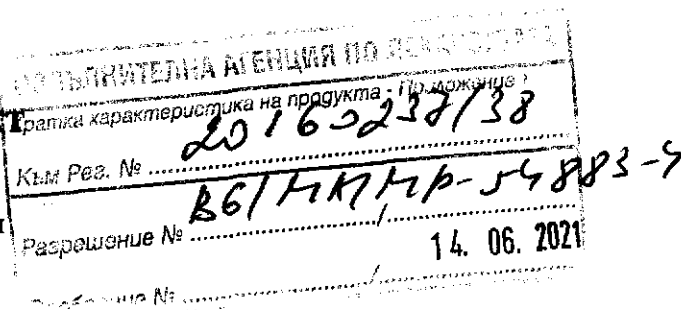


КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Сертралин Акорд 50 mg филмирани таблетки
Сертралин Акорд 100 mg филмирани таблетки

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



2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

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

Всяка таблетка съдържа сертралинов хидрохлорид (*sertraline hydrochloride*), еквивалентен на 100 mg сертралин (*sertraline*).

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Филмирана таблетка.

За 50 mg:

Бели, двойноизпъкнали, с форма на капсула, филмирани таблетки, гравирани с „I” и „C” от двете страни на делителната черта от едната страна на таблетката и гладки, без надпис от другата страна. Таблетката може да бъде разделена на две равни дози.

Дължината на таблетката е приблизително 10,5 mm, а ширината е приблизително 4,2 mm.

За 100 mg:

Бели, двойноизпъкнали, с форма на капсула, филмирани таблетки, гравирани с „II” от едната страна на таблетката и гладки, без надпис от другата страна.

Дължината на таблетката е приблизително 13,3 mm, а ширината е приблизително 5,2 mm.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Сертралин е показан за лечение на:

Големи депресивни епизоди. Профилактика на рецидив на големи депресивни епизоди.

Паническо разстройство, със или без агорафобия.

Обсесивно-компулсивно разстройство (ОКР) при възрастни и педиатрични пациенти 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/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

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

Пациенти, които не се повлияват от доза 50 mg, 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/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 се наблюдава в рамките на седем 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 последната се адаптира съобразно терапевтичния отговор.

Депресия

Дългосрочна терапия може също да бъде подходяща за профилактика на рецидив на големи депресивни епизоди (ГДЕ). В повечето случаи препоръчваната доза за профилактика на рецидив на големи депресивни епизоди е същата като използваната по време на настоящ 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.

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).



Пациенти в 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).

Пациенти с чернодробно 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 нарушена чернодробна функция (вж. точка 4.4.). Сертралин не трябва да се използва в случай на тежко чернодробно увреждане поради липсата на клинични данни (вж. точка 4.4).

Пациенти с бъбречно увреждане

Не е необходима адаптация на дозата при пациенти с бъбречно увреждане (вж. точка 4.4.).

Начин на приложение

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

Симптоми на отнемане, наблюдавани при прекъсването на сертралин

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

4.3 Противопоказания

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

Едновременното лечение с моноаминоксидазни инхибитори (MAO-инхибитори), е противопоказано поради риска от серотонинов синдром със симптоми като ажитация, тремор и хипертермия. Лечение със сертралин не трябва да 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).

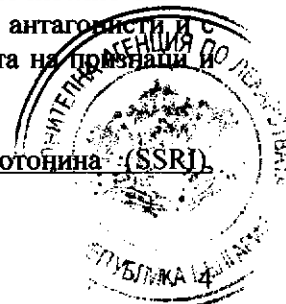
Едновременната употреба с пимозид е противопоказана (вж. раздел 4.5).

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Серотонинов синдром (СС) или Невролептичен Малигнен Синдром (НМС)

Развитието на потенциално животозастрашаващи синдроми, като серотонинов синдром (СС) или невролептичен малигнен синдром (НМС), са били съобщавани със селективни инхибитори на обратния захват на серотонина (SSRI), включително лечение със сертралин. Рискът от СС или НМС 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 MAO-инхибитори, напр. метиленово синьо), антипсихотици и други допаминови антагонисти и с наркотични лекарства. Пациентите трябва да бъдат проследявани за появата на признаци и симптоми на СС или НМС точка 4.3).

Преминаване от селективни инхибитори на обратния захват на серотонина (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 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 QTc интервала/Torsade de Pointes (TdP)

При употреба на сертралин по време на пост-маркетинговия период има на удължаване на QTc интервала и Torsade de Pointes (TdP). По-голяма част от съобщенията са настъпили при пациенти с други рискови фактори за удължаване на QTc интервала/Torsade de Pointes (TdP). По тази причина, сертралин трябва да се прилага с внимание при пациенти с рискови фактори за удължаване на QTc.

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

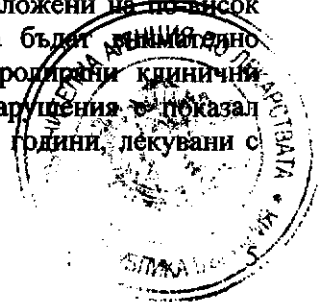
При лечение със сертралин могат да възникнат припадъци: приложението му трябва да се избягва при пациенти с нестабилна епилепсия, а пациенти с контролирана епилепсия трябва да бъдат под внимателно наблюдение. При всеки пациент с нововъзникнали припадъци терапията трябва да бъде прекъсната.

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 подобрене през първите няколко или повече седмици от лечението, пациентите трябва да бъдат стриктно наблюдавани до настъпването на това подобрене. 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 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 от суицидно поведение при пациенти на възраст 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 на тези, изложени на 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 на възраст под 18 години, освен при пациенти с obsесивно-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 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, налични са само ограничени клинични данни за дългосрочната безопасност при деца и юноши, касаещи растежа, половото съзряване и когнитивното и поведенческо развитие. След пускането на пазара са съобщени няколко случая на забавен растеж и закъснял пубертет. Клиничната значимост и причинно-следствената връзка са все още неизяснени (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

При SSRI има съобщения за абнормно кожно кървене, като екхимози и пурпура и други хеморагични събития, като стомашно-чревно или гинекологично кървене, включително летални 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 трициклически антидепресанти, ацетилсалицилова киселина и нестероидни противовъзпалителни средства (НСПВС)), както и при пациенти с анамнеза за нарушения на кървенето (вж. точка 4.5).

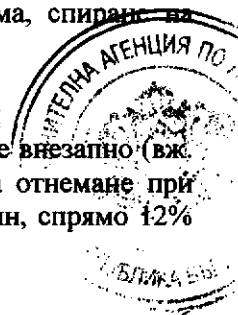
Хипонатриемия

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 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.

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 или такива, които поради някаква причина са с намален обем течности, също могат да бъдат изложени на по-висок риск (вж. „Употреба при лица в старческа възраст“). 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, припадък, 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. Замаяност, 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/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 за запазване на спокойно седнало или изправено положение. Това е най-вероятно да настъпи през първите няколко седмици от лечението. При пациентите, 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 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 (клирънс на креатинина 30 – 60 ml/min) или умерено до тежко бъбречно увреждане (клирънс на креатинина 10 – 29 ml/min), при които сертралин е прилаган многократно, не са установени сигнификантни разлики във фармакокинетичните параметри (AUC₀₋₂₄ или C_{max}) в сравнение с контролите. Дозата сертралин не трябва да се променя според степента на бъбречно увреждане.

Употреба при лица в старческа възраст

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

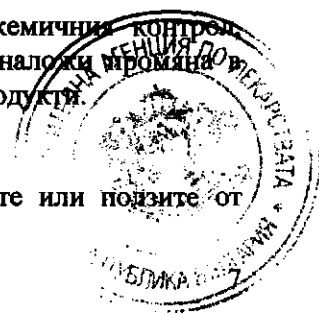
SSRI или SNRI, включително сертралин, се свързват обаче със случаи на клинично значима хипонатриемия при пациенти в старческа възраст, които е възможно да бъдат изложени на по-висок риск от това нежелано събитие (вж. „Хипонатриемия“ в точка 4.4).

Диабет

При пациенти с диабет, лечението със SSRI може да промени гликемичния контрол, вероятно поради подобрение на депресивните симптоми. Може да се наложи промяна в дозирането на инсулин и/или съпътстващи перорални хипогликемични продукти.

Електроконвулсивна терапия (ЕКТ)

Не са провеждани клинични 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 изследванията на урина

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

Закритоъгълна глаукома

Селективните инхибитори на обратното захващане на серотонина, включително сертралин, могат да оказват влияние върху размера на зеницата, което да доведе до мидриаза. Този мидриатичен ефект има потенциала да стеснява очния ъгъл, което води до повишено вътреочно налягане и закритоъгълна глаукома, особено при предразположени пациенти. Сертралин трябва да бъде прилаган с внимание при пациенти със закритоъгълна глаукома или анамнеза за глаукома.

Сексуална дисфункция

Селективните инхибитори на обратното захващане на серотонина (SSRIs)/инхибиторите на обратното захващане на серотонина и норадреналина (SNRIs) могат да причинят симптоми на сексуална дисфункция (вж. точка 4.8). Има съобщения за продължителна сексуална дисфункция, при която симптомите продължават въпреки прекъсването на приема на SSRIs/SNRI.

SSRI/SNRI могат да повишат риска от послеродово кръвотечение (вж. точки 4.6 и 4.8).

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Противопоказани

Моноаминоксидазни инхибитори

Необратими МАО-инхибитори (напр. селегилин)

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

Обратим селективен МАО-А инхибитор (моклобемид)

Поради риска 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 изтегляне, по-кратък от 14 дни, преди започване на лечението със сертралин. Препоръчително е приемът на сертралин да се прекрати поне 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 дава на пациенти, лекувани със сертралин (вж. точка 4.3).

Има съобщения за тежки нежелани реакции при пациенти, които скоро са прекратили приема на МАО-инхибитор (напр. метиленово синьо) и 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, 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 (2 mg). 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 потискат ЦНС, и алкохол

Съпътстващото приложение на сертралин 200 mg дневно с алкохол, карбамазепин, халоперидол, 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

Вижте точка 4.4.

Необходимо е повишено внимание при прилагане с фентанил (използван 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 (например Torsade de Pointes) може да бъде повишен при едновременно приложение с лекарства, които удължават QTc интервала (напр. някои антипсихотици и антибиотици) (вж. точка 4.4).

Литий

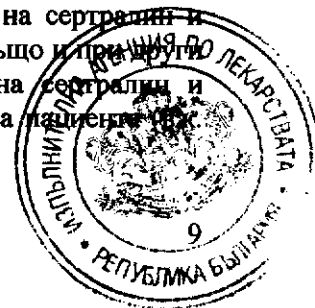
В плацебо-контролирано проучване при здрави доброволци едновременното приложение на сертралин с литий не променя значимо фармакокинетиката на литий, но води до нарастване на тремора спрямо плацебо, което показва възможно фармакодинамично взаимодействие. При едновременно приложение на сертралин с литий 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 при някои случаи нежеланите реакции са възникнали от висока експозиция на фенитоин при пациенти, приемащи сертралин, препоръчва се да бъдат мониторираны 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 индуктори на CYP3A4, напр. фенобарбитал, карбамазепин, жълт кантарион, рифампицин да доведат до намаляване 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 малко, 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 могат да намалят активността на плазмената холинестераза, което да доведе до удължаване на нервномускулно блокиращото действие на мивакурий или други нервномускулни блокери.

Лекарства, метаболизирани от цитохром P450

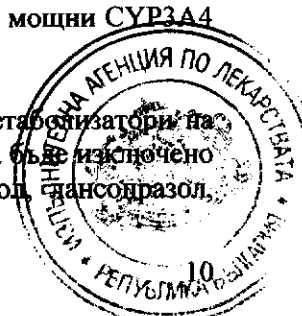
Сертралин може да действа като слаб до умерен инхибитор на CYP 2D6. Продължителното приложение на сертралин 50 mg дневно е довело до умерено повишаване (средно с 23 – 37%) на равновесните плазмени нива на дезипрамин (маркер за CYP 2D6 изоензимна активност). Клинично значими взаимодействия могат да възникнат с други субстрати на CYP 2D6 с тесен терапевтичен индекс като клас 1C антиаритмични лекарства като пропafenон и флекаинид, трициклически 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, алпрозолам), с CYP 2C19-субстрата диазепам и CYP 2C9-субстратите толбутамид, глибенкламид и фенитоин. *In vitro* проучвания показват, че сертралин има малък или никакъв 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, че едновременното прилагане на сертралин и мощни CYP3A4 инхибитори, като например протеазни инхибитори, кетоконазол, итраконазол, посаконазол, вориконазол, кларитромицин, телитромицин и нефазодон, може да доведе дори до по-голямо увеличаване на експозицията на сертралин. Това се отнася и до умерените CYP3A4 инхибитори, напр. апрепитант, еритромицин, флуконазол, верапамил и дилтиазем. Приемът на мощни CYP3A4 инхибитори трябва да се избягва по време на лечение със сертралин.

Плазмените нива на сертралин се повишават с около 50% при бавните метаболитизатори на CYP2C19 в сравнение с бързите метаболитизатори (вж. точка 5.2). Не може да бъде изключено взаимодействие със силни инхибитори на CYP2C19, например омепразол, етансопризол, пантопризол, рабепразол, флуоксетин, 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 на майчина токсичност, причинена от фармакодинамично действие на съставката и/или от директно 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 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, 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 усложненията настъпват веднага или скоро (<24 часа) след раждането.

Епидемиологични данни дават основание да се предполага, че употребата на SSRIs по време на бременност, особено в края на бременността, може да повиши риска от персистираща белодробна хипертония при новороденото (PPHN). Наблюдаваният риск е приблизително 5 случая на 1000 бременности. В общата популация 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 неговия метаболит N-десметилсертралин се екскретират в кърмата. Като цяло пренебрежими или недоловими нива на сертралин са били 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

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.

Обсервационните данни показват повишен риск (по-малко от 2 пъти) от послеродово кръвотечение след експозиция на SSRI/SNRI в рамките на последния месец преди раждането (вж. точки 4.4 и 4.8).



4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Клинични фармакологични проучвания са показали, 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 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 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 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.

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 реакции, изброени в Таблица 1, могат да намалееят по интензитет и честота при продължаване на лечението и по принцип не водят до прекъсване на терапията.

Таблица 1: Нежелани реакции

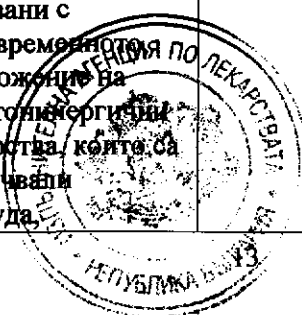
Честота на нежеланите реакции, наблюдавани при плацебо-контролирани клинични проучвания при депресия, ОКР, паническо разстройство, ПТСР и социално тревожно разстройство.

Обобщен анализ и постмаркетингов опит.

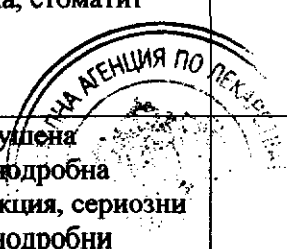
Системо- органен клас	Много често ($\geq 1/10$)	Често ($\geq 1/100$ до $< 1/10$)	Нечесто ($\geq 1/1000$ до $< 1/100$)	Редки ($\geq 1/10000$ до $< 1/1000$)	С неизвестна честота (от наличните данни не може да направена оценка)
Инфекции и инфестации		Инфекция на горните дихателни пътища, фарингит, ринит	Гастроентерит, възпаление на средното ухо	Дивертикулит§	
Неоплазми - доброкачествен и, злокачествени и неопределени (вкл. кисти и полипи)			Неоплазми		
Нарушения на кръвта и лимфната система				Лимфаденопатия, тромбоцитопения*, §, левкопения	
Нарушения на имунната система			Свръхчувстви- телност*, сезонна алергия*	Анафилактична реакция	Алергия



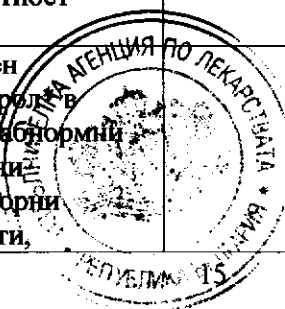
Нарушения на ендокринната система			Хипотиреоидизъм *	Хиперпролактин- емия*§, неадекватна секреция на антидиуретичен хормон*§	
Нарушения на метаболизма и храненето		Понижен апетит, повишен апетит*		Хиперхолесте- ролемия, захарен диабет*, хипогликемия*, хипергликемия*§, хипонатриемия*§	
Психични нарушения	Безсъние	Възбуда*, депресия*, тревожност*, понижено либидо*, нервност, деперсонализация, кошмари, бруксизъм*	Суицидна идеация/поведени е, психотично разстройство*, ненормално мислене, апатия, халюцинации*, агресия*, еуфорично настроение*, параноя	Конверсионно разстройство*§, паронирия*§ лекарствена зависимост, сомнамбулизъм, преждевременна еякулация	
Нарушения на нервната система	Замаяност, главоболие*, сомнолент- ност	Тремор, двигателни нарушения, (в това число екстрапирамидни симптоми, като хиперкинезия, повишен мускулен тонус, дистония, скърцане със зъби или нарушения в походката), парестезия*, хипертония*, нарушено внимание, дисгеузия.	Амнезия, хипоестезия*, неволеви мускулни съкращения*, синкоп*, хиперкинезия*, мигрена*, конвулсия*, замайване при промяна на позата, нарушена координация, нарушение на речта	Кома*, акатазия (вж.т.4.4), дискинезия, хиперестезия, мозъчносъдов спазъм (включително обратим церебрален вазоконстриктивен синдром и на Кол- Флеминг)*§, психомоторна възбуда, хореоатетоза§, съобщавани са също признаци и симптоми, свързани със серотонинов синдром* или невролептичен малигнен синдром: в някои случаи свързани с едновременно приложение на серотоничергични лекарства, които са включвали възбуда,	



				обърканост, диафореза, диария, висока температура, хипертония, ригидност и тахикардия§	
Нарушения на очите		Зрително нарушение*	Мидриаза*	Скотомата, глаукома, диплопия, фотофобия, хифемия*§, нееднакви зеници*§, анормално зрение§, нарушена лакримация	Макулопатия
Нарушения на ухото и лабиринта		Тинитус*	Болка в ухото		
Сърдечни нарушения		Палпитации*	Тахикардия*, сърдечни нарушения	Миокарден инфаркт*§, Torsade de Pointes*§(вж, точки 4.4 and 4.5), брадикардия, удължаване на QTc*(вж, точки 4.4 and 4.5)	
Съдови нарушения		Горещи вълни*	Абнормно кървене (като стомашно-чревно кървене)*, хипертония*, зачервяване, хематурия*	Периферна ишемия	
Респираторни, гърдни и медиастинални нарушения		Прозяване*	Диспнея, еписпастикс*, бронхоспазм*,	Хипервентиляция, интерстициална белодробна болест*§, ларингоспазм, дисфония, стридор*§, хиповентиляция, хълцане	
Стомашно- чревни нарушения	Гадене, диария, сухота в устата	Диспепсия, запек*, абдоминална болка*, повръщане*, флатуленция	Мелена, зъбно нарушение, езофагит, глосит, хемороиди, свръхсекреция на слюнка, дисфагия, еруктация, увреждане на езика	Възпаление на устата, панкреатит* §, хематохезия, разраняване на езика, стоматит	Микроскопски колит
Хепатобилиарни нарушения				Нарушена чернодробна функция, сериозни чернодробни	



				събития (включително хепатит, жълтеница и чернодробна недостатъчност)	
Нарушения на кожата и подкожната тъкан		Хиперхидроза, обрив*	Периорбитален оток*, уртикария*, алопеция*, пруритус*, пурпура*, дерматит, суха кожа, оток на лицето, студена пот	Редки случаи на тежки кожни Нежелани реакции (SCAR): напр. синдром наStevens - Johnson* и епидермална некролиза*§, кожна реакция*§, фоточувствител- ност§, ангиоедем, анормална структура на косата, абнормална алергия към 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*§, костни нарушения,	Тризмус
Нарушения на бъбреците и пикочните пътища			Полакиурия, микционни нарушения, ретенция на урина, уринарна инконтиненция *, полиурия, ноктурия	Уринарно колебание*, олигурия	
Нарушения на възпроизводител- ната система и гърдата	Липса на еякулация	Нередовна менструация*, еректилна дисфункция	Сексуална дисфункция, менорагия, вагинален кръвоизлив, женска сексуална дисфункция	Галакторея*, атрофичен вулвовагинит, генитален секрет, баланопостит*§, гинекомастия*, приапизъм*	Послеродово кръвотечение**
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	Умора*	Неразположение*, болка в гърдите*, астения*, пирексия*	Периферен оток*, втрисане, нарушение на походката*, жажда	Херния, намаляване на лекарствената толерантност	
Изследвания		Повишено телесно тегло*	Увеличена аланинамино- трансферазата*, увеличена аспартат аминотрансфераза	Повишен холестерол в кръвта, абнормни клинични лабораторни резултати,	



			, понижено телесно тегло,	абнормна сперма, променена тромбоцитна функция*§	
Наранявания и отравяния и усложнения, възникнали в резултат на интервенции		Наранявания			
Хирургически и медицински интервенции				Вазодилатация	

*НЛР, идентифицирани след пускане на пазара

§Честотата на НЛР е представена чрез изчисляване на горната граница на 95% доверителен интервал при използване на „Правило на трите”

**Това събитие е съобщавано за класа лекарства SSRI/SNRI (вж. точки 4.4 и 4.6).

Симптоми на отнемане, наблюдавани 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 интензивни сънища), възбуда или тревожност, гадене и/или повръщане, тремор и главоболие са най-често съобщавани. 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, които е възможно да са изложени на по-висок риск от това нежелано събитие (вж. точка 4.4).

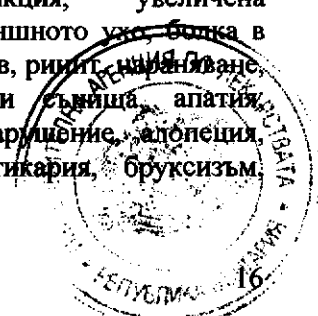
Педиатрична популация

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

Много чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$): Главоболие (22%), безсъние (21%), диария (11%) и гадене (15%).

Чести ($\geq 1/100$ 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, опит за самоубийство, конвулсии, екстрапирамидно нарушение, парестезия, депресия, халюцинация, пурпура, хипервентилация, анемия, нарушена чернодробна функция, увеличена аланинаминотрансфераза, цистит, херпес симплекс, възпаление на външното ухо, болка в ухото, болка в очите, мидриаза, неразположение, хематурия, гноен обрив, ринит, 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

Ефекти на класа

Епидемиологичните проучвания, проведени основно при пациенти на възраст 50 години и повече, показват повишен риск от костни фрактури при пациенти, приемащи SSRIs и трициклически антидепресанти. 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 чрез националната система за съобщаване:

Изпълнителна агенция по лекарствата,
ул. „Дамян Груев“ № 8,
1303 София,
тел.: +359 2 8903417,
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-медирирани 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.

Овластяване

Няма 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 проследяване на сърдечните (напр. ЕКГ) и витални показатели. Поради големия обем на разпределение на сертралин е 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), ATC код: N06 AB06.



Механизъм на действие

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 незначителен 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 лекарства.

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 лекарството, 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 резус-маймун, обучени да приемат сами кокаин, сертралин не е стимулирал приемането на опиата, нито пък е могъл да замести като дискриминативен стимул d-амфетамин или фенobarбитал.

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 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 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 резултатите при жените са с по-голяма тежест, а при мъжете се свързват с други характеристики (по-голяма злоупотреба с веществото, по-голяма продължителност, източник на травмата и т.н.), които корелират с намаления ефект.

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, обсесивно-компулсивно разстройство (ОКР). След едноседмично единично-сляпо плацебо въвеждане, пациентите са рандомизирани на дванадесетседмично лечение с твърд дозов



режим със сертралин или плацебо. Децата (6-12-годишки) са започнали с първоначална доза от 25 mg.

Пациентите, рандомизирани на сертралин, са показали значимо по-голямо подобрене 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 подобрене 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 $22,25 \pm 6,15$ и $-3,4 \pm 0,82$, респективно, а за групата на сертралин са $23,36 \pm 4,56$ и $-6,8 \pm 0,87$, респективно.

При post-hoc анализа, 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 безопасност 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.

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 клинични и *in-vitro* данни, може да се заключи, че сертралин се метаболизира по няколко пътя, включващи CYP3A4, CYP2C19 (мж. точка 4.5) и CYP2B6. Сертралин и неговият основен метаболит десметилсертралин са също субстрати на P- гликопротеина *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 достигнат 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 ч. 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 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 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 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.

Фармакогеномика

Плазмените нива на сертралин при слаби метаболизатори на CYP2C19 са с около 50% по-високи в сравнение с екстензивни метаболизатори. Клиничното значение на тази находка не е изяснено и титрирането на дозата трябва да става въз основа на клиничния отговор.

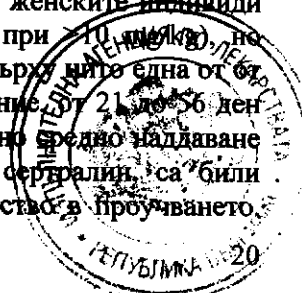
5.3 Предклинични данни за безопасност

Предклиничните данни не показват особен риск за хора на базата на конвенционалните фармакологични проучвания за безопасност, токсичност при многократно прилагане, генотоксичност и карциногенен потенциал. Проучванията върху репродуктивна 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. Установено е, че ранната постнатална смъртност се дължи на експозиция по време на бременност след 15-я ден от бременността. Забавянето в постнаталното развитие при кученцата 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 1 след раждането. Забавяне в сексуалната зрялост е настъпило при мъжките и женските плъхове при различни нива на дозиране (мъжките при 80 mg/kg и женските при 40 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 допълнение, от 21 до 56 ден след раждането са наблюдавани дехидратация, хроморинорея и понижено средно налягане на тегло. Всички упоменати ефекти, приписани на прилагането на сертралин, са били обратими по време на периода на възстановяване без прием на лекарство в проучването.



Клиничното значение на тези ефекти, наблюдавани при плъхове, на които е прилаган сертралин, не е установено.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Сърцевина на таблетката:

калциев хидрогенфосфат дихидрат (E341)

микрокристална целулоза (E460)

хидроксипропилцелулоза (E463)

натриев нишестен гликолат (тип А)

магнезиев стеарат (E470b)

Обвивка:

Опадрай бяло, съдържащо:

хипромелоза 2910 (5mPa.s) (E464)

макрогол 400 (E1521)

полисорбат 80 (E433)

титанов диоксид (E171)

6.2 Несъвместимости

Неприложимо.

6.3 Срок на годност

Блистерна опаковка: 3 години.

Бутилки: 24 месеца.

6.4 Специални условия на съхранение

Този лекарствен продукт не изисква специални условия на съхранение.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

Таблетките Сертралин Акорд са опаковани в бели непрозрачни PVC – алуминиеви блистери или HDPE бутилка.

Видове опаковки:

Блистерна опаковка: 10, 14, 28, 30, 42, 50, 56, 84, 90 или 100 таблетки.

Опаковка – бутилка от HDPE: 50 mg – 250 таблетки, 100 mg – 250 таблетки и 500 таблетки (само за болнична употреба).

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

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

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Accord Healthcare Polska Sp. z o.o.,



ul. Taśmowa 7,
02-677, Warszawa, Mazowieckie,
Полша

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Сертралин Акорд 50 mg филмирани таблетки: 20160237
Сертралин Акорд 100 mg филмирани таблетки: 20160238

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

Дата на първо разрешаване: 20.07.2016 г.

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Май 2021 г.

