ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА
Кратка характеристика на продукта - Приложение 1
Към Рег. № 20210007
Разрешение № 73039 01-10-2026
BG/MA/MP - ...../.....
Одобрение № ...../.....

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Мисол 50 mg филмирани таблетки
Misol 50 mg film-coated tablets

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

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

Помощни вещества с известно действие:
Лактоза монохидрат

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Филмирана таблетка

Мисол 50 mg филмирани таблетки са бели продълговати двойноизпъкнали филмирани таблетки с делителна черта от едната страна.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Сертралин е показан за лечение на:

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

4.2 Дозировка и начин на приложение

Дозировка

Първоначално лечение

Депресия и ОКР
Лечението със сертралин трябва да започне с доза от 50 mg/ден.

Паническо разстройство , ПТСР и социално тревожно разстройство

Терапията трябва да започне с 25 mg/ден. След 1 седмица дозата трябва да се повиши на 50 mg веднъж дневно. При тази схема на дозиране е наблюдавана по-ниска честота на характерните за началния период на лечение на паническо разстройство нежелани лекарствени реакции.

Титриране

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА * РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ *

Депресия, ОКР, паническо разстройство , ПТСР и социално тревожно разстройство
Пациенти, които не се повлияват от доза 50 mg, могат да се повлияя от по-висока доза. Промени в дозата трябва да се правят на стъпки от 50 mg през интервали от поне една седмица, като максималната доза е 200 mg/ден. Промени в дозата не трябва да се правят по-често от веднъж седмично, като се има предвид, че времето на полуелиминиране на сертралин е 24 часа.

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

Поддържаща терапия

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

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

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

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

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

Пациенти с бъбречно увреждане
Не е необходимо коригиране на дозата при пациенти с бъбречно увреждане (вж. точка 4.4).

Педиатрична популация

Деца и юноши с обсесивно-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 на 50 mg веднъж дневно.

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

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА * РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ *

при повишаване на дозата над 50 mg. Не трябва да се правят промени на дозата за интервали по-малки от една седмица.

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

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

Начин на приемане

Сертралин трябва да се приема веднъж дневно, сутрин или вечер.
Таблетката сертралин може да се приема със или без храна.

Симптоми на отнемане, наблюдаване при прекъсването на сертралин

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

4.3 Противопоказания

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

Едновременното приложение при пациенти, приемащи необратими моноаминооксидазни инхибитори (МАО-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 МАО-инхибитор. Лечението със сертралин трябва да се прекрати поне 7 дни преди започване на лечение с необратим МАО-инхибитор (вж. точка 4.5).

Едновременната употреба с пимозид е противопоказана (вж. точка 4.5).

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Серотонинов синдром (SS) или Невролептичен Малигнен Синдром (Neuroleptic Malignant Syndrome, NMS)

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

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА * РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ *

Преминаване от селективни инхибитори на обратното захващане на серототнина (SSRI), антидепресанти или антиобсесивни лекарства

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

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

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

Удължаване на QTc интервала/Torsade de Pointes (TdP)

При употребата на сертралин по време на постмаркетинговия период има съобщения за случаи на удължаване на QTc интервала и TdP. По-голяма част от съобщените случаи са настъпили при пациенти с други рискови фактори за удължаване на QTc интервала/TdP. Ефектът по отношение на удължаване на QTc интервала е потвърден от задълбочено проучване на QTc при здрави доброволци, като е отчетена статистически значима положителна връзка между експозицията и отговора. По тази причина, сертралин трябва да се прилага с внимание при пациенти с допълнителни рискови фактори за удължаване на QTc, като: сърдечно заболяване, хипокалемия или хипомагнезиемия, фамилна анамнеза за удължаване на QTc, брадикардия и едновременна употреба на лекарства, които удължават QTc интервала (вж точка 4.5 и 5.1).

Активиране на хипомания или мания

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

Шизофрения

Психотичните симптоми могат да се утежнят при пациенти с шизофрения.

Припадъци

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

Самоубийство/суицидни мисли/суицидни опити или клинично влошаване

Депресията е свързана с повишен риск от суицидни мисли, самонараняване и самоубийство (суицидни събития). Този риск персистира до настъпването на значима ремисия. Тъй като може да не настъпи подобрение през първите няколко или повече седмици от лечението, пациентите трябва да бъдат стриктно наблюдавани до настъпването на това подобрение. Клиничният опит като цяло показва, че рискът от самоубийство може да нарасне в ранните стадии на възстановяване.

Други психични заболявания, за които се предписва сертралин, също могат да бъдат свързани с повишен риск от суицидни събития. Освен това тези състояния могат да съпътстват голямо депресивно разстройство. Следователно предпазните мерки при лечението на голямо депресивно

разстройство трябва да бъдат спазвани също и при лечението на пациенти с други психични нарушения.

За пациентите с анамнеза за суицидни събития или за показващите значима степен на суицидни намерения преди началото на лечението е известно, че са изложени на по-висок риск от суицидни мисли или опити за самоубийство и трябва да бъдат внимателно проследявани по време на лечението. Метаанализ на плацебо-контролирани клинични проучвания с антидепресанти при възрастни пациенти с психични нарушения е показал повишен риск при суицидно поведение при пациенти под 25 години, лекувани с антидепресанти в сравнение с лекуваните с плацебо.

Лекарствената терапия трябва да се съпровожда от стриктно наблюдение на пациентите и в частност тези, изложени на по-висок риск, особено в началото на лечението и при последващи промени на дозата. Пациентите (и лицата, които се грижат за тях) трябва да бъдат предупредени за нуждата да следят за всяко клинично влошаване, суицидно поведение или мисли и необичайни промени в поведението и незабавно да потърсят медицински съвет, ако тези симптоми се появят.

Педиатрична популация

Сертралин не трябва да се използва при лечението на деца и юноши под 18 години, освен при пациенти с обсесивно-компулсивно разстройство на възраст 6-17 години. Поведения, свързани със самоубийство (опит за самоубийство и суицидни мисли) и враждебност (предимно агресия, поведение на противопоставяне и гняв) са наблюдавани по-често в клиничните проучвания сред деца и юноши, лекувани с антидепресанти, в сравнение с лекуваните с плацебо. Ако въпреки това се вземе решение за лечение въз основа на клинична необходимост, пациентите трябва да бъдат внимателно проследявани за появата на суицидни симптоми. В допълнение са налични ограничени клинични данни за дългосрочната безопасност при деца и юноши, включително ефекти върху растежа, сексуалното съзряване и когнитивното и поведенческо развитие. По време на постмаркетинговия период се съобщава за няколко случая на забавяне на растежа и закъснял пубертет. Клиничното значение и причинно-следствената връзка все още не са изяснени (вж т.5.3 за съответните предклинични данни за безопасност). Лекарите трябва да проследяват педиатричните пациенти на дългосрочно лечение за нарушения в разстежа и развитието.

Абнормно кървене/Хеморагия

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

Хипонатриемия

Хипонатриемия може да възникне в резултат от лечението със SSRI или SNRI (инхибитори на обратния захват на серотонин и норадреналин), включително сертралин. В много случаи хипонатриемията излежда е резултат на синдром на неадекватна секреция на анридиуретичен хормон (Syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion, SIADH). Съобщавани са случаи на нива на серумния натрий, по-ниски от 110 mmol/l.

Пациентите в старческа възраст могат да бъдат изложени на по-висок риск от развитие на хипонатриемия при лечение със SSRI и SNRI. Пациенти на лечение с диуретици и такива, които, поради някаква причина са с намален обем течности, също могат да бъдат изложени на по-висок риск (вж. Употреба при пациенти в старческа възраст). Трябва да се обмисли спиране на сертралин,

при пациенти със симптомаична хипонатриемия и да се назначи съответна медицинска интервенция. Признаците и симптомите на хипонатриемия включват главоболие, затруднена концентрация, нарушение на паметта, обърканост, слабост и нестабилност, която може да доведе до падания. Признаците и симптомите, свързани с по-тежки и/или остри случаи, включват халюцинации, синкоп, припадък, кома, спиране на дишането и смърт.

Симптоми на отнемане, наблюдавани при спирането на лечението със сертралин
Симптомите на отнемане при спиране на лечението са чести, особено ако спирането е внеапно (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. Замаяност, сетивни нарушения (включително парестезия), нарушения на съня (включително безсъние и интензивно сънуване), възбуда или безпокойство, гадене и/или повръщане, тремор и главоболие са най-често съобщаваните реакции. По принцип тези симптоми са леки до средно тежки, при някои пациенти обаче могат да бъдат тежки по интензитет. Те обикновено възникват през първите няколко дни от спиране на лечението, но има много редки съобщения за такива симптоми при пациенти, които неволно са пропуснали една доза. По принцип тези симптоми се самоограничават и обикновено отзвучават в рамките на 2 седмици, въпреки че при някои индивиди те могат да продължат 2-3 месеца или повече. Следователно е препоръчително сертралин да се намалява постепенно, когато се спира лечението за период от няколко седмици или месеца, според нуждите на пациента (вж. точка 4.2).

Акатизия/психомоторна възбуда
Употребата на сертралин се свързва с развитието на акатизия, характеризираща се със субективно неприятно или мъчително двигателно неспокойство и нужда от движение, често съпроводени от невъзможност да се седи или стои спокойно. Това е най-вероятно да настъпи през първите няколко седмици от лечението. При пациенти, които развият тези симптоми, увеличаването на дозата може да доведе до влошаване.

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

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

Употреба в старческа възраст
Над 700 пациенти в старческа възраст (>65 години) са участвали в клинични проучвания.

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА * РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ *

Характерът и честотата на нежеланите реакции при лицата в старческа възраст са били сходни с тези при по-млади пациенти.

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

Диабет
При пациенти с диабет лечението със SSRI може да промени гликемичния контрол. Може да се наложи адаптиране на дозата на инсулина и/или на пероралните антидиабетни лекарствени продукти.

Електроконвулсивна терапия (ЕКТ)
Не са провеждани кличнични проучвания, които да установят рисковете или ползите от комбинираното приложение на ЕКТ и сертралин.

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

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

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

Лактоза
Мисол съдържа лактоза. Пациенти с редки наследствени проблеми на галактозна непоносимост, Lapp лактазен дефицит или глюкозо-галактозна малабсорбция не трябва да приемат това лекарство.

4.5. Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Противопоказани

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

Обратим селективен МАО-А инхибитор (моклобемид)

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА * РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ *

Поради риск от серотонинов синдром не се препоръчва комбинацията между сертралин и обратим и селективен МАО-инхибитор, като моклобемид. След лечение с обратим МАО-инхибитор може да се използва период на очистване по-кратък от 14 дни, преди започване на лечение със сертралин. Препоръчително е приемът на сертралин да се прекрати поне дни преди започване на лечение с обратим МАО-инхибитор (вж. точка 4.3).

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

Има съобщения за тежки нежелани реакции при пациенти, които са прекратили приема на 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, зачервяване, световъртеж и хипертермия с характеристики, наподобяващи злокачествен невролептичен синдром, припадъци и смърт.

Пимозид
Повишени нива на пимозид от около 35% са установени в клинично проучване с приложение на еднократна ниска доза пимозид (2mg). Тези повишени нива не са били свързани с каквито и да е промени в ЕКГ. Докато не се изясни механизмът на това взаимодействие, поради тесния терапевтичен индекс на пимозид, едновременното приложение на сертралин и пимозид е противопоказано (вж. точка 4.3).

Не се препоръчва едновременно приложение със сертралин

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

Други серотонинергични лекарства
Вижте точка 4.4.

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

Специални предпазни мерки

Лекарства, които удължават QT интервала
Рискът от удължаване на QTc интервала и/или камерни аритмии (напр. Torsade de Pointes, TdP) може да бъде повишен при едновременно приложение с лекарства, които удължават QTc интервала (напр. някои антипсихотици и антибиотици) (вж. точка 4.4 и 5.1).

Литий
В плацебо-контролирано проучване при здрави доброволци едновременното приложение на сертралин с литий не променя значимо фармакокинетиката на литий, но води до нарастване на тремора спрямо плацебо, което показва възможно фармакодинамично действие. 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 200mg/ден не води до клинично значимо инхибиране на мераболизма на фенитоин. Въпреки това, тъй като някои случаи нежеланите реакции са възникнали от висока експозиция на фенитоин при пациенти, приемащи сертралин препоръчва се да бъдат мониторирани плазмените концентрации на фенитоин след започване на терапия със сертралин и съответно адаптиране на дозата на фенитоин. В допълнение, съпътстващото приложение на фенитоин може да причини намаляване на плазмените концентрации на сертралин. Не може да се изключи възможността други CYP3A4 индуктори, напр. фенобарбитал, карбемазепин, жълт кантарион, рафампицин, да причинят понижаване на плазмените концентрации на сертралин.

Триптани
Има редки постмаркетингови съобщения за пациенти със слабост, хиперрефлексия, нарушена координация, объркаост, тревожност и възбуда след употреба на сертралин и суматриптан. Симтоми на серитонинергичен 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 сетралин 200 mg дневно с варфарин е довело до малко статистически значимо удължаване на протромбиновото време, което в редки случаи може да причини отклонение в стойността на 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 зависимост на тези промени не е известна. Сертралин няма ефект върху бета-адренергичната блокираща активност на атенолол. Не са наблюдавани лекарствени взаимодействия при приложение на сертралин в доза 200 mg дневно с дигоксин.

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

Невромускулни блокери
SSRIs могат да понижат активността на плазмената холинестреваза, като в резултат се удължава невромускулното блокиращо действие на мивакуриум или други невромускулни 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 повишение (средно с 23%-37%) на равновесните плазмени нива за дезипрамин (маркер за CYP 2D6 е изоензимна активновст). Клинично значими взаимодействия могат да възникнат с други субтрати на CYP 2D6 с тесен терапевтичен индекс, като клас 1C антиаритмични лекарства, като пропафенон и флекаинид, трициклични антидепресанти и типични антипсихотици, особено при по-високи сертралин.

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА • РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ •

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-субтрсати (ендогенен кортизол, карбамезепин, терфенадин, алпразолам), с CYP 2C19-субстрата диазепам и CYP 2C9-субстратите толбунамид, глибенкламид и фенитоин. *In vitro* проучвания показват, че сертралин има малък или няма никакв потенциал да инхибира CYP 1A2.

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

Въз основа на проучване за взаимодействията със сок от грейпфрут, не може да се изключи възможността едновременното прилагане на сертралин и мощни CYP 3A4 инхибитори, като например протеазни инхибитори, кетоконазол, итраконазол, посаконазол, вориконазол, кларитромицин, телитромицин и нефазодон, да доведе дори до по-голямо увеличаване на експозицията към сертралин. Това се отнася и до умерените CYP 3A4 инхибитори, напр. апрепитант, еритромицин, флукоконазол, верапамил и дилтиазем. Приемът на мощни CYP 3A4 инхибитори трябва да се избягва по време на лечение със сертралин.

Плазмените нива на сертралин се повишават с около 50% при бавните метаболизатори на CYP2C19 в сравнение с бързите метаболизатори (вж. точка 5.2). Не може да бъде изключено взаимодействие със силни инхибитори на CYP2C19, напр. омепразол, лансопразол, пантопразол, рабепразол, флуоксетин и флувоксамин.

4.6. Фертилитет, бременност и кърмене

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

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

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

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА * РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ *

Епидемиологични данни предполагат, че употребата на SSRI по време на бременност, особено в напреднала бременност, може да повиши риска от персистираща пулмонална хипертония на новороденото (Persistent pulmonary hypertension in the newborn, PPHN). Наблюдаваният риск е бил приблизително 5 случая на PPHN на 1000 бременности. В общата полулация настъпват 1 до 2 случая на PPHN на 1000 бременности.

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 недоволовими нива на сертралин са били открити в серума на кърмачета, с едно изключение на новородено серумни нива около 50% от нивото на майката (но без забележим ефект върху здравето на това кърмаче). Досега не са докладвани нежелани реакции върху здравето на деца, кърмени от майки, приемащи сертралин, но риск не може да се изключи. Приложението при кърмачки не се препоръчва, освен в случаите, когато според преценката на лекаря ползата от лечението надхвърля риска.

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

4.7. Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

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

4.8. Нежелани лекарствени реакции

Гаденето е най-честата нежелана реакция. При лечението на социално тревожно разстройство, сексуални нарушения (липса на еякулация) при мъже са възникнали при 14% при сертралин спрямо 0% при плацебо. Тези нежелани ефекти са дозозависими и често са с преходен характер при продължаване на лечението.

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

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

Таблица 1: Нежелани реакции
Честотата на нежеланите реакции, наблюдавани в плацебо-контролирани клинични проучвания при депресия, ОКР, паническо разстройство, ПТСР и социално тревожно разстройство.
Обощен анализ и данни от постмаркетинговия опит.

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА • РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ •

Системо-органен клас	Много чести (≥1/10)	Чести (≥1/100 to <1/10)	Нечести (≥1/1,000 to <1/100)	Редки (≥1/10,000 to <1/1,000)	С неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка)
Инфекции и инфестации		Инфекция на горните дихателни пътища, фарингит, ринит	Гастроентерит, възпаление на средното ухо	дивертикулит§	
Неоплазми доброкачествени, злокачествени и неопределени (вкл. и 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			хипотиреодизъм*	хиперпролактинемия*§, неадекватна секреция на антидиуретичен хормон*§	
Нарушния 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*	Суицидна идеация/поведение, психотично разстройство*, абнормно мислене, апатия, халюцинации*, агресия*, еуфорично настроение*, параноя	Конверзионно разстройство*§, паронирия*§, лекарствена зависимост, сомнамбулизъм, преждевременна еякулация	
Нарушения на нервната система	замаяност, главоболие*, сънливост	Тремор, двигателни нарушения,(вкл. екстрапирамидни симптоми като хиперкинезия,	Амнезия, хипоестезия*, мускулни съкращния, неволеви*, синкоп*, хиперкинезия*, мигрена*, конвулсии*,	кома*, акатизия (вж. точка 4.4), дискинезия, хиперестезия, мозъчно-съдов спазъм (включително обратим церебрален	

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА • РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ •

		хипертонус, дистония, скърцане със зъби или нарушения в походката) парестезия*, хипертонус*, нарушение на вниманието, дисгеузия.	замайване при промяна на позата, нарушена координация, нарушения на речта.	вазоконстриктивен синдром и синдром на Call-Fleming)*§, psychomotor restlessness*§ (see section 4.4), психомоторно неспокойство, хореоатетоза§, също признаци и симптоми, свързани със серотонинов синдром* или злокачествен невролептичен синдром; в някои случаи свързани с едновременното приложение на серотонинергични лекарства, които включват възбуда, объркване, обилно изпотяване, диария, висока температура, хипертония, ригидност и тахикардия§	
Нарушения на очите		Зрително нарушение*	Мидриаза*	Скотом, глаукома, диплопия, фотофобия, хифема*§, нееднакви зеници*§, абнормно зрениеl§, нарушение на слъзните жлези	
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 QTc интервала* (вж. точки 4.4, 4.5 и 5.1)	
Съдови нарушения		Горещи вълни*	Абнормно кървене (като гастроинтестинално кървене)*, хипертония*, зачервяване, хематурия*	Периферна исхемия	
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения		прозяване*	Диспнея, епистаксис*, бронхоспазъм*	Хипервентилация, интерстициална белодробна болест*§, ларингоспазъм	

				дисфония, стридор*§, хиповентилация, хълцане	
Стомашно-чревни нарушения	Гадене, диария, сухота в устата	Диспепсия, запек*, коремна болка*, повръщане*, флатуленция	Мелена, зъбни нарушения, езофагит, глосит, хемороиди, свръхсекреция н слюнка, дисфагия, оригване, нарушение на езика	Разязвяване на устата, панкреатит*§, хематохезия, разязвяване на езика, стоматит	
Хепато-билиарни нарушения				Абнормна чернодробна функция, сериозни чернодробни събития (в това число хепатит, жълтеница и чернодробна недостатъчност)	
Нарушения на кожата и подкожната тъкан		Хиперхидроза, обрив*	Периорбитален оток*, уртикария*, алопеция*, сърбеж*, пурпура*, дерматит, суха кожа, оток на лицето, студена пот	Редки случаи на тежки кожни нежелани реакции, напр. Синдром на Steven-Johnson* и епидермална некролиза*§, кожна реакция*§, фоточувствителност§, ангиоедем, абнормна структура на косата, абнормна 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	Тризмус*
Нарушения на бъбреците и пикочните пътища			Полакиурия, микционно нарушение, задръжка на урината, незадържане на урина*, полиурия, никтурия	Неравномерна струя на урината*, олигурия	
Нарушения на възпроизводителната система и гърдата	Липса на еякулация	Смущения на менструалния цикъл*, еректилна дисфункция	Сексуална дисфункция, менорагия, влагалищно кръвотечение, сексуална дисфункция при жената	Галакторея*, атрофичен вулвовагинит, генитално течение, баланопостит*§, гинекомастия*, приапизъм	

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА * РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ *

Общи нарушения и ефекти на мястото на приложението	Умора*	Слабост*, гръдна болка*, неразположение*, повишена температура*	Периферен оток*, втрисане, нарушение на походката*, жажда	Херния, намалена поносимост към лекарството	
Изследвания		Увеличено телесно тегло*	Увеличена аланин аминотрансфераза*, увеличена аспартат аминотрансфераза*, телесно тегло*	Повишен серумен холестерол*, абнормни стойности на лабораторните резултати, абносмост на спермата, променена тромбоцитна функция*§	
Наранявания отравяния и усложнения, възникнали в резултат на интервенции		Нараняване			
Хирургически и медицински интервенции				Съдоразширяваща интервенция	

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

Симптоми на отнемане, наблюдаване при спиране на лечението със сертралин
Спирането на сертралин (особено когато е внезапно) обикновено води до симптоми на отнемане. Замаяност, сетивни нарушения (включително парестезия), нарушения на съня (включително безсъние и интензивно сънуване), възбуда или тревожност, гадене и/или повръщане, тремор и главоболие са най-често съобщаваните. По принцип тези събития са леки до средно тежки и са самоограничаващи се; при някои пациенти обаче могат да бъдат тежки и/или продължителни. Следователно, когато лечението със сертралин вече не е наложително, се препоръчва спирането му да става плавно, чрез постепенно намаляване на дозата (вж. точки 4.2 и 4.4)

Лица в старческа възраст
SSRI или SNRI, включително сертралин, са били асоциирани със случаи на клинично значима хипонатриемия при пациенти в старческа възраст, за които е възможно да са изложни 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 лекарствени реакции като цяло е бил подобен на наблюдавания в проучванията при възрастни. Следните нежелани реакции са били съобщени от контролирани проучвания (n=281 пациенти, лекувани със сертралин):
Много 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, афективна лабилност, агресия, възбуда, нервност, нарушено внимание, замаяност, хиперкинезия, мигрена, сънливост, тремор, зрително нарушение, сухота в устата, диспепсия, нощни кошмари, умора, незадръжка на урината, обрив, акне, епистаксис, флатуленция.

Нечести (≥1/1 000 до <1/100) Удължен QT-интервал на ЕКГ (вж. точка 4.4, 4.5 и 5.1), опит за самоубийство, конвулсии, екстрапирамидно нарушение, парестезия, депресия, халюцинация, пурпура, хипервентилация, анемия, нарушена чернодробна функция, увеличена аланин аминотрансфераза, цистит, херпес симплекс, възпаление на външното ухо, болка в ухото, болка в очите, мидриаза, неразположение, хематурия, гноен обрив, ринит, нараняване, намаляване на телесното тегло, мускулно потрепване, абнормни сънища, апатия, албуминурия, полакиурия, полиурия, гръдна болка, менструално нарушение, алопеция, дерматит, кожно нарушение, абнормна миризма на кожата, уртикария, бруксизъм, зачервяване.

С неизвестна честота: енуреза

Клас-ефекти
Епидемиологичните проучвания, проведени основно при пациети на възраст 50 години и повече, показват повишен риск от костни фрактури при пациенти, приемащи SSRI и TCA. Механизмът, водещ до този риск е неизвестен.

Съобщаване на подозирани нежелани реакции
Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция директно чрез:

Изпълнителна агенция по лекарствата (ИАЛ):
ул. „Дамян Груев“ № 8
гр. София 1303
тел. +359 2 8903417
ел. поща: bda@bda.bg
уебсайт: www.bda.bg

4.9. Предозиране

Токсичност
Сертралин има терапевтична граница на безопасност, зависима от пациентската популация и/или придружаващото лечение. Фатални случаи от предозиране са съобщавани самостоятелно или при комбинация на сертралин с други лекарства и/или алкохол. Следователно всеки случай на предозиране трябва да бъде лекуван агресивно.

Симптоми
Симптомите на предозиране включват серотонин-медиирани нежелани лекарствени реакции като сънливост, гастроинтестинални нарушения (напр. гадене и повръщане), тахикардия, тремор, възбуда и виене на свят. Съобщава се за кома, макар и по-рядко.

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

Овладяване
Липсват специфични антидоти на сертралин. Препоръчва се да се установи и поддържа дихателен път и при необходимост да се осигури адекватна вентилация и оксигенация. Активният въглен, който може да се комбинира с очистително, може да е еднакво ефективен или по-ефективен от

стомашната промивка и трябва да се има предвид при лечение на предозирането. Не се препоръчва предизвикване на повръщане. Заедно с общата симптоматична и поддържаща терапия се препоръчва още и проследване на сърдечните (напр. ЕКГ) и жизнени показатели. Поради големия обем на разпределение на сертралин е малко вероятно приложението на форсирана диуреза, диализа, хемоперфузия или екссангвинотрансфузия да имат благоприятен ефект.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Селективни инхибитори на обратното захващане на серотонина (SSRI). АТС код: N06 AB06

Механизъм на действие
Сертралин е мощен и селективен инхибитор на обратния захват на серотонина (5-НТ) в невроните *in vitro*, в резултат на което се потенцират ефектите на 5-НТ при животни. Той има незначителен ефект върху обратния захват на норадреналин и допамин в невроните. В клинични дози сертралин блокира обратното захващане 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 помени в психомоторните функции. В съответствие със селективното инхибиране на обратния захват на 5-НТ сертралин не повишава катехоламинергичната активност. Сертралин не притежава афинитет към мускариновите (холинергични), серотонинергичните, домаминергичните, адренергичните, хистаминергичните, GABA или бензодиазепиновите рецептори. Продължителното приложение на сертралин при животни е свързано с намаляване на броя на мозъчните норадреналинови рецептори, както е наблюдавано и при други клинично ефективни антидепресанти и антиобсесивни лекарства.

Не е демонстриран потенциал за злоупотреба със сертралин. В двойносляпо, рандомизирано, плацебо-контролирано проучване, сравняващо потенциала за злоупотреба със сертралин, алпразолам и d-амфетамин при хора, сертралин не е предизвикал позитивни субективни ефекти, показателни за потенциал за злоупотреба. За разлика от това, пациентите са оценили значимо по-високо и алпразолам, и d-амфетамин, в сравнение с плацебо, по показатели като харесване на лекарството, еуфория и потенциал за злоупотреба. Сертралин не е предизвикал нито стимулация, нито тревожност, които се свързват с приложението на d-амфетамин, нито седация и психомоторно нарушение, свързани с приложението на алпразолам. Приложен при резус-маймуни, обучени да приемат сами кокаин, сертралин не е стимулирал приемането на опиата, нито пък е могъл да замести като дискриминативен стимул d-амфетамин или фенобарбитал.

Клинична ефикасност и безопасност

Голямо депресивно разстройство
Проведено е клинично проучване при депресивни амбулаторни пациенти, при които е настъпил ефект до края на началната 8-седмична открита фаза на лечение със сертралин 50-200 mg/ден. Тези пациенти (N=295) са били рандомизирани да продължат в двойносляпо проучване със сертралин 50-200 mg/ден или плацебо за 44 седмици. Наблюдавана е статистически значимо по-ниска честота на рецидивите при пациенти, приемащи сертралин, в сравнение с приемащите плацебо. Средната доза за пациентите, завършули 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 проучвани за ПТСР сред общото население установяват по-ниска честота на отговор при мъжете спрямо жените. В двете позитивни проучвания сред общата популация на сертралин спрямо плацебо, честотата на повлияване при мъжете и жените е била сходна (жени: 57,2% спрямо 34,5%; мъже: 53,9% спрямо 38,2%). Броят на мъжете и жените в обединените проучвания сред общата популация е 184 и съответно 430, и следователно резултатите при жените са с по-голяма тежест, а при мъжете се свързват с други изходни характеристики (по-голяма злоупотреба с веществото, по-голяма продължителност, източник на травма и т.н.), които корелират с намаления ефект.

Сърдечна електрофизиология
В специализирано задълбочено проучване на QTc, проведено при равновесни концентрации и при надтерапевтични експозиции при здрави доброволци (лекувани с 400 mg/ден – два пъти над максималната препоръчтелна доза), горната граница на двустранния 90% доверителен интервал за времето, съответстващо на средна разлика в QTcFмежду сертралин и плацебо по метода на най-малките квадрати (11,666 милисекунди), е по-голяма от предварително определения праг от 10 милисекунди на времевия интерва 4-и час след прием на дозата. Анализът на съотношението „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 Cmax (86 ng/ml) след приложение на най-високата препоръчителна доза сертралин (200 mg/ден) (вж. точка 4.4, 4.5, 4.8 и 4.9).

Педиатрични пациенти с ОКР
Безопасността и ефикасността на сертралин (50-200 mg/ден) са изследвани при лечение на амбулаторно болни деца (6-12-годишни) и юноши (13-17-годишни) без депресия, с обсесивно-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 25mg. Пациентите, рандомизирани на сертралин, са показали значимо по-голямо подобрение от рандомизираните на плацебо по Children's Yale-Brown Obsessive Compulsive Scale CY-BOCS (p=0.005), NIMH Global Obsessive Compulsive Scale (p=0.019) и CGI (Clinical Global Impressions) Improvement Scales (p=0.002). освен това, тенденция към по-голямо подобрение в групата на сертралин спрямо групата на плацебо е наблюдавана също и по CGI Severity scale (p=0.089). По CY-BOCS средната изходна стойност и промяната от изходните стойности за плацебо групата са 22,25 ±6,15 и -3,4 ± 0,87, респективно. Пациентите, повлияни от лечението и дефинирани като пациенти с понижение от 25% или повече по CY-BOCS (основният критерий за ефикасност) от изходното ниво до крайната точка са били 53% от пациентите на сертралин спрямо 37% от пациентите на плацебо (p=0,03).

Липсват дългосрочни изпитвания за безопаност и ефикасност при педиатрични пациенти.

Педиатрична популация
Няма данни за деца под 6 години.

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.

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА • РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ • 19

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 *in vitro* данни може да бъде направено заключение, че сертралин се метаболизира от множество пътища, включително CYP3A4, CYP2C19 (вж. точка 4.5) и CYP2B6. Сертралин и основният му метаболит също така са субстрати на гликопротеин P *in vitro*.

Елиминиране
Средният полуживот на сертралин е приблизително 26 часа (в диапазона 22-36 часа). В съответствие с терминалния елиминационен полуживот за да се постигнат равновесни концентрации е необходимо приблизително двукратно кумулиране, което е налице една седмица след началото при еднократно дневно приложение на лекарството. Плазменият полуживот на N-десметилсертралин е между 62 и 104 часа. Сертралин и N-десметилсертралин се метаболизират във висока степен при хора, като получените метаболити се екскретират в еднаква степен в урината и фецеса. Малко количество (<0,2%) непроменен сертралин се екскретира в урината.

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

Фармакокинетика при специфични групи пациенти

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

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

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

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

Фармакогеномика
Плазмените нива на сертралин при слаби метаболиатори на CYP2C19 са с около 50% по-високи в

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА * РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ *

сравнение с екстензивни метаболизатори. Клиничното значение на тази находка не е изяснено и титрирането на дозата трябва да става въз основа на клиничния отговор.

5.3. Предклинични данни за безопасност

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

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

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

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1. Списък на помощните вещества

Ядро на таблетката:
Лактоза монохидрат
Кроскармелоза натрий
Повидон (PVP K 30)
Силициев диоксид; Колоиден безводен (Aerosil 200)
Микрокристална целулоза PH 102
Магнезиев стеарат

Филмово покритие:
Материал №1
Sepifilm LP 770 съдържа:
Хидроксипропилметил целулоза (E464)
Микрокристална целулоза (E460)
Стеаринова киселина (E570)

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА
21
РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ

Титанов диоксид

или

Материал №2
Опадрай Complete Fit coating system 03A38601 бяло съдържа:
Хидроксипропилметил целулоза (E464)
Микрокристална целулоза (E460)
Стеаринова киселина (E570)
Титанов диоксид (E171)

6.2. Несъвместимости

Неприложимо.

6.3. Срок на годност

3 години

6.4. Специални условия на съхранение

Този лекарствен продукт не изисква специални условия на съхранение.
Да се съхранява с оригинална опаковка.
Да се съхранява на място недостъпно за деца.

6.5. Вид и съдържание на опаковката

Блистер от непрозрачно PVC/PE/PVdC/Al фолио.

Един блистер съдържа 14 броя филмирани таблетки
Размер на опаковката: 28 броя филмирани таблетки (1 опаковка/ 2 блистера).

6.6. Специални предпазни мерки при изхвърляне

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

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

НОБЕЛ ФАРМА ЕООД
бул. "България" №109
София 1404, България

8. НОМЕР НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Регистрационен № 20210007

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

Дата на първо разрешаване: 19.01.2021 г.
Дата на последно подновяване:

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

08/2026