КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Асентра 50 mg филмирани таблетки
Асентра 100 mg филмирани таблетки

Asentra 50 mg film-coated tablets
Asentra 100 mg film-coated tablets

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка филмирана таблетка съдържа 50 mg сертралин *(sertraline)* като 55,95 mg сертралинов хидрохлорид или 100 mg сертралин *(sertraline)* като 111,90 mg сертралинов хидрохлорид.

За пълния списък на помощните вещества, вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Филмирана таблетка

50 mg филмирана таблетка: светложълта, кръгла, двойноизпъкнала филмирана таблетка с делителна черта от едната страна на таблетката и с означение 3 от другата страна на таблетката. Таблетката може да бъде разделена на равни дози. Размер на таблетката: приблизителен диаметър 8 mm.
100 mg филмирана таблетка: оранжева, кръгла, двойноизпъкнала филмирана таблетка с делителна черта от едната страна на таблетката и с означение 4 от другата страна на таблетката. Таблетката може да бъде разделена на равни дози. Размер на таблетката: приблизителен диаметър 11 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 с или без агарофобия.
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 се започва с начална доза от 50 mg/ден.

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

реакции.

Титриране

Депресия, ОКР, паническо разстройство, социално тревожно разстройство и ПТСР
Пациенти, които не се повлияват от доза 50 mg, 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 7 дни. За постигане на пълен терапевтичен ефект, обаче, обикновено е необходим по-дълъг период, особено при ОКР.

Поддържаща терапия

При дългосрочно поддържащо лечение се прилага минималната ефективна доза, като последната се адаптира съобразно терапевтичния отговор.

Депресия
Продължителното лечение може също да бъде подходящо 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 достатъчно дълъг 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 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 случаи на тежко чернодробно увреждане поради липсата на клинични данни (вж. точка 4.4).

Пациенти с бъбречно увреждане
Не е необходимо коригиране на дозата при пациенти с бъбречна недостатъчност (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 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).

Начин на приложение:
Сертралин трябва да се прилага веднъж дневно, сутрин или вечер.

Таблетката сертралин може да се приема с или без храна.

Симптоми на отнемане, наблюдавани при прекъсването на сертралин
Внезапното спиране на лечението 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 постепенно.

4.3 Противопоказания

Свръхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.
Едновременното приложение при пациенти, приемащи моноаминооксидазни инхибитори (МАО-инхибитори), е противопоказано поради риска от серотонинов синдром със симптоми като възбуда, 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 (СС) или невролептичен злокачествен синдром (НЗС)
Развитието на потенциално живото-застрашаващи синдроми като серотонинов синдром (СС) или невролептичен злокачествен синдром (НЗС), е докладвано при SSRI, включително лечение със сертралин. Рискът от СС или НЗС със SSRI се повишава при едновременната употреба на други серотонинергични лекарства (включително други серотонинергични антидепресанти, амфетамини, триптани), с лекарства, които увреждат метаболизма на серотонина (включително MAOI, например метиленово синьо), антипсихотични, други допаминови антагонисти и с наркотични лекарства (включително бупренорфин). Пациентите трябва да бъдат наблюдавани за ранни признаци и синдроми на СС или НЗС синдроми (вж. 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 съобщения за случаи на удължаване на QTc-интервала и TdP. По голяма част от докладваните 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 в задълбочено проучване на QTc-при здрави доброволци, като е отчетена статистическа значима положителна връзка между експозицията и отговора. По тази причина, сертралин трябва да се прилага с внимание при пацинети с допълнителни рискови фактори за удължаване на QTc, като сърдечно заболяване, хипокалиемия или хипомагнезиемия, фамилна анамнеза за удължаване на QTc, брадикардия и едновременна употреба на лекарства, които удължават QTc-интервала (вж. точки 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 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 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 други психични нарушения.

За пациентите с анамнеза за суицидни събития или за тези, показващи в значима степен 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 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 подрастващи, 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, особено при ранно лечение. Дългосрочната безопасност по отношение на когнитивното, емоционалното, физическото и пубертетното съзряване при деца и юноши от 6 до 16 години е оценена в дългосрочно обсервационно проучване за период до 3 години (вж. точка 5.1). По време на пост-маркетинговия период се съобщава за няколко случая на забавяне на растежа и закъснял пубертет. Клиничното значение и причинно-следствената връзка все още не са известни (виж точка 5.3 за съответните предклинични данни за безопасност). Лекарите трябва да проследяват педиатричните пациенти на дългосрочно лечение за нарушения в растежа и развитието.

Абнормно кървене/Хеморагия
Има съобщения за абнормно кожно кървене като ехимози и пурпура и други хеморагични събития като стомашно-чревно или гинекологично кървене при SSRI, включително фатални кръвоизливи. SSRI/SNRI могат да увеличат риска от послеродово кръвотечение (вж. точки 4.6 и 4.8).
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 трициклични 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, 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. Пациентите, които приемат диуретици или такива, които поради някаква причина са с намален обем течности, също могат да бъдат изложени на по-висок риск (вж. Употреба в старческа възраст). Трябва да се обмисли спиране на сертралин при пациенти със симптоматична хипонатриемия и да се назначи съответна медицинско лечение. 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. Най-вероятно е това 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 Cmax в сравнение със здравии 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 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 от пациенти с тежко чернодробно увреждане (вж. точка 4.2).

Бъбречно увреждане
Сертралин се метаболизира екстензивно като екскрецията на непроменено лекарство в урината е незначим път на елимиране. 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 Cmax) в сравнение с контролите. Дозата сертралин не трябва да се променя според степента на бъбречното увреждане.

Употреба 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. Може да се наложи промяна в дозирането на инсулин и/или съпътстващи хипогликемични лекарствени 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
Приложението на сертралин и сок от грейпфрут не се препоръчва (виж точка 4.5).

Смущения в скрининг тестове на урина
Фалшиво позитивни имуноанализни тестове за бензодиазепини са докладвани при пациенти, приемащи сертралин. Това е поради недостатъчна специфичност на скрининг тестовете.

Фалшиво позитивни резултати от тестовете може да се очакват до няколко дни след прекратяване на терапията със сертралин. Потвърдителни тестове, като газ хроматография/мас-спектрометрия, биха различили сертралин от бензодиазепини.

Тясноъгълна глаукома
SSRI включително сертралин могат да имат ефект върху размера на пупилата, като мидриаза. Мидриатичният ефект има потенциал да свива очния ъгъл, което има за резултат повишено вътреочно налягане и тясноъгълна глаукома, особено при предразположени пациенти. Поради това, сертралин трябва да бъде използван с внимание при пациенти с тясноъгълна глаукома или история на 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.

Натрий
Това лекарство съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) на доза, т.е. може да се каже, че практически не съдържа натрий.

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 трябва да се прилага 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 са прекратили приема на МАО-инхибитор (например 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, световъртеж и хипертермия с характеристики, наподобяващи злокачествен невролептичен синдром, припадъци и смърт.

Пимозид
В клинично проучване с приложение на еднократна ниска доза пимозид (2 mg) са установени повишени нива на пимозид от около 35%. 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
Едновременното 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.

Препоръчва се внимателна употреба на фентанил (използван при обща анестезия или при лечението на хронична болка) на други серотонинергични лекарства (включително други серотонинергични антидепресанти, амфетамини, триптани) и на други наркотични лекарства (включително бупренорфин).

Специални предпазни мерки

Лекарства, които удължават QT интервала
Рискът от удължаване на QTc интервала и/или камерни аритнии (например TdP) може да бъде повишен при едновременно приложение с лекарства, които удължават QTc интервала (например някои антипсихотици и антибиотици) (вж. точки 4.4 и 5.1).

Литий
В плацебо контролирано проучване при здрави доброволци едновременното приложение на сертралин с литий не променя значимо фармакокинетиката на литий, но води до засилване на тремора в сравнение с 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 значимо инхибиране на метаболизма на фенитоин. Въпреки това, тъй като при някои случаи нежеланите реакции са възникнали от висока експозиция на фенитоин при пациенти, приемащи сертралин, препоръчва се да бъдат мониторирани плазмените концентрации на фенитоин след започване на терапия със сертралин и съответно адаптиране на дозата на фенитоин. В допълнение, едновременното приложение с фенитоин може да причини намаляване на плазмените концентрации на сертралин. Не може да се изключи, че други CYP3A4 индуктори, напр. фенобарбитал, карбамазепин, жълт кантарион, рифампицин могат да причинят намаляване на плазмените нива на сертралин.

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

Невромускулни блокери
SSRI могат да понижат активността на плазмената холинестеразна 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 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 пропафенон и флекаинид, трициклични антидепресанти и типични антипсихотици, особено при по-високи дози сертралин.

Сертралин не действа като инхибитор на CYP 3A4, CYP 2C9, CYP 2C19 и CYP 1A2 в клинично значима степен. Това е потвърдено от *in-vivo* проучвания за взаимодействие с CYP 3A4-субстрати (ендогенен кортизол, карбамазепин, терфенадин, алпразолам), с CYP 2C19-субстрата диазепам и CYP 2C9-субстратите толбутамид, глибенкламид и фенитоин. *In vitro проучвания* показват, че сертралин има малък или 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 увеличава плазмените нива на сертралин с около 100%. Поради тази причина приемът на сок от грейпфрут трябва да се избягва по време на лечението със сертралин (вж. точка 4.4).
Базирано на проучвания за взаимодействия със сок от грейпрфут, не може да бъде изключено, че едновременният прием на сертралин и мощни CYP3A4 инхибитори, напр протеазни инхибитори, кетоконазол, итраконазол, посаконазол, вориконазол, кларитромицин, телитромицин и нефазодон, би имало за резултат още по-висока експозиция на сертралин. Това също така 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 лечението със сертралин.

Плазмените нива на сертралин се променят с около 50% от слаби метаболизатори на CYP2C19 в сравнение с бързи метаболизатори (виж точка 5.2). Взаимодействието с мощни инхибитори на CYP2C19, напр. омепразол, ланзопразол, пантопразол, рабепразол, флуоксетин, флувоксамин, не може да бъде изкючено.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Бременност
Не са провеждани адекватно контролирани проучвания при бременни жени. Въпреки това, значителното количество от налични данни не са доказали възникване на вродени малформации, причинени от сертралин. Проучванията при животни са показали 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.

Данните от епидемиологичните проучвания показват, че приложението на инхибитори на обратното поемане на серотонина по време на бременност, особено в напреднала бременност, би могло да повиши риска от развитие на персистираща пулмонална хипертония при новороденото (PPHN). Рискът в тези случаи е приблизително 5/1000 бременности, а в общата популация честотата на PPHN възлиза на 1-2 случая на 1000 бременности.

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).

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 са показали влияние на сертралин върху параметрите на фертилитета (вж. точка 5.3).
Докладваните случаи при хора са показали, че ефекта върху качеството на спермата е обратим. Все още не е наблюдавано влияние върху човешкият фертилитет.

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 лекарствата 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 намалеят 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 в плацебо-контролирани клинични проучвания при депресия, ОКР, паническо разстройство, ПТСР и социално тревожно разстройство. Обобщен анализ и данни от постмаркетинговия опит.

Системо-органен клас	**Много чести (≥1/10)**	**Чести (≥1/100 до <1/10)**	**Нечести (≥1/1 000 до <1/100)**	**Редки (≥1/10 000 до <1/1 000)**	**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§	
Неопазми доброкачестве-ни, злокачествени и неопределени (вкл. кисти и полипи)			Неоплазма		
Нарушения на кръвта и лимфната система				Лимфаденопатия, тромбоцитопения*§ Левкопения*§	
Нарушения на имунната система			Свръхчувствителност*, сезонна алергия*	Анафилактоидна реакция*	
Нарушения на ендокринната система			Хипотиреоидизъм*	Хиперпролактинемия*, неадекватна секрецияна антидиуретичен	

				хормон*§	
Нарушения на метаболизма и храненето		Понижен апетит, повишен апетит*		Хиперхолестеролемия*§, захарен диабет*, хипогликемия* хипергликемия*§ хипонатриемия*§	
Психични нарушения	Безсъние	Тревожност*, депресия*, възбуда*, понижено либидо*, нервност, депресонализация, кошмари, бруксизъм*	Суицидна идеация/ поведение, психотично разстройство*, абнормно мислене, апатия, халюцинации*, агресия*, еуфорично настроение*, параноя*	Конверзионно разстройство*§, паронирия*§, лекарствена зависимост, сомнабулизъм, преждевременна еякулация	
Нарушения на нервната система	Замаяност, главоболие*, сънливост	Тремор, двигателни нарушения (вкл. екстрапирамидни симптоми като хиперкинезия хипертонус, дистония, скърцане със зъби или нарушения в походката), парестезия*, хипертонус*, нарушение на вниманието, дисгеузия	Амнезия, хипоестезия*, мускулни съкращения, неволеви*, синкоп*, хиперкинезия*, мигрена*, конвулсии*, замайване при промяна на позата, нарушена координация, нарушение на речта	Кома*, акатизия (вж. точка 4.4), дискинезия, хиперестезия, мозъчносъдов спазъм (включително обратим церебрален вазоконстриктивен синдром и синдром на Call-Fleming)*§, психомоторно неспокойствие*§, (вж. точка 4.4), нарушена сетивност, хореоатетоза§. Също признаци и симптоми, свързани със серотнинов 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 зрение[§], нарушение на слъзните жлези	Макулопатия
Нарушения на ухото и лабиринта		Тинитус[*]	Болка в ухото		
Сърдечни нарушения		Палпитации[*]	Тахикардия[*], сърдечно нарушение	Миокарден инфаркт[*§], Torsade de Pointes[*§] (вж. точки 4.4, 4.5 и 5.1), брадикардия, удължаване на QTc интервала[*](вж. точки 4.4, 4.5 и 5.1).	
Съдови нарушение		Горещи вълни[*]	Абнормно кървене (като гастро-интестинално кървене) [*], хипертония[*], зачервяване, хематурия[*]	Периферна исхемия	
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения		Прозяване[*]	Диспнея, епистаксис[*], бронхоспазъм[*]	Хипер-вентилация, интер-стициална белодробна болест[*§], еозинофилна пневмония[*§,] ларингоспазъм, дисфония, стридор[*§], хипо-вентилация, хълцане	
Стомашно-	Гадене,	Диспепсия,	Мелена, зъбни	Разязвяване на	Микроскопски

чревни нарушения	диария, сухота в устата	запек*, коремна болка*, повръщане*, флатуленция	нарушения, езофагит, глосит, хемороиди, свръхсекреция на слюнка, дисфагия, оригване, нарушение на езика	устата, панкреатит*§, хематохезия, разязвяване на езика, стоматит	колит
Хепатобили-арни нарушения				Абнормна чернодробна функция, сериозни чернодробни събития (в това число хепатит, жълтеница и чернодробна недоста-тъчност)	
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 Stevens-Johnson* и епидермална некролиза*§, кожна реакция*§, фоточув-ствителност§, ангиоедем, абнормна структура на косата, абнормна миризма на кожата, булозен дерматит, фоликуларен обрив	
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителна та тъкан		Болки в гърба, артралгия*, миалгия	Остеоартрит, мускулни потрепвания, мускулни крампи*, мускулна слабост	Рабдо-миолиза*§, костно нарушение	Тризмус*, Нарушение, подобно на множествена ацил-коензим А дехидро-геназна недоста-тъчност (multiple acyl-coenzyme A dehydrogenase deficiency, MADD)*
Нарушения на			Полакиурия,	Неравномерна	

бъбреците и пикочните пътища			микционно нарушение, задръжка на урината, незадържане на урина*, полиурия, никтурия	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, балано-постит*§, гинекомастия*, приапизъм*	послеродово кръвотечение **;
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	Умора*	Слабост*, гръдна болка*, неразполо-жение*, повишена температура*	Периферен оток*, втрисане, нарушение на походката*, жажда	Херния, намалена поносимост към лекарството	
Изследвания		Увеличено телесно тегло*	Увеличена аланин амино-трансфераза* увеличена аспартат амино-трансфераза*, намалено телесно тегло*	Повишен серумен холестерол, абнормни стойности на лабораторните резултати, абнормост на спермата, променена тромбоцитна функция*§	
Наранявания отравяния и усложнения, възникнали в резултат на интервенции		Нараняване			
Хирургически и медицински интервенции				Съдо-разширяваща интервенция	

* НЛР са установени след пускането на пазара

§ НРЛ, при който честотата е определена на базата на очаквана горна граница от 95% доверителен интервал, използвайки „правилото на 3“.
** 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 приема на сертралин (особенно, когато е внезапно) обикновено води до симптоми на отнемане. Най-често са съобщавани: замаяност, сетивни нарушения (включително парестезия), нарушения на съня (включително безсъние и интензивни сънища), възбуда или тревожност, гадене и/или повръщане, тремор и главоболие. 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).

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 (≥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, кошмари, умора, инконтиненция 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 на лицето.

С неизвестна честота: енурезис

Ефекти на класа
Епидемиологичните проучвания, провеждани главно при пациенти на 50-годишна възраст и по-възрастни, показва повишен риск от фрактури на костите при пациенти, приемащи SSRIs и TCAS. Механизмът, водещ до този риск не е известен.

Съобщаване на подозирани нежелани реакции
Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез
Изпълнителна агенция по лекарствата
ул. „Дамян Груев” № 8
1303 София
Тел.: +359 2 890 3417
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, гастро-интестинални нарушения (като гадене и повръщане), тахикардия,

тремор, възбуда и виене на свят. Съобщава за кома, макар и по-рядко.

След предозиране със сертралин се съобщава за удължаване на QTc интервала/Torsa de pointes; по тази причина всяко поглъщане на свръхдоза сертралин се препоръчва мониториране на ЕКГ (вж. точки 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 оксигенация и вентилация. 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 други витални 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 Обратния Захват на Серотонина (SSRI), АТС код: N06AB06.

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 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-НТ 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-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 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 в сравнение с 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 популция 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 над терапевтични експозиции при здрави доброволци (лекувани с 400 mg/ден – два пъти над максималната препоръчителна дневна доза), горната граница на двустранния 90% доверителен интервал за времето, съответстващо на средна разлика в QTcF между сертралин и плацебо по метода на най-малките квадрати (11,666 милисекунди), е по-голяма от предварително определения праг от 10 милисекунди на времевия интервал 4-и час след прием на дозата. Анализът на съотношението „експозиция-отговор“ показва леко положителна връзка между QTcF и плазмените концентрации на сертралин [0.036 милисекунди/(ng/mL); p<0.0001]. Въз основа на модела “експозиция-отговор“, прагът за клинично значимо удължаване на QTcF (т.е. прогнозираният 90% доверителен интервал да превишава 10 милисекунди) е поне 2,6 пъти по-висок от средната 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 25 mg. 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 подобряване в групата на сертралин спрямо групата на плацебо е наблюдавана също и по *CGI Severity scales* (p=0,089). 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).

При тази педиатрична популация липсват клинични изпитвания за ефикасност.

Педиатрична популация
Няма данни за деца под 6-годишна възраст.

Постмаркетингово проучване за безопасност SPRITES
Проведено е обсервационно, постмаркетингово проучване при 941 пациенти на възраст от 6 до 16 години, за да се оцени дългосрочната безопасност на лечението със сертралин (със и без психотерапия) в сравнение с психотерапията за когнитивно, емоционално, физическо и пубертетно съзряване за период до 3 години. Това проучване е проведено в условия на

клинична практика при деца и юноши с първични диагнози на обсесивно-компулсивно разстройство, депресия или други тревожни разстройства, при които са оценени познавателните функции [оценени чрез теста Trails B и индекса на метакогницията от Behaviour Rating Inventory of Executive Function (BRIEF), поведенческата/емоционалната регулация (оценена чрез Behavioural Regulation Index на BRIEF) и физическото/пубертетното съзряване (оценена чрез стандартизиран индекс за височина/тегло/телесна маса (BMI) и скала на Танер)]. Сертралин е одобрен в педиатричната популация само за пациенти на възраст 6 и повече години с ОКР (вж. точка 4.1).

Стандартизирането на всеки показател за първичния резултат въз основа на нормите за пол и възраст показва, че общите резултати са в съответствие с нормалното развитие. Не са наблюдавани статистически значими разлики по отношение на показателите за първичния резултат, с изключение на теглото. При сравнителни анализи се наблюдава статистически значимо отклонение по отношение на стандартизираното тегло; въпреки това, величината на промяната в теглото е малка [средна (SD) промяна в стандартизираните z-резултати <0,5 SD]. Установена е зависимост в отношението доза-отговор при повишението на теглото.

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.

На базата на клинични и *in-vitro* данни, може да се заключи, че сертралин се метаболизира по няколко начина, включително CYP3A4, CYP2C19 (виж точка 4.5) и CYP2B6. Сертралин и неговият главен метаболит десметилсертралин са също така субстрати на P-глюкопротеин *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 стъпки на 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 акумулиране на сертралин при пациенти с умерено до тежко бъбречно увреждане.

Фармакогеномика
Плазмените нива на сертралин са приблизително 50% по-високи при слаби метаболизатори на CYP2C19 спрямо екстензивни метаболизатори. Клиничното значение не е ясно и пациентите трябва да бъдат титрирани спрямо клиничният отговор.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Предклиничните данни не показват особен риск за хората на база на конвенционалните фармакологични проучвания за безопасност, токсичност при многократно прилагане, генотоксичност и карциногенен потенциал. Проучвания върху репродуктивната токсичност при животни не са показали тератогенност или нежелани ефекти върху мъжкия фертилитет. Наблюдаваната фетотоксичност е вероятно свързана с майчина токсичност. Неонаталната преживяемост и телесното тегло при кученца са били намалени само през първите дни след раждането. Не е намерено доказателство, 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.

Изследванията с животни, включващи гризачи и други видове, не са показали ефекти 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-ви до 56-ти ден след раждането (в дози от 10,40 или 80 mg/kg/ден) с период на възстановяване без прием на лекарството 196 след раждането. Забавяне в сексуалната зрялост е настъпило при мъжките и женските плъхове при различни нива на дозиране (мъжките при 80 mg/kg, а 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 допълнение, от 21-ви до 56-ти 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. 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

Ядро на таблетката:
МанитолМикрокристална целулоза
Натриев нишестен гликолат (тип А)
Хидроксипропилцелулоза
Аскорбинова киселина
Жълт железен оксид (Е172)
Талк
Магнезиев стеарат

Филмово покритие:
Хипромелоза
Титанов диоксид (Е171)
Талк
Пропиленгликол
Жълт железен оксид (Е172)
Червен железен оксид (Е172) – *само за 100 mg*

6.2 Несъвместимости

Неприложимо

6.3 Срок на годност

2 години

6.4 Специални условия на съхранение

Този лекарствен продукт не изисква специални условия на съхранение.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

Блистерна опаковка (прозрачно PVC-фолио, Al-фолио): 28 филмирани таблетки от 50 mg, в картонена кутия.
Блистерна опаковка (прозрачно PVC-фолио, Al-фолио): 28 филмирани таблетки от 100 mg, в картонена кутия.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне

Няма специални изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

KRKA, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Словения

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Рег.№ 20050296 – Асентра 50 mg
Рег.№ 20050297 - Асентра 100 mg

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

Дата на първо разрешаване: 16.05.2009
Дата на последно подновяване: 23.08.2010

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

11 Септември 2026

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Изпълнителна Агенция по Лекарствата (ИАЛ) http://www.bda.bg.