сертралин со метамизол, кој е индуктор на ензимите за метаболизирање вклучително CYP2B6 и CYP3A4 може да предизвика редукција на концентрацијата во плазмата за сертралин со потенцијално намалена клиничка ефикасност. Затоа, потребна е претпазливост кога метамизол и сертралин се администрираат истовремено; соодветно е следење на клиничкиот одговор и/или нивото на лекот.

4.6 Плодност, бременост и доење

Бременост

Не постојат добро контролирани студии за употреба на сертралин кај бремени жени. Сепак, доволен број на достапни податоци не укажува на индукција на конгенитални малформации поради употреба на сертралин. Студиите на животни укажуваат на можни ефекти врз репродукцијата, најверојатно поради токсичноста за мајката предизвикана од фармакодинамското дејство на лекот и/или директното фармакодинамско дејство на лекот врз фетусот (погледнете во точка 5.3).

Било утврдено дека при употребата на сертралин за време на бременоста, кај некои новороденчиња чии мајки биле на терапија со сертралин, можат да се појават симптоми кои се компатибилни со симптомите на повлекување. Овој феномен бил забележан и со други SSRI. Не се препорачува употреба на сертралин за време на бременоста, освен во ситуации кога поради клиничката состојба на жената се очекува дека користа од терапијата ќе го надмине потенцијалниот ризик.

Обсервациските податоци индицираат зголемување на ризикот (помалку од 2-пати) за постпартална хеморагија по експозиција на SSRI/SNRI во период од еден месец пред породување (погледнете во точка 4.4, 4.8).

Потребно е следење на новороденчињата ако мајката продолжи со земање на сертралин во подоцнежните стадиуми на бременоста, особено во третото тромесечје. Ако мајката употребува сертралин за време на подоцнежните стадиуми на бременоста, кај новороденчето можат да се појават следните симптоми: респираторен дистрес, цијаноза, апнеа, напади, нестабилна телесна температура, отежнато хранење, повраќање, хипогликемија, хипертонија, хипотонија, хипер-рефлексија, тремор, немир, иритабилност, летаргија, постојано плачење, спананост и отежнато спиење. Овие симптоми се појавуваат најверојатно поради серотонергичните дејства или поради симптомите кои се појавуваат по прекин на терапијата. Во повеќето случаи, компликациите започнуваат веднаш или многу брзо (< 24 часа) по породувањето.

Епидемиолошките податоци покажуваат дека употребата на SSRI во бременоста, особено во доцната бременост, може да го зголеми ризикот од појава на перзистентна пулмонална хипертензија кај новороденчето (PPHN). Забележаниот ризик бил приближно 5 случаи на 1000 бремености. Во општата популација се појавуваат 1 до 2 случаи на PPHN на 1000 бремености.

Доење

Објавените податоци во врска со нивоата на сертралин во мајчиното млеко покажуваат дека мали количини на сертралин и неговиот метаболит N-десметилсертралин се излачуваат во млекото. Нивоата на сертралин кои биле пронајдени во серумот на новороденчињата претежно биле занемарливи до немерливи, со еден исклучок на новороденче кај кое биле утврдени серумски нивоа од приближно 50% од нивоата на сертралин во мајчиното млеко (но без забележително дејство врз здравјето на бебето). Досега не биле забележани несакани дејства врз здравјето на бебињата кои што биле доени од мајки на терапија со сертралин, но сепак



ризикот не може да се исклучи. Не се препорачува употреба на сертралин за време на доењето, освен доколку лекарот процени дека користа за мајката го надминува ризикот за бебето.

Плодност

Податоците од животни не укажуваат на некакво дејство на сертралин врз параметрите на фертилитетот (погледнете во точка 5.3).

Извештаите за употребата на некои SSRI кај луѓето покажале дека влијанието врз квалитетот на спермата е реверзибилен. Досега не е забележано влијание врз човековата плодност.

4.7 Влијание врз способноста за возење или за ракување со машини

Студиите за клиничка фармакологија покажаа дека сертралин нема ефект врз психомоторните перформанси. Сепак, пациентот треба да се предупреди дека психотропните лекови можат да ги нарушат менталните или физичките способности потребни за изведба на потенцијално опасни задачи како што е возењето или ракувањето со машини.

4.8 Несакани дејства

Најчесто несакано дејство е гадење. При терапија на социјално-анксиозно растројство, била забележана сексуална дисфункција (неможност за ејакулација) кај мажи кај 14% од групата третирана со сертралин, наспроти 0% од групата третирана со плацебо. Овие несакани дејства се дозно зависни и често се минливи при континуирана терапија.

Безбедносниот профил кој бил најчесто забележуван при двојно-слепите, плацебо-контролирани студии кај пациенти со OCD, панични напади, PTSD и социјално-анксиозни растројства, бил сличен на забележаниот за време на клиничките испитувања кај пациенти со депресија.

Во Табела 1 се наведени несаканите дејства забележани при пост-маркетиншкото искуство (со непозната честота) и плацебо-контролираните клинички студии (кои вклучуваат вкупно 2542 пациенти на сертралин и 2145 на плацебо) при депресија, OCD, панични напади, PTSD и социјално-анксиозно растројство.

При континуирана терапија некои несакани дејства наведени во Табела 1 можат да се ублажат и да им се намали честотата и вообичаено нема потреба од прекин на терапијата.

Табела 1: Несакани дејства

Честота на несакани дејства забележана од плацебо-контролирани клинички студии кај депресија, OCD, панични нарушувања, PTSD и нарушување на социјална анксиозност. Комбинирана анализа и пост-маркетиншко искуство.

Класа на системи на органи	Многу чести (≥1/10)	Чести (≥1/100 до <1/10)	Помалку чести (≥1/1000 до <1/100)	Ретки (≥1/10000 до <1/1000)	Непознат и (Честотата не може да се одреди од достапните податоци)
Инфекции и инфесации		Инфекции на горните респираторни патишта, Фарингитис, Ринитис	Гастроентеритис, отитис медиа	Дивертикулитис [§]	



Бенигни, малигни неспецифични неоплазми (вклучително цисти и полипи)			Неоплазми†		
Нарушувања на крвта и на лимфниот систем				Лимфоаденопатија, тромбоцитопенија ^{‡§} , леукопенија ^{‡§}	
Нарушувања на имунолошкиот систем			Хиперсензитивност, Сезонска алергија*	Анафилактоидна реакција*	
Ендокрини нарушувања			Хипотироидизам*	Хиперпролактинемија ^{‡§} , несоодветно лачење на антидиуретичниот хормон ^{‡§}	
Нарушувања на метаболизмот и исхраната		Намален апетит, зголемен апетит*		Хиперхолестеролемија, дијабетес мелитус, хипогликемија*, хипергликемија ^{‡§} , хипонатремија ^{‡§}	
Психијатриски нарушувања	Инсомнија	Анксиозност*, депресија*, агитација*, намалено либидо*, нервоза, деперсонализација, кошмари, бруксизам*	Самоубиствен и мисли /однесување, психотично нарушување*, невообичаени мисли. апатија, халуцинации*, агресија*, еуфорично расположение*, параноја	Нарушување на функционалните неуролошки симптоми (Conversion Disorder) ^{‡§} , паронирија ^{‡§} , зависност од лекот, месечарење, предвремена ејакулација	
Нарушувања на нервниот систем	Зашеметеност, Главоболка*, Поспаност	Трмор, нарушување на движењето (вклучително и екстрапирамидални симптоми како што се хиперкинезија, хипертонија, дистонија, дистални паретички симптоми со забита или неправилен од),	Амнезија, хипоестезија*, неволни мускулни контракции*, синкопа*, хиперкинезија*, мигрена*, конвулзии, зашеметеност при станување, невообичаена координација, нарушен говор	Кома*, акатизија (погледнете во точка 4.4), дискинезија, хиперестезија, цереброваскуларен спазам (вклучително и реверзибилен церебрален вазоконстрикторен синдром и Call-Fleming синдром) ^{‡§} , Психомоторен немир ^{‡§} (погледнете во	



		парестезија*, хипертонија, нарушено внимание, дисгеузија		точка 4.4), Сензорни нарушувања, хореоатетоза [§] . Исто така пријавени се знаци и симптоми асоцирани со серотонински синдром* или неуролептичен малиген синдром: во некои случаи асоциран со истовремена употреба на серотонергични лекови, симптомите вклучуваат агитација, конфузија, диафореза, дијареа, треска, хипертензија, ригидност и тахикардија [§] .	
<i>Нарушување на очите</i>		Визуелни нарушувања*	Мидријаза*	Скотома, глаукома, диплопија, фотофобија, Хипема* [§] , нееднакви зеници* [§] , неправилен вид [§] , нарушено лачење на солзи	Макулопа тија
<i>Нарушувања на ушите и ушниот лабиринт</i>		Тинитус*	Болка во ушите		
<i>Кардијални нарушувања</i>		Палпитации*	Тахикардија*, кардијални нарушувања	Миокарден инфаркт* [§] , Torsade de Pointes* [§] (погледнете во точка 4.4, 4.5 и 5.4), брадикардија, пролонгација на QTc интервал* (погледнете во точка 4.4, 4.5 и	



				5.1)	
<i>Васкуларни нарушувања</i>		Напливи на топлина*	Невообичаено крварење (како што е гастроинтестинално крварење)*, хипертензија*, црвенило, хематурија*	Периферна исхемија	
<i>Респираторни, торакални и медијастинални и нарушувања</i>		Зевање*	Диспена, епистакса*, бронхоспазам*	Хипервентилација, интерстицијална болест на белите дробови*§, еозинофилна пнеумонија*§, ларингоспазам, дисфонија, стридор*§, хиповентилација, икање	
<i>Гастроинтестинални нарушувања</i>	Гадење, дијареа, сува уста	Диспепсија, запек*, абдоминална болка* повраќање*, гасови	Мелена, нарушување на забите, езофагитис, глоситис, хемороиди, хиперсекреција ана плунковни жлезди, дисфагија, подригнување, нарушување на јазикот	Улцерации на устата, панкреатитис*§, хематохезија, улцерации на јазикот, стоматитис	Микроскопски колитис*
<i>Хепатобилијарни нарушувања</i>				Невообичаена хепатална функција, сериозни состојби на хепарот (вклучително хепатитис, жолтица и хепатална слабост)	
<i>Нарушувања на кожата и подкожното ткиво</i>		Хиперхидроза, исип*	Периорбитален едем*, уртикарија*, алопеција*, пруритус, пурпура*, дерматитис, сува кожа, едем на лицето,	Ретки извештаи на сериозни несакани реакции на кожата (SCAR): на пример Стивенс-Джонсон синдром* и епидермална некролиза*§,	



			ладна пот	реакции на кожата ^{*§} , фотосензитивност [§] , ангиоедем невообичаена текстура на кожата, невообичаен мирис на кожата, булозен дерматитис, фоликуларен исип	
<i>Нарушувања на мускулоскелетниот систем и на сврзното ткиво</i>		Болки во грбот, артралгија, мијалгија	Остеоратритис, мускулни грчеви, грчеви на мускулите*, слабост на мускулите	Рабдомиолиза ^{*§} , Нарушување на коските	Тризмус*
<i>Ренални и уринарни нарушувања</i>			Полакиурија, Нарушено мокрење, Уринарна ретенција, уринарна инкотиненција*, полиурија, ноктурија	Неможност да се започне мокрење*, олигурија	
<i>Нарушувања на репродуктивниот систем и на градите</i>	Неможност за ејакулација	Неправилност и на циклусот*, ерекtilна дисфункција	Сексуална дисфункција, менорагија, вагинална хеморагија, сексуална дисфункција кај жените	галактореа*, атрофичен вулвовагинитис, генитален исцедок, баланопоститис ^{*§} , гинекомастија*, пријапизам*,	Постпартална хеморагија ^{*†}
<i>Општи нарушувања и состојби на местото на администрација</i>	Замор*	Непријатно чувство*, Болка во градите*, Астенија*, Пирексија*	Периферен едем, морници, нарушен од жед	херниа, намалена телеранција на лекот	
<i>Испитувања</i>		Зголемена телесна тежина*	Зголемено ниво на аланин аминотрансфераза*, Зголемено ниво на аспартат аминотрансфераза*, намалена телесна тежина*,	Зголемено ниво на холестерол во крвта*, невообичаени клинички лабораториски резултати. Невообичаена семена тежност, Нарушена функција на тромбоцити.	
<i>Повреда и</i>		Повреда			



<i>труење</i>					
<i>Хируршки и медицински процедури</i>				Процедура на вазодилатација	
<p>Несакани дејства кои се идентификувани во пост-маркетиншкиот период</p> <p>§ Фреквенцијата на несаканите дејства претставена со проценета горна граница од 95% од интервалот на доверба користејќи го “Правилото на 3”.</p> <p>† Ова несакано дејство е пријавено за терапевтската класа на лекови SSRI/SNRI (погледнете во точка 4.4, 4.6).</p>					

Симптоми на повлекување забележани при прекин на терапијата со сертралин

Прекилот на терапијата (особено ако се направи одеднаш), често води до појава на симптоми на повлекување. Најчесто пријавени симптоми се: вртоглавица, сензорни нарушувања (вклучувајќи парестезија), нарушено спиење (вклучувајќи несоница и интензивни соништа), агитација или анксиозност, гадење и/или повраќање, тремор и главоболка. Вообичаено, овие симптоми се слаби до умерени и поминуваат сами по себе, но кај некои пациенти можат да бидат и потешки и/или да траат подолго. Поради тоа, се препорачува постепено намалување на дозата на сертралин при прекин на терапијата (погледнете во точките 4.2 и 4.4).

Постара популација

Антидепресивите од групата на SSRI или SNRI, вклучувајќи го и сертралин, биле поврзани со случаи на појава на клинички значајна хипонатремија кај постари пациенти, кај кои може да постои поголем ризик од појава на ова несакано дејство (погледнете во точка 4.4).

Педијатриска популација

Кај повеќе од 600 педијатриски пациенти лекувани со сертралин, вкупниот профил на несакани реакции бил претежно сличен со оној забележан во студиите кај возрасни пациенти. При клиничките испитувања биле забележани следните несакани дејства (n=281 пациенти третирани со сертралин):

Многу чести (>1/10): главоболка (22%), несоница (21%), дијареа (11%) и гадење (15%).

Чести (>1/100 до <1/10): болка во градите, манија, пирексија, повраќање, анорексија, лабилен афект, агресија, агитација, нервозност, нарушено внимание, вртоглавица, хиперкинезија, мигрена, поспаност, тремор, нарушен вид, сува уста, диспепсија, ноќни кошмари, замор, уринарна инконтиненција, исип, акни, епистакса, флатуленција.

Помалку чести (>1/1000 до <1/100): ЕКГ пролонгиран QT интервал, обид за самоубиство, конвулзии, екстрапирамидални нарушувања, парестезија, депресија, халуцинации, пурпура, хипервентилација, анемија, абнормална хепатална функција, зголемено ниво на аланин аминотрансфераза, циститис, херпес симплекс, отитис екстерна, болка во увото, болка во окото, мидријаза, малаксаност, хематурија, пустиларен исип, ринитис, повреда, намалена телесна тежина, грчење на мускулатурата, абнормални соништа, апатија, албуминурија, полакиурија, полиурија, болка во градите, нарушување на менструалниот циклус, алопеција, дерматитис, нарушување на кожното ткиво, абнормален мирис на кожата, уртикарија, бруксизам, поцрвенување.

Непозната честота: енуреза

Класни дејства

Епидемиолошките студии, спроведени претежно кај пациенти на возраст од 50 години и постари, покажаа зголемен ризик од појава на фрактури на коските кај пациентите на терапија со SSRI и TCA. Не е познат механизмот на кој се должи овој ризик.

Пријавување на несакани дејства



Пријавувањето на несаканите дејства регистрирани по пуштање на лекот во промет е од голема важност. На овој начин се обезбедува континуирано следење на користа наспроти ризикот од употребата на лекот. Здравствените работници може да го пријават секој сомнеж за несакано дејство од лекот во Националниот центар за фармаковигиланца при Агенцијата за лекови и медицински средства (ул.Св.Кирил и Методиј бр.54 кат 1) или по електронски пат преку веб страната на Агенцијата <http://malmed.gov.mk/>

4.9 Предозирање

Токсичност

Сертралин има безбедносен опсег кој зависи од возраста на пациентот и/или од лекот што се администрира истовремено. Биле забележани случаи на смртност при предозирање со сертралин како монотерапија или во комбинација со други лекови и/или алкохол. Поради тоа, секое предозирање треба да се третира медицински поагресивно.

Симптоми

Симптомите на предозирање вклучуваат серотонински посредувани несакани дејства како што се поспаност, гастроинтестинални нарушувања (како гадење и повраќање), тахикардија, тремор, агитација и вртоглавица. Кома била пријавена иако помалку често.

По предозирање со сертралин биле пријавени случаи на продолжување на QT интервалот/Torsade de Pointes. Затоа, се препорачува ЕКГ следење при се секое предозирање со ингестија на сертралин. (погледнете во точка 4.4, 4.5 и 5.1).

Терапија

Не постојат специфични противотрови за сертралин. Доколку е потребно, препорачливо е да се воспоставува и одржува проодност на дишните патишта и обезбедување на соодветна оксигенизација и вентилација. Активен јаглен, кој може да се употребува со пургатив, може да биде дури и поефикасен од гастрична лаважа, па затоа треба да се земе во предвид при предозирање. Не се препорачува индукција на емеза. Се препорачува мониторирање на работата на срцето (ЕКГ) и исто така на другите витални знаци заедно со преземање на општи симптоматски и супортивни мерки. Поради високиот волумен на дистрибуција на сертралин, форсираната диуреза, дијализата, хемоперфузија и заменската трансфузија не се од корист.

5. ФАРМАКОЛОШКИ ПОДАТОЦИ

5.1 Фармакодинамика

Фармакотерапевтска група: Психоналептици, Селективни инхибитори на повторното преземање на серотонин; АТС код: N06AB06

Механизам на дејство

Сертралин е потентен и специфичен инхибитор на преземањето на серотонин (5-HT) во неврните *in vitro*, што резултира со потенцирање на ефектите на 5-HT кај животните. Има многу слаби ефекти врз повторното преземање на норепинефрин и допамин од неврните. При клинички дози, сертралин го блокира преземањето на серотонин во тромбоцитите кај луѓето. Тој не покажува стимулативна, седативна или антихолинергична активност, ниту пак кардиотоксичност кај животните. При контролираните студии кај нормални волонтери, сертралин не предизвикал седација и не влијаел врз психомоторните перформанси. Во согласност со неговата селективна инхибиција на преземањето на 5-HT, сертралинот нема катехоламинергична активност. Сертралинот нема афинитет врз мускарините (холинергичните), серотонергичните, допаминергичните, адренергичните, хистаминергичните,



GABA или бензодиазепинските рецептори. Хроничната администрација на сертралин кај животни била асоцирана со надолна регулација на мозочните норепинефрински рецептори како што е забележано и со другите клинички ефикасни антидепресиви и лекови против опсесивност.

Сертралин нема потенцијал за злоупотреба. При една плацебо-контролирана, двојно слепа рандомизирана студија за компаративната способност за злоупотреба на сертралин, алпразолам и d-амфетамин кај луѓето, сертралин не предизвикал позитивни субјективни ефекти кои би значеле потенцијал за злоупотреба. За разлика од него, субјектите го рангирале алпразолам и d-амфетамин со значајно поголем потенцијал од плацебо мерено во однос на задоволството од лекот, еуфоријата и потенцијалот за злоупотреба. Сертралин не предизвикал ниту стимулација ни анксиозност како d-амфетаминот, ниту пак седација и психомоторно нарушување како алпразоламот. Сертралин не дејствува како позитивен стимулус кај резус мајмуни кои се тренирани на само-администрирање на кокаин, ниту пак е замена како дискриминативен стимулус за d-амфетамин или пентобарбитал кај резус мајмуни.

Клиничка ефикасност и безбедност

Големо депресивно растројство.

Била спроведена студија во која биле вклучени нехоспитализирани пациенти со депресија кај кои се појавил одговор на терапијата до крајот на иницијалната 8 неделна отворена фаза на терапијата со сертралин со доза од 50 до 200 mg/дневно. Овие пациенти (n=295) биле рандомизирани да продолжат во рок од 44 недели со двојно слепа терапија со сертралин од 50 до 200 mg/дневно или плацебо. Кај пациентите кои земале сертралин била забележана појава на статистички значајна пониска стапка на релапс во споредба со плацебо. Просечната доза кај оние кои ја завршиле студијата изнесувала 70 mg/дневно. Процентот на индивидуи кои одговориле на терапијата (дефиниран како пациенти кај кои не се појавил релапс) со сертралин и плацебо изнесувал 83,4% и 60,8%, соодветно.

Пост-трауматско стресно растројство (PTSD)

Комбинираните податоци од 3-те студии со PTSD во општата популација покажаа пониска стапка на одговор кај мажите во споредба со жените. Во двете позитивни испитувања на општата популација, стапките на одговор кај мажите и жените на сертралин наспроти плацебо, биле слични (жени: 57,2% наспроти 34,5%; мажи: 53,9% наспроти 38,2%). Бројот на машки и женски пациенти во испитуваната општа популација изнесувал 184 и 430, соодветно и поради тоа резултатите кај жените се пообемни, а мажите биле поврзани со други варијации на средната вредност (поголема злоупотреба на супстанции, подолготрајно дејство, извор на траума итн.): кои се поврзани со намален ефект.

Кардијална електрофизиологија

Во сеопфатна темелна студија за QTc, спроведена при стабилна состојба при супратерапевтска експозиција кај здрави волонтери (третирани со 400 mg/ден, два пати од максималната препорачана дневна доза), горната граница на двостраниот 90% CI за времето што се совпаѓа со средната разлика на Најмалиот квадрат од QTcF помеѓу сертралин и плацебо (11.666 msec) беше поголем од предефинираниот праг за 10 msec во 4-часовна временска точка по дозата. Анализата на односот на експозиција-одговор индицира на малку позитивна врска помеѓу QTcF и плазма концентрацијата на сертралин [0,036 msec/(ng/mL); p<0,0001]. Врз основа на моделот на експозиција-одговор, прагот за клинички значајна пролонгација на QTcF (односно за предвидени 90% CI да надмине 10 msec) е најмалку 2,6-пати поголема од просечниот Cmax (86 ng/mL) по највисоката препорачана доза на сертралин (200 mg/day) (погледнете во точка 4.4, 4.5, 4.8 и 4.9).

OCD кај педијатриската популација

Безбедноста и ефикасноста на сертралин (50 до 200 mg/дневно) биле испитувани при терапија на недепресивни деца (на возраст од 6 до 12 години) и адолесценти (на возраст од 13 до 17



години), кои не биле хоспитализирани и боледувале од опсесивно-компулсивно растројство (OCD). По една недела на слеп плацебо вовед, пациентите биле рандомизирани на 12-неделна терапија со флексибилна доза на сертралин или плацебо. Кај децата (6 до 12 години) иницијално била дадена доза од 25 mg. Кај пациентите рандомизирани на сертралин било утврдено значајно поголемо подобрување отколку кај оние на плацебо на скалите на Children's Yale-Brown Obsessive Compulsive Scale CY-BOCS ($p=0,005$), NIMH Global Obsessive Compulsive Scale ($p=0.019$) и CGI Improvement ($p=0.002$). Покрај тоа бил забележан и тренд кон поголемо подобрување во групата третирана со сертралин на CGI Severity скалата ($p=0,089$). За CY-BOCs просечната основна линија и промената на вредностите од основната линија за плацебо групата изнесувала $22,25 \pm 6,15$ и $-3,4 \pm 0,82$ соодветно, додека во групата на сертралин просечната основна линија и промената на вредностите од основната линија изнесувала $23,36 \pm 4,56$ и $-6,8 \pm 0,87$ соодветно. Во пост-хок анализата, оние кои одговориле на терапијата, дефинирано како пациенти со 25% или поголемо намалување на CY-BOCs (примарна мерка за ефикасност) од основната линија до крајната точка, биле 53% од пациентите третирани со сертралин во споредба со 37% од пациентите третирани со плацебо ($p=0,03$).

Нема долготрајни клинички студии кои ја испитуваат ефикасноста за оваа педијатриската популација.

Педијатриска популација

Нема достапни податоци за деца на возраст до 6 години.

Пост-маркетиншка безбедносна студија SPRITES

Една опсервациона студија по одобрување на лекот кај 941 пациенти на возраст од 6 до 16 години беше спроведена за да ја евалуира долготрајната безбедност при терапија со сертралин (со или без психотерапија) во споредба со психотерапија на когнитивно, емоционално, физичко, и пубертетско созревање во период од 3 години. Оваа студија беше спроведена во услови на клиничка пракса кај деца и адолесценти со примарна дијагноза на опсесивно компулсивно нарушување, депресија, или други анксиозни нарушувања и евалуација на когницијата [оценето преку Проба В тест и Метакогнитивен индекс од Комплетна листа на оцена на однесувањето за извршни функции (BRIEF), бихејвиорална/емоционална регулација (проценета од Бихејвиорален Индекс на Регулација од BRIEF) и физичко/пубертетско созревање (проценето преку стандардизирана висина/тежина/ индекс на телесна маса (BMI) и Танер фаза)]. Сертралин е одобрен во педијатриска популација само за пациенти на возраст од 6 години и постари со OCD (погледнете во точка 4.1).

Стандардизација на секоја мерка за примарен исход врз основа на нормите за пол и возраст покажа дека вкупните резултати се конзистентни со нормалниот развој. Не беа забележани статистички значајни разлики за мерките за примарниот исход, со исклучок на тежината. Во компаративните анализи беше забележан статистички значаен наод за стандардизирана тежина; сепак, големината на промени во тежина беше мала [средна (SD) промена во стандардизираниите z-оценки $<0,5$ SD]. Ова беше дозно-зависен сооднос при зголемување на тежината.

5.2 Фармакокинетика

Апсорпција

Кај мажи, по перорално дозирање еднаш дневно со доза од 50 до 200 mg во период од 14 дена, максималните концентрации на сертралин во плазмата се појавуваат по 4,5 до 8,4 часа од дневната администрација на лекот. Храната не ја менува значително биорасположивоста на таблетите сертралин.

Дистрибуција

Приближно 98% од лекот кој е во циркулација се врзува за плазматските протеини.



Биотрансформација

Сертралин подлежи на екстензивен хепатален метаболизам на прв премин.

Врз основа на клиничките и *in-vitro* податоците, може да се заклучи дека сертралин се метаболизира преку повеќе патишта вклучувајќи ги CYP3A4, CYP2C19 (погледнете во точка 4.5) и CYP2B6. Сертралин и неговиот главен метаболит десметилсертралин се исто така супстрат на P-гликопротеин *in-vitro*.

Елиминација

Просечниот полуживот на сертралин изнесува приближно 26 часа (во опсег од 22 до 36 часа). Согласно со крајниот полуживот на елиминација, доаѓа до приближно 2 пати поголема акумулација до рамнотежните (steady state) концентрации, кои се постигнуваат по една недела од дозирањето еднаш дневно. Полуживотот на N-десметилсертралин е во опсег од 62 до 104 часа. И сертралин и N-десметилсертралин екстензивно се метаболизираат кај мажите и добиените метаболити се излачуваат преку феќесот и преку урината во еднакви количини. Само мала количина (<0,2%) на непроменет сертралин се излачува преку урината.

Линеарност/нелинеарност

Сертралин поседува дозно пропорционална фармакокинетика во опсег од 50 до 200 mg.

Фармакокинетика кај посебни групи на пациенти

Педијатриска популација со OCD

Фармакокинетиката на сертралин била испитувана кај 29 педијатриски пациенти на возраст од 6 до 12 години и кај 32 адолесцентни пациенти на возраст од 13 до 17 години. На пациентите дозата им била постепено титрирана до 200 mg/дневно во период од 32 дена, или со почетна доза од 25 mg и постепено зголемување, или со почетна доза од 50 mg или дополнителни зголемувања. И дозниот режим со 25 mg и оној со 50 mg биле подеднакво толерирани. При рамнотежна (steady state) состојба за дозата од 200 mg, нивото на сертралин во плазмата кај групата од 6 до 12 години било за приближно 35% повисоко во споредба со групата од 13 до 17 години и 21% повисоко во споредба со возрасната референтна група. Не биле пронајдени значајни разлики помеѓу момчињата и девојчињата во однос на клиренсот. Поради тоа, се препорачува пониска почетна доза и постепена титрација со дози од 25 mg кај деца, особено кај оние со мала телесна тежина. Дозирањето кај адолесцентите може да биде исто како и кај возрасните.

Адолесценти и постари пациенти

Фармакокинетскиот профил кај адолесценти и постари пациенти не се разликува значајно од оној кај возрасните пациенти на возраст од 18 до 65 години.

Хепатално нарушување

Кај пациентите со оштетување на црниот дроб, полуживотот на сертралин е продолжен и вредноста на AUC е три пати зголемена (погледнете во точка 4.2 и 4.4).

Ренално нарушување

Кај пациенти со умерено до тешко ренално нарушување, не била пронајдена значајна акумулација на сертралин.

Фармакогеномика

Плазматските концентрации на сертралин се за 50% повисоки кај слабите метаболизери на CYP2C19 наспроти добрите метаболизери. Клиничкото значење не е јасно, и дозата на пациентите треба да се титрира врз основа на клиничкиот одговор.

5.3 Предклинички податоци за сигурноста

Предклиничките податоци не укажуваат на посебна опасност за луѓето врз основа на



конвенционалните студии за безбедна фармакологија, токсичност на повторена доза, генотоксичност и карциногенеза. Студиите за испитување на репродуктивна токсичност кај животни не покажаа докази за тератогеност или несакани ефекти врз плодноста кај мажјаците. Забележаната фетотоксичност е најверојатно поврзана со токсичноста за мајката. Постнаталното преживување на младенчињата и нивната телесна тежина биле намалени само за време на првите денови по раѓањето. Биле пронајдени докази дека раниот постнатален морталитет се должел на *in-utero* изложеноста по 15-тиот ден од бременоста. Кај младенчињата од женки кои биле на терапија бил забележан забавен постнатален развој, најверојатно поради ефектите на лекот врз женките, и затоа не се релевантни како ризик кај луѓето.

Податоците за животни од глодари и не-глодари не укажуваат на ефекти врз плодноста.

Студии на млади животни

Била спроведена една токсиколошка студија кај млади стаорци во која сертралин им бил администриран перорално на мажјаци и женки стаорци почнувајќи од 21 ден по раѓањето, па се до 56-тиот ден, во дози од (10, 40, или 80 mg/kg/ден) со фаза на закрепнување без користење на лекот до 196-тиот ден по раѓањето. Задоцнето сексуално созревање се појавило кај мажјаците и женките при различни дози (мажјаците при 80 mg/kg, а женките при ≥ 10 mg/kg), но и покрај ова откритие, не биле забележани ефекти на сертралин на било кој од машките и женските репродуктивни крајни точки кои што биле оценувани. Покрај тоа, на 21 до 56 ден по раѓањето биле исто така забележани појава на ехидрација, хроморинореја и намалување на просечната телесна тежина. Сите од горенаведените несакани дејства кои и се поврзуваат со администрација на сертралин, во одредено време на фазата на закрепнување на студијата станале реверзибилни. Не е утврдено клиничкото значење на овие дејства, кои се забележани кај стаорци на кои им бил администриран сертралин.

6. ФАРМАЦЕВТСКИ ПОДАТОЦИ

6.1 Листа на ексципиенси

Јадро на таблетата:

калциум хидроген фосфат дихидрат
микрокристална целулоза
натриум скроб гликолат (тип А)
хидроксипропилцелулоза
талк
магнезиум стеарат

Филм-обвивка на таблетата:

хипромелоза
титаниум диоксид (E171)
талк
пропилен гликол

6.2 Инкомпатибилности

Не е применливо.

6.3 Рок на употреба

5 години.

6.4 Начин на чување

За овој лек не се потребни некои посебни услови за чување.



6.5 Пакување

Блистер во картонска кутија: 28 таблети

6.6 Упатство за употреба

Без посебни услови.

Секој неискористен производ или отпаден материјал треба да се отстрани во согласност со законските регулативи.

7. ПОДАТОЦИ ЗА НОСИТЕЛОТ НА РЕШЕНИЕТО ЗА ПРОМЕТ

КРКА-ФАРМА ДООЕЛ Скопје, ул. Христо Татарчев-1, број 101, 1000 Скопје, Република Северна Македонија

8. БРОЈ НА РЕШЕНИЕТО ЗА СТАВАЊЕ ВО ПРОМЕТ

28 x 50 mg: 11-585/1

28 x 100 mg: 11-586/1

9. ДАТУМ НА ПРВОТО РЕШЕНИЕ/ОБНОВА ЗА СТАВАЊЕ ВО ПРОМЕТ

Датум на прво решение: 01.07.2002

Датум на последна обнова: 05.01.2018

10. ДАТУМ НА ПОСЛЕДНАТА РЕВИЗИЈА НА ТЕКСТОТ

01/2025

