

ЗБИРЕН ИЗВЕШТАЈ ЗА ОСОБИНИТЕ  
НА ЛЕКОТ

**SIDATA® / СИДАТА®**

*sertraline*

Филм-обложена таблета 50 mg

1. **ИМЕ НА ЛЕКОТ**

SIDATA® 50 mg филм-обложена таблета

2. **КВАЛИТАТИВЕН И КВАНТИТАТИВЕН СОСТАВ**

SIDATA®, 50 mg филм-обложени таблети:

Една филм-обложена таблета содржи 50 mg сертралин (во форма на сертралин хидрохлорид).

За целосна листа на екципиенси, видете го делот 6.1.

3. **ФАРМАЦЕВТСКА ФОРМА**

Филм-обложена таблета.

Филм-обложени таблети. Округли, биконвексни филм обложени таблети со светло жолта боја со делбена линија на едната страна од таблетата.

4. **КЛИНИЧКИ ПОДАТОЦИ**

4.1 **Терапевтски индикации**

Сертралин е индициран за терапија на:

- Големи епизоди на тешка депресија. Превенција од повторно појавување на епизоди на тешка депресија.
- Панично растројство, со или без агорафобија.
- Опсесивно-компулзивно растројство (OCD) кај возрасни и кај педијатриски пациенти, на возраст од 6 – 17 години.
- Социјално анксиозно растројство.
- Пост-трауматско стресно растројство (PTSD).
- 

4.2 **Дозирање и начин на употреба**

Дозирање

Започнување на терапијата

Депресија и опсесивно-компулзивно растројство (OCD)  
Терапијата со сертралин треба да започне со доза од 50 mg на ден



*Handwritten signature*

*Панично растројство, посттрауматско стресно растројство (PTSD) и социјално анксиозно растројство*

Терапијата треба да се започне со доза од 25 mg на ден. По една недела, дозата треба да се зголеми на 50 mg еднаш на ден. Се покажало дека овој режим на дозирање ја намалува фреквенцијата на несакани дејства што се јавуваат на почетокот на третманот, а се карактеристични за пациенти со панично растројство.

#### Титрација на дозата

*Депресија, опсесивно-компулзивно растројство, панично растројство, социјално анксиозно растројство и посттрауматско стресно растројство*

Пациентите кај кои не е постигнат одговор со доза од 50 mg може да имаат корист доколку дозата се зголеми. Дозата треба да се зголемува постепено, по 50 mg, во интервали не пократки од една недела, максимум до 200 mg на ден. Промените во дозирањето не треба да се прават повеќе од еднаш неделно, со оглед на 24-часовниот полуживот на елиминација на сертралинот.

Почетокот на терапевтскиот ефект може да се забележи во тек на првите 7 дена. Сепак, обично е потребен подолг временски период за да се види терапискиот одговор, особено кај опсесивно-компулзивно растројство.

#### Доза на одржување

Во тек на долготрајна терапија, треба да се одржува најниска ефективна доза, со последователно прилагодување на дозата во зависност од постигнатиот тераписки одговор.

#### *Депресија*

Долготрајна терапија, исто така, може да биде соодветна за превенција од повторно јавување на епизоди на тешка депресија. Кај повеќето случаи, препорачаната доза за превенција од повторно јавување на епизоди на тешка депресија е истата доза што се применила за време на епизоди на тешка депресија. Пациентите кои имаат депресија треба да се лекуваат доволно долг временски период, најмалку 6 месеци, за да се осигури дека симптомите исчезнале.

#### *Панично растројство и опсесивно-компулзивно растројство*

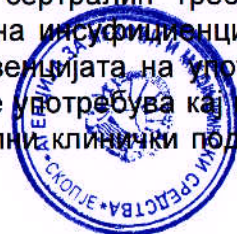
Континуираниот третман при панично растројство и при опсесивно-компулзивно растројство треба редовно да се проценува бидејќи не е забележана ефикасност на сертралин кај овие нарушувања при превенција на релапс.

#### *Употреба кај постари лица*

Лекот треба внимателно да се дозира кај постари пациенти бидејќи кај нив постои поголем ризик од појава на хипонатремија (видете го делот 4.4).

#### *Употреба кај пациенти со хепатални оштетувања*

Кај пациенти со хепатална болест, терапијата со сертралин треба да се спроведе со претпазливост. Кај пациенти со хепатална инсуфициенција треба да се користи пониска доза или да се намали фреквенцијата на употреба на лекот (видете го делот 4.4). Сертралин не треба да се употребува кај пациенти со тешко хепатално нарушување бидејќи нема достапни клинички податоци за



употребата кај оваа популациска група (видете го делот 4.4).

#### *Употреба кај бубрежни оштетувања*

Не е потребно прилагодување на дозата кај пациенти со бубрежни оштетувања (видете го делот 4.4).

#### Педијатриски пациенти

##### *Деца и адолесценти со опсесивно-компулзивно растројство*

Деца на возраст од 13 – 17 години: почетна доза од 50 mg, еднаш на ден.

Деца на возраст од 6 – 12 години: почетна доза од 25 mg, еднаш на ден. Дозата може да се зголеми до 50 mg еднаш на ден по една недела.

Доколку одговорот е послаб од очекуваниот, дозата може постепено да се зголемува по 50 mg во тек на период од неколку недели. Максималната дневна доза е 200 mg. Сепак, треба да се земе предвид генерално помалата телесна тежина кај децата во споредба со онаа на возрасните, при зголемување на дозата од 50 mg. Не треба да се прават промени во дозирањето во интервали помали од една недела.

Кај педијатриски пациенти со тешко депресивно растројство не е докажана ефикасност.

Нема достапни податоци за употреба кај деца помали од 6 години (видете го делот 4.4).

#### Начин на употреба

Сертралин треба да се прима еднаш дневно, наутро или навечер. Таблетите можат да се земаат со или без храна.

#### *Апстиненцијални симптоми 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 тек на најмалку една до две недели, со цел да се намали ризикот од појава на апстиненцијални реакции (видете го делот 4.4 и 4.8). Доколку се појават неподносливи симптоми по намалувањето на дозата или по прекилот на терапијата, треба да се земе предвид повторно воведување на претходно препишаната доза. Потоа, лекарот може да продолжи со намалување на дозата, но постепено.

### **4.3 Контраиндикации**

Хиперсензитивност кон активната супстанција или на некоја од помошните супстанции наведени во делот 6.1.

Истовремена терапија со ирверзибилни инхибитори на моноаминооксидаза (MAOI) е контраиндицирана поради ризик од серотонински синдром со симптоми, како агитација, тремор и хипертермија. Терапијата со сертралин не смее да започне најмалку 14 дена по прекилот на терапијата со ирверзибилните MAO-инхибитори. Терапијата со сертралин мора да се



прекине најмалку 7 дена пред почетокот на терапијата со иререверзибилните MAO-инхибитори (видете го делот 4.5).

#### 4.4 Мерки на претпазливост и посебни предупредувања

##### *Серотонински синдром (SS) или неуролептичен малиген синдром (NMS)*

Развој на синдроми потенцијално опасни по животот, како серотонинскиот синдром (SS) или како неуролептичниот малиген синдром (NMS), е забележан при употреба на SSRI-лекови, вклучувајќи и терапија со сертралин. Ризикот од појава на SS или на NMS при употреба на SSRI-лекови е поголем при истовремена употреба на други серотонергични лекови (вклучувајќи и други серотонергични антидепресиви, триптани) со лекови коишто го нарушуваат метаболизмот на серотонинот (вклучувајќи MAOI, на пр. метиленско сино), антипсихотици и други допамински антагонисти и со опијати. Пациентите треба да се следат заради појава на знаци и на симптоми на SS или на NMS (видете го делот 4.3).

##### *Префрлување од селективни инхибитори на повторно преземање на серотонин (SSRI), антидепресиви или од лекови за лекување опсесивно нарушување*

Постојат ограничени искуства од контролирани студии во поглед на оптималното време на префрлување од SSRI, антидепресиви или од лекови за лекување опсесивно нарушување на сертралин. Треба да се постапи внимателно и со претпазлива медицинска проценка кога се преминува на сертралин, особено од лекови со долготрајно дејство, како што е флуоксетинот.

##### *Други серотонергични лекови, на пр. триптофан, фенфлурамин и агонисти на 5-HT*

Истовремена употреба на сертралин со други лекови кои што ги зголемуваат ефектите на серотонергичната невротрансмисија, како што се: триптофан, фенфлурамин, агонисти на 5-HT или хербални лекови, кантарион (*Hypericum perforatum*), треба да се спроведува со претпазливост и да се избегнува секогаш кога е можно, поради можните фармакодинамски интеракции.

##### *Продолжен QTc/Torsade de Pointes (TdP)*

Во текот на пост-маркетиншката употреба на сертралин пријавени се случаи на продолжен QTc и Torsade de Pointes. Најголем дел од овие пријави биле од пациенти со други ризик фактори за појава на продолжен QTc/TdP. Поради тоа, сертралин треба со претпазливост да се употребува кај пациенти со ризик фактори за продолжен QTc.

##### *Активирање на хипоманија или на манија*

Симптоми на манија/хипоманија биле забележани кај мал број пациенти третирани со антидепресиви и со лекови за лекување опсесивно нарушување, вклучувајќи и сертралин. Затоа, сертралин треба да се употребува со претпазливост кај пациенти со историја на манија/хипоманија. Потребен е надзор од страна на лекар. Доколку пациентот влезе во манична фаза, употребата на сертралин треба да се прекине.

##### *Шизофренија*

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



### *Епилептични напади*

Може да се јават епилептични напади во текот на терапијата со сертралин: сертралин треба да се избегнува кај пациенти со нестабилна епилепсија, а пациентите со контролирана епилепсија треба внимателно да се следат. Употребата на сертралин треба да се прекине кај секој пациент кај кого што ќе се појават епилептични напади.

*Самоубиство/суицидни мисли/обиди за самоубиство или клиничко влошување*  
Депресијата е поврзана со зголемен ризик од суицидни мисли, самоповредување и од самоубиство (настани поврзани со самоубиство). Овој ризик постои сè додека не дојде до значајна ремисија. Ако не дојде до подобрување во тек на првите неколку недели од лекувањето или подоцна, пациентите треба внимателно да се следат до појава на подобрување. Општото клиничко искуство покажува дека ризикот од самоубиство може да се зголеми во раните фази на закрепнувањето.

Други психијатриски состојби за коишто е препишан сертралин, исто така, може да се поврзани со зголемен ризик од настани поврзани со самоубиство. Покрај тоа, овие услови може да бидат во коморбидитет со тешки депресивни растројства. Затоа, при лекување пациенти со други психијатриски нарушувања треба да се почитуваат истите мерки на претпазливост како и при лекување пациенти со тешки депресивни растројства.

Познато е дека постои зголемен ризик од појава на суицидни мисли или од обиди за самоубиство кај пациенти со историја на настани поврзани со самоубиство, како и кај оние пациенти кај кои суицидните идеи се појавиле во значаен степен пред почетокот на терапијата. Затоа, во тек на терапијата, се советува внимателно следење на овие пациенти. Мета анализата на плацебо-контролирани клинички испитувања на антидепресивни лекови кај возрасни пациенти со психијатриски нарушувања укажала на постоење зголемен ризик од суицидно однесување кај пациенти помлади од 25 години, во тек на терапија со антидепресиви во споредба со плацебо.

Неопходно е внимателно следење на пациентите во тек на примената на лекот, особено пациентите со висок ризик и во почетната фаза на лекување или по промена на дозата. Пациентите (и нивните старатели) треба да се предупредат дека е потребно да ги следат евентуалните појави на клиничко влошување, суицидно однесување или суицидни мисли и невообичаени промени во однесувањето и доколку дојде до појава на овие симптоми, веднаш да побараат медицинска помош.

### *Педијатриска популација*

Сертралин не треба да се употребува во терапија на деца и на адолесценти на возраст под 18 години, освен кај пациенти со опсесивно-компулзивно растројство, на возраст од 6 – 17 години. Суицидно (обид за самоубиство и суицидни мисли) и непријателско однесување (претежно агресивност, спротивставување и лутина) биле почесто забележани во клиничките испитувања кај деца и кај адолесценти кои биле третирани со антидепресиви во споредба со оние третирани со плацебо. Доколку, сепак, се донесе одлука за примена на лекот врз основа на клиничка потреба, пациентот треба внимателно да се следи поради појава на суицидни симптоми. Покрај тоа, достапни се само ограничени клинички докази за долготрајната безбедност кај деца и кај



адолесценти вклучително и за влијание врз растот, сексуалното созревање, когнитивниот и бихевиоралниот развој. Регистрирани се неколку пост маркетиншки случаи на заостанат развој и одложен пубертет. Клиничката релевантност и загубите се сепак нејасни (видете го делот 5.3 за соодветните предклинички безбедносни податоци). Лекарите мора да ги следат педијатриските пациенти кои се на долготрајна терапија поради евентуални нарушувања во развојот и растот.

#### *Абнормално крвање/хеморагија*

Во тек на примената на SSRI, пријавени биле појави на крвање со SSRI вклучително и кожно крвање, екхимози и пурпура и други хеморагични настани, како што се гастроинтестинални или гинеколошки крвање, вклучително фатални хеморагии.

Потребна е претпазливост кај пациентите кои примаат SSRI, а особено при истовремена употреба со лекови за коишто е познато дека имаат влијание врз функцијата на тромбоцитите (на пр. антикоагуланси, атипични антипсихотици и фенотијазини, повеќето трициклични антидепресиви, ацетилсалицилна киселина и нестероидни антиинфламаторни лекови (НСАИЛ)), како и кај пациенти со анамнеза за нарушувања на крвање (видете го делот 4.5).

#### *Хипонатремија*

Како резултат на терапијата со SSRI или со SNRI, вклучувајќи и сертралин, може да дојде до појава на хипонатремија. Во многу случаи, хипонатремијата се појавува како резултат на синдромот на несоодветна секреција на антидиуретичниот хормон (SIADH). Пријавени биле случаи со концентрација на натриум во серумот, пониска од 110 mmol/l.

При употреба на SSRI и на SNRI, постарите пациенти може да имаат поголем ризик од развој на хипонатремија. Исто така, пациентите кои земаат диуретици или од која било друга причина имаат намален волумен на течност, може да бидат изложени на поголем ризик (видете Употреба кај постари лица). Прекин на терапијата со сертралин треба да се земе предвид кај пациенти со симптоматска хипонатремија и да се започне со соодветен медицински третман. Знаците и симптомите на хипонатремијата вклучуваат: главоболка, тешкотии со концентрацијата, нарушување на меморијата, конфузија, слабост и нестабилност кои може да доведат до паѓање. Знаци и симптоми поврзани со потешки и/или акутни случаи може да вклучат и халуцинации, синкопа, конвулзии, кома, респираторен арест и смрт.

#### *Апстиненцијални симптоми забележани при прекин на терапијата со сертралин*

Апстиненцијални симптоми при прекин на терапијата се јавуваат често, особено по нагло прекинување на терапијата (видете го делот 4.8). Во клиничките испитувања кај пациенти лекувани со сертралин, инциденцата на пријавени реакции при прекин на терапијата била 23% кај пациенти кај кои што сертралин бил исклучен од терапијата, во споредба со 12% кај пациенти коишто продолжиле да примаат сертралин.

Ризикот од апстиненцијални симптоми може да зависи од неколку фактори, вклучувајќи го времетраењето, дозата на терапија и брзината со која се намалува дозата. Најчесто пријавени реакции се вртоглавица, сензорни



нарушувања (вклучувајќи парестезија), нарушувања на спиењето (вклучувајќи несоница и интензивни соншита), агитација или анксиозност, гадење и/или повраќање, тремор и главоболка. Главно, овие симптоми се лесни до умерени, но сепак, кај некои пациенти можат да бидат тешки. Обично се појавуваат во првите неколку дена по прекинот на терапијата, но забележани биле многу ретки случаи на вакви симптоми кај пациенти кои ненамерно пропуштиле доза. Во повеќето случаи овие симптоми спонтано се повлекуваат за период од две недели, иако кај некои индивидуи може да траат и подолго (2 – 3 месеци или повеќе). Во случај на прекин на терапијата со овој лек, се советува постепено намалување на дозата на сертралин во период од неколку недели или месеци, во зависност од потребите на пациентот (видете го делот 4.2).

#### *Акатизија/психомоторен немир*

Употребата на сертралин може да биде поврзана со развој на акатизија, која се карактеризира со субјективно непријатен или вознемирувачки немир и со потреба за движење, често придружена со неможност за мирно седење или за стојење. Обично се случува во првите неколку недели од започнувањето со терапијата. Кај пациенти кај кои се појавиле овие симптоми, зголемувањето на дозата може да биде штетно.

#### *Хепатални оштетувања*

Сертралин екстензивно се метаболизира преку црниот дроб. Во мултидозна фармакокинетска студија кај пациенти со лесна и стабилна цироза на црниот дроб, се покажало продолжен полуживот на елиминацијата и околу три пати поголем AUC и  $C_{max}$  во споредба со здрави испитаници. Меѓу две групи не се забележани значајни разлики во однос на врзувањето за плазматските протеини. Потребна е претпазливост при употреба на сертралин кај пациенти со хепатална болест. Кај пациенти со хепатална инсуфициенција треба да се користат помали дози и подолги дозни интервали. Сертралин не треба да се користи кај пациенти со тешка хепатална инсуфициенција (видете го делот 4.2).

#### *Бубрежни оштетувања*

Сертралин екстензивно се метаболизира и излучувањето на непроменетиот лек во урината е минорен пат на елиминацијата. Во студиите кај пациенти со лесно до умерено бубрежно оштетување (креатинин клиренс 30 – 60 ml/min) или со умерено до тешко бубрежно оштетување (креатинин клиренс 10 – 29 ml/min), мултидозните фармакокинетски параметри (AUC<sub>0-24</sub> или  $C_{max}$ ) не биле значително поразлични во споредба со контролните. Дозирањето на сертралин не мора да се прилагоди во зависност од степенот на бубрежната инсуфициенција.

#### *Употреба кај постари лица*

Повеќе од 700 постари пациенти (на возраст над 65 години) учествувале во клиничките студии. Типот и инциденцата на појава на несакани реакции биле слични со оние кај помладите пациенти.

Употребата на лекови од групата SSRI или SNRI, вклучувајќи го и сертралинот, сепак, била поврзана со случаи на клинички значајна хипонатремија кај постари пациенти, кои можат да бидат изложени на поголем ризик од појава на ова несакано дејство (видете Хипонатремија во делот 4.4).

#### *Дијабетес*



Кај пациенти со дијабетес, терапијата со SSRI може да доведе до промена во контролата на гликемијата. Може да биде потребно приспособување на дозите инсулин и/или на пероралните хипогликемици.

#### *Електроконвулзивна терапија*

Не постојат клинички студии во кои се проценуваат ризиците или придобивките од комбинираната употреба на електроконвулзивна терапија со сертралин.

#### *Сок од грејпфрут*

Не се препорачува употреба на сертралин со сок од грејпфрут (видете го делот 4.5).

#### *Интерференции со тестовите за преглед на урината*

Регистрирани се лажно позитивни имунолошки скрининг тестови за бензодиазепини во урината кај пациенти што примаат сертралин. Ова се должи на недостатокот на специфични тестови за преглед. Може да се очекуваат лажно позитивни резултати од тестовите неколку дена по прекинување на терапијата со сертралин. Потврдни тестови, како што е хромотерапија со гас/масовна спектрометрија ќе го издвојат сертралин од бензодиазепините.

#### *Глауком со затворен агол*

SSRI вклучително и сертралин имаат ефект врз големината на зениците што резултира со мидријаза. Овој ефект на мидријаза има потенцијал да го стесни аголот на окото при зголемен интраокуларен притисок и глауком со затворен агол, особено кај пациенти со предиспозиција. Затоа, сертралин треба да се користи внимателно кај пациенти со глауком со затворен агол или со историја на глауком.

## **4.5 Интеракции со други лекови или други форми на интеракции**

### Контраиндицирани комбинации

#### Инхибитори на моноамино оксидаза (MAO)

##### *Иререверзибилни MAO-инхибитори (на пр. селегилин)*

Сертралин не смее да се употребува во комбинација со иререверзибилни MAO-инхибитори, како што е селегилин.

Терапијата со сертралин не смее да се започне најмалку 14 дена по прекилот на терапијата со иререверзибилните MAO-инхибитори. Терапијата со сертралин треба да се прекине најмалку 7 дена пред почетокот на терапијата со иререверзибилните MAO-инхибитори (видете го делот 4.3).

##### *Реверзибилен, селективен MAO-A-инхибитор (моклобемид)*

Поради ризикот од серотонински синдром, комбинацијата на сертралин со реверзибилен и селективен MAO-инхибитор, како што е моклобемид, не треба да се применува. По завршување на терапијата со реверзибилен MAO-инхибитор, сертралин може да се користи по период пократок од 14 дена. Се препорачува прекин на терапијата со сертралин најмалку 7 дена пред почетокот на терапијата со реверзибилен MAO-инхибитор (видете го делот 4.3).

##### *Реверзибилен неселективен MAO-инхибитор (линезолан)*





Антибиотикот линезолид е слаб реверзибилен неселективен МАО-инхибитор и не треба да се користи кај пациенти третирани со сертралин (видете го делот 4.3).

Тешки несакани реакции биле пријавени кај пациенти кои непосредно по прекилот на терапијата со МАО-инхибитори (на пр. метиленско сино), започнале терапија со сертралин или кои неодамна по прекилот на терапијата со сертралин започнале терапија со МАО-инхибитори. Овие реакции вклучувале тремор, миоклонус, дијафореза, гадење, повраќање, црвенило, вртоглавица и хипертермија со симптоми слични на неуролептичен малиген синдром, конвулзии и смрт.

#### *Пимозид*

Зголемени концентрации на пимозид, за околу 35%, забележани се во студија со мала поединечна доза пимозид (2 mg). Овие зголемени концентрации на лекот не биле поврзани со било какви промени на ЕКГ. Иако механизмите на оваа интеракција се непознати, поради малата терапевска ширина на пимозидот, истовремена примена на сертралин и пимозид е контраиндицирана (видете го делот 4.3).

Не се препорачува истовремена употреба на сертралин и:

#### *Депресори на ЦНС и алкохол*

Нивната истовремена употреба со 200 mg сертралин дневно не ги потенцирала ефектите на алкохолот, карбамазепинот, халоперидолот или на фенитоинот врз когнитивните и психомоторните перформанси кај здрави доброволци, но сепак, истовремена употреба на сертралин и алкохол не се препорачува.

#### *Други серотонинергични лекови*

Видете го делот 4.4.

Исто така, потребна е претпазливост при истовремена примена на сертралин со фентанил, (употребен како општа анестезија или при третман на хронична болка), со други серотонергични лекови (вклучително и други серотонергични антидепресиви, триптани) и со други опијати.

#### Посебни мерки на претпазливост

##### *Лекови кои го продолжуваат QT интервалот*

Ризикот од продолжен QTc и/или вентрикуларни аритмии (пр. TdP) може да биде зголемен при истовремена употреба со лекови кои го продолжуваат QTc интервалот (пр. некои антипсихотици и антибиотици) (видете го делот 4.4).

##### *Литиум*

Во плацебо-контролирана студија кај здрави доброволци, истовремената употреба на сертралин и литиум не влијаела значително на фармакокинетиката на литиумот, но резултирала со зголемување на тремор во однос на плацебо, укажувајќи на можна фармакодинамска интеракција. При истовремена употреба на сертралин и литиум, пациентите треба соодветно да се контролираат.

##### *Фенитоин*

Плацебо-контролираната студија кај здрави доброволци укажала дека



хроничната употреба на сертралин од 200 mg на ден не предизвикува клинички значајна инхибиција на метаболизмот на фенитоинот. Сепак, во некои случаи дошло до појава на висока изложеност на фенитоин кај пациенти кои примале сертралин, па затоа, се препорачува следење на концентрациите на фенитоин во плазмата по започнување на терапијата со сертралин, со соодветно приспособување на дозата на фенитоин. Покрај тоа, истовремена употреба на фенитоин со сертралин може да предизвика намалување на концентрацијата на сертралин во плазмата. Не може да се исклучи тоа што индукторите на CYP3A4, на пр. фенофарбитал, карбамазепин, кантарион, рифампицин може да предизвикаат намалување на нивоата на сертралин во плазмата.

#### *Триптани*

Имало ретки пост-маркетиншки пријави кои опишуваат пациенти со слабост, хиперрефлексија, некоординираност, конфузија, анксиозност и агитација по употребата на сертралин и суматриптан. Симптоми на серотонински синдром, исто така, може да се појават и при употреба на други лекови од истата класа (триптани). Ако истовремената терапија со сертралин и триптани е клинички оправдана, се советува соодветно набљудување на пациентот (видете го делот 4.4).

#### *Варфарин*

Истовремена примена на сертралин во доза од 200 mg дневно и варфарин резултирала со мало, но статистички значајно продолжување на протромбинското време, што во ретки случаи може да ја промени вредноста на INR.

Соодветно на тоа, протромбинското време треба внимателно да се следи при започнување или при прекин на терапијата со сертралин.

#### *Други интеракции со лекови, дигоксин, атенолол, циметидин*

Истовремена употреба на сертралин со циметидин довела до значително намалување на клиренсот на сертралинот. Клиничкото значење на овие промени е непознато. Сертралин немал влијание на бета-адренергичната блокада на атенололот. Не била забележана интеракција на сертралин (200 mg на ден) со дигоксин.

#### *Лекови кои влијаат на функцијата на тромбоцитите*

Ризикот од крвање може да се зголеми кога лекови кои влијаат врз функцијата на тромбоцитите (на пр. НСАИЛ, ацетилсалицилна киселина и тиклопидин) или други лекови кои може да ја зголемат склоноста кон крвање, истовремено се употребуваат со лекови од групата SSRI, вклучувајќи го и сертралинот (видете го делот 4.4).

#### *Невромускуларни блокатори*

SSRIs може да ја намалат плазматската холинестеразна активност, што може да резултира со продолжување на невромускуларното блокаторно дејство на мивакуриум или другите невромускуларни блокатори.

#### *Лекови кои се метаболизираат преку цитохром P450*

Сертралин може да дејствува како слаб до умерен инхибитор на ензимот CYP 2D6. Хронична употреба на сертралин во доза од 50 mg дневно довела до умерено зголемување (во просек 23% –37%) на рамнотежните (steady-state) концентрации на десипраминот во плазмата (маркер на CYP 2D6 на



изоензимската активност). Клинички релевантни интеракции може да се појават при употреба на сертралин со други супстрати на CYP 2D6 кои имаат мала терапевска ширина, како што се антиаритмиците класа 1C (пропафенон и флекаинид), трициклични антидепресиви и типични антипсихотици, особено при повисоки дози сертралин.

Сертралин не покажува клинички значајна инхибиција врз CYP 3A4, CYP 2C9, CYP 2C19 и врз CYP 1A2. Ова било потврдено во студии *in vivo* на интеракции со супстратите CYP3A4 (ендоген кортизол, карбамазепин, терфенадин, алпразол), супстратот CYP2C19 (дијазепам) и супстратите CYP2C9 (толбутамид, глибенкламид и фенитоин). Студиите *in vitro* покажале дека сертралин има мал или нема потенцијал за инхибиција на ензимот CYP 1A2.

Во вкрстена студија кај осум здрави Јапонски доброволци било забележано дека при секојдневно внесување три чаши сок од грејпфрут, концентрацијата на сертралин во плазмата се зголемила за околу 100%. Затоа, внесување сок од грејпфрут треба да се избегнува за време на терапијата со сертралин (видете го делот 4.4).

Базирано на студијата за интеракции со сокот од грејпфрут, не може да се исклучи дека истовремената администрација на сертралин и можните инхибитори на CYP3A4, на пр. инхибитори на протеаза, кетоназол, итраконазол, посаконазол, вориконазол, кларитромицин, телитромицин и нефазодон, ќе резултира во уште поголеми зголемувања на изложеност на сертралин. Ова се однесува и на умерените инхибитори на CYP3A4, на пр. апрепитант, еритромицин, флуконазол, верапамил и дилтиазем. Треба да се избегнува примање на потенцијалните инхибитори на CYP3A4 додека трае третманот со сертралин.

Плазма-концентрациите на сертралин се зголемуваат за околу 50% кај слаби метаболизатори на CYP2C19 во споредба со брзи метаболизатори (видете го делот 5.2). Интеракција со силни инхибитори на CYP2C19, на пр. омепразол, лансопризол, пантопризол, рабепризол, флуоксетин, флувоксамин не може да се исклучи.

#### 4.6 Фертилитет, бременост и лактација

##### **Бременост**

Не постојат добро контролирани студии за употребата на сертралин кај бремени жени. Сепак, досегашните податоци не откриваат докази за индукција на конгенитални малформации при употреба на сертралин. Студиите кај животни покажале влијание врз репродукцијата, веројатно поради токсичноста кај мајката предизвикана од директното фармакодинамско дејство на лекот и/или од директното фармакодинамичко дејство на лекот врз фетусот (видете го делот 5.3).

При употреба на сертралин за време на бременост забележана е појава на симптоми, компатибилни со апстиненцијални реакции, кај поедини новороденчиња, чишто мајки биле на терапија со сертралин. Овој феномен, исто така, бил забележан и кај други SSRI антидепресиви. Употреба на сертралин не се препорачува за време на бременост, освен во случаи кога очекуваната корист го надминува потенцијалниот ризик од терапијата.



Новородените треба да се следат доколку употребата на сертралин кај мајката продолжила во подоцнежните фази од бременоста, особено во третиот триместар. Употребата на сертралин кај мајката во подоцнежните фази од бременоста може да доведе до следните симптоми кај новороденчето: респираторен дистрес, цијаноза, апнеја, конвулзии, нестабилност на телесната температура, тешкотии при хранење, повраќање, хипогликемија, хипертонија, хипотонија, хиперрефлексија, тремор, грчеви, раздразливост, летаргија, непрекинато плачење, сомноленција и тешкотии при спиењето. Овие симптоми може да се должат или на серотонинергичните ефекти или на симптомите при прекин на терапијата. Во поголемиот дел од случаите, овие компликации започнуваат веднаш или набрзо (< 24 часа) по породувањето.

Епидемиолошките податоци покажале дека употребата на SSRI во бременоста, особено во поодмината бременост, може да го зголеми ризикот од перзистентна пулмонална хипертензија кај новороденчето (PPHN). Воочениот ризик е приближно 5 случаи на 1000 бремености. Во општата популација, PPHN се јавува во 1 – 2 случаи на 1000 бремености.

### **Лактација**

Објавените податоци поврзани со концентрацијата на сертралин во мајчиното млеко укажуваат на тоа дека мали количества сертралин и неговиот метаболит N-десметилсертралин се излучуваат во млекото. Концентрациите на сертралин во серумот на новороденчињата главно биле занемарливи до немерливи, со исклучок на еден забележан случај на новороденче кај коешто концентрацијата на сертралин во серумот била околу 50% од концентрацијата во серумот на мајката (но без забележително влијание врз здравјето на новороденчето). До денес, не биле пријавени несакани дејства кај новороденчиња чиешто мајки користеле сертралин, но ризикот, сепак, не може да се исклучи. Употреба на сертралин кај доилки не се препорачува, освен во случаи кога, според проценка на лекарот, очекуваната корист го надминува потенцијалниот ризик.

### **Фертилитет**

Податоците од анималните испитувања не покажале ефекти на сертралиноот врз параметрите за плодност (видете поглавје 5.3).

Извештаите за случаи кај луѓето со одредени SSRI покажале дека ефектот врз квалитетот на спермата е реверзибилен.

Досега не е забележано влијание врз фертилитетот кај луѓето.

#### **4.7 Влијание врз способноста за возење или за ракување со машини**

Клиничките фармаколошки студии покажале дека сертралин нема ефект врз психомоторната изведба. Сепак, психотропните лекови кои се користат за третман на депресија, опсесивно-компулсивни нарушувања или панични растројства можат да ја намалат способност потребна за изведба на потенцијално опасни задачи како што е возењето или ракувањето со машини, затоа потребно е да се предупреди пациентот.

#### **4.8 Несакани дејства**

Мачнината е најчесто несакано дејство при употребата на сертралин. При лекување на социјално анксиозно растројство, сексуална дисфункција



(неможност за ејакулација), се јавила кај 14% од мажите кои примале сертралин наспрема 0% од мажите кои примале плацебо. Овие несакани дејства се дозно-зависни и главно се транзиторни со продолжување на терапијата.

Профилот на несакани дејства најчесто забележан во двојно слепите плацебо-контролирани студии кај пациенти со опсесивно-компулзивно растројство, панично растројство, посттрауматско стресно растројство и социјално анксиозно растројство бил сличен со профилот на несакани дејства регистриран во клиничките испитувања кај пациенти со депресија.

Во Табела 1 се прикажани несаканите реакции забележани во текот на постмаркетиншкото искуство (непозната фреквенција) и во плацебо-контролираните клинички студии (во кои биле вклучени вкупно 2542 пациенти на терапија со сертралин и 2145 на плацебо) кај пациенти со депресија, опсесивно-компулзивно растројство, панично растројство, посттрауматско стресно растројство и социјално анксиозно растројство.

Интензитетот и фреквенцијата на поединечните несакани реакции наведени во Табела 1 може да се намалат при континуирана терапија и генерално не бараат прекин на терапијата.

Табела 1: Несакани реакции

Фреквенција на несакани реакции забележани во плацебо-контролираните клинички испитувања кај пациенти со депресија, опсесивно-компулзивно растројство, панично растројство, посттрауматско стресно растројство и социјално анксиозно растројство. Анализа на збирни податоци и податоци од постмаркетиншко искуство (непозната фреквенција).

Многу чести (≥1/10)	Чести (≥1/100 до <1/10)	Помалку чести (≥1/1000 до <1/100)	Ретки (≥1/10000 до <1/1000)	Многу ретки (<1/10000)	Непозната фреквенција
<i>Инфекции и инфестации</i>					
	фарингитис	инфекции на горните респираторни патишта, ринитис	дивертикулитис, гастроентеритис, отитис медија		
<i>Бенигни и малигни неоплазми (вклучувајќи цисти и полипи)</i>					
			неоплазма†		
<i>Нарушувања на крета и на лимфниот систем</i>					
			лимфаденопатија		леукопенија, тромбоцитопенија
<i>Нарушувања на имуниот систем</i>					
		Хиперсензитивност	Анафилактична реакција		Алергија
<i>Ендокрини нарушувања</i>					
		Хипо-			Хипопрولاкти-



		тироидизам			немија, и несоодветна секреција на антидиуретичен хормон
<i>Нарушувања на метаболизмот и на исхраната</i>					
	Намален апетит, зголемен апетит*		Дијабетес мелитус, хиперхолес- теролемија, хипоглике- мија		хипонатремија, хипергликемија
<i>Психијатриски нарушувања</i>					
инсомнија (19%)	депресија*, деперсонали- зација, кошмари, анксиозност*, агитација*, нервоза, намалено либидо*, бруксизам	халуцинации*, агресија*, еуфориично расположение*, апатија, нарушувања на мислењето	нарушувања во конверза- цијата, зависност од лек, психотично нарушување*, параноја, суицидни идеи/однесу- вање***, одење во сон, предвремена ејакулација		паронирија
<i>Нарушувања на нервниот систем</i>					
замаеност (11%), сомнолен- ција (13%), главоболка (21%)*	парестезија*, тремор, хипертонија, дизгеузија, нарушување на вниманието	конвулзии*, неволни мускулни контракции*, нарушување на координација- та, хиперкинезија, амнезија, хипоестезија*, проблеми со говорот, постурална вртоглавица, синкопа, мигрена*	кома*, хореоатетоза, дискинезија, хиперестезија ,сензорни нарушувања		нарушувања на движењето (вклучувајќи и екстрапирамидал- ни симптоми, како хиперкинезија, хипертонија, дистонија, чкрипење со забите или нарушено одење),  исто така, пријавени биле знаци и симптоми поврзани со серотонински синдром или со неуролептичен малиген синдром; во некои случаи поврзани со истовремена употреба на серотонинергични лекови и вклучуваат апатија, конфузија, делирфореза,



					дијареја, треска, хипертензија, ригидност и тахикардија;  акатизија и психомоторен немир (видете го делот 4.4) Цереброваскуларни спазми (вклучително и синдром на реверзибилна церебрална вазоконстрикција и синдром Кол-Флеминг).
<i>Нарушувања на очите</i>					
	нарушување на видот	Мидријаза*	глауком, нарушена лакримација, скотом, диплопија, фотофобија, хифема,		абнормален вид. нееднакви зеници
<i>Нарушувања на увото и на лавиринтот</i>					
	тинитус*	болка во ушите			
<i>Срцеви нарушувања</i>					
	палпитации*	тахикардија	миокарден инфаркт, брадикардија, срцево нарушување		Продолжен QTc Torsade de Pointes
<i>Васкуларни нарушувања</i>					
	напливи на топлина*	хипертензија*, црвенило	периферна исхемија, хематурија		абнормално крвање (како гастроинтестинално крвање)
<i>Респираторни, торакални и медијастинални нарушувања</i>					
	зевање*	bronхоспазам*, диспнеја, епистаксис	ларингоспазам, хипервентилација, хиповентилација, стридор, дисфонија, икање		Интерстицијално заболување на белите дробови
<i>Гастроинтестинални нарушувања</i>					
дијареја (18%), мачнина (24%), сува уста (14%)	болка во абдоменот*, повраќање*, опстипација*, диспепсија, флатуленција	езофагитис, дисфагија, хемороиди, саливаторна хиперсекреција нарушувања на јазикот, поддргнување	мелена, хематемеза, стоматитис, улцерација на јазикот, проблеми со забите, глоситис, улцерации во устата		панкреатитис
<i>Хепатобилијарни нарушувања</i>					



			абнормална хепатална функција		сериозни настани поврзани со црниот дроб (вклучувајќи и хепатитис, жолтица и хепатална слабост)
<i>Нарушувања на кожата и на поткожните ткива</i>					
	исип*, хиперхидроза	периорбитален едем*, едем на лицето, пурпура*, алопеција*, ладна пот, сува кожа, уртикарија*, пруритус	дерматитис, булозен дерматитис, фоликуларен исип, нарушување на структурата на косата, невообичаен мирис на кожата		ретки случаи на тешки кожни несакани реакции (SCAR), пр. Стивенс-Џонсонов синдром и епидермална некролиза, ангиоедем, фотосензитивност, реакција на кожата
<i>Нарушувања на мускулоскелетните и на сврзните ткива</i>					
	Артралгија, мијалгија	остеоартритис, мускулна слабост, болка во грбот, мускулно треперење	нарушувања на коските		тризмус*, грчеви во мускулите
<i>Нарушувања на бубрезите и на уринарниот тракт</i>					
		ноќурија, ретенција на урина*, полиурија, полакиурија, проблеми со мокрењето, уринарна инконтиненција*	олигурија, отежнато мокрење		
<i>Нарушувања на репродуктивниот систем и на дојките**</i>					
неможност за ејакулација (14%)	еректилна дисфункција	вагинално крвавење, сексуална дисфункција, сексуална дисфункција кај жени, нередовна менструација	менорагија, атрофичен вулвовагинитис, баланопоститис, генитален исцедок, пријапизам*, галактореја*		GINECOMASTIJA,
<i>Општи нарушувања и состојба на местото на апликација</i>					
замор (10%)*	болка во градите*, малаксаност*	периферен едем, морници, пирексија*, астенија*, жед	хернија, намалена толеранција на лекови, нарушено одење,		
<i>Испитувања</i>					
		зголемена аланин аминокиселинска трансфераза*,	абнормален наод на спермата,		абнормални клинички лабораториски





		Зголемена аспартат аминок-трансфераза*, намалена телесна тежина*, зголемена телесна тежина*	зголемено ниво на холестерол во крвта		резултати, изменета функција на тромбоцитите,
<i>Повреди и труења</i>					
			повреда		
<i>Хируршки и медицински процедури</i>					
			процедура за вазодилатација		
<p>Ако несаканото дејство се јавило кај пациенти со депресија, опсесивно-компулзивно растројство, панично растројство, посттрауматско стресно растројство и социјално анксиозно растројство, терминот е реквалификуван според органски системи во однос на студиите за депресија.</p> <p>† Еден случај на неоплазма бил пријавен кај еден пациент кој примал сертралин во споредба со плацебо-контролната група во која немало случаи на неоплазма.</p> <p>* Овие несакани реакции, исто така, забележани се и во текот на постмаркетиншкото следење на лекот.</p> <p>** Фреквенција комбинирана во однос на полот во одредена група: сертралин (1118 мажи, 1424 жени), плацебо (926 мажи, 1219 жени).</p> <p>Краткотрајни (1 – 12 недели) студии за опсесивно-компулзивно растројство.</p> <p>*** Случаи на суицидни идеи и самоубиствено однесување биле пријавени за време на терапијата со сертралин или во периодот непосредно по прекин на терапијата (видете го делот 4.4).</p>					

#### *Апстиненцијални симптоми при прекин на терапијата со сертралин*

Прекин на терапијата со сертралин (особено нагол прекин) најчесто доведува до појава на апстиненцијални симптоми. Најчесто пријавени симптоми се: вртоглавица, нарушување на сетилата (вклучувајќи парестезија), нарушување на спиењето (вклучувајќи инсомнија и интензивни соништа), агитација или анксиозност, гадење и/или повраќање, тремор и главоболка. Генерално, овие симптоми се лесни до умерени, самоограничувачки, но сепак, кај некои пациенти можат да бидат сериозни и/или долготрајни. Во случај кога е потребен прекин на терапијата со сертралин, се советува постепено прекинување со намалување на дозата (видете го делот 4.2 и 4.4).

#### *Постара популација*

Употребата на SSRI или на SNRI, вклучувајќи го и сертралинот, била поврзана со случаи на клинички значајна хипонатремија кај постари пациенти, кои имаат поголем ризик од појава на ова несакано дејство (видете го делот 4.4).

#### *Педијатриска популација*

Вкупниот профил на несакани реакции, кај над 600 педијатриски пациенти третирани со сертралин, генерално, бил сличен со оној забележан при студии кај возрасните. Следните несакани реакции биле пријавени при контролирани клинички студии (n = 281 пациент третирани со сертралин):

- многу чести ( $\geq 1/10$ ): главоболка (22%), несоница (21%), дијареја (11%) и мачнина (15%);

- чести ( $\geq 1/100$  до  $<1/10$ ): болка во градите, манија, иррексија, повраќање,



анорексија, нарушена стабилност, агресија, агитација, нервоза, нарушувања на вниманието, вртоглавица, хиперкинезија, мигрена, сомноленција, тремор, визуелни нарушувања, сува уста, диспепсија, кошмари, замор, уринарна инконтиненција, исип, акни, епистакса и флатуленција;

- помалку чести ( $\geq 1/1000$  до  $<1/100$ ): продолжен QT-интервал на ЕКГ, обид за самоубиство, конвулзии, екстрапирамидални нарушувања, парестезија, депресија, халуцинација, пурпура, хипервентилација, анемија, абнормална хепатална функција, зголемена аланин-аминотрансфераза, циститис, херпес симплекс, отитис екстерна, болка во увото, болка во очите, мидријаза, малаксаност, хематурија, пустулозен исип, ринитис, повреда, намалена телесна тежина, треперење на мускулите, абнормални соништа, апатија, албуминурија, плакиурија, полиурија, болка во дојките, нарушување на менструалниот циклус, алопеција, дерматитис, болест на кожата, невообичаен мирис на кожата, уртикарија, бруксизам, црвенило;

- непозната фреквенција: енуреза.

#### *Класни ефекти*

Епидемиолошките студии, главно спроведени кај пациенти на возраст од 50 години и постари, покажуваат зголемен ризик од појава на фрактури на коските кај пациенти кои примаат лекови од групата SSRI и TCA. Не е познат механизмот што доведува до појава на овој ризик.

#### **Пријавување на несакани дејства**

Несаканите реакции од лековите може да ги пријавите 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 маргина на безбедност зависна од популацијата на пациенти и/или од истовремената употреба на лекови. Пријавени биле смртни случаи поради предозирање со сертралин, кога бил примен самостојно или во комбинација со други лекови и/или со алкохол. Според тоа, секое предозирање треба да се третира агресивно медицински.

Продолжен QTc интервал/Torsade de Pointes се пријавени по предозирање со сертралин; поради тоа се препорачува ЕКГ-мониторинг во сите случаи на предозирање со сертралин.

#### *Симптоми*

Симптомите на предозирање вклучуваат серотонински несакани дејства, како што се сомноленција, гастроинтестинални нарушувања (како што се наузеја и повраќање), тахикардија, тремор, агитација и вртоглавица. Кома била ретко пријавувана.

#### *Терапија*

Нема специфични антидоти за сертралин. Треба да се воспостави и да се



одржи проодноста на дишните патишта и доколку е потребно, да се обезбеди адекватна оксигенација и вентилација. Активниот медицински јаглен може да се употреби со лаксативно средство, што може да биде еднакво ефикасно или поефикасно од гастрична лаважа и неговата употреба треба да се земе предвид при лекување на предозирање. Индуцирано повраќање не се препорачува. Се препорачува следење на срцевите (пр. ЕКГ) и на другите витални знаци заедно со општите симптоматски и супортивни мерки. Поради големиот волумен на дистрибуција на сертралин, форсираната диуреза, дијализа, хемоперфузија и трансфузија, нема да бидат од корист.

## 5. ФАРМАКОЛОШКИ ПОДАТОЦИ

### Фармакотерапевтска група:

Селективни инхибитори на повторно преземање на серотонин (SSRI)

АТС код: N06AB06

### Механизам на дејство

Сертралинот е моќен специфичен невронски инхибитор на преземање на серотонин (5-НТ), *in vitro*, кој резултира со зголемување на ефектот на 5-НТ кај животните. Сертралинот има слаб ефект врз невронското повторно преземање (reuptake) на норадреналинот и на допаминот. При клинички дози, сертралин го блокира повторното преземање (reuptake) на серотонинот кај тромбоцитите на човекот. Сертралин нема стимулативна, седативна или антихолинергична активност и не е кардиотоксичен при употреба кај животни. Во контролирани студии кај здрави доброволци, сертралин не предизвикал седација и немал влијание врз психомоторната способност. Во склад со својот механизам на дејство, селективна инхибиција на повторното преземање (reuptake) на 5-НТ, сертралин не ја зголемува катехоламинергичната активност. Сертралин нема афинитет кон мускаринските (холинергичните), серотонинергичните, допаминергичните, адренергичните, хистаминергичните, GABA- или бензодијазепинските рецептори. Хроничната употреба на сертралин кај животните била поврзана со намалена регулација на рецепторите за норадреналин во мозокот, како што било забележано и кај други клинички ефективни антидепресиви и кај лекови за лечење опсесивни растројства.

Сертралин не покажал потенцијал за создавање зависност. Во плацебо-контролирана, двојно слепа рандомизирана студија, во којашто е испитуван потенцијалот на сертралин, алпразолам и на d-амфетамин да создава зависност кај луѓето, сертралин не предизвикал позитивни субјективни ефекти кои укажуваат на овој потенцијал. Спротивно на тоа, испитаниците оцениле дека и алпразолам и d-амфетамин, значително повеќе од плацебо, создаваат желба за лекот, еуфорија и потенцијал за создавање зависност. Сертралин не предизвикал ниту стимулација ниту анксиозност, кои се карактеристични за d-амфетаминот, ниту седација ниту намалување на психомоторната способност, кои се забележани кај алпразоламот. Кај резус-мајмуните, коишто се тренирани сами да земаат кокаин, сертралин не довел до стимулација на оваа активност. Исто така, сертралин не може да го замени дискриминативниот стимул, кој кај резус-мајмуните го предизвикуваат d-амфетамин и фенобарбитол.

### Клиничка ефикасност и безбедност



### *Големо депресивно растројство*

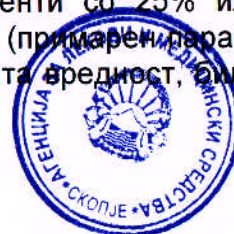
Спроведена е студија во која биле вклучени депресивни пациенти кои одговориле на терапијата со сертралин во доза од 50 – 200 mg дневно, до крајот на иницијалната 8-неделна отворена тераписка фаза. Овие пациенти (n = 295) биле рандомизирани да продолжат со лекувањето, со сертралин во доза од 50 – 200 mg дневно или со плацебо, во тек на 44 недели од двојно слепата фаза на оваа студија. Статистички значително пониска стапка на повторно враќање на болеста (релапс) била забележана кај пациенти кои земале сертралин во споредба со оние кои примале плацебо. Просечната доза кај пациенти коишто ја завршиле студијата била 70 mg дневно. Процентот на пациенти коишто одговориле на терапијата (дефинирано како процент на пациенти коишто немале повторно враќање на болеста (релапс)) бил 83,4% во групата со сертралин и 60,8% во групата со плацебо.

### *Посттрауматското стресно растројство (ПТСР)*

Комбинираните податоци од три студии на пациенти со ПТСР кај општата популација покажале послаб тераписки одговор кај мажи во споредба со жени. Во две студии во кои е добиен позитивен резултат, стапките на одговор кај машката и кај женската популација (сертралин наспроти плацебо) биле слични (жени: 57,2% наспроти 34,5%; мажи: 53,9% наспроти 38,2%). Во студијата, бројот на машки и женски пациенти биле 184 и 430, па оттука, и резултатите добиени за женската популација биле поцврсти. Во машката популација биле забележани: честа зависност од супстанции, подолго времетраење, причина за траума и сл., на почетокот на студијата, коишто се во корелација со намалениот ефект на лекот кај оваа популација пациенти.

### *Педијатриски пациенти со опсесивно-компулзивно растројство*

Безбедноста и ефикасноста на сертралин (50 – 200 mg дневно) била испитувана кај деца (6 – 12 години) и кај адолесценти (13 – 17 години) со опсесивно-компулзивно растројство (OCD) кои немале депресија. По една недела од воведниот период на еднократната слепа плацебо-студија, пациентите биле рандомизирани дванаесет недели да примаат терапија со флексибилни дози, со сертралин или со плацебо. Децата (6 – 12 години) започнале терапија со почетна доза од 25 mg. Пациентите рандомизирани со сертралин покажале значително поголемо подобрување отколку оние рандомизирани со плацебо, во однос на промените на резултатите на скалата CY-BOCS (*Children's Yale-Brown Obsessive Compulsive Scale*) ( $p = 0,005$ ), скалата NIMH *Global Obsessive Compulsive Scale* ( $p = 0,019$ ) и скалата CGI *Improvement* ( $p = 0,002$ ). Покрај тоа, забележан е тренд на поголемо подобрување кај групата со сертралин во однос на групата со плацебо, исто така, тоа било забележано на скалата CGI *Improvement* ( $p = 0,089$ ). За скалата CY-BOC, во групата со плацебо, просечната вредност на резултатите на почеток на студијата била  $22,25 \pm 6,15$ ; а просечната промена на резултатите на крајот од испитувањето била  $-3,4 \pm 0,82$ . Додека пак, во групата со сертралин, средната просечна вредност на резултатите на почеток на студијата била  $23,36 \pm 4,56$ ; а просечната промена на резултатите на крајот од испитувањето била  $-6,8 \pm 0,87$ . Во *post hoc* анализата, процентот на пациенти кои одговориле на терапијата, дефинирани како пациенти со 25% или со поголемо намалување на резултатот на скалата CY-BOC (примарен параметар на ефикасност) на крај на студијата во однос на почетната вредност, бил 53%



во групата пациенти третирани со сертралин во споредба со 37% од плацебо-третираните пациенти ( $p = 0,03$ ).

Недостасуваат податоци за долготрајната безбедност и ефикасност на сертралин за оваа педијатриска популација.

#### *Педијатриска популација*

Нема достапни податоци за деца под 6-годишна возраст.

## **5.2 Фармакокинетика**

### *Апсорбција*

Сертралин има дознопропорционална фармакокинетика во дозен опсег од 50 до 200 mg. Кај пациенти, по перорална доза од 50 до 200 mg сертралин, еднаш дневно, во тек на 14 дена, максималната концентрација на сертралин во плазмата се постигнува за 4,5 – 8,4 часа по дневната примена на лекот. Храната не влијае значително на биорасположивоста на сертралинските таблети.

### *Дистрибуција*

Околу 98% од циркулирачкиот лек се врзува за протеините во плазмата.

### *Биотрансформација*

Сертралин подлежи на екстензивен прв премин (*first-pass*-метаболизам) низ црниот дроб.

Врз основа на клинички и на *in vitro* податоци, може да се заклучи дека сертралин се метаболизира преку повеќе патишта, вклучувајќи CYP3A4, CYP2C19 (видете го делот 4.5) и CYP2B6. Сертралин и неговиот главен метаболит – дезметилсертралин, исто така, се супстрати на *in vitro* P-гликопротеин.

### *Елиминација*

Просечниот полуживот на сертралин е околу 26 часа (опсег од 22 – 36 часа). Во согласност со терминалниот полуживот на елиминација, доаѓа до двократна акумулација на лекот до постигнување на рамнотежни (*steady-state*) концентрации, кои се постигнуваат по една недела, при дозирање еднаш дневно. Полуживотот на N-дезметилсертралин изнесува од 62 до 104 часа. Сертралин и N-дезметилсертралин екстензивно се метаболизираат кај луѓето, а настанатите метаболити се излучуваат преку фецесот и преку урината во еднакви количини. Само мала количина (<0,2%) непроменет сертралин се излучува преку урината.

### Линеарност-не-линеарност

Сертралин манифестира дозно пропорционална фармакокинетика во ранг од 50 до 200 mg.

### Фармакокинетика кај специфични групи пациенти

#### *Педијатриски пациенти со опсесивно-компулзивно растројство*

Фармакокинетиката на сертралин е испитувана кај 29 педијатриски пациенти на возраст од 6 – 12 години и кај 32 адолесцентни пациенти на возраст од 13 – 17 години. Пациентите биле постепено титрирани до доза од 200 mg дневно,



во тек на 32 дена. Процесот се одвивал со почетна доза од 25 mg и постепено зголемување на дозата или со почетна доза од 50 mg и/или постепено зголемување на дозата. Дозниот режим со 25 mg и дозниот режим со 50 mg биле еднакво толерирани. Во состојба на рамнотежа (steady-state) при доза од 200 mg, концентрациите на сертралин во плазмата кај групата на возраст од 6 – 12 години биле околу 35% поголеми во споредба со групата на возраст од 13 – 17 години и 21% поголеми во споредба со референтната група возрасни. Немало значајна разлика помеѓу момчињата и девојчињата во поглед на клиренсот. Кај децата, се препорачува мала почетна доза и постепено зголемување на дозата, по 25 mg, особено кај оние со ниска телесна тежина. Кај адолесцентите, дозирањето може да биде како кај возрасните.

#### *Адолесценти и постари лица*

Фармакокинетскиот профил на лекот кај адолесценти или кај постари лица не е значително различен од оној кај возрасни лица помеѓу 18 и 65 години.

#### *Оштетување на црниот дроб*

Кај пациенти со оштетување на црниот дроб, полуживотот на сертралин е продолжен и вредноста на AUC е зголемена три пати (видете го делот 4.2 и 4.4).

#### *Ренални оштетувања*

Кај пациенти со умерено до тешко ренално оштетување не доаѓа до значајна акумулација на сертралин.

#### *Фармакогеномика*

Концентрациите на сертралин во плазмата биле околу 50% повисоки кај слаби метаболизатори на CYP2C19 наспроти екстензивни метаболизатори. Клиничкото значење не е јасно и пациентите треба да се титрираат врз основа на клиничкиот одговор.

### **5.3 Предклинички податоци за сигурноста**

Претклиничките податоци заосновани врз конвенционални студии за фармаколошката безбедност на лекот, токсичноста при повторно дозирање на лекот, генотоксичноста и карциногенезата, не укажуваат на каква било посебна опасност за луѓето. Во студии за репродуктивната токсичност кај животните, не биле забележани никакви докази за тератогеноста или за несаканите ефекти врз плодноста кај мажјаците. Забележаната фетотоксичност веројатно била поврзана со токсичните ефекти на лекот кај мајката. Постнаталното преживување на младенчињата и нивната телесна тежина биле намалени само првите денови по породувањето. Постојат докази дека раниот постнатален морталитет бил поврзан со интраутерина изложеност на лекот по 15-тиот ден од бременоста. Задоцнување во постнаталниот развој кај младенчиња, чиешто мајки биле третирани со сертралин, веројатно се должи на ефектите врз мајката и затоа не е релевантно за хуманата популација.

Податоците од глодарите и другите животни не покажуваат ефекти врз фертилитетот.



## Студии на млади животни

Спроведена е токсиколошка студија на млади стаорци во која сертралин е даван орално на мажјаци и женки стаорци во периодот од 21 до 56 постнатален ден (во дози од 10, 40 или 80 мг/кг/ден) со фаза на опоравување без никаквно дозирање до 196 постнатален ден. При различни ниво на дозирање кај мажјаците и женките регистрирано е доцнење во сексуалното созревање (кај мажјаците со 80 мг/кг и кај женките со  $\geq 10$  мг/кг). Но и покрај тој наод, врз ниту една друга репродуктивна точка кај мажјаците и женките не се регистрирани ефекти поврзани со сертралин. Покрај тоа, од 21 до 56 постнатален ден, исто така, биле забележани дехидратација, хроморинореја и намалување во просечниот раст на телесната тежина. Сите горенаведени реакции коишто му се припишуваат на примањето сертралин се повлекле во одреден момент во текот на фазата за опоравување без дозирање од оваа студија. Не утврдена клиничката релевантност на овие реакции кои биле регистрирани кај стаорците што примале сертралин.

## 6. ФАРМАЦЕВТСКИ ПОДАТОЦИ

### 6.1 Листа на ексципиенси

#### Јадро на таблетата

Лактоза монохидрат  
Микрокристална целулоза  
Повидон К90  
Силициум диоксид, колоиден, дехидриран  
Кросповидон  
Магнезиум стеарат

#### Филм-обложување:

Хипромелоза  
Хидроксипропилцелулоза  
Талк  
Титаниум диоксид С.1. 77891  
Хинолин жолта лак боја (Neelilake Quinoline Yellow Lake, С.1.47005:1).

### 6.2 Инкомпатибилности

Не е применливо.

### 6.3 Рок на употреба

3 години.

Лекот не треба да се употребува по истекот на рокот на употреба назначен на пакувањето.

### 6.4 Начин на чување

Да се чува на температура до 30° С во оригиналното пакување заштитен од светлина.  
Да се чува подалеку од дофат на деца!

### 6.5 Пакување

SIDATA®, 50 mg, филм-обложени таблети:  
14 филм-обложени таблети во блистер (PVC /PVdC -Al)



Пакување: 28 филм-обложени таблети по 50 mg

**6.6 Мерки на претпазливост при употреба и одстранување на отпадниот материјал**

Неупотребената количина од лекот треба да се уништи во согласност со важечките прописи.

**7. ПОДАТОЦИ ЗА НОСИТЕЛОТ НА РЕШЕНИЕТО ЗА ПРОМЕТ**

ХЕМОФАРМ А.Д. ФАРМАЦЕВТСКО-ХЕМИСКА ИНДУСТРИЈА ПРЕТСТАВНИШТВО  
СКОПЈЕ, ул. Јадранска Магистрала бр.31 , Скопје, Р.Македонија

**8. БРОЈ НА РЕШЕНИЕТО ЗА СТАВАЊЕ ВО ПРОМЕТ**

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

**10. ДАТУМ НА РЕВИЗИЈА НА ТЕКСТОТ**

Март, 2018.

