

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА	
Кратка характеристика на продукта Приложение 1	
Към Рег. №	20070312/20050184
Разрешение №	
ВГ/МА/МР -	65-398-9 07-05-2024
Одобрение №	

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Стимулотон 50 mg филмирани таблетки
Стимулотон 100 mg филмирани таблетки
Сертралин

Stimuloton 50 mg film-coated tablets
Stimuloton 100 mg film-coated tablets
Sertraline

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Активно вещество:

50 mg сертралин (*sertraline*) (под формата на 55,95 mg сертралинов хидрохлорид (*as sertraline hydrochloride*)) се съдържа във всяка филмирана таблетка Стимулотон 50 mg.

100 mg сертралин (*sertraline*) (под формата на 111,90 mg сертралинов хидрохлорид (*as sertraline hydrochloride*)) се съдържа във всяка филмирана таблетка Стимулотон 100 mg.

За пълния списък на помощните вещества, вижте т. 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Филмирана таблетка.

”

Описание: Бели или почти бели, без миризма, двойно-изпъкнали, продълговати, филмирани таблетки с надпис “E271” (50 mg) и “E272” (100 mg) върху едната страна и делителна черта от другата страна.

Таблетките могат да бъдат разделени на равни дози.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Сертралин е показан за лечение на:

- Голям депресивен епизод. Профилактика на рецидив на голям депресивен епизод.
- Паническо разстройство със или без агорафобия.
- Обсесивно-компулсивно разстройство (ОКР) при възрастни и деца и юноши на възраст 6-17 години.
- Социално тревожно разстройство.
- Посттравматично стресово разстройство (ПТСР).

4.2 Дозировка и начин на приложение

Дозировка

Първоначално лечение

Депресия и ОКР



Сертралин трябва да се започва в доза от 50 mg дневно.

Паническо разстройство, ПТСР и социално тревожно разстройство

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

Титриране

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

Пациенти, които не се повлияват от доза 50 mg дневно, могат да се повлияят от по-високи дози. Промени в дозата трябва да се правят на стъпки от 50 mg през интервали от поне една седмица, като максималната доза е 200 mg дневно. Промени в дозата не трябва да се правят по-често от веднъж седмично, като се има предвид, че времето на полуелиминиране на сертралин е 24 часа. Начало на терапевтичен ефект може се наблюдава в рамките на 7 дни. За постигане на пълен терапевтичен ефект обаче обикновено е необходим по-дълъг период, особено при ОКР.

Поддържаща терапия

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

Депресия

Дългосрочна терапия може също да бъде подходяща за профилактика на рецидив на голям депресивен епизод (ГДЕ). В повечето случаи препоръчаната доза за профилактика на рецидив на голям депресивен епизод е същата като използваната по време на текущ епизод. Пациенти с депресия трябва да се лекуват достатъчен период от време от поне 6 месеца, за да е сигурно, че симптомите са изчезнали.

Паническо разстройство и ОКР

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

Педиатрична популация

Деца и юноши с обесивно-компулсивно разстройство

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

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

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

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

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

Старческа възраст



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

Чернодробно увреждане

Сертралин трябва да се прилага при пациенти с чернодробно заболяване с повишено внимание. Дозата трябва да е по-ниска или интервалът между приемите - по-дълъг в случай на нарушена чернодробна функция (вж. точка 4.4.). Сертралин не трябва да се използва в случаи на тежко чернодробно увреждане поради липса на клинични данни (вж. точка 4.4).

Бъбречно увреждане

Не е необходима адаптация на дозата при пациенти с бъбречна недостатъчност (вж. точка 4.4.).

Симптоми на отнемане наблюдавани при преустановяване приема на сертралин

Рязкото прекъсване на лечението трябва да се избягва. При спиране на лечението със сертралин, дозата трябва да се намалява постепенно за период от поне една до две седмици, за да се намали рискът от поява на симптоми на отнемане (вж. точки 4.4 и 4.8). Ако след намаляване на дозата или при спиране на лечението се появят симптоми на непоносимост, може да се разгледа възможността за повторно преминаване към по-рано предписаната доза. Впоследствие, лекарят може да продължи намаляването на дозата, но в по-постепенен курс.

Начин на приложение

За перорално приложение.

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

Таблетката сертралин може да се приема с или без храна.

4.3 Противопоказания

- Свръхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.
- Едновременно лечение с необратими моноаминооксидазни инхибитори (MAO-инхибитори), е противопоказано поради риска от серотонинов синдром със симптоми като ажитация, тремор и хипертермия.
- Лечение със сертралин не трябва да се започва поне 14 дни след прекратяване на лечение с необратим MAO-инхибитор. Лечението със сертралин трябва да се прекрати поне 7 дни преди започване на лечение с необратим MAO-инхибитор (вж. точка 4.5).
- Едновременната употреба на сертралин е противопоказана при пациенти, които приемат пимозид (вж. точка 4.5).

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Серотонинов синдром (SS) или Невролептичен Малигнен Синдром (NMS)

Развитието на потенциално животно-застрашаващи симптоми като серотонинов синдром (SS) или невролептичен малигнен синдром (NMS) са съобщавани при употреба на селективни инхибитори на обратния захват на серотонина (SSRIs), включително лечение със сертралин. Рискът от SS или NMS при SSRIs се повишава при едновременното приложение с други серотонергични лекарства (вкл. други серотонергични антидепресанти, амфетамини, триптани), с лекарства, които влошават метаболизма на серотонина (включително MAO-инхибитори, напр. метиленово синьо), антипсихотици и други допаминови антагонисти, и с наркотични лекарства или бупренорфин (или комбинацията му с налоксон).

Ако едновременното лечение с други серотонинергични агенти е клинично оправдано,

пациентите трябва да бъдат проследявани за появата на признаци и симптоми на SS или NMS синдром (вж. точка 4.3 „Противопоказания“), особено по време на започване на лечението и увеличаване на дозата. Симптомите на серотониновия синдром могат да включват промени в психичното състояние, автономна нестабилност, невромускулни аномалии и/или стойности



чревни симптоми. Ако се подозира серотонинов синдром, трябва да се обмисли намаляване на дозата или прекратяване на терапията в зависимост от тежестта на симптомите.

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

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

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

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

Удължаване на QT-интервала/Torsade de Pointes (TdP)

Съобщавани са удължаване на QT-интервала и Torsade de Pointes (TdP) по време на постмаркетинговата употреба на сертралин. По-голямата част от съобщенията са наблюдавани при пациенти с други рискови фактори за удължаване на QT-интервала/TdP. Ефектът по отношение на удължаване на QT интервала е потвърден в задълбочено проучване на QT при здрави доброволци, като е отчетена статистически значима положителна връзка между експозицията и отговора. Поради това, сертралин трябва да се използва с повишено внимание при пациенти с допълнителни рискови фактори за удължаване на QT-интервала като: сърдечно заболяване, хипокалиемия или хипомагнезиемия, фамилна анамнеза за удължаване на QT, брадикардия и едновременна употреба на лекарства, които удължават QT-интервала (вж. точка 4.5 и 5.1).

Активиране на хипомания или мания

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

Шизофрения

Психотичните симптоми могат да се утежнят при пациенти с шизофрения.

Припадъци

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

Самоубийство/суицидни мисли/опити за самоубийство или клинично влошаване

Депресията е свързана с повишен риск от суицидни мисли, самонараняване и самоубийство (събития, свързани със самоубийство). Този риск съществува до достигане на значима ремисия. Тъй като подобрене може да не настъпи по време на началната фаза на лечението, пациентите трябва да бъдат под строго наблюдение до появата му. Клиничният опит сочи, че рискът от самоубийство може да нарасне през ранните етапи на възстановителния период.

Други психични заболявания при които сертралин се предписва, също могат да бъдат свързани с повишен риск от събития, свързани със самоубийство. Поради установеното съставане с голямо депресивно разстройство, при лечение на пациенти с голямо депресивно разстройство,



същите предпазни мерки трябва да бъдат съблюдавани както при лечение на пациенти с други психични разстройства.

Пациенти с анамнеза за събития, свързани със самоубийство, или показващи в значителна степен суицидни идеации, преди започване на лечението, са изложени на по-висок риск от суицидни мисли или опити за самоубийство и трябва да бъдат внимателно наблюдавани по време на лечението. Мета-анализ на плацебо-контролирани клинични изпитвания на антидепресанти при възрастни пациенти с психични разстройства е показал повишен риск от суицидно поведение при пациенти под 25-годишна възраст, лекувани с антидепресанти в сравнение с плацебо.

Лекарствената терапия трябва да се съпътства със строго наблюдение на пациентите, в частност на тези, които са изложени на висок риск, особено в началните етапи на лечението и след промени в дозите. Пациентите (и полагащите грижи за тях) трябва да бъдат предупреждени относно необходимостта от наблюдение за всеки признак на клинично влошаване, суицидно поведение или мисли и необичайни промени в поведението, както и да потърсят незабавно консултация с лекар, ако такива симптоми съществуват.

Педиатрична популация

Сертралин не трябва да се използва за лечение на деца и юноши на възраст под 18 години, с изключение на пациентите с обесивно-компулсивно разстройство на възраст 6-17 години. Суицидно поведение (опит за самоубийство и суицидни мисли) и враждебност (предимно агресия, опозиционно поведение и гняв) са по-често наблюдавани при клинични проучвания сред децата и юношите, лекувани с антидепресанти, в сравнение с тези, лекувани с плацебо. Въпреки това, ако въз основа на клиничната необходимост, все пак е взето решение за лечение: пациентите трябва да бъдат внимателно наблюдавани за поява на суицидни симптоми. Дългосрочната безопасност по отношение на когнитивното, емоционалното, физическото и пубертетното развитие при деца и юноши на възраст от 6 до 16 години е оценена в дългосрочно обсервационно проучване за период до 3 години (вж. точка 5.1). Има постмаркетингови съобщения за няколко случая на забавяне на растежа и закъснял пубертет. Клиничното значение и причинно-следствената връзка са все още неясни (вж. точка 5.3 за съответните предклинични данни за безопасност). Лекарите трябва да проследяват педиатричните пациенти на дългосрочно лечение за нарушения в растежа и развитието.

Абнормно кървене/хеморагия

Има съобщения за абнормно кървене при SSRIs, включително кожно кървене (екхимози и пурпура) и други хеморагични събития като стомашно-чревно или гинекологично кървене, включително фатални кръвоизливи. Препоръчва се повишено внимание при пациенти, приемащи SSRIs, особено едновременно с лекарства, за които е известно, че повлияват функцията на тромбоцитите (напр. антикоагуланти, атипични антипсихотици и фенотиазини, повечето трициклически антидепресанти, ацетилсалицилова киселина и нестероидни противовъзпалителни средства (НСПВС)), както и при пациенти с анамнеза за нарушения на кръвенето (вж. точка 4.5).

Инхибиторите на обратния захват на серотонина/Инхибиторите на обратния захват на серотонина и норадреналина (SSRIs/SNRIs) могат да увеличат риска от следродилен кръвоизлив (вж. точки 4.6, 4.8).

Хипонатриемия

Хипонатриемия може да възникне в резултат от лечението със SSRIs или SNRIs (инхибитори на обратния захват на серотонин и норадреналин), включително сертралин. В много случаи хипонатриемията изглежда е резултат на синдром на неадекватна секреция на антидиуретичен хормон (SIADH). Съобщавани са случаи на нива на серумния натрий, по-ниски от 110 mmol/L. Лицата в старческа възраст могат да бъдат изложени на по-висок риск от развитие на хипонатриемия при лечение със SSRIs или SNRIs. Пациенти на лечение с диуретици и такива, които поради някаква причина са с намален обем течности, също могат да са изложени на риск.



изложени на по-висок риск (вж. Лица в старческа възраст в точка 4.2). Трябва да се обмисли спиране на сертралин при пациенти със симптоматична хипонатриемия и да се назначи съответна медицинска интервенция. Признаците и симптомите на хипонатриемия включват главоболие, затруднена концентрация, нарушение на паметта, обърканост, слабост и нестабилност, която може да доведе до падания. Признаците и симптомите, свързани с по-тежки и/или остри случаи, включват халюцинации, синкоп, припадъци, кома, спиране на дишането и смърт.

Симптоми на отнемане, наблюдавани при спиране на лечението със сертралин

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

Рискът от поява на симптоми на отнемане може да зависи от няколко фактора, включително продължителността и дозата на лечението и скоростта на намаляване на дозата. Замайност, сетивни нарушения (включително парестезия), нарушения на съня (включително безсъние и интензивни сънища), възбуда или безпокойство, гадене и/или повръщане, тремор и главоболие са най-често съобщаваните. По принцип тези симптоми са леки до средно тежки, при някои пациенти обаче могат да бъдат тежки по интензивност. Те обикновено възникват през първите няколко дни от спиране на лечението, но има много редки съобщения за такива симптоми при пациенти, които неволно са пропуснали една доза. По принцип тези симптоми се самоограничават и обикновено отзвучават в рамките на 2 седмици, въпреки че при някои индивиди те могат да бъдат продължителни (2-3 месеца или повече). Следователно се препоръчва сертралин да бъде намаляван постепенно, когато се спира лечението, за период от няколко седмици или месеца според нуждите на пациента (вж. точка 4.2).

Акатизия/психомоторното безпокойство

Използването на сертралин е било свързано с развитие на акатизия, характеризираща се със субективно неприятно или тревожно безпокойство и необходимост от движение често придружавана от невъзможността от седене или стоене неподвижно. Това най-вече се появява в рамките на първите няколко седмици от лечението. При пациенти, които развиват тези симптоми, повишаването на дозата може да бъде пагубно.

Чернодробно увреждане

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

Бъбречно увреждане

Сертралин се метаболизира екстензивно и екскрецията на непроменено лекарство в урината е незначим път на елиминация. В проучвания при пациенти с леко до умерено бъбречно увреждане (креатининов клирънс 30-60 ml/min) или умерено до тежко бъбречно увреждане (креатининов клирънс 10-29 ml/min), при които сертралин е прилаган многократно, не са установени сигнификантни разлики във фармакокинетичните параметри (AUC_{0-24} или C_{max}) в сравнение с контролите. Дозата сертралин не трябва да се променя според степента на бъбречно увреждане.

Старческа възраст



Над 700 пациенти в старческа възраст (>65 години) са участвали в клинични проучвания. Характерът и честотата на нежеланите реакции при лицата в старческа възраст са били сходни с тези при по-млади пациенти.

SSRIs или SNRIs, включително сертралин, се свързват обаче със случаи на клинично значима хипонатриемия при лица в старческа възраст, които е възможно да бъдат изложени на по-висок риск от това нежелано събитие (вж. хипонатриемия в точка 4.4).

Диабет

При пациенти с диабет лечението със SSRI може да промени гликемичния контрол. Може да се наложи промяна в дозирането на инсулин и/или перорални хипогликемични дозировки.

Електроконвулсивна терапия

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

Сок от грейпфрут

Не се препоръчва едновременният прием на сертралин и сок от грейпфрут (вж. т. 4.5).

Влияние върху резултатите от уринни тестове

Има съобщения за неверни положителни резултати от имунологични скринингови тестове за наличие на бензодиазепини при пациенти, приемащи сертралин. Това се дължи на липсата на прецизност на скрининговите тестове. Могат да се очакват неверни положителни резултати няколко дни след спиране на лечението със сертралин. Потвърдителни изследвания, напр. газова хроматография/ масова спектрометрия, могат да различат сертралин от бензодиазепини.

Закритоъгълна глаукома

SSRIs, в т.ч. сертралин, могат да окажат ефект върху размера на зеницата, което води до мидриаза. Този мидриазен ефект може да стесни ъгъла на окото, което води до повишаване на вътреочното налягане и закритоъгълна глаукома, особено при предразположени пациенти. Следователно сертралин трябва да се прилага с повишено внимание при пациенти със закритоъгълна глаукома или анамнеза за глаукома.

Сексуална дисфункция

Селективните инхибитори на обратния захват на серотонин (SSRIs)/инхибитори на обратния захват на серотонин и нореpineфрин могат да причинят симптоми на сексуална дисфункция (вж. точка 4.8). Има съобщения за дълготрайна сексуална дисфункция, при която симптомите се запазват въпреки спирането на SSRIs/SNRI.

Натрий

Това лекарство съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) на таблетка, т.е. по същество не съдържа натрий.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Противопоказани

Моноаминоксидазни инхибитори (MAO-инхибитори)

Необратими (неселективни) MAO-инхибитори (напр. сележилин)

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

Обратим селективен MAO-A инхибитор (моклобемид)



Поради риска от серотонинов синдром комбинацията между сертралин и обратим и селективен МАО-инхибитор като моклобемид е противопоказана. След лечение с обратим МАО-инхибитор може да се направи период на очистване, не повече от 14 дни, преди започване на лечението със сертралин. Препоръчително е приемът на сертралин да се прекрати най-малко 7 дни преди започване на лечение с обратим МАО-инхибитор (вж. точка 4.3).

Обратим неселективен МАО-инхибитор (линезолид)

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

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

Пимозид

Повишение в нивата на пимозид с около 35% са доказани в едно проучване на еднократна ниска доза пимозид (2 mg). Тези повишени нива не са били свързани с промени в ЕКГ. Докато механизмът на това взаимодействие не е известно, поради стеснения терапевтичен индекс на пимозид, комбинираното приложение на сертралин и пимозид е противопоказано (вж. т. 4.3).

Едновременно приложение със сертралин не се препоръчва

ЦНС депресанти и алкохол

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

Други серотонинергични лекарства

Повишено внимание се изисква и при употребата на опиоиди [напр. фентанил (използван за обща анестезия или при лечение на хронична болка)], други серотонергични лекарства (включително други серотонергични антидепресанти, амфетамини, триптани) и с бупренорфин (или неговата комбинация с налоксон), тъй като рискът от серотонинов синдром, потенциално животозастрашаващо състояние, се увеличава (вж. точка 4.4).

Специални предпазни мерки

Лекарства, които удължават QT-интервала

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

Литий

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

Фенитоин

Плацебо-контролирано проучване при здрави доброволци показва, че дългосрочното приложение на сертралин в доза 200 mg/ден не води до клинично значима инхибция на метаболизма на фенитоин. Въпреки това, тъй като при някои случаи нежеланите реакции са възникнали от висока експозиция на фенитоин при пациенти, приемащи сертралин, препоръчва се да бъдат проследявани плазмените концентрации на фенитоин след започване на лечението със



сертралин и съответно адаптиране на дозата на фенитоин. В допълнение, съпътстващото приложение на фенитоин, известен индуктор на CYP3A4, може да причини намаляване на плазмените концентрации на сертралин.

Не може да се изключи намаляване от страна на други индуктори на CYP3A4, напр. фенобарбитал, карбамазепин, жълт кантарион (*Hypericum perforatum*), рифампицин, на плазмените нива на сертралин.

Триптани

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

Варфарин

Едновременното приложение на сертралин 200 mg дневно с варфарин е довело до слабо, но статистически значимо удължаване на протромбиновото време, което в редки случаи може да причини отклонение в стойността на INR. Поради това протромбиновото време трябва да бъде внимателно проследявано в началото и след края на лечението със сертралин.

Други лекарствени взаимодействия, дигоксин, атенолол, циметидин

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

Лекарства, повлияващи функцията на тромбоцитите

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

Нервномускулни блокери

Селективните инхибитори на обратното захващане на серотонина (SSRIs) могат да понижат активността на плазмената холинестераза като в резултат се удължава нервномускулното блокиращо действие на мивакуриум или на нервномускулни блокери.

Лекарства, метаболизирани от цитохром P450

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

Сертралин не действа като инхибитор на CYP 3A4, CYP 2C9, CYP 2C19 и CYP 1A2 в клинично значима степен.

Това е потвърдено от in vivo проучвания за взаимодействие с CYP 3A4 субстрати (ендогенен кортизол, карбамазепин, терфенадин, алпразолам), с CYP 2C19 субстрата диазепам и CYP 2C9 субстратите толбутамид, глибенкламид и фенитоин. In vitro проучвания показват, че сертралин има малък или няма никакъв потенциал за инхибиране на CYP 1A2.



Приемът на три чаша сок от грейпфрут дневно е довел до повишаване в плазмените нива на сертралин с около 100% в едно кръстосано проучване при осем здрави доброволци от Япония. Следователно, употребата на сок от грейпфрут трябва да се избягва по време на лечение със сертралин (вж. точка 4.4).

Въз основа на резултатите от проучването за взаимодействие със сок от грейпфрут, не може да се изключи, че едновременната употреба на сертралин и мощни CYP3A4 инхибитори, като протеазни инхибитори, кетоназол, итраконазол, посаконазол, вориконазол, кларитромицин, телитромицин и нефазодон, може да предизвика допълнително повишаване на експозицията на сертралин. Това се отнася и за умерените CYP3A4 инхибитори, като апрепитант, еритромицин, флуконазол, верапамил и дилтиазем. Приемът на мощни CYP3A4 инхибитори трябва да се избягва по време на лечение със сертралин.

При лица със слаб метаболизъм на CYP2C19 плазмените нива на сертралин се повишават с около 50% в сравнение с лица с бърз метаболизъм (вж. точка 5.2). Не може да бъде изключено взаимодействие с мощни инхибитори на CYP2C19, напр. омепразол, ланзопразол, пантопразол, рабепразол, флуоксетин, флувоксамин.

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

Педиатрична популация

Проучвания за взаимодействия за провеждани само при възрастни.

4.6 Фертилитет, бременност, кърмене

Бременност

Не са провеждани адекватно контролирани проучвания при бременни жени. Въпреки това значително количество данни не са доказали възникване на вродени малформации, причинени от сертралин. Проучванията при животни са демонстрирали ефекти върху репродуктивността, вероятно в резултат на токсичност при майката, причинена от фармакодинамично действие на съставката и/или от пряко фармакодинамично действие на активното вещество върху плода (вж. точка 5.3).

Има съобщения, че употребата на сертралин по време на бременност предизвиква симптоми, съответстващи на реакции на отнемане при някои новородени, чиито майки са били на лечение със сертралин. Това е наблюдавано и при други SSRI антидепресанти. Сертралин не се препоръчва по време на бременност, освен ако клиничното състояние на жената е такова, че се очаква ползата от лечението да надхвърли потенциалния риск.

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

Въз основа на епидемиологичните данни се предполага, че приложението на сертралин по време на бременност, особено в късната бременност, може да увеличи риска от персистиращи



белодробна хипертония на новороденото (ПБХН). Наблюдаваният риск беше приблизително 5 случая на 1000 бременности. При общата популация се проявяват 1 до 2 случая на ПБХН на 1 000 бременности.

Данните от наблюденията показват повишен риск (по-малко от 2 пъти) от следродилен кръвоизлив при експозиция на SSRI/SNRI в рамките на месеца преди раждането (вж. точки 4.4, 4.8).

Кърмене

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

Фертилитет

Проучванията при животни не показват ефекти на сертралин върху параметрите на фертилитета (виж т. 5.3.). Съобщаваните случаи с някои SSRIs са показали, че увреждането на спермата е обратимо. Не е наблюдавано повлияване на фертилитета при хора.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

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

4.8 Нежелани лекарствени реакции

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

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

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

Таблица 1: Нежелани реакции

Честота на нежеланите реакции, наблюдавани в плацебо-контролирани клинични проучвания при депресия, ОКР, паническо разстройство, ПТСР и социално тревожно разстройство. Обобщен анализ и постмаркетингов опит (с неизвестна честота).

Системо- органен клас	Много чести (≥1/10)	Чести (≥1/100 до <1/10)	Нечести (≥1/1 000 до <1/100)	Редки (≥1/10 000 до <1/1 000)
--------------------------	---------------------------	-------------------------------	------------------------------------	-------------------------------------



					данни не може да бъде направена оценка)
Инфекции и инфестации		инфекция на горните дихателни пътища, фарингит, ринит	гастроентерит, възпаление на средното ухо	дивертикулит§	
Неоплазми – доброкачествени и, злокачествени и неопределени (вкл. кисти и полипи)			неоплазма		
Нарушения на кръвта и лимфната система				лимфаденопатия, тромбоцитопения*§, левкопения*§	
Нарушения на имунната система			Свръхчувствителност*, сезонна алергия*	анафилактоидна реакция*	
Нарушения на ендокринната система			Хипотирозидизъм*	Хиперпролактинемия*, синдром на неадекватна секреция на антидиуретичен хормон (SIADH) *§	
Нарушения на метаболизма и храненето		понижен апетит, повишен апетит*		Хиперхолестеролемия*§, захарен диабет*, хипогликемия*, хипергликемия*§, хипонатриемия*§	
Психични нарушения	безсъние	тревожност*, депресия*, възбуда*, понижено либидо*, нервност, деперсонализация, кошмари, бруксизъм*	суицидни мисли/действия, психотични разстройства*, необичайни мисли, апатия халюцинации*, агресия*, еуфорично настроение*, параноя	конверзионно разстройство*§, паронирия*§, лекарствена зависимост, сомнамбулизъм, преждевременна еякулация	
Нарушения на нервната система	замаяност, главоболие * сънливост	тремор, двигателни нарушения (включително екстрапира-	амнезия, хипоестезия*, неволни мускулни съкращения*, синкоп*,	кома*, акатизия (вж. точка 4.4), дискинезия, хиперестезия, мозъчно-съдов спазъм	



		мидни симптоми като хиперкинезия, повишен мускулен тонус, дистония, скърцане със зъби или нарушения в походката), парестезия*, хипертония*, нарушение на вниманието дисгеузия	хиперкинезия*, мигрена*, конвулсия*, замайване при промяна на позата, нарушена координация, нарушение на речта	(включително обратим церебрален вазоконстриктивен синдром и синдром на Call-Fleming) *§, психомоторно неспокойствие*§ (вж. точка 4.4), нарушена сетивност, хореоатетоза§, Съобщавани са също признаци и симптоми, свързани със серотонинов синдром* или невролептичен малигнен синдром: В някои случаи, свързани с едновременното приложение на серотонинергични лекарства, които са включвали възбуда, обърканост, обилно изпотяване, диария, висока температура, хипертония, ригидност и тахикардия§	
Нарушения на очите		зрително нарушение*	мидриаза*	скотом, глаукома, диплопия, фотофобия, хифема*§, разлика в размера на двете зеници*§, нарушено зрение*§, нарушение на слъзните жлези	макулопатия
Нарушения на ухото и лабиринта		тинитус*	болка в ухото		
Сърдечни нарушения		палпитации*	тахикардия*, сърдечно нарушение	миокарден инфаркт*§, Torsade de Pointes (вж. точки 4.4, 4.5 и 5.1), брадикардия, удължаване на QT интервала* (вж. точки 4.4, 4.5 и 5.1)	
Съдови нарушения		горещи вълни*	патологично кървене (напр. гастроинтестинално кървене)*,	периферна исхемия	



			хипертония*, зачервяване, хематурия*		
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения		прозяване*	диспнея, епистаксис*, бронхоспазъм*	хипервентиляция, интерстициална белодробна болест*§, еозинофилна пневмония*§, ларингоспазъм, дисфония, стридор*§ хиповентиляция, хълцане	
Стомашно- чревни нарушения	гадене, диария, сухота в устата	диспепсия, запек*, коремна болка*, повръщане*, флатуленция	мелена, зъбни нарушения, езофагит, глозит, хемороиди, свръхсекреция на слюнка, дисфагия, оригване, нарушение на езика	разязвяване на устата, панкреатит*§, хематохезия, разязване на езика, стоматит	микроскопски колит
Хепато- билиарни нарушения				абнормна чернодробна функция, сериозни чернодробни събития (включително хепатит жълтеница и чернодробна недостатъчност)	
Нарушения на кожата и подкожната тъкан		Хиперхидро- за, обрив*	периорбитален оток*, уртикария*, алопеция*, сърбеж*, пурпура*, дерматит, суха кожа, оток на лицето, студена пот	редки случаи на тежки кожни нежелани реакции (SCAR): напр. синдром на Stevens- Johnson и епидермална некролиза*§, кожна реакция *§, фоточувствителност *§, ангиоедем, нарушена консистенция на косата, необичайна миризма на кожата, булозен дерматит, фоликуларен обрив	



Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан		болка в гърба, артралгия*, миалгия	остеоартрит, мускулни потрепвания, мускулни крампи*, мускулна слабост	рабдомиолиза*§, костно нарушение	тризъм*
Нарушения на бъбреците и пикочните пътища			полакиурия, микционно нарушение, задръжка на урината, незадържане на урина*, полиурия, ноктурия	неравномерна струя на урината*, олигурия	
Нарушения на възпроизводителната система и гърдата	липса на еякулация	смушения в менструалния цикъл*, еректилна дисфункция	сексуална дисфункция (вж. т. 4.4), менорагия, вагинално кръвотечение, сексуална дисфункция при жената (вж. т. 4.4)	галакторея*, атрофичен вулвовагинит, генитално течение, баланопостит*§, гинекомастия*, приапизъм*	следо­ро­ди­лен кръвоизлив**
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	умора	слабост*, болка в гърдите*, неразположение*, пирексия*	периферен оток*, втрисане, нарушение на походката*, жажда	херния, намалена поносимост към лекарството	
Изследвания		повишено телесно тегло*	увеличена аланин аминотрансфераза*, увеличена аспартат аминотрансфераза*, понижено телесно тегло*	повишен серумен холестерол, абнормни стойности на лабораторни резултати, нарушение на спермата, промени в тромбоцитна функция*§	
Наранявания, отравяния и усложнения, възникнали в резултат на интервенции		нараняване			
Хирургически и медицински интервенции				съдоразширяваща интервенция	



* НЛР, идентифицирани в периода след пускането на пазара.

** Това събитие е съобщено за терапевтичния клас на SSRIs/SNRIs (вж. точки 4.4, 4.6).

§ НЛР с честота въз основа на очакваната горна граница от 95% доверителен интервал, използвайки правилото „3“.

Симптоми на отнемане, наблюдавани след прекъсване на лечението със сертралин

Прекратяване на сертралин (особено когато е внезапно) често води до симптоми на отнемане. Замаяност, сензорни нарушения (включително парестезия), нарушения на съня (включително инсомния и интензивни сънища), възбуда или тревожност, гадене и/или повръщане, тремор и главоболие са най-често съобщавани. Обикновено тези събития са леки до умерени и минават от само себе си, въпреки това, при някои пациенти те могат да бъдат тежки и/или продължителни. Ето защо се препоръчва, когато лечението със сертралин повече не се изисква, постепенно спиране чрез намаляване на (вж. точки 4.2 и 4.4).

Старческа възраст

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

Педиатрична популация

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

Много чести (>1/10): главоболие (22%), безсъние (21%), диария (11%) и гадене (15%).

Чести (>1/100 до <1/10): гръдна болка, мания, повишена температура, повръщане, анорексия, емоционална нестабилност, агресия, възбуда, нервност, нарушено внимание, замаяност, хиперкинезия, мигрена, сънливост, тремор, зрително нарушение, сухота в устата, диспепсия, нощни кошмари, умора, незадръжка на урината, обрив, акне, епистаксис, метеоризъм.

Нечести (>1/1 000 до <1/100): удължен QT-интервал при ЕКГ (вж. точки 4.4, 4.5 и 5.1), опит за самоубийство, конвулсии, екстрапирамидно нарушение, парестезия, депресия, халюцинация, пурпура, хипервентиляция, анемия, нарушение на чернодробната функция, повишение на аланин аминотрансфераза, цистит, херпес симплекс, възпаление на външното ухо, болка в ухото, болка в очите, мидриаза, неразположение, хематурия, гноен обрив, ринит, нараняване, намаляване на телесното тегло, мускулно потрепване, необичайни сънища, апатия, албуминурия, полакиурия, полиурия, болка в гърдите, нарушение в менструацията, алоpecia, дерматит, кожно нарушение, необичайна миризма на кожата, уртикария, бруксизъм, зачервяване.

С неизвестна честота: енуреза

Класови ефекти

Епидемиологичните проучвания, проведени главно при пациенти на възраст над 50 години, показват увеличен риск от костни фрактури при пациенти, приемащи SSRIs или трициклически антидепресанти. Механизмът на това увеличение не е известен.

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез национална система за съобщаване към Изпълнителната агенция по лекарствата, ул. „Дамян Груев“ № 8, 1303 София, тел.: +35928903417, www.bda.bg

4.9 Предозиране



Токсичност

Сертралин има терапевтична граница на безопасност, която зависи от пациентската популация и/или едновременно прилаганите лекарства. Фатални случаи от предозиране са съобщавани при самостоятелно приложение или в комбинация на сертралин с други лекарства и/или алкохол. Следователно всеки случай на предозиране трябва да бъде лекуван агресивно.

Симптоми

Симптомите на предозиране включват серотонин-медирани нежелани лекарствени реакции като сънливост, стомашно-чревни нарушения (като гадене и повръщане), тахикардия, тремор, възбуда и виене на свят. Случаи на кома са съобщавани обаче по-рядко.

Случаи на удължаване на QT интервала/Torsade de Pointes са съобщавани след предозиране на сертралин; поради това се изисква ЕКГ проследяване при всяко предозиране на сертралин (вж. точки 4.4, 4.5 и 5.1).

Лечение

Липсват специфични антидоти на сертралин. Препоръчва се да се установи и поддържа дихателен път и да се осигури адекватна вентилация и оксигенация. Активният въглен, който може да се комбинира с очистително, може да е еднакво ефективен или по-ефективен от стомашната промивка и трябва да се има предвид при лечение на предозирането. Не се препоръчва предизвикване на повръщане. Заедно с общата симптоматична и поддържаща терапия се препоръчва проследяване на сърдечните (напр. с ЕКГ) и други жизнени показатели. Поради големия обем на разпределение на сертралин е малко вероятно приложението на форсирана диуреза, диализа, хемоперфузия или екссангвинотрансфузия да имат благоприятен ефект.

Педиатрична популация

Няма налични данни.

5 ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Психоаналептици, Антидепресанти, Селективни инхибитори на обратното захващане на серотонина (SSRI), АТС код: N06A B06

Механизъм на действие и фармакодинамични ефекти

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

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



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

Клинична ефективност и безопасност

Голямо депресивно разстройство

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

Посттравматично стресово разстройство (ПТСР)

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

Сърдечна електрофизиология

В специализирано задълбочено проучване на QTc интервала, проведено при равновесни концентрации и супратерапевтични дози при здрави доброволци (лекувани с 400 mg/ден – два пъти над максималната препоръчителна дневна доза), горната граница на двустранния 90% доверителен интервал за времето, съответстващо на средна разлика в QTcF между сертралин и плацебо по метода на най-малките квадрати (11,666 милисекунди), е по-голяма от предварително определения праг от 10 милисекунди на времеви интервал 4-и час след прием на дозата. Анализът на съотношението „експозиция-отговор“ показва леко положителна връзка между QTcF и плазмените концентрации на сертралин [0,036 милисекунди/(ng/mL); $p < 0,0001$]. Въз основа на модела „експозиция-отговор“, прагът за клинично значимо удължаване на QTcF (т.е. прогнозираният 90% доверителен интервал да превишава 10 милисекунди) е поне 2,6 пъти по-висок от средната C_{max} (86 ng/mL) след приложение на най-високата препоръчителна доза сертралин (200 mg/ден) (вж. точки 4.4, 4.5, 4.8 и 4.9).

Педиатрична популация

Педиатрични пациенти с ОКР

Безопасността и ефикасността на сертралин (50-200 mg/ден) са изследвани при лечение на амбулаторни пациенти-деца (6-12-годишни) и юноши (13-17-годишни) без депресия, с обесивно-компулсивно разстройство (ОКР). След едноседмично единично-сляпо плацебо въведение, пациентите са рандомизирани на дванайсетседмично лечение с гъвкав дозов режим със сертралин или плацебо. Децата (6-12-годишни) са започнали с първоначална доза от 25 mg/ден. Пациентите, рандомизирани на сертралин, са показали значимо по-голямо подобрене от рандомизираните на плацебо по скалата Children's Yale-Brown Obsessive Compulsive Symptom Scale (CYBOCS).



BOCS/ ($p = 0,005$), скалата NIMH Global Obsessive Compulsive Scale ($p = 0,019$) и скалите CGI (Clinical Global Impressions) Improvement scales ($p = 0,002$). Освен това тенденция към по-голямо подобряване в групата на сертралин спрямо групата на плацебо е наблюдавана също и по CGISeverity scale ($p = 0,089$). По CY-BOCs средната изходна стойност и промяната от изходните стойности за плацебо групата са $22,25 \pm 6,15$ и $-3,4 \pm 0,82$, съответно, а за групата на сертралин са $23,36 \pm 4,56$ и $-6,8 \pm 0,87$, съответно. Пациентите, повлияни от лечението и дефинирани като пациенти с понижение от 25% или повече по CY-BOCS (основния критерий за ефикасност) от изходното ниво до крайната точка, са били 53% от пациентите на сертралин спрямо 37% от пациентите на плацебо ($p = 0,03$).

Няма клинични проучвания, изследващи ефикасността при тази педиатрична популация.

Няма данни за деца под 6 години.

Постмаркетингово проучване за безопасност SPRITES

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

Стандартизирането на всяка първична мярка за резултат въз основа на нормите по пол и възраст показва, че общите резултати са в съответствие с нормалното развитие. Не са наблюдавани статистически значими разлики за първичните мерки за резултат, с изключение на теглото. При сравнителни анализи се наблюдава статистически значима констатация за стандартизирано тегло; въпреки това, големината на промяната в теглото е малка [средна (SD) промяна в стандартизираните z-резултати $< 0,5$ SD]. Има дозозависима връзка при наддаването на тегло.

5.2 Фармакокинетични свойства

Абсорбция

При хора след перорално еднократно дневно приложение на 50-200 mg в продължение на 14 дни, максимални плазмени концентрации се достигат между 4,5-8,4 часа след приема. Храната не променя значимо бионаличността на таблетките сертралин.

Разпределение

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

Биотрансформация

Сертралин претърпява значителен метаболизъм при първото си преминаване през черния дроб. Въз основа на клиничните данни и данните от *in vitro* проучванията може да се направи заключение, че сертралин се метаболизира по множество пътища, включващи CYP3A4, CYP2C19 (вж. т. 4.5) и CYP2B6. Сертралин и неговият основен метаболит, десметилсертралин са субстрати също на Р-гликопротеина в *in vitro* условия.

Елиминиране



Средният полуживот на сертралин е приблизително часа (в диапазона 22-36 часа). В съответствие с терминалния елиминационен полуживот, за да се достигнат равновесни концентрации, е необходимо приблизително двукратно кумулиране, което е налице една седмица след началото при еднократно дневно приложение на лекарството. Плазменният полуживот на N-десметилсертралин е между 62 и 104 ч. Сертралин и N-десметилсертралин се метаболизират във висока степен при хора, като получените метаболити се екскретират в еднаква степен в урината и фецеса. Едва малко количество (<0,2%) непроменен сертралин се екскретира в урината.

Фармакокинетика при особени групи пациенти

Педиатрична популация с ОКР

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

Дозата при юноши може да бъде както при възрастни.

Юноши и лица в старческа възраст

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

Чернодробно увреждане

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

Бъбречно увреждане

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

Линейност/нелинейност

Сертралин демонстрира дозозависима фармакокинетика в диапазона 50-200 mg.

Фармакогеномика

Плазмените нива на сертралин са приблизително 50% по-високи при индивиди, които са слаби метаболизатори на CYP2C19 в сравнение с екстензивните метаболизатори. Не е ясно клиничното значение на това, като при пациентите е необходимо титриране според клиничния им отговор.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Предклиничните данни не показват особен риск за хората на база на конвенционалните фармакологични проучвания за безопасност, токсичност при многократно прилагане, генотоксичност и карциногенен потенциал. Проучвания върху репродуктивната токсичност при животни не са показали тератогенност или нежелани ефекти върху мъжкия фертилитет. Наблюдаваната фетотоксичност е вероятно свързана с майчина токсичност. Неонаталната преживяемост и телесното тегло при кученца са били намалени само през първите дни след раждането. Не е установено дали ранната постнатална смъртност се дължи на експозиция по време на бременност след 15-я ден от бременността. Забавянето в постнаталния период



кученцата на лекувани майки вероятно се дължи на ефекти върху майките и следователно не се отнася за риска при хора.

Проучванията при гризачи и други животински видове не показват ефекти върху фертилитета.

Проучвания при млади животни

Проведено е едно проучване на токсичността при млади плъхове, в което сертралин е прилаган през устата на мъжки и женски плъхове от 21-ия до 56-ия ден след раждането (в дози от 10,40 или 80 mg/kg дневно) с фаза на възстановяване без прилагане на лекарството до 196-ия ден след раждането. При мъжки и женски индивиди е наблюдавано забавяне в половото съзряване при различни дозови нива (при мъжките – 80 mg/kg и при женските - ≥ 10 mg/kg), но въпреки тази констатация, не е имало никакви ефекти, свързани със сертралин, върху репродуктивните крайни показатели на проучването при мъжки или женски индивиди. Освен това между 21-ия и 56-ия ден след раждането са наблюдавани също дехидратация, хроморинорея и намаление на средното наддаване на телесно тегло. Всички горепосочени ефекти, които са счетени за свързани с приложението на сертралин, са неутрализирани в определен момент от фазата на възстановяване без прилагане на лекарството в проучването.

Оценка на риска за околната среда

При приложение в съответствие с продуктовата информация не е вероятно Стимулотон да причини неприемливо влияние върху околната среда.

6 ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Сърцевина:

магнезиев стеарат

хидроксипропилцелулоза

натриев нишестен гликолат (тип А)

калциев хидрогенфосфат дихидрат

микrokристална целулоза

Обвивка:

макрогол 6000

титанов диоксид (Е 171)

хипромелоза

6.2 Несъвместимости

Не е приложимо.

6.3 Срок годност

3 години

6.4 Специални условия на съхранение

Този лекарствен продукт не изисква специални условия на съхранение.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

Стимулотон 50 mg: 30 филмирани таблетки (3×10) в блистерни ленти от ПВХ и PVDF в картонената кутия.



Стимулотон 100 mg: 28 филмирани таблетки (2 × 14) в блистерни ленти от PVC/PVDC и картонената кутия.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

Няма специални изисквания.

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

7 ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Egis Pharmaceuticals PLC
1106 Budapest, Kereszturi ut 30-38.
Унгария

8 НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Стимулотон 50 mg филмирани таблетки: Рег.№: 20040312
Стимулотон 100 mg филмирани таблетки: Рег.№: 20050194

9 ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Стимулотон 50 mg
Дата на първо разрешаване: 01.07.2004 г.
Дата на последно подновяване: 30.09.2009 г.

Стимулотон 100 mg
Дата на първо разрешаване: 06.04.2005 г.
Дата на последно подновяване: 18.11.2011 г.

10 ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Март, 2024 г.

