

ЗБИРЕН ИЗВЕШТАЈ ЗА ОСОБИНИТЕ НА ЛЕКОТ

1. ИМЕ НА ЛЕКОТ

ZOLOFT® / ЗОЛОФТ 50 mg филм-обложени таблети
ZOLOFT® / ЗОЛОФТ 100 mg филм-обложени таблети

2. КВАЛИТАТИВЕН И КВАНТИТАТИВЕН СОСТАВ

ЗОЛОФТ 50 mg филм-обложени таблети:
една таблета содржи сертралин хидрохлорид, еквивалентен на 50 mg сертралин.

ЗОЛОФТ 100 mg филм-обложени таблети:
една таблета содржи сертралин хидрохлорид, еквивалентен на 100 mg сертралин.

Експципиент со познато дејство

Комплетниот список на експципиентите видете го во точка 6.1.

3. ФАРМАЦЕВТСКА ФОРМА

Филм-обложени таблети.

Золофт 50 mg филм-обложени таблети се бели, со форма на капсула, со разделна линија, означени со „ZLT 50“ на едната страна и со „VLE“ на другата страна. Разделната линија присутна е само за да се олесни кршењето на таблетата, заради олеснување на голтањето, а не за да се поделат на еднакви дози.

Золофт 100 mg филм-обложени таблети се бели, со форма на капсула, означени со „ZLT 100“ на едната страна и со „VLE“ на другата страна.

4. КЛИНИЧКИ ПОДАТОЦИ

4.1 Терапевтски индикации

Сертралин е индициран за терапија на:

- Епизоди на тешка депресија.
- Превенција од повторно појавување 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.
- Посттрауматско стресно растројство (PTSD).

4.2 Дозирање и начин на употреба

Дозирање



Започнување на терапијата

Депресија и опсесивно-компулзивно растројство

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

Панично растројство, социјално анксиозно растројство и посттравматско стресно растројство

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

Приспособување на дозата

Депресија, опсесивно-компулзивно растројство, панично растројство, социјално анксиозно растројство и посттравматско 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 дневно. 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.

Одржување на терапијата

Во тек на долготрајна терапија, треба да се одржува најниска ефективна доза. Дозата треба да се приспособува во зависност од постигнатиот тераписки одговор.

Депресија

Долготрајна терапија, исто така, може да биде соодветна за превенција од повторно појавување епизоди на тешка депресија. Кај повеќето случаи, препорачаната доза за превенција од повторно појавување 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 осигураме 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 од релапс.

Постари пациенти

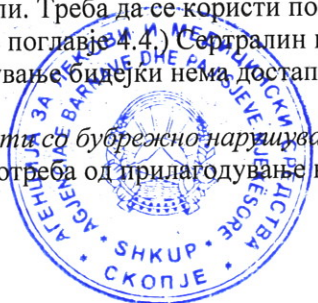
Кај постарите пациенти, дозата треба внималено да се определи бидејќи кај нив има поголем ризик за хипонатремија (видете го делот 4.4.)

Пациенти со хепатално нарушување

Кон употребата на сертралин кај пациентите со хепатално заболување треба внимателно да се пристапи. Треба да се користи помала или поретка доза кај пациентите со хепатално нарушување (видете поглавје 4.4.) Сертралин не смее да се користи кај пациенти со сериозно хепатално нарушување бидејќи нема достапни клинички податоци (видете го делот 4.4.).

Пациенти со бубрежно нарушување

Нема потреба од прилагодување на дозата кај пациенти со нарушување на бубрезите (видете го



делот 4.4).

Педијатриска популација

Деца и адолесценти со опсесивно-компулзивно растројство

На возраст од 13 – 17 години: почетна доза од 50 mg, еднаш дневно.

На возраст од 6 – 12 години: почетна доза од 25 mg, еднаш дневно. Дозата може да се зголеми до 50 mg еднаш дневно 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).

Метод на администрација

Сертралин треба да се прима еднаш дневно, наутро или навечер.

Таблетата сертралин може да се зема 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 за период од 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 прекиноот 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 на активната супстанција или на некоја од помошните супстанции наведени во делот 6.1.

Истовремена терапија со иререверзибилни 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 прекиноот на терапијата со иререверзибилните 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).

Истовремена примена со пимозид е контраиндицирана (видете го делот 4.5).

4.4 Посебни предупредувања и мерки на претпазливост

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, амфетамини, триптани) со лекови коишто го нарушуваат метаболизмот на серотонинот (вклучувајќи MAOI, на пр. метиленско сино), антипсихотици и други допамински антагонисти и со опииди. 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-НТ

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

Пролонгиран QT/Torsade de Pointes (TdP)

Регистрирани се случаи со пролонгиран QT/TdP во пост-маркетиншката употреба на сертралин. Повеќето од регистрираните случаи се појавиле кај пациенти со други ризични фактори за пролонгиран QT/TdP. Ефектот врз пролонгираниот QT бил потврден преку темелната студија за QT кај здрави доброволци, со статистички значаен позитивен однос помеѓу изложувањето и одговорот. Затоа, сертралин треба да се користи внимателно кај пациенти со дополнителни ризични фактори за пролонгиран QT, како срцево заболување, хипокалемија или хипомагнезијемија, семејна историја на пролонгиран QT, брадикардија и при истовремена употреба на лекови коишто го продолжуваат QT-интервалот (видете ги деловите 4.5 и 5.1).

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 појават епилептични напади во тек 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 когошто 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. Метаанализата 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.

Сексуална дисфункција

Селективните инхибитори на повторно преземање на серотонин (SSRI) може да предизвикаат симптоми на сексуална дисфункција (видете го делот 4.8). Пријавена била појава на долготрајна сексуална дисфункција каде што симптомите продолжиле и покрај прекинот на SSRI.

Педијатриска популација

Сертралин не треба да се употребува при 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, особено во раниот третман. Долгорочната безбедност на когнитивното, емоционалното, физичкото и пубертетското созревање кај деца и адолесценти на возраст од 6 до 16 години е евалуирана во долгорочна опсервациска студија до 3 години (види дел 5.1). Пост-маркетиншки беа забележани неколку случаи на ретардиран развој и задоцнет пубертет. Клиничката релевантност и условеноста се сеуште нејасни (види дел 5.3, податоци за предклиничка безбедност). Лекарите мора да ги следат педијатриските пациенти кои се на долготрајна терапија поради евентуални нарушувања на наведените органски системи.

Абнормално крвање/хеморагија

Во тек на примената на SSRI, пријавени биле појави на крвавења со SSRI вклучително и кожно крвање, екхимози и пурпура и други хеморагични настани, како што се гастроинтестинални или гинеколошки крвавења, вклучително фатални хеморагии. SSRI/SNRI може да го зголемат ризикот од постпартална хеморагија (види Делови 4.6, 4.8). 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 крвавењето (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 појавуваат често, особено по нагло прекинување на терапијата (видете го делот 4.8). Во клиничките испитувања кај пациенти лечени со сертралин, инциденцата на пријавени реакции при прекин на терапијата била 23% кај пациенти кај коишто 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. Најчести пријавени реакции се вртоглавица, сензорни нарушувања (вклучувајќи парестезија), нарушувања на спиењето (вклучувајќи несоница и интензивни сонисшта), 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 прекиноот 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 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.

Хепатална инсуфициенција

Сертралин главно се метаболизира преку црниот дроб. Во мултидозна фармакокинетичка 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).

Бубрежна инсуфициенција

Сертралин екстензивно се метаболизира и излачувањето на непроменетиот лек во урината е минорен пат на елиминацијата. Во студиите кај пациенти со лесна до умерена бубрежна инсуфициенција (креатинин клиренс 30 – 60 ml/min) или со умерена до тешка бубрежна инсуфициенција (креатинин клиренс 10 – 29 ml/min), мултидозните фармакокинетички параметри (AUC_{0-24} или C_{max}) не биле значително поразлични во споредба со контролните. Дозирањето на сертралин не мора да се приспособува 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 комбинираниот 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 хроматерапија 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 во 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.

Информации за ексципиент

Овој лек содржи помалку од 1 mmol натриум (23 mg) во една таблета, а со тоа може да се каже и дека не содржи натриум.

4.5 Интеракции со други лекови и други форми на интеракции

Контраиндицирани

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 МАО-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 МАО-инхибитор (видете го делот 4.3).

Реверзибилен неселективен МАО-инхибитор (линезолид)

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 какви било 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 примена на опиоиди [на пр. фентанил (употребен како општа анестезија или при третман на хронична болка)] и други серотонергични лекови (вклучително и други серотонергични антидепресиви, амфетамини, триптани).

Посебни мерки на претпазливост

Лекови коишто го пролонгираат QT-интервалот

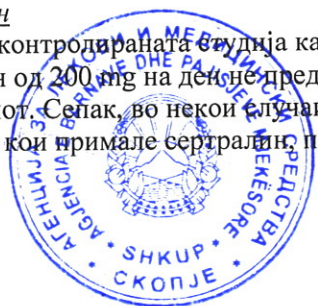
Ризикот од пролонгиран QT и/или вентрикуларни аритмии (на пр. TdP) може да се зголеми со истовремена употреба на други лекови коишто го продолжуваат QT-интервалот (на пр. одредени антипсихотици и антибиотици (видете ги деловите 4.4 и 5.1).

Литиум

Во плацебо-контролирана студија кај здрави волонтери, 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 фармакодинамичка интеракција. При истовремена употреба на сертралин и литиум, пациентите треба соодветно да се контролираат.

Фенитоин

Плацебо-контролираната студија кај здрави волонтери 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 фенитоин. Покрај тоа, истовремена употреба на фенитоин, познат CYP3A4 индуктор со сертралин може да предизвика намалување на концентрацијата на сертралин во плазмата.

Метамизол

Истовремената администрација на сертралин со метамизол, кој е индуктор на метаболизирачките ензими вклучувајќи ги CYP2B6 и CYP3A4, може да предизвика намалување на плазматските концентрации на сертралин со потенцијално намалување на клиничката ефикасност. Затоа, се препорачува претпазливост кога метамизол и сертралин се администрираат истовремено; клиничкиот одговор и/или нивоата на лекот треба да се следат како што е соодветно.

Триптани

Имало ретки постмаркетиншки 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 на 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).

Невромускулни блокатори

SSRI може да ја намалат активноста на плазматската холинестераза, со што може да дојде до пролонгирање на дејството за невромускулно блокирање на мивакуриумот или другите невромускулни 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 IC (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, алпразолам), супстратот CYP2C19 (диазепам) и супстратите CYP2C9 (толбутамид, глибенкламид и фенитоин). Студиите *in vitro* покажале дека сертралин има мал или нема потенцијал за инхибиција на ензимот CYP 1A2.



При вкрстена студија кај осум здрави јапонски пациенти 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).

Засновано врз студијата за интеракцијата со сокот од грејпфрут, не може да се исклучи дека истовремената администрација на сертралин и можните инхибитори на CYP3A4, на пр. инхибитори на протеаза, кетоконазол, 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 дилтијазем. Треба да се избегнува примање на потенцијалните инхибитори на CYP3A4 додека трае третманот со сертралин.

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.

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. омепазол, лансопазол, пантопазол, рабепразол, флуоксетин, флувоксамин не може да се исклучи.

4.6 Плодност, бременост и доене

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 фармакодинамичко 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, чиито 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.

Податоците од набљудувањето укажуваат на зголемен ризик (помал за 2 пати) за постпартална хеморагија по изложување на SSRI/SNRI во период на месецот пред раѓањето (видете Делови 4.4, 4.8).

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 подоцнежните фази од бременоста, 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.

Доење

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 чишто 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.

Плодност

Податоците од животните не покажаа ефект на сертралин врз параметрите за плодност (видете го делот 5.3).

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

Досега не е забележано влијание врз плодноста кај луѓето.

4.7 Ефекти врз способноста за возење и ракување со машини

Клинички фармаколошки студии покажале дека сертралин нема влијание врз психомоторните перформанси. Меѓутоа, со оглед на тоа што психотропните лекови може да ја нарушат менталната или физичката способност потребна за извршување на потенцијално опасни активности, како возење автомобил или управување со машини, пациентот треба да се предупреди за тоа.

4.8 Несакани дејства

Наузејата е најчесто несакано дејство при употребата на сертралин. При лечење на социјално анксиозно растројство, сексуална дисфункција (неможност за ејакулација), таа се појавила кај 14% од мажите кои примале сертралин наспрема 0% од мажите кои примале плацебо. Овие несакани дејства се дозозависни и главно се минливи при продолжување на терапијата.

Профилот на несакани дејства најчесто забележан при двојно слепи плацебо-контролирани студии кај пациенти со опсесивно-компулзивно растројство, панично растројство, посттравматско стресно растројство и социјално анксиозно растројство бил сличен со профилот на несакани дејства забележан при клинички испитувања кај пациенти со депресија.

Табела 1 ги прикажува несаканите реакции забележани во текот на постмаркетиншкото искуство (непозната фреквенција) и при плацебо-контролирани клинички студии (кои опфатиле вкупно 2542 пациенти на сертралин и 2145 на плацебо) кај пациенти со депресија, опсесивно-компулзивно растројство, панично растројство, посттравматско стресно растројство и социјално анксиозно растројство.

Интензитетот и фреквенцијата на поединечни 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 при плацебо-контролирани клинички испитувања кај пациенти со депресија, опсесивно-компулзивно растројство, панично растројство, посттравматско стресно растројство и социјално анксиозно растројство. Анализа на збирни податоци и податоци од постмаркетиншко искуство.



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 (не може да се процени од достапните податоци)
<i>Инфекции и инфестации</i>					
	инфекции на горните респираторн и патишта, фарингитис, ринитис	гастроентеритис, отитис медија	дивертикулитис [§]		
<i>Бенигни, малигни и неодредени неоплазми (вклучувајќи цисти и полипи)</i>					
		неоплазма			
<i>Нарушувања на крвта и на лимфниот систем</i>					
			лимфадено- патија, тромбоцитопенија [§] , леукопенија [§]		
<i>Нарушувања на имуниот систем</i>					
		хиперсензибилност*, сезонски алергии*	анафилактична реакција*		
<i>Ендокрини нарушувања</i>					
		хипотироидизам*	хиперпролактин емија [§] , несоодветна секреција на антидиуретичен хормон [§]		
<i>Нарушувања на метаболизмот и на исхраната</i>					
	намален апетит, зголемен апетит*		хиперхолестерол емија, дијабетес мелитус*, хипогликемија*, хипергликемија [§] , хипонатремија [§]		
<i>Психијатриски нарушувања</i>					
инсомнија	анксиозност*, депресија*, агитација*, намалено либидо*, нервоза, деперсонали зација, кошмари, бруксизам*	суицидни идеи/однесување, психотично нарушување*, нарушувања на мислењето, апатија, халуцинации*, агресија*, еуфорија*, параноја	промени во конверзацијата [§] , паронирија [§] , зависност од лек, одење во сон, предвремена ејакулација		
<i>Нарушувања на нервиот систем</i>					
вртоглавица*, главоболка*,	тремор, нарушувања на	амнезија, хипестезија*, неволни мускулни	кома*, акатизија (видете го делот 4.4),		

сомноленција	движењето (вклучувајќи и екстрапирамидални симптоми, како хиперкинезија, хипертонија, дистонија, чкрпене со забите или нарушено одење), парестезија*, хипертонија нарушување на вниманието, дизгеузија	контракции*, синкопа*, хиперкинезија*, мигрена*, конвулзија*, постурална вртоглавица, проблеми со координацијата, проблеми со говорот	дискинезија, хиперестезија, цереброваскуларни спазми (вклучително и синдром на реверзибилна церебрална вазоконстрикција и синдром Кол-Флеминг)*§, психомоторен немир*§ (видете го делот 4.4), сензорни нарушувања, хореоатетоза§, исто така, пријавени биле знаци и симптоми поврзани со серотонински синдром* или со неуролептичен малиген синдром; во некои случаи поврзани со истовремена употреба на серотонергични лекови и вклучуваат агитација, конфузија, дијафореза, дијареја, треска, хипертензија, ригидност и тахикардија§		
<i>Нарушувања на очите</i>					
	нарушување на видот*	мидријаза*	скотом, глауком, диплопија, фотофобија, хифема*§, нееднакви зеници*§, нарушување на видот§, нарушена лакримација		макулопатија
<i>Нарушувања на увото и на лавиринтот</i>					
	тинитус*	болка во ушите			
<i>Срцеви нарушувања</i>					
	палпитации*	тахикардија*, срцево нарушување	миокарден инфаркт*§, Torsade de		



			Pointes*§ (видете ги деловите 4.4, 4.5 и 5.1), брадикардија, Пролонгиран QT* (видете ги деловите 4.4, 4.5 и 5.1)		
<i>Васкуларни нарушувања</i>					
	напливи на топлина*	абнормално крвање (како гастроинтестинално крвање*, хипертензија*, црвенило, хематурија*	периферна исхемија*		
<i>Респираторни, торакални и медијастинални нарушувања</i>					
	зевање*	диспнеја, епистаксис*, бронхоспазм*	хипервенти-лација, интерстицијално заболување на белите дробови*§, еозинофилна пневмонија*§, ларингоспазм, дисфонија, стридор*§, хиповенти-лација, икање		
<i>Гастроинтестинални нарушувања</i>					
лошење, дијареја, сува уста	диспепсија, констипација*, болка во абдоменот*, повраќање*, флатуленција*	мелена, проблеми со забите, езофагитис, глоситис, хеморонди, саливаторна хиперсекреција, дисфагија, подждригнување, нарушувања на јазикот	улцерација на устата, панкреатитис*§, ректално крвање, улцерација на јазикот, стоматитис		микроскопски колитис*
<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>					
	хиперхидроза*, а. исип	периорбитален едем*, уртикарија*, слопеција*, пруритус,	ретки случаи на тешки кожни несагани реакции (SCAR), пр.		



		пурпура*, дерматитис, сува кожа, едем на лицето, ладна пот	Стивенс- Джонсон синдром* и епидермална некролиза*§, кожна реакција*§, фотосензитивнос т*§, ангиоедем, абнормалност на структурата на косата, абнормален мирис на кожата, булозен дерматитис, фоликуларен исип		
<i>Нарушувања на мускулоскелетните и на сврзните ткива</i>					
	болка во гробот, артралгија*, мијалгија	остеоартритис, мускулно треперење, грчеви во мускулите*, мускулна слабост	рабдомиолиза*§, нарушувања на коските		тризмус*
<i>Нарушувања на бубрезите и на уринарниот тракт</i>					
		полакиурија, нарушување на миктурацијата, ретенција на урина, уринарна инконтиненција*, полиурија, ноктиурија	отежнато мокрење*, олигурија		
<i>Нарушувања на репродуктивниот систем и на дојките**</i>					
неможност за ејакулација	нередовна менструација*, еректилна дисфункција	сексуална дисфункција (видете го делот 4.4), менорагија, вагинално крвавење, сексуална дисфункција кај жени (видете го делот 4.4)	галактореја*, атрофичен вулвовагинитис, генитален исцедок, баланопоститис*§, гинекомастија*, пријапизам*		постпартална хеморагија†
<i>Општи нарушувања и состојба на местото на апликација</i>					
замор*	неспокој*, болка во градите*, астенија*, пирексија	периферен едем*, морници, нарушување на одот, жед	хернија, намалена толеранција на лекови		
<i>Иститувања</i>					
	зголемена телесна тежина	зголемена аланин аминотрансфераза*, зголемена аспартат аминотрансфераза*, намалена телесна тежина	зголемено ниво на холестерол во крвта*, абнормални клинички лабораториски резултати,		



			абнормален наод на спермата, изменета функција на тромбоцитите*§		
<i>Повреди, труења и процедурални компликации</i>					
	повреда				
<i>Хирургички и медицински процедури</i>					
			процедура за вазодилатација		
* Постмаркетиншки идентификувано ADR § Зачестеноста на ADR е претставена со проценета горна граница со интервал на доверба од 95%, со помош на таканареченото „Тројно правило“. † Овој настан е пријавен за терапевтска класа на SSRI/SNRI (видете Делови 4.4, 4.6).					

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 третиран со сертралин):

- *многу чести* ($\geq 1/10$): главоболка (22%), несоница (21%), дијареја (11%) и наузеја (15%);
- *чести* ($\geq 1/100$ до $<1/10$): болка во градите, манија, пирексија, повраќање, анорексија, нарушена стабилност, 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 (видете ги деловите 4.4, 4.5 и 5.1), 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 сомнителни несакани дејства

Важно е да ги пријавите сомнителните несакани дејства по добивање на одобрение за ставање на лекот



во промет. Така се овозможува континуирано следење на рамнотежата меѓу придобивките/ризиците на медицинскиот производ. Можете да ги пријавите несаканите дејства директно преку Националниот центар за фармаковигиланца на 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.

Симптоми

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

Пролонгирањето на QT/Torsade de Pointes било пријавено по предозирање со сертралин. Затоа, се препорачува следење со ЕКГ при сите земања на преголема доза сертралин (видете ги деловите 4.4, 4.5, и 5.1).

Управување

Нема специфични антидоти за сертралин. Се препорачува 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 и следење на срцевите (на пр. ЕКГ) и на виталните 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

5.1 Фармакодинамиски својства

Фармакотерапевтска група: селективни инхибитори на повторно преземање на серотонин (SSRI), АТС-код: N06AB06

Механизам на дејствување

Сертралинот е моќен специфичен невронски инхибитор на преземање на серотонин (5-HT), *in vitro*, кој резултира со зголемување на ефектот на 5-HT 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 волонтери, 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-HT, сертралин не ја зголемува катехоламинергичната активност. Сертралин нема афинитет кон мускаринските (холинергичните), серотонинергичните, допаминергичните, адренергичните, хистаминергичните, GABA- или бензодиазепинските 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 фенobarбитон.

Клиничка ефикасност и безбедност

Тешко депресивно растројство

Спроведена била студија која вклучила депресивни пациенти кои одговорице 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 одговорице 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.

Посттравматското 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.

Срцева електрофизиологија

При специјализираната темелна студија за QT, спроведена во стабилна состојба кај здрави доброволци изложени на супратерапевтски дози (лекувани со 400 mg дневно, двапати повеќе од максималната препорачана дневна доза), горната граница на двостраниот CI од 90% за временската средна разлика на Најмали квадрати за QTcF помеѓу сертралин и плацебо (11,666 msec) била поголема од однапред дефинираниот праг од 10 msec за временскиот период од 4 часа по дозирањето. Анализата на изложувањето наспроти одговорот укажала на малку позитивен однос помеѓу QTcF и концентрациите на сертралин во плазмата [0,036 msec/(ng/mL); p помало од 0,0001]. Врз основа на моделот за одговор на изложувањето, прагот за клинички значајното продолжување на QTcF (т.е. за предвидениот CI од 90% да надмине 10 msec) е најмалку 2,6 пати поголем од просечното C_{max} (86 ng/mL), следејќи ја највисоката препорачана доза на сертралин (200 mg дневно) (видете ги деловите 4.4, 4.5, 4.8 и 4.9).

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 ($p = 0,03$).

Не постојат долгорочни клинички студии што ја испитуваат ефикасноста кај оваа педијатриска популација.

Педијатриска популација

Нема достапни податоци за деца под 6-годишна возраст.

Постмаркетиншка студија за безбедност SPRITES

Спроведена е опсервациска студија по одобрение со 941 пациент на возраст од 6 до 16 години за да се оцени долгорочната безбедност на лекувањето со сертралин (со и без психотерапија) во споредба со психотерапијата за когнитивно, емоционално, физичко и пубертетско созревање до 3 години. Оваа студија е спроведена во услови на клиничка установа кај деца и адолесценти со примарни дијагнози опсесивно-компулзивно растројство, депресија или други анксиозни нарушувања и евалуирана когниција [проценето со тестот Trails B и индексот на метакогниција од инвентарот за оцена на однесување на извршната функција (BRIEF), бихејвиорална/емотивна регулација (проценета со индексот за регулација на однесувањето од BRIEF) и физичко/пубертетско созревање (проценето според стандардизирани висина/тежина/индекс на телесна маса (ИТМ) и Танер стадиум)]. Сертралинот е одобрен кај педијатриската популација само за пациенти на возраст од 6 години и постари со опсесивно-компулзивно растројство (видете дел 4.1).

Стандардизацијата на секоја мерка за примарен исход врз основа на нормите за пол и возраст покажуваат дека вкупните резултати се конзистентни со нормалниот развој. Не се забележани статистички значајни разлики кај мерките за примарен исход, со исклучок на тежината. Во компаративните анализи бил забележан статистички значаен наод за стандардизирана тежина; сепак, големината на промената на тежината била мала [средна (SD) промена според стандардизираните z-резултати $<0,5$ SD]. Постои однос одговор-доза при зголемувањето на телесната тежина.

5.2 Фармакокинетски својства

Апсорпција

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 поминува низ 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 излачуваат преку фецесот и преку урината во еднакви количини. Само мала количина (<0,2%) непроменет сертралин се излачува преку урината.

Линеарност/нелинеарност

Сертралин покажува фармакокинетика пропорционална на дозата во опсег од 50 до 200 мг.

Фармакокинетика кај специфични групи пациенти

Педијатриска популација 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

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

Хепатално нарушување

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).

Ренална инсуфициенција

Кај пациенти со умерена до тешка ренална инсуфициенција 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 Претклинички податоци за безбедноста на лекот

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, чиишто мајки биле третирани со сертралин, веројатно се должи на ефектите врз мајката и затоа не е релевантно за луѓето.

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

Јувенилни студии кај животни

Беа спроведени јувенилни студии за токсичноста кај глупци со сертралин кој беше администриран орално кај машки и женски глупци од 21-виот до 56-тиот постнатален ден (во доза на 10, 40, или 80mg/kg/ден) со фаза на опоравување до 196-иот постнатален ден. Беше забележано задоцнето сексуално созревање кај мажите и жените со различни дози (кај мажи 80mg/kg и жени ≥ 10 mg/kg), меѓутоа и покрај овие наоди немаше оценување на сертралин поврзани ефекти на било кој од машките или женските репродуктивни цели. Во дополнение, во постнаталниот период од 21-ви до 56-иот ден беше забележано: дехидратација, хроморинореа, и намалување на добивање на телесна тежина. Сите претходно наведени ефекти од администрацијата на сертралин беа повратни за време на “pandosing” фаза на опоравување во студијата. Не беше утврдена клиничка релевантност на овие ефекти кои беа забележани кај стаорци.

6. ФАРМАЦЕВТСКИ ПОДАТОЦИ

6.1 Листа на ексципиенти

Сертралин таблетите ги содржат следните помошни состојки:

Јадро на таблетата:

- калциум хидроген фосфат дихидрат (E341);
- микрокристална целулоза (E460);
- хидроксипропилцелулоза (E463);
- натриум скробен гликолат (тип А);
- магнезиум стеарат (E572).

Филм-обвивка:

Opadry White содржи:

- титаниум диоксид (E171);
- хипромелоза 2910, 3 mPas (E464);
- хипромелоза 2910, 6 mPas (E464)
- макрогол 400 (E1521);
- полисорбат-80 (E433).



Орадугу Clear содржи:

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

6.2 Инкомпатибилност

Не е позната.

6.3 Рок на траење

5 години.

Да не се употребува по истекот на рокот на траење.

6.4 Начин на чување

Да не се чува на температура над 30°C.

6.5 Природа и содржина на пакувањето

Золофт таблетите се достапни во пакување со 28 таблети. Во PVC/Al блистери, 14 таблети/блистер, 2 блистери во кутија.

6.6 Посебни мерки на претпазливост при отстранување на неупотребените производи односно отпадните материјали

Посебни мерки не се потребни.

7. НОСИТЕЛ НА ОДОБРЕНИЕ ЗА СТАВАЊЕ НА ЛЕКОТ ВО ПРОМЕТ

СЕПТИМА ДООЕЛ

бул. 3-та Македонска бригада бр. 92

1000 Скопје, Република Северна Македонија

8. БРОЈ(-ЕВИ) НА ОДОБРЕНИЕТО(-ЈАТА) ЗА СТАВАЊЕ НА ЛЕКОТ ВО ПРОМЕТ

Золофт филм обложени таблети 28x50 mg, бр. 11-10838/2 датум 12.07.2019 г.

Золофт филм обложени таблети 28x 100 mg, бр. 11-10839/2 датум 12.07.2019 г.

9. ДАТУМ НА ПРВОТО ОДОБРЕНИЕ ЗА СТАВАЊЕ НА ЛЕКОТ ВО ПРОМЕТ И ДАТУМ НА ПОСЛЕДНОТО ОБНОВЕНО ОДОБРЕНИЕ

30. 04. 2013 г.

10. ДАТУМ НА ПОСЛЕДНАТА РЕВИЗИЈА НА ТЕКСТОТ

Јуни 2024 г.

