

ZĀĻU APRAKSTS

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

ASENTRA® 50 mg apvalkotās tabletes

ASENTRA® 100 mg apvalkotās tabletes

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Katra apvalkotā tablete satur 50 mg sertralīna (*sertralinum*), sertralīna hidrohlorīda (*sertralini hydrochloridum*) veidā.

Katra apvalkotā tablete satur 100 mg sertralīna (*sertralinum*), sertralīna hidrohlorīda (*sertralini hydrochloridum*) veidā.

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt apakšpunktā 6.1.

3. ZĀĻU FORMA

Apvalkotās tabletes.

Baltas, apaļas apvalkotās tabletes, ar slīpām malām un dalījuma līniju.
Tableti var sadalīt divās vienādās daļās.

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1 Terapeitiskās indikācijas

Depresijas epizožu ārstēšanai. Depresijas epizožu recidīva novēršanai.

Panikas ar agorafobiju vai bez tās ārstēšanai.

Obsesīvi kompulsīvo traucējumu (OKT) ārstēšanai pieaugušajiem un 6-17 gadus vecu pediatrisko pacientu ārstēšanai.

Sociālās fobijas ārstēšanai.

Posttraumatiskā stresa sindroma ārstēšanai (PTSS).

4.2 Devas un lietošanas veids

Sertralīnu lieto vienu reizi dienā, no rīta vai vakarā.

Sertralīna tabletes var ieņemt gan ēšanas laikā, gan starp ēdienreizēm.

Devas terapiju uzsākot

Depresija un OKT

Sertralīna sākuma deva ir 50 mg dienā.

Panikas sindroms, PTSS un sociālā fobija

Terapiju sāk ar 25 mg dienā. Pēc vienas nedēļas devu palielina līdz 50 mg vienu reizi dienā.

Novērots, ka šāds devu režīms samazina terapijas sākumā sastopamās blakusparādības, kas raksturīgas panikas sindromam.

Devas pielāgošana

Depresija, OKT, panikas sindroms, sociālā fobija un PTSS

Pacientiem, kas nereaģē uz 50 mg devu, pozitīvu efektu var dot devas palielināšana. Starp devas palielināšanas reizēm ar soli 50 mg jābūt vismaz 1 nedēļu garam intervālam; devu var palielināt līdz maksimālai devai 200 mg dienā. Tā kā sertralīna eliminācijas pusperiods ir 24 stundas, tā devu nedrīkst mainīt biežāk kā reizi nedēļā.

Ārstnieciskā efekta pirmās pazīmes parādās 7 dienu laikā. Taču, lai spriestu par pacienta reakciju uz zālēm, parasti vajadzīgs ilgāks novērošanas periods, sevišķi OKT gadījumā.

Uzturošā deva

Ilgstošam ārstēšanās periodam jāizvēlas vismazākā iedarbīgā deva, ko turpmāk pielāgo atkarībā no terapeitiskā efekta.

Depresija

Pieļaujama arī ilgstoša terapija, lai nepieļautu depresijas epizožu (DE) recidīvu. Vairumā gadījumu devas atkārtotu DE novēršanai ir tādas pašas, kā uzliesmojuma ārstēšanai.

Depresijas simptomu ārstēšana jāturpina pietiekami ilgu laiku, vismaz 6 mēnešus, lai būtu pārliecība par simptomu izzušanu.

Panikas sindroms un OKT

Regulāri jāizvērtē terapijas turpināšanas nepieciešamība šādiem pacientiem, jo nav novērota recidīva novēršanas īpašība šo traucējumu ārstēšanā.

Pediatriskiem pacientiem

Bērniem un pusaudžiem ar obsesīvi kompulsīviem traucējumiem

13-17 gadus veciem pusaudžiem: sākuma deva ir 50 mg vienu reizi dienā.

6-12 gadus veciem bērniem: sākuma deva ir 25 mg vienu reizi dienā. Pēc 1 nedēļas devu var palielināt līdz 50 mg dienā.

Ja efekta nav, devu var pakāpeniski palielināt līdz vajadzīgai devai par 50 mg vairāku nedēļu laikā. Maksimālā deva ir 200 mg dienā. Tomēr, palielinot devu virs 50 mg, jāņem vērā, ka bērniem ir mazāks ķermeņa svars nekā pieaugušajiem. Intervāls starp devas maiņām nedrīkst būt mazāks par vienu nedēļu.

Nav pierādīta efektivitāte pediatriskiem pacientiem ar depresijas epizodēm.

Nav pieejami dati par bērniem, jaunākiem par 6 gadu vecumu (skatīt apakšpunktu 4.4).

Gados vecākiem pacientiem

Gados vecākiem pacientiem devas pielāgošana jāveic uzmanīgi, jo var būt palielināts hīponatriēmijas risks (skatīt apakšpunktu 4.4).

Aknu mazspēja

Pacientiem ar aknu slimību sertralīns lietojams piesardzīgi. Pacientiem ar aknu bojājumu jāizvēlas mazākas devas vai devas jāieņem retāk (skatīt apakšpunktu 4.4). Tā kā nav pieejami dati par sertralīna lietošanu pacientiem ar smagiem aknu bojājumiem, šādiem pacientiem sertralīnu nenožīmēt (skatīt apakšpunktu 4.4).

Nieru mazspēja

Pacientiem ar nieru mazspēju devas pielāgošana nav nepieciešama (skatīt apakšpunktu 4.4).

Atcelšanas simptomi, pārtraucot sertralīna lietošanu

Jāizvairās no pēkšņas sertralīna lietošanas pārtraukšanas. Izbeidzot ārstēšanu ar sertralīnu, pakāpeniski, vienas vai divu nedēļu laikā samazina devu, lai mazinātu atcelšanas reakciju risku (skatīt apakšpunktus 4.4 un 4.8). Ja pēc devas samazināšanas vai ārstēšanas izbeigšanas rodas nepanesami simptomi, jāapsver iespēja atgriezties pie iepriekšējās devas lietošanas. Vēlāk ārsts var turpināt devas samazināšanu, taču daudz pakāpeniskāk.

4.3 Kontrindikācijas

Paaugstināta jutība pret aktīvo vielu vai kādu no palīgvielām.

Lietošana līdztekus neatgriezeniskiem monoamīnoksidāzes inhibitoriem (MAOI) ir kontrindicēta iespējamā serotonīna sindroma riska dēļ. Serotonīna sindroms ietver sekojošus simptomus – uzbudinājums, trīce un hipertermija. Sertralīnu nedrīkst nozīmēt ātrāk kā 14 dienas pēc terapijas ar neatgriezeniskiem MAOI pārtraukšanas. Sertralīna lietošana jāpārtrauc vismaz 7 dienas pirms terapijas ar neatgriezeniskiem MAOI uzsākšanas (skatīt apakšpunktu 4.5).

Lietošana vienlaikus ar pimozīdu ir kontrindicēta (skatīt apakšpunktu 4.5).

4.4 Īpaši brīdinājumi un norādījumi par lietošanu

Pāreja no terapijas ar selektīvajiem serotonīna atpakaļsaistīšanas inhibitoriem (SSAI), antidepresantiem vai antiobsesīviem līdzekļiem

Par optimālo laiku pārejai no SSAI, antidepresantiem vai antiobsesīviem līdzekļiem uz sertralīnu ir maz kontrolētu pētījumu. Šo zāļu nomaina jāveic piesardzīgi un pārdomāti, sevišķi tad, ja pacients saņēmis ilgstošas iedarbības medikamentu, piemēram, fluoksetīnu.

Citi serotonīnērgiskie līdzekļi, kā triptofāns, fenfluramīns un 5-HT antagonisti

Sertralīnu nozīmējot kopā ar zālēm, kas pastiprina serotonīnērgisko neironālo pārvadi, kā triptofānu, fenfluramīnu, 5-HT agonistiem vai ārstniecības augs asinszāles (*Hypericum perforatum*) preparātiem, jāievēro piesardzība, un, ja vien iespējams, no šādas kombinācijas jāizvairās, jo pastāv farmakodinamiskas mijiedarbības risks.

Mānijas/ hipomānijas izraisīšana

Zināts par mānijas/ hipomānijas simptomiem nelielam skaitam pacientu, kuri ārstēti ar pieejamiem antidepresantiem un antiobsesīviem līdzekļiem, tostarp sertralīnu. Tādēļ pacientiem ar māniju/hipomāniju anamnēzē sertralīns nozīmējams ar piesardzību. Nepieciešama cieša ārsta uzraudzība. Sertralīna terapija jāpārtrauc gadījumā, ja pacientam parādās mānijas epizode.

Šizofrēnija

Var pastiprināties psihotiskie simptomi šizofrēnijas pacientiem.

Krampji

Terapijas ar sertralīnu laikā var parādīties krampji. Tādēļ sertralīnu nevajadzētu nozīmēt pacientiem ar nestabilu epilepsiju, bet pacienti ar kontrolētu epilepsiju rūpīgi jāuzrauga. Krampju gadījumā jebkuram pacientam jāpārtrauc sertralīna lietošana.

Pašnāvība, pašnāvības domas, pašnāvības mēģinājumi vai klīniskā stāvokļa pasliktināšanās

Depresija ir saistīta ar paaugstinātu pašnāvības domu, paškaitējuma un pašnāvības risku (ar pašnāvību saistītiem atgadījumiem). Šāds risks turpina pastāvēt līdz brīdim, kamēr neiestājas neapšaubāma remisija. Tā kā ārstēšanās pirmajās nedēļās vai vēl ilgāk uzlabošanās vēl neiestājas, vērīgi jāseko pacientu stāvoklim, kamēr tas ievērojami uzlabojas. Klīniskā prakse liecina, ka pašnāvības risks remisijas sākumposmā var pieaugt.

Arī citi psihiskie traucējumi, kuru dēļ parakstīts sertralīns, var saistīties ar paaugstinātu pašnāvības atgadījumu risku. Turklāt šie stāvokļi var kombinēties ar depresīviem garastāvokļa traucējumiem. Tādēļ, ārstējot pacientus ar citiem psihiskiem traucējumiem, jāievēro tāda pati piesardzība kā depresīvo garastāvokļa traucējumu gadījumā.

Pacientiem, kam anamnēzē bijuši ar pašnāvību saistīti atgadījumi, un pacientiem, kam pirms terapijas sākuma ir ievērojami izteiktas domas par pašnāvību, pastāv lielāks risks rasties pašnāvības domām un mēģinājumiem izdarīt pašnāvību, un viņi ārstēšanas gaitā rūpīgi

jānovēro. Placebo kontrolētos antidepresantu klīniskos pētījumos pieaugušiem ar psihiskiem traucējumiem iegūto datu metaanalīze parādīja, ka pacientiem, kas ir jaunāki par 25 gadiem, ārstēšanās ar antidepresantiem saistās ar paaugstinātu suicidālas uzvedības risku, ja salīdzina ar placebo.

Pacienti, it īpaši augsta riska pacienti, medikamentozās terapijas gaitā cieši jāuzrauga, sevišķi terapijas sākumā un pēc devas maiņas. Pacientiem (un pacientu aprūpētājiem) jānorāda, ka ir svarīgi sekot, vai nerodas klīniskā stāvokļa pasliktināšanās, suicidāla uzvedība vai pašnāvības domas un dīvaina uzvedība, un, ja šādi simptomi parādās, nekavējoties jāmeklē medicīniska palīdzība.

Lietošana bērniem un pusaudžiem, kas jaunāki par 18 gadu vecumu

Sertralīnu nevajadzētu lietot, ārstējot bērnus un pusaudžus, kas ir jaunāki par 18 gadiem, izņemot 6-17 gadus vecus pacientus ar obsesīvi kompulsīviem traucējumiem. Uzvedības pazīmes, kas liecina par tieksmi uz pašnāvību (pašnāvības mēģinājumus un domas par pašnāvību), kā arī naidīgumu (galvenokārt agresivitāti, opozicionāru uzvedību un dusmas) klīniskajos pētījumos biežāk novēroja bērniem un pusaudžiem, kas tika ārstēti ar antidepresantiem, salīdzinot ar tiem, kuri saņēma placebo. Ja, ņemot vērā klīnisko nepieciešamību, tomēr tiek pieņemts lēmums sākt šo ārstēšanu, pacients ir rūpīgi jāuzrauga, lai savlaicīgi konstatētu uzvedības pazīmes, kas liecina par tieksmi uz pašnāvību. Bez tam trūkst datu par zāļu ilgstošas lietošanas nekaitīgumu bērniem un pusaudžiem, tostarp ietekmi uz augšanu, nobriešanu, kognitīvo un uzvedības attīstību. Ilgstoši ārstējot bērnus un pusaudžus ārstiem rūpīgi jānovēro šo sistēmu stāvoklis.

Asiņošanas/ hemorāģija

Saņemti ziņojumi par gadījumiem, kad SSAI izraisījuši tādas ādas asiņošanas, kā ekhimozes un purpuru, un arī cita veida asiņošanas kā asiņošana kuņģa-zarnu traktā vai ginekoloģiskā asiņošana. Tam jāpievērš uzmanība, ja pacients lieto SSAI, it īpaši vienlaikus ar līdzekļiem, kas ietekmē trombocītu funkciju (tādi, piemēram, ir atipiskie antipsihotiskie līdzekļi un fenotiazīni, lielākā daļa triciklisko antidepresantu, acetilsalicilskābe un nesteroīdie pretiekaisuma līdzekļi (NSPIL)), kā arī tad, ja pacientam anamnēzē bijušas asiņošanas (skatīt apakšpunktu 4.5).

Hiponatriēmija

Terapija ar SSAI vai SNAI, tostarp sertralīnu, var izraisīt hiponatriēmiju. Daudzos gadījumos hiponatriēmijas pamatā ir antidiurētiskā hormona nepietiekamas sekrēcijas sindroms (ADHNS). Ziņots par gadījumiem, kad nātrija līmenis serumā bijis mazāks par 110 mmol/l. Lielāks hiponatriēmijas risks, ārstējoties ar SSAI vai SNAI, ir gados vecākiem cilvēkiem. Lielāks risks ir arī pacientiem, kas lieto diurētiskos līdzekļus vai zaudē šķidrumu cita iemesla dēļ (skatīt „Lietošana cilvēkiem gados”). Pacientiem ar hiponatriēmijas simptomiem jālemj par sertralīna terapijas pārtraukšanu un jāveic atbilstoši medicīniskie pasākumi stāvokļa korekcijai. Hiponatriēmijas pazīmes un simptomi ir galvas sāpes, nespēja koncentrēties, atmiņas pasliktināšanās, apjukums, vājums un nestabilitāte, tādēļ var būt kritieni. Ar smagākas pakāpes un/vai akūtu hiponatriēmiju saistās halucinācijas, ģībonis, krampji, koma, elpošanas apstāšanās un nāve.

Atcelšanas simptomi pēc sertralīna terapijas pārtraukšanas

Atcelšanas simptomi, pārtraucot terapiju, rodas bieži, sevišķi tad, ja to dara pēkšņi (skatīt apakšpunktu 4.8). Klīniskos pētījumos atcelšanas reakcijas novērotas 23% sertralīna terapiju pārtraukušiem pacientiem un tikai 12% pacientiem, kas turpināja lietot sertralīnu.

Atcelšanas simptomu risks atkarīgs no vairākiem faktoriem, to skaitā no terapijas ilguma, devas lieluma un devas samazināšanas straujuma. Visbiežāk ziņotās reakcijas ir galvas reiboņi, jušanas traucējumi (ieskaitot parestēziju), miega traucējumi (ieskaitot bezmiegu un murgainus sapņus), uzbudinājums vai trauksme, slikta dūša un/vai vemšana, trīce un galvas

sāpes. Parasti šie simptomi ir viegli vai mēreni izteikti, tomēr dažiem pacientiem tie var būt intensīvi. Pa lielākai daļai tie izpaužas pirmajās pāris dienās pēc terapijas pārtraukšanas, tomēr atsevišķos gadījumos šādi simptomi novēroti pacientiem, kas nejauši izlaiduši zāļu devu. Visbiežāk simptomi pāriet paši, parasti 2 nedēļu laikā, lai gan dažiem pacientiem var pieturēties ilgāku laiku (2-3 mēnešus vai ilgāk). Šī iemesla dēļ sertralīna deva, beidzot terapiju, jāsamazina pakāpeniski vairāku nedēļu vai pat mēnešu laikā, sekojot pacienta reakcijai (skatīt apakšpunktu 4.2).

Akatīzija/ psihomotorisks nemiers

Sertralīna lietošana dažkārt bijusi saistīta ar akatīzijas attīstību, kurai raksturīgs subjektīvi nepatīkams vai mokošs nemiers un nepieciešamība kustēties, parasti ar nespēju mierīgi nosēdēt vai nostāvēt. Visbiežāk tā parādās terapijas pirmajās nedēļās. Ja radušies šādi simptomi, devas palielināšana ievērojami pasliktinās pacienta stāvokli.

Aknu mazspēja

Sertralīns galvenokārt tiek metabolizēts aknās. Multiplu devu farmakokinētiskā pētījumā pierādīts, ka salīdzinājumā ar veseliem subjektiem, pacientiem ar vieglas pakāpes stabilu cirozi pagarinās eliminācijas pusperiods un apmēram trīs reizes pieaug AUC (koncentrācijas-laika līknes zemlīknes laukums) un Cmax. Spēja saistīties ar plazmas olbaltumvielām abās pacientu grupās būtiski neatšķīrās. Pacientiem ar aknu bojājumu sertralīns lietojams uzmanīgi. Pacientiem ar aknu mazspēju jānozīmē mazākas devas vai arī zāles jālieto retāk. Sertralīnu nelietot pacientiem ar smagiem aknu bojājumiem (skatīt apakšpunktu 4.2).

Nieru mazspēja

Sertralīns tiek plaši metabolizēts. Izvadīšana nepārveidotā formā ar urīnu ir nenozīmīgs eliminācijas ceļš. Pētījumos pacientiem ar vieglas līdz mērenas pakāpes nieru mazspēju (kreatinīna klīrenss 30-60 ml/min) vai mērenas līdz smagas pakāpes nieru mazspēju (kreatinīna klīrenss 10-29 ml/min) atkārtotu devu farmakokinētiskie parametri (AUC0-24 vai Cmax) daudz neatšķīrās no kontrolgrupas parametriem. Sertralīna deva nav jāpielāgo atkarībā no nieru mazspējas pakāpes.

Lietošana cilvēkiem gados

Vairāk nekā 700 pacienti gados (>65 gadus veci) piedalījušies klīniskos pētījumos. Pacientiem gados novērotas tādas pašas blakusparādības un tikpat bieži kā gados jauniem pacientiem. SSAI vai SNAI, tai skaitā sertralīna lietošana, tomēr dažkārt izraisījusi klīniski nozīmīgu hiponatriēmiju pacientiem gados, kuriem šīs blakusparādības risks ir augstāks (skatīt iepriekš *Hiponatriēmija* apakšpunktā 4.4).

Diabēts

Diabēta pacientiem terapija ar SSAI var izmainīt glikēmijas kontroli, iespējams sakarā ar depresijas simptomu uzlabošanos. Pacientiem, kas saņem sertralīnu līdztekus insulīnam un/ vai perorāliem hipoglikemizējošiem līdzekļiem, rūpīgi jāseko glikēmijas kontrolei un nepieciešamības gadījumā jāpielāgo deva.

Elektrokonvulsīvā terapija

Nav veikti klīniskie pētījumi, lai noteiktu kombinētas sertralīna un elektrokonvulsīvās terapijas izmantošanas riskus un ieguvumus.

4.5 Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

Kontrindicēti

Monoamīnoksidāzes inhibitori

Neatgriezeniskie (neselektīvie) MAOI (selegilīns)

Sertralīnu nedrīkst lietot vienlaikus ar neatgriezeniskiem (neselektīviem) MAOI. Sertralīna lietošanu nedrīkst uzsākt vismaz 14 dienas pēc terapijas pārtraukšanas ar neatgriezeniskiem (neselektīviem) MAOI.

Tāpat sertralīnu jāpārtrauc vismaz 7 dienas pirms terapijas ar neatgriezeniskiem (neselektīviem) MAOI uzsākšanas (skatīt apakšpunktu 4.3).

Atgriezeniskais, selektīvais MAOI (moklobemīds)

Iespējamā serotonīna sindroma riska dēļ, nav rekomendēta sertralīna vienlaicīga lietošana ar atgriezeniskiem un selektīviem MAOI, kā, piemēram, moklobemīdu. Pēc terapijas ar atgriezeniskiem MAOI inhibitoriem, sertralīna lietošanu var uzsākt arī ātrāk kā pēc 14 dienām. Tiek rekomendēts vismaz 7 dienas pēc sertralīna lietošanas pārtraukšanas neuzsākt terapiju ar atgriezeniskiem MAOI (skatīt apakšpunktu 4.3).

Atgriezeniskie, neselektīvie MAOI (linezolidi)

Linezolidu, antibiotiku ar vājām atgriezeniska un neselektīva MAOI īpašībām, nedrīkst nozīmēt vienlaicīgi ar sertralīnu (skatīt apakšpunktu 4.3).

Saņemti ziņojumi par smagām reakcijām pacientiem, kas uzsākuši sertralīna lietošanu tūlīt pēc terapijas ar monoamīnoksidāzes inhibitoriem (MAOI) pārtraukšanas, vai arī uzsākuši terapiju ar MAOI tūlīt pēc sertralīna lietošanas pārtraukšanas. Šīs reakcijas izpaudās kā tremors, mioklonuss, diaforēze, slikta dūša, vemšana, karstuma viļņi, reibonis, hipertermija ar ļaundabīgam neiroleptiskam sindromam līdzīgām izpausmēm, krampji un nāve.

Pimozīds

Kontrolētā pētījumā, kurā pacienti līdztekus sertralīnam vienu reizi saņēma nelielu pimozīda devu (2 mg), konstatēts paaugstināts pimozīda līmenis par aptuveni 35%. Šis paaugstinājums nesaistījās ne ar kādām izmaiņām EKG. Lai gan šis mijiedarbības mehānisms nav zināms, pimozīda šaurā terapeitiskā indeksa dēļ sertralīna un pimozīda vienlaicīga lietošana ir kontrindicēta (skatīt apakšpunktu 4.3).

Nav ieteicama lietošana vienlaikus ar sertralīnu

CNS nomācošie līdzekļi un alkohols

Sertralīna 200 mg dienā lietošana nepastiprina alkohola, karbamazepīna, haloperidola vai fenitoīna iedarbību uz vesela subjekta kognitīvo un psihomotoro darbību; tomēr sertralīna terapijas laikā neiesaka lietot alkoholu.

Citi serotonīnerģiskie līdzekļi

Skatīt apakšpunktu 4.4.

Īpaša piesardzība

Litijs

Placebo kontrolētā pētījumā veseliem brīvprātīgajiem sertralīna lietošana līdztekus litijam būtiski neietekmēja litija farmakokinētiku, taču salīdzinājumā ar placebo izraisīja tremora pastiprināšanos, kas norāda uz iespējamu farmakodinamisku mijiedarbību. Ja sertralīnu lieto līdztekus tādiem medikamentiem kā litijs, pacients uzmanīgi jānovēro.

Fenitoīns

Placebo kontrolētā pētījumā veseliem brīvprātīgajiem iegūtie rezultāti liecina, ka sertralīna ilgstoša lietošana devā 200 mg dienā neuzrāda klīniski būtisku fenitoīna metabolisma inhibīciju. Tomēr, tā kā dažos gadījumos ziņots par augstu fenitoīna līmeni pacientiem, kas lieto sertralīnu, sākot ārstēšanu ar sertralīnu, ieteicams sekot fenitoīna koncentrācijai plazmā un attiecīgi pielāgot fenitoīna devu. Turklāt fenitoīna līdztekus lietošana var radīt sertralīna līmeņa samazināšanos plazmā.

Triptāni

Pēc zāļu reģistrēšanas reti saņemti ziņojumi par gadījumiem, kad sertralīna un sumatriptāna vienlaikus lietošana pacientam izraisījusi vājumu, hiperrefleksiju, koordinācijas traucējumus, apjukumu, trauksmi un uzbudinājumu. Serotīnenerģisko simptomu parādīšanās novērota arī vienlaicīgi lietojot ar citām šīs klases zālēm (triptāniem). Ja klīniski indicēta sertralīna un triptānu vienlaicīga terapija, vērīgi jāseko pacienta stāvoklim (skatīt apakšpunktu 4.4).

Varfarīns

Lietojo sertralīnu 200 mg dienā līdztekus varfarīnam, novērots neliels, taču statistiski ticams protrombīna laika pagarinājums, kas dažkārt retos gadījumos var radīt INR vērtību svārstības. Tādēļ, sākot vai beidzot ārstēšanu ar sertralīnu, rūpīgi jākontrolē protrombīna laiks.

Citas zāļu mijiedarbības, digoksīns, atenolols, cimetidīns

Lietojo sertralīnu līdztekus cimetidīnam, būtiski samazinājās sertralīna klīrenss. Šo pārmaiņu klīniskā nozīme nav zināma. Sertralīns neietekmēja atenolola beta adrenerģisko darbību. Lietojot sertralīnu 200 mg dienā, mijiedarbība ar digoksīnu netika novērota.

Trombocītu funkciju ietekmējoši līdzekļi

Var pieaugt asiņošanas risks, ja līdztekus SSAI, arī sertralīnam, tiek lietoti līdzekļi, kas iedarbojas uz trombocītu funkciju (piemēram, NSPIL, acetilsalicilskābe un tiklopidīns), vai citi preparāti, kas palielina asiņošanas risku (skatīt apakšpunktu 4.4).

Zāles, ko metabolizē citohroma P450 sistēma

Sertralīns darbojas kā viegls līdz vidēji stiprs CYP 2D6 inhibitors. Ilgstoši lietojot sertralīnu pa 50 mg dienā, stabilas zāļu koncentrācijas apstākļos nedaudz (vidēji par 23%-37%) paaugstinās dezipramīna (CYP 2D6 izoenzīma aktivitātes marķieris) līmenis plazmā. Klīniski nozīmīga mijiedarbība var rasties ar citiem CYP 2D6 substrātiem, kuriem ir šaurs terapeitiskais indekss, piemēram, tādi 1C grupas antiaritmiskie līdzekļi, kā propafenons un flekainīds, TCA un tipiskie antipsihotiskie līdzekļi, īpaši pie augstākām sertralīna devām.

Sertralīns klīniski nozīmīgi neinhibē CYP 3A4, CYP 2C9, CYP 2C19 un CYP 1A2. Tas tika pierādīts mijiedarbības pētījumos *in vivo* ar CYP3A4 substrātiem (endogēno kortizolu, karbamazepīnu, terfenadīnu, alprazolāmu), CYP2C19 substrātu diazepāmu un CYP2C9 substrātiem tolbutamīdu, glibenklamīdu un fenitoīnu. *In vitro* pētījumi uzrādīja pavisam niecīgu sertralīna spēju inhibēt CYP 1A2.

4.6 Grūtniecība un zīdīšana

Grūtniecība

Labi kontrolēti pētījumi grūtniecēm nav veikti. Tomēr būtisks daudzums pieejamo datu neliecina par sertralīna terapijas ietekmi uz iedzimtu koplību veidošanos. Pētījumi ar dzīvniekiem uzrādīja ietekmi uz reprodukciju, iespējams sakarā ar mātes toksicitāti, ko izraisa vielas farmakodinamiskā iedarbība un/vai tiešā vielas farmakodinamiskā iedarbība uz augli (skatīt apakšpunktu 5.3).

Epidemioloģiskie dati liecina, ka SSAI lietošana grūtniecības laikā, īpaši grūtniecības beigu posmā, var palielināt jaundzimušo persistējošas plaušu hipertensijas risku (JPPH). Novērotais risks ir aptuveni 5 JPPH gadījumi uz 1000 grūtniecībām. Vispārējā populācijā uz 1000 grūtniecībām JPPH novēro 1-2 gadījumus.

Ir saņemti ziņojumi, ka sertralīna lietošana grūtniecības laikā dažiem jaundzimušajiem, kuru mātes lietoja sertralīnu, var izraisīt simptomus, kas līdzīgi atcelšanas simptomiem. Šādu saistību var novērot arī attiecībā uz citiem SSAI antidepresantiem. Sertralīns netiek rekomendēts grūtniecēm, ja vien sievietes klīniskais stāvoklis ir tāds, ka no terapijas iegūstamais labums atsver iespējamo risku.

Jaundzimušie, kuru mātes lietoja sertralīnu grūtniecības beigu posmā, īpaši grūtniecības trešajā trimestrī, rūpīgi jānovēro. Jaundzimušajiem, kuru mātes lietoja sertralīnu grūtniecības beigu posmā, var novērot sekojošus simptomus: elpošanas distresu, cianozi, elpošanas apstāšanos, krampjus, nestabilu temperatūru, barošanas grūtības, vemšanu, hipoglikēmiju, hipertoniiju, hipotoniiju, hiperrefleksiju, trīci, nervozitāti, uzbudināmību, letarģiju, nepārejošu kliegšanu, miegainību un miega problēmas. Šo simptomu iemesls varētu būt serotīnenerģiskās reakcijas vai atcelšanas simptomi. Pārsvārā gadījumu šīs komplikācijas sākas tūlīt pēc dzemdībām vai ļoti drīz pēc tām (<24 stundu laikā).

Laktācija

Publicētie dati attiecībā uz sertralīna līmeni mātes pienā parāda, ka pienā sertralīns un tā metabolīts N-desmetilsertralīns izdalās nelielos daudzumos. Pārsvārā neliels rūti nosakāms daudzums atrodams zīdaiņa serumā, ar vienu izņēmumu zīdāinim, kuram līmenis serumā bija apmēram 50% no mātes līmeņa (bet bez novērotiem veselības traucējumiem). Līdz šim nav novērotas nevēlamas reakcijas uz to zīdaiņu veselību, kurus baro mātes, kas lieto sertralīnu, taču iespējamo risku nevar izslēgt. Sertralīns netiek rekomendēts mātēm, kuras baro bērnu ar krūti, ja vien pēc ārsta izvērtējuma ieguvums atsvēr iespējamo risku.

4.7 Ietekme uz spēju vadīt autotransportu un apkalpot iekārtas

Klīniski farmakoloģiskie pētījumi liecina, ka sertralīnam nav ietekmes uz psihomotorām funkcijām. Tomēr psihotropie līdzekļi var ietekmēt garīgās un fiziskās spējas, kādas nepieciešamas tādām potenciāli riskantām darbībām kā transportlīdzekļa vadīšana un mehānismu apkalpošana, tādēļ pacients par to attiecīgi jābrīdina.

4.8 Nevēlamās blakusparādības

Visbiežākā blakusparādība ir slikta dūša. Sociālās fobijas ārstēšanas laikā seksuāla disfunkcija (nespēja ejakulēt) novērota 14% vīriešu, kas lietoja sertralīnu, salīdzinot ar 0% placebo grupā. Šī nevēlamā blakusparādība ir atkarīga no devas un bieži vien izzūd, turpinot ārstēšanu.

Dubulmaskētos, placebo kontrolētos pētījumos pacientiem ar OKT, paniku, PTSS un sociālo fobiju bieži novēroto blakusparādību profils ir tāds pats kā klīniskos pētījumos novērots depresijas pacientiem.

1.tabulā apkopotas blakusparādības, kas novērotas pēcreģistrācijas uzraudzībā (biežums nav zināms) un placebo kontrolētos klīniskos pētījumos (aptver 2542 ar sertralīnu ārstētus un 2145 placebo lietojušus subjektus) pacientiem ar depresiju, OKT, paniku, PTSS un sociālo fobiju. Daļa 1.tabulā minēto blakusparādību, turpinot terapiju, kļūst mazāk izteiktas un retākas, un parasti to dēļ ārstēšanās nav jāpārtrauc.

1.tabula. Nevēlamās blakusparādības

Novēroto blakusparādību biežums placebo kontrolētos klīniskos pētījumos pacientiem ar depresiju, OKT, paniku, PTSS un sociālo fobiju. Apvienotu kopu analīzes un pēcreģistrācijas pieredzes dati (biežums nav zināms).

Ļoti bieži (≥1/10)	Bieži (≥1/100 līdz <1/10)	Retāk (≥1/1000 līdz <1/100)	Reti (≥1/10000 līdz <1/1000)	Ļoti reti (<1/10000)	Biežums nav zināms
<i>Infekcijas un infestācijas</i>					
	Faringīts	Augšējo elpceļu	Divertikulīts, gastroenterīts,		

Ļoti bieži (≥1/10)	Bieži (≥1/100 līdz <1/10)	Retāk (≥1/1000 līdz <1/100)	Reti (≥1/10000 līdz <1/1000)	Ļoti reti (<1/10000)	Biežums nav zināms
		infekcija, iesnas	vidusauss iekaisums		
<i>Labdabīgi, ļaundabīgi un neprecizēti audzēji (ieskaitot cistas un polipus)</i>					
			Neoplazma†		
<i>Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi</i>					
			Limfadenopātija		Leikopēnija, Trombocitopē- nija
<i>Imūnās sistēmas traucējumi</i>					
					Anafilaktoīda reakcija, alerģiska reakcija, alerģija
<i>Endokrīnās sistēmas traucējumi</i>					
					Hiperprolakti- nēmija, hipotireoze un ADH nepietiekama s sekrēcijas sindroms
<i>Vielmaiņas un uztures traucējumi</i>					
	Anoreksija, pastiprināta ēstgriba*		Hiperholesterinē- mija, hipoglikēmija		Hiponatriēmi- ja
<i>Psihiskie traucējumi</i>					
Bezmiegs (19%)	Depresija*, Depersonalizā- cija, nakts murgi, trauksme*, uzbudinājums*, nervozitāte, pavājināts libido*, zobu griešana	Halucinācijas *, eiforisks noskaņojums*, apātija, patoloģiskas domas	Konversijas traucējumi, zāļu atkarība, psihotiski traucējumi*, agresivitāte*, paranoja, pašnāvības domas, staigāšana miegā, riekšlaicīga ejakulācija		Patoloģiski sapņi, suicidālas domas/ uzvedība***
<i>Nervu sistēmas traucējumi</i>					
Reiboņi (11%),	Parestēzija*, trīce,	Krampji*, muskulu	Koma*, horeoatetoze,		Kustību traucējumi

Ļoti bieži ($\geq 1/10$)	Bieži ($\geq 1/100$ līdz <1/10)	Retāk ($\geq 1/1000$ līdz <1/100)	Reti ($\geq 1/10000$ līdz <1/1000)	Ļoti reti (<1/10000)	Biežums nav zināms
miegainība (13%), galvas sāpes (21%)*	hipertonuss, garšas sajūtas izmaiņas, koncentrēšanās grūtības	nepatvaļīgas kontrakcijas*, koordinācijas traucējumi, hiperkinēze, amnēzija, hipoestēzija*, runas traucējumi, posturāli reiboņi, migrēna*	diskinēzija, hiperestēzija, jušanas traucējumi		(to skaitā Ekstrapiramidā- li simptomi, kā hiperkinēze, hipertonuss, zobu griešana vai gaitas savādības), ģībonis. Ziņots arī par pazīmēm un simptomiem, kas saistīti ar serotonīna sindromu, dažos gadījumos sakarā ar serotonīnerģis- ku medikamentu līdztekus lietošanu, un tie bija: uzbudinā- jums, apjukums, svīšana, caureja, drudzis, hipertensija, rigiditāte un tahikardija. Akatīzija un psihomotorisks nemiers (skatīt apakšpunktu 4.4)
<i>Acu bojājumi</i>					
	Redzes traucējumi		Glaukoma, asaru izdales traucējumi, skotoma, diplopija, fotofobija, hiphēma, midriāze*		Redzes traucējumi
<i>Ausu un labirinta bojājumi</i>					

Ļoti bieži (≥1/10)	Bieži (≥1/100 līdz <1/10)	Retāk (≥1/1000 līdz <1/100)	Reti (≥1/10000 līdz <1/1000)	Ļoti reti (<1/10000)	Biežums nav zināms
	Džinkstoņa ausīs*	Ausu sāpes			
<i>Sirds funkcijas traucējumi</i>					
	Sirdsklauves*	Tahikardija*	Miokarda infarkts, bradikardija, sirds darbības traucējumi		
<i>Asinsvadu sistēmas traucējumi</i>					
	Karstuma viļņi*	Hipertensija*, pietvīkums	Perifēra išēmija		Asiņošana (piem., deguna asiņošana, gastrointestinā- la asiņošana vai hematūrija)
<i>Elpošanas sistēmas traucējumi, krūšu kurvja un videnes slimības</i>					
	Žāvāšanās*	Bronhospaz- ma*, dispnoja, deguna asiņošana	Laringospazma, hiperventilācija, hipoventilācija, stridors, disfonija, žagas		
<i>Kuņģa-zarnu trakta traucējumi</i>					
Caureja (18%), slikta dūša (24%), sausā mute (14%)	Sāpes vēderā*, vemšana*, aizcietējums*, dispepsija, flatulence	Ezofagīts, disfāģija, hemoroīdi, siekalu hipersekrēcija, aplikta mēle, atraugas	Melēna, asiņaini izkārnījumi, stomatīts, čūlas uz mēles, zobu patoloģija, glosīts, čūlas mutē		Pankreatīts
<i>Aknu un/vai žults izvades sistēmas traucējumi</i>					
			Aknu funkcijas traucējumi		Nopietna aknu patoloģija (tostarp hepatīts, dzelte un aknu mazspēja)
<i>Ādas un zemādas audu bojājumi</i>					
	Izsitumi*, hiperhidroze	Periorbitāla tūska*, purpura*, alopēcija*, auksti sviedri, sausā āda,	Dermatīts, bulozs dermatīts, folikulāri izsitumi, matu struktūras		Reti ziņojumi par smagām nelabvēlīgām ādas reakcijām

Ļoti bieži (≥1/10)	Bieži (≥1/100 līdz <1/10)	Retāk (≥1/1000 līdz <1/100)	Reti (≥1/10000 līdz <1/1000)	Ļoti reti (<1/10000)	Biežums nav zināms
		nātrene*	maiņa, nepatīkams ādas aromāts		(SNĀR), piem., Stīvensa- Džonsona sindroms un epidermas nekrolīze, angioneirotis- kā tūska, sejas tūska, fotosensitivitā- te, ādas reakcija, nieze
<i>Skeleta-muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi</i>					
	Mialģija	Osteoartrīts, muskuļu vājums, muguras sāpes, muskuļu raustīšanās	Kaulu saslimšanas		Artralģija, krampji muskuļos
<i>Nieru un urīnizvades sistēmas traucējumi</i>					
		Niktūrija, urīna retence*, poliūrija, polakiūrija, urinācijas traucējumi	Oligūrija, urīna nesaturēšana*, urīna izdales kavējums		
<i>Reproduktīvās sistēmas traucējumi un krūts slimības **</i>					
Ejakulāci- jas aizture (14%)	Seksuāla disfunkcija, erektīlā disfunkcija	Vagināla hemorāģija, sieviešu seksuālā disfunkcija	Menorāģija, atrofisks vulvovaginīts, balanopostīts, izdalījumi no dzimumorgāniem, priapisms*, galaktoreja*		Ginekomastija, menstruālā cikla traucējumi
<i>Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā</i>					
Nogurums (10%)*	Sāpes krūtīs*	Savārgums*, drebuļi, pireksija*, astēnija*, slāpes	Trūce, injekcijas vietas fibroze, pavājināta zāļu panesība, gaitas traucējumi, sīkāk		Perifēra tūska

Ļoti bieži (≥1/10)	Bieži (≥1/100 līdz <1/10)	Retāk (≥1/1000 līdz <1/100)	Reti (≥1/10000 līdz <1/1000)	Ļoti reti (<1/10000)	Biežums nav zināms
			neaprašīts notikums		
<i>Izmeklējumi</i>					
		Krišanās svarā*, svara pieaugums*	Paaugstināts Alanīnaminotrans- ferāzes līmenis, paaugstināts aspartāminotrans- ferāzes līmenis. Novirzes sēklas šķidruma sastāvā		Novirzes klīniski laboratoriskos rādītājos, trombocītu funkcijas pārmaiņas, paaugstināts holesterīna līmenis serumā
<i>Traumas un saindēšanās un ar manipulācijām saistītas komplikācijas</i>					
			Trauma		
<i>Ķirurģiskas un medicīniskas manipulācijas</i>					
			Vazodilatācijas procedūra		
<i>Ja blakusparādība novērota depresijas, OKT, panikas, PTSS un sociālās fobijas gadījumos, orgānu klases pārveidotas atbilstoši depresijas pētījumos izmantotām.</i> <i>† Ziņots par neoplazmas gadījumu vienam pacientam, kas saņēmis sertralīnu, kamēr placebo atzarā šādu gadījumu nav bijis.</i> <i>*Šīs blakusparādības novērotas arī pēcreģistrācijas uzraudzības laikā.</i> <i>**Par pamatu ņemts abu dzimumu pacientu skaits abās grupās kopā: sertralīna grupā (1118 vīrieši, 1424 sievietes) un placebo grupā (926 vīrieši, 1219 sievietes).</i> <i>Par OKT pieejami īslaicīgi, tikai 1-12 nedēļas ilgi pētījumi.</i> <i>***Pašnāvības domas un suīcāla uzvedība novērota sertralīna terapijas laikā un pirmajā laikā pēc terapijas pārtraukšanas (skatīt apakšpunktu 4.4).</i>					

Atcelšanas simptomi pēc sertralīna terapijas pārtraukšanas

Sertralīna terapijas pārtraukšana (sevišķi, ja tā notiek pēkšņi) bieži izraisa t.s. atcelšanas simptomus. Visbiežāk ziņoti šādi simptomi: reibonis, jušanas traucējumi (ieskaitot parestēziju), miega traucējumi (ieskaitot bezmiegu un spilgtus sapņus), uzbudinājums vai trauksme, slikta dūša un/vai vemšana, trīce un galvas sāpes. Pārsvarā šīs reakcijas ir vieglas vai mēreni izteiktas un pāriet pašas, tomēr daļai pacientu tās var būt smagas un/vai ilgstošas. Tādēļ tiek ieteikts terapiju pārtraukt pakāpeniski, pamazām samazinot devu (skatīt apakšpunktus 4.2 un 4.4).

Cilvēki gados

SSAI vai SNAI, arī sertralīna lietošana dažkārt izraisījusi klīniski nozīmīgu hiponatriēmiju pacientiem gados, kuri pakļauti lielākam šīs blakusparādības riskam (skatīt apakšpunktu 4.4).

Pediatriskie pacienti

Vairāk nekā 600 ar sertralīnu ārstēto bērnu un pusaudžu blakusparādību profils bija praktiski tāds pats kā pētījumos ar pieaugušiem. Kontrolētos pētījumos (n=281 ar sertralīnu ārstēti pacienti) reģistrētas sekojošas blakusparādības:

Ļoti bieži ($\geq 1/10$): galvas sāpes (22%), bezmiegs (21%), caureja (11%) un slikta dūša (15%).
Bieži ($\geq 1/100$ līdz $< 1/10$): sāpes krūtīs, mānija, pireksija, vemšana, anoreksija, afekta labilitāte, agresivitāte, uzbudinājums, trauksme, traucēta uzmanība, galvas reibšana, hiperkinēzija, migrēna, miegainība, trīce, redzes traucējumi, sausa mute, dispepsija, nakts murgi, nogurums, urīna nesaturēšana, izsitumi, pinnes, deguna asiņošana, flatulence.
Retāk ($\geq 1/1000$ līdz $< 1/100$): EKG pagarināts QT intervāls, pašnāvības mēģinājums, krampji, ekstrapiramidāli traucējumi, parestēzija, depresija, halucinācijas, purpura, hiperventilācija, anēmija, aknu funkcijas traucējumi, paaugstināts alanīnaminotransferāzes līmenis, cistīts, herpes simplex, ārējās auss iekaisums, ausu sāpes, acu sāpes, midriāze, savārgums, hematūrija, pustulāri izsitumi, iesnas, trauma, krišanās svarā, muskuļu raustīšanās, murgaini sapņi, apātija, albuminūrija, polakiūrija, poliūrija, sāpes krūtīs, menstruāli traucējumi, alopēcija, dermatīts, ādas pārmaiņas, nepatīkams ādas aromāts, nātrene, zobu griešana, pietvīkums.

Preparātu grupas efekts

Epidemioloģiski pētījumi, kas pārsvarā veikti pacientiem 50 gadu vecumā un vecākiem, liecina par paaugstinātu kaulu lūzumu risku, ja tiek lietoti SSAI un TCA (tricikliskie antidepresanti). Darbības mehānisms, kas paaugstina šo risku, nav zināms.

4.9 Pārdozēšana

Toksiskums

Pēc esošo novērojumu datiem, sertralīnu pārdozējot, saglabājas plats drošības intervāls. Ziņoti gadījumi, kad, lietojot sertralīnu vienu pašu, tas pārdozēts, ieņemot līdz pat 13,5 g zāļu. Ziņots par nāves gadījumiem, kas saistīti ar sertralīna pārdozēšanu, galvenokārt kombinācijā ar citiem medikamentiem un/vai alkoholu. Tādēļ ikviena pārdozēšana intensīvi jāārstē.

Simptomi

Pārdozēšanas simptomus ietilpst tādi serotonīna iedarbībai raksturīgi efekti kā miegainība, kuņģazarnu trakta darbības traucējumi (piemēram, slikta dūša un vemšana), tahikardija, trīce, uzbudinājums un reiboņi. Retāk ziņots par komas iestāšanos.

Ārstēšana

Sertralīnam nav specifisku antidotu. Jāatbrīvo elpceļi un jāgādā par adekvātu skābekļa padevi un ventilāciju, ja nepieciešams. Aktivētā ogle, kuru var lietot kopā ar caurejas līdzekli, var būt tikpat efektīva vai vēl efektīvāka nekā kuņģa skalošana, kas būtu jāņem vērā pārdozēšanas gadījumu terapijā. Nav ieteicams izraisīt vemšanu. Veicot simptomātiskus un orgānu funkcijas nodrošinošus pasākumus, vienlaikus jāseko sirds darbībai un pārējiem dzīvības rādītājiem. Tā kā sertralīnam ir liels izplatības tilpums, tad forsēta diurēze, dialīze, hemoperfūzija un apmaiņas transfūzija visticamāk nedos pozitīvu rezultātu.

5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

5.1 Farmakodinamiskās īpašības

Farmakoterapeitiskā grupa: selektīvi serotonīna atpakaļsaistīšanas inhibitori (SSAI).

ATĶ kods: N06 AB06.

In vitro sertralīns ir spēcīgs un specifisks serotonīna (5-HT) neironālās saistīšanās inhibitors, šīs darbības rezultātā dzīvniekiem potencējas 5-HT efekti. Uz noradrenālā un dopamīna neironālo atpakaļsaistīšanos tam ir pavisam vāja ietekme. Klīniskās devās sertralīns kavē serotonīna iekļūšanu cilvēka trombocītos. Tam nav stimulējošas, sedatīvas, antiholīnērgiskas vai kardiotoxiskas ietekmes uz dzīvniekiem. Kontrolētos pētījumos ar veselīgiem brīvprātīgajiem sertralīns neizraisīja sedāciju un neietekmēja psihomotorās funkcijas. Būdam selektīvs 5-HT saistīšanās inhibitors, sertralīns kateholamīnērgisko aktivitāti nepastiprina.

Sertralīns nesaistās pie muskarīna (holīnerģiskiem), serotonīnerģiskiem, dopamīnerģiskiem, adrenerģiskiem, histamīnerģiskiem, GABA vai benzodiazepīna receptoriem. Tāpat kā citi klīniski efektīvie antidepresanti un antiobsesīvie līdzekļi, sertralīns, lietots ilgstoši, dzīvniekiem nomāc noradrenālā receptorus galvas smadzenēs.

Sertralīnam nav konstatēts atkarību izraisošs potenciāls. Placebo kontrolētā, dubultmaskētā, randomizētā pētījumā salīdzināta sertralīna, alprazolāma un d-amfetamīna spēja radīt atkarību un novērots, ka sertralīns neizraisa atkarību veicinošam potenciālam raksturīgās eiforizējošās subjektīvās sajūtas. Gluži pretēji, pētījumā iesaistītās personas salīdzinājumā ar placebo izcēla gan alprazolāmu, gan d-amfetamīnu kā tīksmes, eiforijas un atkarības izraisītājus. Sertralīns neradīja ne d-amfetamīna lietošanai raksturīgo stimulējošo efektu un trauksmes sajūtu, nedz arī alprazolāmam piemītošo sedatīvo efektu un psihomotorisko funkciju nomākumu. Rēzus pērtiņiem, kas pieradināti pie kokaīna, sertralīns nepastiprina vēlmi lietot kokaīnu, kā arī nerada tieksmi to izmantot d-amfetamīna vai pentobarbitāla vietā.

Klīniskie pētījumi

Depresija

Tika veikts pētījums ar ambulatoriem depresijas pacientiem, kuriem pēc 8 nedēļu ilgas sākotnējās nemaskētas terapijas ar sertralīnu 50-200 mg dienā bija efekts no ārstēšanas. Šie pacienti (n=295) tika randomizēti 44 nedēļas ilgai turpmākai dubultmaskētai terapijai vai nu ar sertralīnu 50-200 mg dienā, vai placebo. Statistiski ievērojami zemāks recidīvu biežums novērots pacientiem, kas lietoja sertralīnu, salīdzinājumā ar tiem, kuri lietoja placebo. Pētījumu beidzot, vidējā deva pacientiem bija 70 mg dienā. 83,4% pacientu sertralīna grupā atbildēja uz terapiju pozitīvi (definēts kā pacienti bez recidīva), placebo grupā tādu bija 60,8%.

Posttraumatiskā stresa sindroms (PTSS)

Apvienotie 3 pētījumu dati PTSS ārstēšanā vispārējā pacientu populācijā parādīja, ka vīrieši reaģē uz terapiju sliktāk nekā sievietes. Dīvos pozitīvos pētījumos reakcijas uz terapiju grupās sertralīns pret placebo bija līdzīgs gan sievietēm, gan vīriešiem (sievietēm: 57,2% vs 34,5%; vīriešiem: 53,9% vs 38,2%). Apkopotos vispārējās populācijas pētījumos vīriešu un sieviešu pacientu skaits attiecīgi bija 184 un 430, tādējādi rezultāti sieviešu grupā bija pārliecinošāki nekā vīriešu grupā, kur tos ietekmēja rādītāju dažādība pētījumu uzsākot (vairāk atkarību no vielām, ilgāka slimība, traumu veids u.c.), kas tad arī korelēja ar samazināto terapijas efektu.

Pediatrikie pacienti ar obsesīvi kompulsīviem traucējumiem (OKT)

Sertralīna (50-200 mg dienā) drošība un efektivitāte tika pārbaudīta ambulatori ārstējot 6-12 gadus vecus bērnus un 13-17 gadus vecus pusaudžus ar obsesīvi-kompulsīviem traucējumiem bez depresijas. Pēc vienas nedēļas maskētas placebo ievadterapijas, pacienti tika randomizēti 12 nedēļu ilgai elastīgu devu terapijai ar sertralīnu vai placebo. Bērniem (6-12 gadus veci) sākotnējā deva bija 25 mg. Pacienti sertralīna grupā uzrādīja ievērojami lielāku stāvokļa uzlabojumu nekā tie, kuri tika randomizēti placebo grupā. Izvērtēšana tika veikta pēc Bērnu Yale-Brown Obsesīvi-Kompulsīvo Traucējumu skalas (*Children's Yale-Brown Obsessive Compulsive Scale – CY-BOCS*) ($p=0,005$), pēc NIMH Globālās obsesīvi-kompulsīvo traucējumu skalas ($p=0,019$) un CGI (*Clinical Global Impressions*) uzlabojumu ($p=0,002$) skalas. Papildus tam, pēc CGI smaguma skalas ($p=0,089$) tika novērota tendence uz uzlabojumu pieaugumu sertralīna grupā salīdzinot ar placebo grupu. CY-BOC skalas rādītāji terapiju uzsākot un izmaiņas pēc terapijas uzsākšanas placebo grupā bija attiecīgi $22,25 \pm 6,15$ un $3,4 \pm 0,82$; sertralīna grupā šie paši rādītāji bija attiecīgi $23,36 \pm 4,56$ un $6,8 \pm 0,87$. Pacienti ar atbildesreakciju, kuri definēti kā pacienti ar 25% vai lielāku samazināšanos pēc CY-BOC skalas (primārais efektivitātes rādītājs) no terapijas uzsākšanas brīža līdz mērķkritērija sasniegšanai, bija 53% terapijas ar sertralīna grupā pret 37% placebo grupā ($p=0,03$).

Pediatriskiem pacientiem trūkst datu par drošību un efektivitāti sertralīnu lietojot ilgstoši.

Nav pieejami dati par bērniem, kas jaunāki par 6 gadu vecumu.

5.2 Farmakokinētiskās īpašības

Absorbcija

50 līdz 200 mg devu robežās sertralīna farmakokinētika ir proporcionāla devai. Cilvēkam, 14 dienas lietojot no 50 mg līdz 200 mg lielu devu vienu reizi dienā, sertralīna maksimālā koncentrācija plazmā rodas 4,5-8,4 stundas pēc ikdienas devas ieņemšanas. Sertralīna tablešu biopieejamību uzturs praktiski neietekmē.

Izplatīšanās organismā

Ap 98% cirkulējošā preparāta saistās ar plazmas olbaltumvielām.

Biotransformācija

Sertralīnam ir izteikts pirmā loka metabolisms aknās.

Eliminācija

Sertralīna eliminācijas pusperiods ir aptuveni 26 stundas (no 22 līdz 36 stundām). Atbilstoši galīgās eliminācijas pusperiodam, pēc vienas nedēļas ilgas lietošanas reizi dienā zāļu koncentrācija plazmā palielinās aptuveni divas reizes un sasniedz stabilu koncentrācijas līmeni.

N-demetilsertralīna eliminācijas pusperiods svārstās no 62 līdz 104 stundām. Sertralīns un N-demetilsertralīns cilvēka organismā aktīvi metabolizējas, un metabolīti vienādā mērā izdalās kā ar izkārnījumiem, tā ar urīnu. Tikai neliels nepārveidota sertralīna daudzums (<0,2%) tiek izdalīts ar urīnu.

Farmakokinētika īpašās pacientu grupās

Pediatriski pacienti ar OKT

Sertralīna farmakokinētika tika pētīta 29 pediatriskiem pacientiem vecumā no 6 līdz 12 gadiem un 32 13 līdz 17 gadus veciem pusaudžiem. Pacientiem pakāpeniski, 32 dienu laikā, tika palielināta deva līdz 200 mg dienā – sākot ar 25 mg un devu pakāpeniski palielinot vai sākot ar 50 mg un pēc tam attiecīgi palielinot. Gan 25 mg devu režīms, gan 50 mg devu režīms bija ar vienlīdz labu panesamību. Zāļu līdzsvara koncentrācijas stāvoklī lietojot 200 mg devu, sertralīna līmenis plazmā 6-12 gadu vecuma grupā bija apmēram par 35% augstāks nekā 13-17 gadu vecuma grupā, kā arī 21% augstāks salīdzinot ar pieaugušajiem kontroles grupā. Attiecībā uz klīrensu nebija ievērojamas atšķirības starp meitenēm un zēniem. Tādēļ bērniem rekomendēta zemāka sākuma deva un titrācijas soļi ar 25 mg, īpaši bērniem ar mazu svaru. Pusaudžiem var lietot pieaugušo devas.

Pusaudži un gados vecāki cilvēki

Pusaudžiem un gados vecākiem cilvēkiem farmakokinētiskais profils būtiski neatšķiras no rādītājiem 18 līdz 65 gadus veciem pieaugušajiem.

Aknu funkcijas traucējumi

Pacientiem ar aknu bojājumu sertralīna eliminācijas pusperiods ir pagarināts un AUC ir trīs reizes lielāks (skatīt apakšpunktus 4.2 un 4.4).

Nieru darbības traucējumi

Pacientiem ar vidējiem vai smagiem nieru darbības traucējumiem nav novērota nozīmīga sertralīna uzkrāšanās.

5.3 Pirmsklīniskie dati par drošību

Preklīniskajos standartpētījumos iegūtie dati par farmakoloģisko drošību, atkārtotu devu toksicitāti, genotoksicitāti un karcinogēni nē liecina par īpašu risku cilvēkam. Reproductīvās toksicitātes pētījumi ar dzīvniekiem neuzrādīja teratogēnas īpašības vai blakusreakcijas uz vīrišķo īpatņu auglību. Novērotā augļa toksicitāte iespējams saistāma ar toksicitāti mātei. Piedzimušo mazuļu izdzīvošanas rādītājs un svars bija samazināts tikai pirmo dienu laikā pēc dzimšanas. Tika atklāta saistība starp agrīno mirstību pēc dzimšanas un pakļaušanu intrauterīnai iedarbībai pēc 15 grūtniecības dienas. Kavēta postnatālā attīstība, kas tika novērota dzīvnieku mazulīem, kuri dzimuši mātītēm, kuras saņēma terapiju, iespējams bija saistīta ar to ietekmi uz dzīvnieku mātīti un tādēļ nav attiecināma uz risku cilvēkiem.

6. FARMACEITISKAIS RAKSTUROJUMS

6.1 Palīgvielu saraksts

Kalcija hidroģēnfosfāta dihidrāts, bezūdens kalcija hidroģēnfosfāts, nātrija cietes glikolāts, mikrokristāliska celuloze, hidroksipropilceluloze, talks, magnija stearāts, hidroksipropilmetilceluloze, titāna dioksīds (E 171), propilēnglikols.

6.2 Nesaderība

Nav zināma.

6.3 Uzglabāšanas laiks

5 gadi.

6.4 Īpaši norādījumi par glabāšanu

Šīm zālēm nav nepieciešami īpaši uzglabāšanas nosacījumi.
Uzglabāt bērniem nepieejamā un neredzamā vietā.

6.5 Iesaiņojuma veids un sastāvs

Blisteri (PVH folija, alumīnija folija): 28 apvalkotās tabletes pa 50 mg
Blisteri (PVH folija, alumīnija folija): 28 apvalkotās tabletes pa 100 mg

6.6 Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai

Nav īpašu prasību.

7. RAŽOTĀJA UN REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

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

8. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS

03-0280; 03-0281

9. REĢISTRĀCIJAS /PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

27.11.2008.

10. TEKSTA PĒDĒJĀS PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

2010. gada jūnijs