KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI
MİSOL 50 mg film kaplı tablet

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM
Etkin madde:

Sertralin HCl	55,95 mg (50 mg sertraline eşdeğer)

Yardımcı maddeler:

Kroskarmelloz sodyum	3 mg
Laktoz monohidrat (inek sütü kaynaklı)	38,830 mg

Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM
Film kaplı tablet.
Oval, bombeli, bir yüzü tek çentikli, beyaz renkli film kaplı tabletler

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1. Terapötik endikasyonlar
MİSOL, depresyon ile birlikte görülen anksiyete semptomları da dahil olmak üzere, depresyon tedavisinde, hastalarda mani hikayesi olsun veya olmasın, endikedir. Tatminkâr bir cevabı takiben, MİSOL tedavisine devam edilmesi, depresyonun başlangıç epizodunun nüksünün veya yeni depresyon epizodlarının oluşmasının engellenmesinde etkilidir.

MİSOL, obsesif kompulsif bozukluk tedavisinde endikedir. Başlangıçtaki yanıtı takiben obsesif kompulsif bozukluğun uzun süreli tedavisinde, MİSOL'ün, 2 yıla kadar devamlı etkililiği, güvenliliği ve tolerabilitesi gösterilmiştir.

MİSOL, obsesif kompulsif bozukluğu olan 6 yaşından büyük pediyatrik hastaların tedavisinde de endikedir.

MİSOL, agorafobi ile beraber seyreden panik bozukluğu dahil olmak üzere, panik bozukluğu tedavisinde endikedir.

MİSOL, travma sonrası stres bozukluğu (TSSB) tedavisinde endikedir.

MİSOL, sosyal fobinin (sosyal anksiyete bozukluğu) tedavisinde endikedir. Tatminkâr bir cevabı takiben, MİSOL tedavisine devam edilmesi, sosyal fobinin başlangıç epizodunun nüksünün engellenmesinde etkilidir.

MİSOL, premenstrüel disforik bozukluk (PMDB) tedavisinde endikedir.

4.2. Pozoloji ve uygulama şekli
Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi:
MİSOL, sabah veya akşam günde tek doz halinde verilmelidir.

Tedavinin Başlangıcı:

Depresyon ve Obsesif Kompulsif Bozukluk
MİSOL tedavisine günde 50 mg dozla başlanmalıdır.

Panik Bozukluğu, Travma Sonrası Stres Bozukluğu ve Sosyal Fobi
Tedaviye günde 25 mg ile başlanmalıdır. Bu amaçla 50 mg'lık tablet, ikiye bölünebilir çentikli tablet formunda sunulmuştur. Bir hafta sonra doz, günde tek doz 50 mg'a yükseltilmelidir. Bu doz ayarlaması, panik bozukluğunda karakterize olan tedavinin erken dönemindeki beklenmedik yan etkilerin sıklığını azaltır. Maksimum doz 200 mg/gün olacak şekilde titrasyon yapılabilir.

Premenstrüel Disforik Bozukluk
MİSOL tedavisi hekimin değerlendirmesine bağlı olarak menstrüel siklus boyunca her gün veya sadece menstrüel siklusun luteal fazında günde 50 mg ile başlamalıdır.

50 mg/gün doz ile yanıt alınamayan hastalar menstrüel siklus sırasında kullanımda günde 150 mg'a kadar veya menstrüel siklusun yalnızca luteal fazı sırasındaki kullanımda günde 100 mg'a kadar olan doz artışından fayda sağlayabilirler (menstrüel siklus başına 50 mg'lık artışlar şeklinde). Eğer luteal faz sırasında kullanımda günde 100 mg'lık doz belirlenmişse, her luteal faz periyodunun başında 3 gün boyunca 50 mg/gün'lük bir titrasyon basamağı uygulanmalıdır. MİSOL'ün eliminasyon yarılanma ömrünün 24 saat olduğu dikkate alınırsa, doz değişikliklerinin bir hafta içinde bir kereden daha sık olmaması gerekir.

Doz Artışı:
Doz değişimlerinin arasında en az bir hafta olmalıdır. Somnolans (uyku hali) görülürse dozun yatmadan önce alınması önerilir.

Terapötik etkinin başlaması 7 gün içinde görülebilir. Ancak, özellikle obsesif kompulsif bozukluğunda, terapötik cevabın ortaya çıkması için genellikle daha uzun süreler gerekmektedir.

İdame:
Tedavi süresinin uzatılması durumunda doz, en düşük etkili seviyesinde tutulmalı ve terapötik cevaba göre ayarlamalar yapılmalıdır.

Depresyon
Majör depresif bozukluğun tekrarlanmasını önlemek için daha uzun süreli tedavi uygun olabilir. Vakaların çoğunda, majör depresif bozukluğun tekrarını önlemek için gereken doz süregelen epizodu engellemek için gerekenle aynıdır. Depresyonlu hastalar, semptomların tamamen geçtiğinden emin olunabilmesi için yeterli süre (en az 6 ay) tedavi edilmelidir.

Panik Bozukluğu ve Obsesif Kompulsif Bozukluk
Bu vakalarda relapsın önlenmesi gösterilemediği için tedavi düzenli olarak değerlendirilmelidir.

Premenstrüel Disforik Bozukluk
Sertralin'in 3 menstrüel siklustan daha uzun süre kullanımının etkililiği kontrollü klinik araştırmalarda sistematik olarak değerlendirilmemiştir. Bu nedenle uzun dönemli tedaviye devam edilmesine gerek olup olmadığına karar verilmesi için hastalar periyodik olarak

yeniden değerlendirilmelidirler.

Tedavinin bırakılmasıyla görülen yoksunluk sendromları
Tedavi aniden kesilmemelidir. Yoksunluk sendromu riskini en aza indirmek için sertralin tedavisi sonlandırılırken doz 1-2 haftalık bir süre boyunca kademeli olarak azaltılmalıdır. Dozun azaltılması veya tedavinin bırakılmasının ardından tahammül edilemez semptomlar ortaya çıkarsa, önceden kullanılan dozun tekrar kullanılmaya başlanması düşünülebilir. Bunu takiben, doz, daha düşük bir hızda azaltılmaya devam edilebilir.

Uygulama şekli:
MİSOL sabah veya akşam günde tek doz halinde verilmelidir.

MİSOL gıdalarla birlikte veya ayrı verilebilir.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler

Böbrek yetmezliği:

MİSOL büyük oranda karaciğerde metabolize olur. İlacın değişmeden idrarla atılımı eliminasyonun minör bir yoludur. MİSOL'ün düşük renal atılımından da beklendiği gibi MİSOL dozu, böbrek yetmezliğinin derecesine bağlı olarak ayarlanmak zorunda değildir (bkz. Bölüm 4.4).

Karaciğer yetmezliği:

Sertralin büyük oranda karaciğerde metabolize olduğundan karaciğer bozukluğu olan hastalarda MİSOL kullanımı esnasında dikkatli olunmalıdır. Karaciğer bozukluğu olan hastalarda, daha düşük doz veya daha seyrek dozlam aralığında kullanılmalıdır. Sertralin ciddi karaciğer hastalığı olan hastalarda kullanılmamalıdır (bkz. Bölüm 4.4).

Pediyatrik popülasyon:

Sertralin'in etkililik ve güvenliliği, 6-17 yaş arasındaki obsesif kompulsif bozukluğu olan pediyatrik hastalarda ortaya konmuştur. 13-17 yaş arasındaki obsesif kompulsif bozukluğu olan pediyatrik hastalarda MİSOL uygulamasına 50 mg/gün dozunda başlanmalıdır. 6-12 yaş arasındaki obsesif kompulsif bozukluğu olan pediyatrik hastalarda MİSOL uygulamasına 25 mg/gün dozu ile başlanmalıdır. Doz, bir hafta sonra 50 mg/gün dozuna yükseltilebilir. Cevabın yetersiz olduğu durumlarda müteakip dozlar, ihtiyaca göre günlük dozda 50 mg'lık artışlarla 200 mg/gün'e kadar yükseltilebilir. Sertralin'in eliminasyon yarılanma ömrü 24 saattir; doz değişiklikleri bir haftadan kısa aralıklarla yapılmamalıdır. Klinik bir çalışmada, 6-17 yaş arasındaki, depresyonlu veya obsesif kompulsif bozukluğu olan hastalarda, Sertralin'in farmakokinetiği, yetişkinlerdekine benzer olarak ortaya çıkmıştır. Ancak, doz 50 mg'ın üzerine çıkarılırken, çocukların yetişkinlere nazaran genellikle daha az vücut ağırlıkları olduğu düşünülmelidir.

Geriyatrik popülasyon:

Yaşlı hastalarda, daha genç hastalardaki doz aralığı kullanılabilir. Sertralin'in bu hasta populasyonundaki etkililiğini gösteren klinik çalışmalara, 700'den fazla yaşlı (>65 yaş) hasta katılmıştır. Yaşlı hastalardaki istenmeyen etkilerin tipi ve insidansı, daha genç hastalardakine

benzer olmuştur. Hiponatremi riskinin daha yüksek olması nedeniyle yaşlı hastalarda doz belirlenirken dikkatli davranılmalıdır.

4.3. Kontrendikasyonlar

- MİSOL, sertraline ya da ilacın içeriğindeki Bölüm 6.1'de listelenen yardımcı maddelere karşı aşırı duyarlılığı olduğu bilinen hastalarda kontrendikedir.
- Monoamin oksidaz (MAO) inhibitörleri alan hastalarda, ajitasyon, tremor ve hipertermi belirtilerini gösteren serotonin sendromu riskinden dolayı birlikte kullanım kontrendikedir. Bu nedenle, sertralin MAO inhibitörleri ile kombine olarak veya MAO inhibitörü tedavisinin kesilmesinden sonraki 14 gün içinde kullanılmamalıdır. Benzer şekilde, MAO inhibitörü tedavisi başlatılacaksa sertralin en az 7 gün önce kesilmelidir (bkz. Bölüm 4.4 ve 4.5).
- MİSOL beraberinde pimozid kullanan hastalarda kontrendikedir (bkz. Bölüm 4.5).

4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

Serotonin Sendromu (SS) veya Nöroleptik Malign Sendromu (NMS)

Sertralin dahil Serotonin Gerialım İnhibitörleri (SSRI) ile tedavi gören hastalarda Serotonin Sendromu (SS) veya Nöroleptik Malign Sendromu (NMS) gibi hayatı tehdit eden sendromlar görülmüştür. SSRI'lar, serotonin (5-HT) metabolizmasını zayıflatan (metilen mavisi gibi MAO inhibitörleri dahil) ilaçlar, antipsikotikler, diğer serotonerjik ilaçlar (örn. triptanlar ve fentanil ve analogları tramadol, dekstrometorfan, tapentadol, meperidin, metadon, pentazosin, amfetaminler), diğer opiatlar ve diğer dopamin antagonistleriyle beraber kullanıldığında SS veya NMS riski artar. SS semptomları mental durum değişiklikleri (örn. ajitasyon, halüsinasyon, deliryum, koma), otonom değişkenlik (örn. taşikardi, değişken kan basıncı, baş dönmesi, terleme, flushing (al basması), hipertermi), nöromuskuler semptomlar (örn. tremor, rijidite, miyoklonus, hiperrefleksi, inkoordinasyon) ve/veya gastrointestinal sendromlardır (örn. bulantı, kusma, diyare). Hastalar SS veya NMS sendromu bulguları açısından takip edilmelidir.

Selektif Serotonin Geri Alım İnhibitörleri (SSRI), antidepresan veya antiobsesif ilaçlardan sertraline geçiş

SSRI'lardan, antidepresanlardan veya antiobsesif ilaçlardan sertraline geçiş yapılırken, en uygun zamanlama konusunda sahip olunan kontrollü deneyimler sınırlıdır. Özellikle fluoksetin gibi uzun etkili ajanlardan sertraline geçerken dikkatli ve titiz bir tıbbi değerlendirme yapılmalıdır. Bir SSRI'dan diğerine geçiş için gerekli bir arınma (wash-out) zamanı belirlenmemiştir.

Diğer serotonerjik ilaçlar

Farmakodinamik etkileşim olasılığından dolayı, amfetaminler, triptofan, fenfluramin, 5-HT agonistleri veya bitkisel bir ilaç olan St. John's Wort (*Hypericum perforatum*, sarı kantaron) gibi serotonerjik nörotransmisyonun etkilerini artıran ilaçlarla birlikte sertralin alınırken dikkatli olunmalı ve mümkünse bu kombinasyonlardan kaçınılmalıdır.

QTc uzaması/ Torsades de Pointes (TdP)

Sertralinin pazarlama sonrası kullanımında QTc uzaması ve TdP vakaları bildirilmiştir. Vakaların büyük çoğunluğu QTc uzaması/ TdP için diğer risk faktörünü taşıyan hastalarda gözlenmiştir. QTc uzaması üzerindeki etki sağlıklı gönüllülerde gerçekleştirilen kapsamlı bir QTc çalışmasında, istatistiksel olarak anlamlı pozitif maruziyet yanıt ilişkisi gösterilerek doğrulanmıştır. Bu nedenle sertralin, kardiyak hastalık, hipokalemi veya hipomagnezemi, ailesel QTc uzaması öyküsü, bradikardi ve QTc aralığını uzatan ilaç tedavilerinin birlikte kullanımı gibi (bkz. Bölüm 4.5 ve 5.1) QTc uzaması için ek risk faktörü taşıyan hastalarda

sertralin kullanılırken dikkatli olunmalıdır.

Mani/hipomani aktivasyonu
Sertralin dahil olmak üzere piyasadaki diğer antidepresanlarla ve antiobsesif ilaçlarla tedavi edilen hastaların küçük bir oranında da mani/hipomani semptomları bildirilmiştir. Mani/hipomani hikayesi olan hastalarda sertralin kullanılırken dikkatli olunmalıdır. Hastanın yakından takibi gereklidir. Manik durum oluşan hastalarda sertralin tedavisi kesilmelidir.

Şizofreni
Şizofreni hastalarında psikotik semptomlar şiddetlenebilir.

Konvülsiyonlar
Sertralin tedavisi sırasında konvülsiyonlar meydana gelebilir. Sertralinin, anstabil epilepsili hastalarda kullanımından kaçınılmalıdır ve epilepsisi kontrol altında olan hastalar dikkatle izlenmelidir. Hastada konvülsiyon gözlenirse sertralin tedavisi kesilmelidir.

İntihar, intihar düşüncesi, intihara eğilim veya klinik kötüleşme
Depresyon, intihar düşünceleri, kendine zarar verme ve intihar riski (intiharla ilişkili olaylar) ile ilişkilidir. Bu risk, anlamlı bir remisyon oluşana kadar devam eder. İyileşme, tedavinin ilk birkaç haftası ve sonrasında ortaya çıkmayacağı için, hastalar bu iyileşme gerçekleşene kadar yakından izlenmelidir. İyileşme sürecinin erken aşamalarında intihar riskinin artabileceği genel bir klinik deneyimdir.

Sertralinin reçete edildiği diğer psikiyatrik durumlar da, intiharla ilişkili olayların artması ile ilişkili olabilir. Ek olarak, bu koşullar majör depresif bozukluk ile birlikte olabilir. Majör depresif bozukluğu olan hastaları tedavi ederken yapılan gözlemlere, diğer psikiyatrik bozukluklar tedavi edilirken de dikkat edilmelidir.

Hikayesinde intiharla ilişkili olayları olan veya tedaviye başlamadan önce anlamlı derecede intihar düşüncesi olan hastaların, intihar düşünceleri veya intihar girişimi riskinin daha yüksek olduğu bilinmektedir ve tedavi sırasında dikkatli bir şekilde takip edilmelidir. Psikiyatrik bozukluğu olan erişkin hastalarda antidepresan ilaçların plasebo kontrollü klinik çalışmalarının meta analizinde, 25 yaşın altındaki hastalarda plaseboya kıyasla antidepresanlarla artan intihar davranışı riski ortaya çıkmıştır.

Özellikle tedaviye başlarken ve doz değişikliklerinde yüksek risk grubunda bulunan hastalar yakından takip edilmelidir. Hastalar (ve hasta bakıcıları) klinik kötüleşme, intihar girişimi/düşüncesi ve davranışlardaki olağandışı değişiklikler açısından takip gerekliliği ve bu semptomların ortaya çıkması durumunda derhal medikal yardım almaları gerektiği konusunda uyarılmalıdırlar.

Antidepresan ilaçların çocuklar ve 24 yaşına kadar olan gençlerdeki kullanımlarının intihar düşüncesi, girişimi ya da kendine zarar verme davranışlarını (intihar ile ilişkili olayları) arttırma olasılığı bulunmaktadır. Ayrıca geçmişinde intihar ile ilişkili olaylara ait öyküsü olan hastaların tedavi başlangıcında intihar düşüncesi veya girişimi açısından daha yüksek risk altında olduğu bilinmektedir. Bu nedenle özellikle tedavinin başlangıcı ve ilk aylarında, ilaç dozunun arttırılma/azaltılma ya da kesilme dönemlerinde hastanın gösterebileceği huzursuzluk, aşırı hareketlilik gibi beklenmedik davranış değişiklikleri ya da intihar olasılığı gibi nedenlerle hastanın gerek ailesi gerekse tedavi ediciler tarafından yakinen izlenmesi gereklidir. MİSOL, obsesif kompulsif bozukluğu olan 6 yaşından büyük pediyatrik hastaların tedavisinde endikedir. Bunun dışında pediyatrik hastalarda endikasyon onayı yoktur.

Anormal kanama/hemoraji

Kutanöz kanama (ekimoz ve purpura) ve ölümcül hemorajiler de dahil olmak üzere gastrointestinal veya jinekolojik kanama gibi diğer hemorajik olaylar dahil SSRI'larla kanama anormallikleri bildirilmiştir. SSRI ve SNRI'lar postpartum hemoraji riskini artırabilirler (bkz. Bölüm 4.6 ve 4.8). SSRI'lar, özellikle trombosit fonksiyonunu bozduğu bilinen ilaçlar (örn. antikoagülanlar, atipik antipsikotikler ve fenotiyazinler, trisiklik antidepresanların (TSA) çoğu, aspirin ve nonsteroidal antienflamatuvar ilaçlar (NSAI ilaçlar)) ile birlikte kullanımda ve kanama bozukluğu hikayesi olanlarda dikkatli kullanılmalıdır (bkz. Bölüm 4.5).

Hiponatremi

Sertralin de dahil olmak üzere SSRI'lar ya da serotonin ve norepinefrin geri alım inhibitörleri (SNRI) ile tedavi sonucunda hiponatremi görülebilir. Birçok vakada hiponatremi, uygunsuz antidiüretik hormon sekresyonu sendromunun (UAHSS) sonucu olarak görülmektedir. Serum sodyum düzeylerinin 110 mmol/L'nin altında bulunduğu vakalar bildirilmiştir. SSRI ve SNRI kullanımıyla yaşlı hastalarda, hiponatremi gelişme riski daha yüksek olabilir. Ayrıca, diüretik kullanan ya da başka bir şekilde volüm kaybı oluşmuş hastalarda da risk artabilir. Semptomatik hiponatremi görülen hastalarda sertralin kullanımına son verilmesi düşünülmeli ve uygun tıbbi girişim yapılmalıdır. Hiponatremi belirti ve semptomları arasında baş ağrısı, konsantrasyon güçlüğü, hafıza bozukluğu, konfüzyon, güçsüzlük ve düşmelere yol açabilen dengesizlik yer almaktadır. Daha şiddetli ve/veya akut vakalarla ilişkili belirti ve semptomlar arasında, halüsinasyon, senkop, konvülsiyon, koma, solunum durması ve ölüm yer almıştır.

Obsesif kompulsif bozukluk ve depresyon, panik bozukluk ve depresyon, travma sonrası stres bozukluğu ve depresyon, sosyal fobi ve depresyon arasındaki komorbidite iyi şekilde ortaya konduğu için, depresyonlu hastaları tedavi ederken alınan önlemlerin aynısı, obsesif kompulsif bozukluk, panik bozukluk, travma sonrası stres bozukluğu ve sosyal fobisi olan hastaları tedavi ederken de dikkate alınmalıdır.

Kemik kırığı

Epidemiyolojik çalışmalarda, sertralinin de dahil olduğu serotonin geri alım inhibitörleri ve TSA'ları kullanan hastalarda kemik kırığı riskinde artış gözlenmiştir. Bu riske yol açan mekanizma tam olarak anlaşılamamıştır.

Sertralin tedavisi sonlandırıldığında görülen yoksunluk semptomları

Tedavi aniden kesildiyse yoksunluk semptomları daha sık görülür (bkz. Bölüm 4.2). Klinik çalışmalarda sertralinle tedavi edilen hastalarda, sertralin tedavisini bırakanlarda yoksunluk reaksiyonları %23 iken tedaviye devam edenlerde bu değer %12 olmuştur.

Yoksunluk semptomu riski tedavinin dozu ve süresi ile dozun azaltılma hızı dahil birçok faktöre bağlı olabilir. Sersemlik, duyularda bozukluk (parestezi dahil), uyku bozukluğu (uykusuzluk ve gergin rüyalar dahil), ajitasyon ve anksiyete, bulantı ve/veya kusma, tremor ve baş ağrısı en fazla rapor edilen reaksiyonlardır. Genellikle bu semptomlar hafif veya orta şiddetlidir, ancak bazı hastalarda daha şiddetli olabilir. Genellikle tedavinin sonlandırılmasını takip eden ilk birkaç günde ortaya çıkarlar, ancak ilacının tek dozunu atlatmış hastalarda benzer semptomların görüldüğüne dair nadir vaka bildirimleri mevcuttur. Bu semptomlar çoğunlukla kendiliğinden sınırlıdır ve 2 hafta içinde geçer, ancak bazı vakalar daha uzun sürebilir. (2-3 ay veya daha uzun). Bu nedenle tedavi sonlandırılacağı zaman sertralinin hastanın ihtiyaçlarına göre birkaç hafta veya ay süresince yavaş yavaş azaltılarak bırakılması önerilir (bkz. Bölüm 4.2).

Akatizi/psikomotor hareketlilik
Sertralin kullanımı, subjektif olarak rahatsız edici ve sıkıntı verici şeklinde tanımlanan hareketlilik, oturma veya yerinde duramama davranışıyla görülen hareket isteği ile karakterize akatizi ile ilişkilendirilmiştir. Bu durum genellikle tedavinin ilk haftalarında ortaya çıkar. Bu semptomların görüldüğü hastalarda, dozu arttırmak zararlı olabilir.

Diyabet/glisemik kontrol kaybı
Sertralinin de içinde bulunduğu SSRI grubu ilaç kullanan hastalarda yeni başlayan diyabet vakaları bildirilmiştir. Daha önceden diyabeti bulunan veya bulunmayan hastalarda hiperglisemi ve hipoglisemi de dahil olmak üzere glisemik kontrol kaybı bildirilmiştir. Bu nedenle hastalar glukoz dalgalanmalarının belirti ve bulgularına karşı takip edilmelidir. Özellikle diyabetli hastaların glisemik kontrolleri, kullanılan insülin ve/veya birlikte kullanılan oral hipoglisemik ilaçların dozunun ayarlanması gerekebileceğinden, iyi izlenmelidir.

Elektrokonvülsif tedavi (EKT)
EKT ve sertralinin kombine kullanımının yarar ve risklerini gösteren klinik çalışmalar bulunmamaktadır.

Greyfurt suyu
Sertralinin greyfurt suyu ile birlikte alınması tavsiye edilmez (bkz. Bölüm 4.5).

Laboratuar testleri
Sertralin alan hastalarda, benzodiazepinler için idrarda hatalı pozitif immunoassay test sonucu bildirilmiştir. Bu sonuç, tarama testlerinin spesifik olmamasına bağlıdır. Hatalı pozitif test sonuçları, sertralin tedavisi sonlandırıldıktan birkaç gün sonra da gözlenebilir. Gaz kromatografisi/kütle spektrometrisi gibi doğrulayıcı bir test ile sertralin, benzodiazepinlerden ayırt edilmelidir.

Kapalı açılı glokom
Sertralinin de içinde bulunduğu SSRI grubu ilaçlar, göz bebeğinde midriyazis ile sonuçlanabilen boyut değişimine neden olabilir. Bu midriyatik etki, özellikle yatkın hastalarda, göz açısının daralması sonucu intraoküler basınç artışı ve kapalı açılı glokom ile sonuçlanabilir. Bu nedenle sertralin kapalı açılı glokomlu hastalarda veya glokom hikayesi bulunanlarda dikkatli kullanılmalıdır.

Karaciğer yetmezliği
Sertralin yoğun bir biçimde karaciğerde metabolize olur. Çok dozlu bir farmakokinetik

çalışmada, normal kişilerle karşılaştırıldığında, hafif stabil sirozu bulunan hastalarda daha uzun eliminasyon yarılanma ömrü ve yaklaşık üç kat daha büyük EAA (Eğri Altı Alan) ve C_{maks} değerleri bulunmuştur. İki grup arasında plazma proteinlerine bağlanma bakımından önemli farklılıklar bulunmamıştır. Sertralin karaciğer hastalığı olan kişilerde ihtiyatla kullanılmalıdır. Karaciğer bozukluğu olan hastalarda, daha düşük doz veya daha seyrek dozlam aralığında kullanılmalıdır. Sertralin ciddi karaciğer hastalığı bulunan hastalarda kullanılmamalıdır (bkz. Bölüm 4.2).

Böbrek yetmezliği
Sertralin büyük oranda karaciğerde metabolize olur. İdrarda değişmemiş ilacın atılımı eliminasyonun minör bir yoludur. Hafif ve orta şiddette böbrek bozukluğu olanlarda (kreatinin klerensi 30-60 mL/dk) ya da orta şiddette veya ciddi böbrek bozukluğu bulunanlarda (kreatinin klerensi 10-29 mL/dk) tekrarlanan doz farmakokinetik parametreleri (EAA_{0-24} veya C_{maks}) kontrol grubuyla belirgin fark göstermez. Çalışılan grupların tümünde yarılanma ömürleri benzerdir ve plazma proteinlerine bağlanmada hiçbir farklılık yoktur. Bu çalışma göstermiştir ki sertralinin düşük renal atılımından beklendiği gibi sertralin dozu, böbrek yetmezliğinin derecesine bağlı olarak ayarlanmak zorunda değildir.

Geriyatrik popülasyon
Klinik çalışmalara 65 yaşın üstünde 700'den fazla hasta katılmıştır. Yaşlılarda sertralinin advers etkilerinin tipi ve insidansı genç hastalardakine benzerdir.

Ancak SSRI veya SNRI grubu ilaçlar, yaşlı hastalarda klinik olarak önemli hiponatremi ile ilişkilendirilmiştir. Bu hastalar için bu advers olay daha yüksek risk teşkil edebilir.

Cinsel işlev bozukluğu
Seçici serotonin gerialım inhibitörleri (SSRI'lar) cinsel işlev bozukluğu semptomlarına neden olabilir (bkz. Bölüm 4.8). SSRI tedavisi kesilmesine rağmen semptomların devam ettiği uzun süreli cinsel işlev bozukluğu raporları mevcuttur.

Pediyatrik popülasyon
Sertralin, 6-17 yaş grubu obsesif kompulsif bozukluğu olan hastalar dışında, 18 yaşın altındaki çocuk ve adölesanların tedavisinde kullanılmamalıdır. İntiharla ilgili davranışlar (intihar girişimi ve intihar düşünceleri) ve düşmanlık (baskın olarak saldırganlık, karşıt davranış ve öfke) gibi istenmeyen etkiler, antidepresanlar ile tedavi edilen çocuklar ve adölesanlar arasında yapılan klinik çalışmalarda, plaseboyla tedavi edilenlere kıyasla daha çok gözlenmiştir. Klinik ihtiyaca göre, tedavi kararı yine de alınırsa; hasta, özellikle tedavinin erken dönemlerinde, intihar belirtilerinin ortaya çıkma durumu ihtimaline karşı dikkatle izlenmelidir. 6-16 yaş arası çocuk ve ergenlerde kognitif, duygusal, fiziksel ve pubertal olgunlaşma üzerindeki uzun dönem güvenliliği 3 yıla kadar süren uzun dönemli bir gözlemsel çalışmada değerlendirilmiştir (bkz. Bölüm 5.1). Pazarlama sonrası deneyimlerde, büyüme geriliği ve ergenlikte gecikme ile ilgili az sayıda vaka bildirilmiştir (bkz. Bölüm 5.3). Uzun dönem kullanımında doktorlar, pediyatrik hastaları büyüme ve gelişme anormallikleri bakımından izlemelidir.

Sodyum
Bu tıbbi ürün her tablette 1 mmol (23 mg)'dan daha az sodyum içerir; yani esasında "sodyum içermez".

Laktoz
MİSOL, laktoz içermektedir. Nadir kalıtımsal galaktoz intoleransı, Lapp laktaz yetmezliği ya da galaktoz malabsorpsiyon problemi olan hastaların bu ilacı kullanmamaları gerekir.

4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri
Kontrendike olanlar

Monoamin Oksidaz İnhibitörleri

Geri dönüşsüz MAO inhibitörleri (selejilin)
Sertralin, selejilin gibi geri dönüşsüz MAO inhibitörleri ile birlikte kullanılmamalıdır. Geri dönüşsüz MAO inhibitörü ile tedavinin kesilmesinden sonraki 14 gün içerisinde sertralin tedavisi başlatılmamalıdır. Geri dönüşsüz MAO inhibitörü ile tedavi başlatılacaksa, sertralin en az 7 gün önceden kesilmelidir (bkz. Bölüm 4.3).

Geri dönüşlü, selektif MAO inhibitörü (moklobemid)
Serotonin sendromu riski nedeniyle, sertralin ile birlikte moklobemid gibi geri dönüşlü, selektif MAO inhibitörlerinin kullanılmamalıdır. Geri dönüşlü bir MAO inhibitörüyle tedaviyi takiben, sertralin tedavisine başlamadan önce 14 günden daha kısa bir süre beklenebilir. Geri dönüşlü bir MAO inhibitörü ile tedaviye başlamadan en az 7 gün önce sertralin tedavisinin kesilmesi önerilmektedir (bkz. Bölüm 4.3).

Geri dönüşlü, non-selektif MAO inhibitörü (linezolid)
Bir antibiyotik olan linezolid zayıf, geri dönüşlü ve non-selektif bir MAO inhibitörüdür. Linezolid ve metilen mavisi sertralin tedavisi alan hastalara verilmemelidir.

Yakın zamanda MAO inhibitörü tedavisini bırakıp sertralin tedavisine başlayan veya MAO inhibitörü tedavisine başlanmadan önce yakın zamanlara kadar sertralin kullanmış olan hastalarda ciddi advers reaksiyonlar rapor edilmiştir. Bu reaksiyonlar tremor, miyoklonus, terleme, bulantı, kusma, ateş basması, baş dönmesi ve nöroleptik malign sendroma benzer hipertermi, nöbetler ve ölümü içermiştir.

Pimozid
2 mg'lık düşük, tek doz pimozid kullanılan kontrollü bir klinik araştırmada pimozid düzeyleri yaklaşık %35 artmıştır. Fakat bu duruma EKG'de herhangi bir değişiklik eşlik etmemiştir. Bu etkileşmenin mekanizması bilinmemekle birlikte pimozidin dar terapötik indeksi nedeniyle sertralin ve pimozid birlikte kullanılmamalıdır (bkz. Bölüm 4.3).

Aşağıdakilerin sertralinle birlikte uygulanması önerilmemektedir
Merkezi Sinir Sistemi (MSS) depresanları ve alkol
Günde 200 mg sertralinin birlikte alınması, sağlıklı kişilerde alkolün, karbamazepinin, haloperidolün veya fenitoinin kognitif ve psikomotor performans üzerindeki etkisini artırmamıştır. Bununla birlikte sertralinin alkol ile birlikte kullanımı tavsiye edilmemektedir.

Diğer serotonerjik ilaçlar
(bkz. Bölüm 4.4)
Opioidlerle [örneğin, genel anestezide veya kronik ağrı tedavisinde kullanılan fentanil] ve diğer serotonerjik ilaçlarla (diğer serotonerjik antidepresanlar, amfetaminler, triptanlar dahil) birlikte kullanımında dikkatli olunmalıdır.

Özel Önlemler

QT aralığını uzatan ilaçlar
QTc aralığını uzatan ilaçlar (bazı antipsikotikler ve antibiyotikler gibi) ile eş zamanlı kullanımı, QTc uzaması ve/veya ventriküler aritmilerin (TdP vb.) görülme riskini arttırabilir (bkz. Bölüm 4.4 ve 5.1).

Lityum
Sağlıklı gönüllülerde yürütülen plasebo kontrollü bir çalışmada, sertralin ile lityumun birlikte kullanılması lityumun farmakokinetiğinde anlamlı bir değişikliğe sebep olmamıştır. Ancak plaseboya göre tremorda artış olmuştur ki, bu muhtemel bir farmakodinamik etkileşmenin işareti olabilir. Sertralinin lityum ile birlikte kullanımında hastalar uygun şekilde izlenmelidir.

Fenitoin
Normal gönüllülerde yapılan plasebo kontrollü bir çalışmada, günde 200 mg sertralinin kronik uygulamasıyla, fenitoin metabolizmasında klinik açıdan önemli bir inhibisyona yol açmadığı gösterilmiştir. Bununla birlikte, bazı vaka raporları sertralin kullanan hastalarda yüksek fenitoin maruziyetine neden olduğu için sertralin tedavisine başlanmasının ardından, uygun fenitoin doz ayarlamaları ile plazma fenitoin konsantrasyonlarının izlenmesi tavsiye edilir. Ayrıca, bilinen bir CYP3A4 indükleyicisi olan fenitoinin birlikte uygulanması, sertralin plazma düzeylerinde azalmaya neden olabilir.

Metamizol
Sertralinin, CYP2B6 ve CYP3A4 gibi metabolize edici enzimlerin indükleyicisi olan metamizol ile birlikte uygulanması, sertralinin plazma konsantrasyonlarında azalmaya ve klinik etkinlikte potansiyel bir düşüşe neden olabilir. Bu nedenle, metamizol ve sertralin eş zamanlı olarak uygulandığında dikkatli olunması önerilir; klinik yanıt ve/veya ilaç seviyeleri uygun şekilde izlenmelidir.

Triptanlar
Sertralin ve sumatriptan kullanımının ardından güçsüzlük, hiperrefleksi, koordinasyon bozukluğu, konfüzyon, anksiyete ve ajitasyon görülen hastalara dair seyrek pazarlama sonrası raporlar mevcuttur. Serotonerjik sendrom semptomları triptanlar grubuna dahil diğer ilaçlar ile de görülebilir. Sertralin ve sumatriptanın beraber kullanımı klinik açıdan gerekli ise, hastanın uygun şekilde gözlenmesi önerilir (bkz. Bölüm 4.4).

SSRI ve SNRI grubu ilaçların, migren baş ağrısı olanlarda, 5-Hidroksitriptamin reseptör agonisti ile birlikte kullanımı serotonerjik sendroma neden olabilir.

Varfarin
Varfarin ile birlikte günde 200 mg sertralin verilmesi, bazı nadir durumlarda INR değerinde dengesizliğe sebep olabilen protrombin zamanında küçük ancak istatistiksel açıdan anlamlı bir artışa sebep olmuştur. Bu nedenle, sertralin tedavisi başlatıldığında veya kesildiğinde protrombin zamanı dikkatlice izlenmelidir.

Diğer ilaç etkileşmeleri
Simetidin ile birlikte verilmesi, sertralin klerensinde anlamlı düşüşlere sebep olmuştur. Bu değişikliklerin klinik önemi bilinmemektedir. Sertralin, atenololün beta-adrenerjik blokaj aktivitesini etkilememiştir. Digoksin ile birlikte günde 200 mg sertralin verilmesiyle bir

etkileşim gözlenmemiştir.

Trombosit fonksiyonunu etkileyen ilaçlar
Trombosit fonksiyonu üzerinde etkili ilaçlarla (örn. non-steroidal antienflamatuvar ilaçlar, asetilsalisilik asit ve tiklopidin) veya kanama riskini artıran diğer ilaçlarla, sertralin dahil SSRI'ların birlikte kullanımı kanama riskini artırabilir (bkz. Bölüm 4.4).

Nöromusküler bloke edici ilaçlar
SSRI'lar plazma kolinesteraz aktivitesini azaltabildiğinden, mivakuryum veya diğer nöromusküler bloke edici ilaçların nöromusküler blok etkisinde uzamaya yol açabilir.

Sitokrom P450 tarafından metabolize edilen ilaçlar
Sertralin, CYP2D6'nın hafif-orta düzeyde bir inhibitörü olarak davranabilir. Etkileşim çalışmalarında sertralinin günde 50 mg kronik dozu ile CYP2D6 izoenzim aktivitesinin bir göstergesi olan desipraminin kararlı durum plazma düzeylerinde orta derecede bir yükselme (ortalama %23-37) görülmüştür. Klinikle ilgili etkileşimler, özellikle yüksek sertralin doz seviyelerinde trisiklik antidepresanlar, tipik antipsikotikler ve sınıf 1C antiaritmikleri (propafenon, flekainid) gibi dar bir terapötik indekse sahip diğer CYP2D6 substratları ile meydana gelebilir.

Sertralin, CYP3A4, CYP2C9, CYP2C19 ve CYP1A2'nin bir inhibitörü olarak klinik olarak anlamlı sonuç ortaya çıkarmaz. Bu, CYP3A4 substratları (endojen kortizol, karbamazepin, terfenadin, alprazolam), CYP2C19 substratı diazepam ve CYP2C9 substratları tolbutamid, glibenklamid ve fenitoin ile in-vivo etkileşim çalışmaları ile de doğrulanmıştır. In vitro çalışmalar sertralinin CYP1A2'yi inhibe etme potansiyelinin çok az olduğunu veya hiç olmadığını göstermektedir.

8 sağlıklı Japon gönüllü ile yapılan çaprazlama çalışmada, günde üç bardak greyfurt suyu içilmesi, sertralin plazma düzeylerini yaklaşık %100 arttırmıştır. Bu nedenle, sertralin ile tedavi sırasında greyfurt suyu alımından kaçınılmalıdır (bkz. Bölüm 4.4).

Greyfurt suyu ile etkileşim çalışmasına dayanarak, sertralin ve güçlü CYP3A4 inhibitörlerinin eşzamanlı uygulanmasının, (örn. Proteaz inhibitörleri, ketokonazol, itrakonazol, posakonazol, vorikonazol, klaritromisin, telitromisin ve nefazodon) sertralin plazma düzeylerinde büyük artışlara neden olacağı söylenebilir. Bu ayrıca, orta CYP3A4 inhibitörler (örn. aprepitant, eritromisin, flukonazol, verapamil ve diltiazem) için de geçerli olacaktır. Sertralin ile tedavi sırasında güçlü CYP3A4 inhibitörlerinin alınması önlenmelidir.

Fenobarbital, karbamazepin, St. John´s Wort ve rifampisin gibi CYP3A4 indükleyicilerinin sertralin plazma düzeylerinde azalmaya neden olabileceği göz ardı edilemez.

Sertralin plazma seviyeleri CYP2C19'un zayıf metabolize edicilerinde hızlı metabolize ediciler ile karşılaştırıldığında yaklaşık %50 oranında artmaktadır (bkz. Bölüm 5.2). Güçlü CYP2C19 inhibitörleri ile etkileşim (örn. omeprazol, lansoprazol, pantoprazol, rabeprazol, fluoksetin, fluvoksamin) göz ardı edilemez.
Yiyeceklerle beraber alındığında sertralinin serum doruk konsantrasyonu artabilir.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler

Pediyatrik popülasyon:
Pediyatrik majör depresyon hastalarında etkililiği gösterilmemiştir. 6 yaşından küçük çocuklarda kullanımına ve etkileşimine ilişkin veri yoktur.

4.6. Gebelik ve laktasyon
Genel tavsiye
Gebelik kategorisi: C

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)
Çocuk doğurma potansiyeli olan kadınlar, sertralin kullanıyorlar ise uygun bir doğum kontrol yöntemi uygulamalıdırlar.

Gebelik dönemi
Gebelerde yapılmış kontrollü çalışma yoktur. Bununla birlikte, önemli miktarda veri, sertralinin konjenital malformasyonları indüklediğine dair kanıt ortaya koyamamıştır. Hayvan çalışmaları, muhtemelen, bileşimin farmakodinamik etkisinin ve/veya bileşiğin fetüs üzerindeki doğrudan farmakodinamik etkisinin neden olduğu maternal toksisiteye bağlı olarak üreme sistemi üzerindeki etkilerine ilişkin kanıtlar göstermiştir (bkz. Bölüm 5.3).

Hamilelik sırasında sertralinin kullanımının bazı yenidoğanlardaki geri çekilme reaksiyonları ile uyumlu semptomlara neden olduğu bildirilmiştir. Bu durum diğer SSRI antidepresanlar ile de gözlenmiştir Annenin tedavisinden beklenen yararın öngörülen risklerden fazla olduğuna karar verilmediği sürece sertralin kullanımı önerilmez.
Gözlemsel veriler, SSRI ve SNRI maruziyetini takiben doğumdan önceki ay içinde postpartum hemoraji riskinin (2 katından az) arttığını göstermektedir (bkz. Bölüm 4.4 ve 4.8).

Gebeliğin ilerleyen dönemlerinde, özellikle üçüncü trimesterde sertralin kullanımı devam ettiyse yenidoğanlar yakından izlenmelidir. Gebeliğin ilerleyen dönemlerinde sertralin kullanımı sonucu yenidoğanlarda şu semptomlar görülebilir: solunum yetmezliği, siyanoz, apne, nöbet, vücut sıcaklığında değişkenlik, beslenme güçlüğü, kusma, hipoglisemi, hipertoni, hipotoni, hiperrefleksi, tremor, sinirlilik, huzursuzluk, letarji, sürekli ağlama, somnolans ve uyku zorluğu. Bu semptomlar serotonerjik etkilere veya yoksunluk sendromuna bağlı olabilir. Vakaların çoğunda komplikasyonlar doğumdan hemen sonra veya çok kısa bir zamanda (24 saatten az) ortaya çıkar.

SSRI grubu ilaçların hamilelik süresince alımında yeni doğanda potansiyel dirençli pulmoner hipertansiyon riski bulunmaktadır. Epidemiyolojik veriler, hamilelikte özellikle gebeliğin ilerleyen dönemlerinde SSRI'lara maruz kalmanın, yenidoğanlarda dirençli pulmoner hipertansiyon (YDPH) riskini artırabileceğini göstermiştir. Gözlenen risk, her 1.000 gebelikte yaklaşık 5 vakadır. Genel popülasyonda 1.000 doğumdan 1-2'sinde YDPH vakası ortaya çıkmaktadır.

Sertralinin gebe kadınlarda kullanımına ilişkin yeterli veri mevcut değildir.
Hayvanlar üzerinde yapılan araştırmalar üreme toksisitesinin bulunduğunu göstermiştir (bkz. Bölüm 5.3). İnsanlara yönelik potansiyel risk bilinmemektedir.

MİSOL gerekli olmadıkça gebelik döneminde kullanılmamalıdır.

Laktasyon dönemi
Sertralin anne sütüne geçer. Anne sütündeki sertralin düzeyi ile ilgili yayınlanmış veriler, sertralin ve N-desmetilsertralin metabolitinin süte az miktarda geçtiğini göstermektedir. Az sayıdaki emziren annede ve çocuklarında yapılan izole çalışmalarda anne sütündeki sertralin seviyeleri annenin serumundakinden daha konsantre olduğu halde, bebeklerin serumundaki sertralin seviyelerinin ihmal edilebilir veya saptanamayacak seviyelerde olduğu gösterilmiştir. Sadece bir vakada bebekteki serum seviyesi annedekinin %50'si olmuştur, ancak bebekte herhangi bir sağlık problemi görülmemiştir. Bugüne kadar sertralin kullanımı sırasında emziren annelerle ilgili herhangi bir advers etki bildirilmemiş olsa da, risk göz ardı edilemez. Doktor tarafından beklenen yararın öngörülen risklerden fazla olduğuna karar verilmediği sürece emziren annelerde kullanılması önerilmez.

Üreme yeteneği/Fertilite
Hayvan çalışmalarından elde edilen veriler sertralinin fertilite üzerine etkisi olduğunu göstermemektedir (bkz. Bölüm 5.3).

İnsan vaka raporları, bazı SSRI'ların sperm kalitesi üzerine etkisinin geri dönüşlü olduğunu göstermiştir.

İnsan fertilitesi üzerine bugüne kadar herhangi bir etki gözlenmemiştir.

4.7. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler
Klinik farmakoloji çalışmaları sertralinin psikomotor performans üzerine hiçbir etkisi olmadığını göstermiştir. Ancak psikotrop ilaçlar, vasıta sürme veya makine kullanma gibi potansiyel olarak tehlikeli işlerin yapılabilmesi için gerekli zihinsel veya fiziksel kabiliyetleri bozabileceğinden hasta bu konuda gereğince uyarılmalıdır.

4.8. İstenmeyen etkiler
Bulantı en sık görülen istenmeyen etkidir. Sosyal anksiyete bozukluğunda, erkeklerde cinsel disfonksiyon (ejakülasyon bozukluğu) sertralinde %14 oranında gerçekleşmişken bu oran plaseboda %0'dır. Bu istenmeyen etkiler genellikle doza bağlıdır ve tedavinin devamında geçici olmuştur.

Obsesif kompulsif bozukluk, panik bozukluğu, travma sonrası stres bozukluğu ve sosyal anksiyete bozukluğu hastalarında yapılan çift kör, plasebo kontrollü çalışmalarda sıklıkla görülen istenmeyen etki profili depresyonlu hastalarda görülene benzer olmuştur.
Aşağıda depresyon, obsesif kompulsif bozukluk, panik bozukluğu, travma sonrası stres bozukluğu ve sosyal anksiyete bozukluğunda, pazarlama sonrası deneyimlerde (sıklığı "bilinmiyor" olarak geçmektedir) ve plasebo kontrollü çalışmalarda (2.542 sertralin ve 2.145 plasebo alan hasta dahil edilmiştir) görülen advers etkiler verilmektedir. İstenmeyen etkiler sıklık ve sistem organ sınıfı açısından aşağıdaki şekilde sınıflandırılmıştır:

Çok yaygın (≥1/10); yaygın (≥1/100 ila <1/10); yaygın olmayan (≥1/1.000 ila <1/100); seyrek (≥1/10.000 ila <1/1.000); çok seyrek (<1/10.000), bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor).

Enfeksiyon ve enfestasyonlar
Yaygın: Üst solunum yolu enfeksiyonu, farenjit, rinit
Yaygın olmayan: Gastroenterit, orta kulak iltihabı
Seyrek: Divertikülit[§]

İyi huylu ve kötü huylu neoplazmalar (kist ve polipler de dahil olmak üzere)
Yaygın olmayan: Neoplazma

Kan ve lenf sistemi hastalıkları
Seyrek: Lenfadenopati, lökopeni*§, trombositopeni*§

Bağışıklık sistemi hastalıkları
Yaygın olmayan: Hipersensitivite*, mevsimsel alerji*
Seyrek: Anafilaktoit reaksiyon*

Endokrin hastalıklar
Yaygın olmayan: Hipotiroidizm*
Seyrek: Hiperprolaktinemi*§, uygunsuz antidiüretik hormon salınımı*§

Metabolizma ve beslenme hastalıkları
Yaygın: İştah azalması, iştah artışı*
Seyrek: Diabetes mellitus*, hiperkolesterolemi, hipoglisemi*, hiperglisemi*§, hiponatremi*§

Psikiyatrik hastalıklar
Çok yaygın: Uykusuzluk
Yaygın: Depresyon*, depersonalizasyon, kabus görme, anksiyete*, ajitasyon*, gerginlik, libido azalması*, diş gıcırdatma*
Yaygın olmayan: İntihar düşüncesi/davranışı, psikotik bozukluk*, apati, anormal düşünce halüsinasyon*, agresyon*, öfori*, paranoya
Seyrek: Konversiyon bozukluğu*§, paroniri*§, ilaca bağlılık/çekilme sendromu, uyurgezerlik, erken boşalma

Sinir sistemi hastalıkları
Çok yaygın: Sersemlik hali, baş ağrısı*, somnolans
Yaygın: Tremor, hareket bozuklukları (hiperkinezi, hipertoni, distoni, diş gıcırdatma ve yürüyüşte anormallik gibi ekstrapiramidal semptomlar dahil), parastezi*, hipertoni*, disguzi, dikkat dağınıklığı
Yaygın olmayan: Amnezi, hipoestezi*, istemsiz kas kasılması*, senkop*, hiperkinezi*, migren*, konvülsiyon*, postural baş dönmesi, koordinasyon bozukluğu, konuşma bozukluğu
Seyrek: Koma*, akatizi (bkz. Bölüm 4.4), diskinezi, hiperestezi, serebrovasküler spazm (geri dönüşlü serebral vazokonstriksiyon sendromu ve Call- Fleming sendromu (diffüz serebral vazokonstriksiyon) da içerecek şekilde)*§, psikomotor huzursuzluk (bkz. Bölüm 4.4), duyularda bozukluk, koreoatetoz§. Ayrıca serotonin sendromu* ve nöroleptik malign sendromla ilişkili bulgu ve belirtiler bildirilmiştir: bazı vakalarda serotonerjik ilaçların birlikte kullanılmasıyla ilişkili ajitasyon, konfüzyon, diaforez, diyare, ateş, hipertansiyon, rijidite ve taşikardi§

Göz hastalıkları
Yaygın: Görme bozukluğu*
Yaygın olmayan: Midriyazis*
Seyrek: Glokom, lakrimal bozukluk, skotom, diplopi, fotofobi, hifema*§, anormal görüş§, göz bebeklerinde eşitsizlik*§

Bilinmiyor: Makulopati

Kulak ve iç kulak hastalıkları
Yaygın: Kulak çınlaması*
Yaygın olmayan: Kulak ağrısı

Kardiyak hastalıklar
Yaygın: Çarpıntı*
Yaygın olmayan: Taşikardi*, kardiyak bozukluk
Seyrek: Miyokard infarktüsü*§, bradikardi, QTc uzaması* (bkz. Bölüm 4.4, 4.5 ve 5.1), Torsades de Pointes*§ (bkz. Bölüm 4.4, 4.5 ve 5.1)

Vasküler hastalıklar
Yaygın: Sıcak basması*
Yaygın olmayan: Hipertansiyon*, flushing (al basması), anormal kanama (gastrointestinal kanama gibi)*, hematüri*
Seyrek: Periferik iskemi

Solunum, göğüs hastalıkları ve mediastinal hastalıklar
Yaygın: Esneme*
Yaygın olmayan: Bronkospazm*, dispne, burun kanaması*
Seyrek: Laringospazm, hiperventilasyon, hipoventilasyon, hırıltılı solunum*§, disfoni, hıçkırık, interstisyel akciğer hastalığı*§, eozinofilik pnömoni*§

Gastrointestinal hastalıklar
Çok yaygın: Diyare, bulantı, ağız kuruluğu
Yaygın: Abdominal ağrı*, kusma*, kabızlık*, dispepsi, gaz oluşumu
Yaygın olmayan: Özofajit, disfaji, hemoroid, aşırı tükürük salgısı, dilde bozukluk, geğirme, diş bozukluğu, melena, glossit
Seyrek: Ağızda ülser, hematokezya, stomatit, dilde ülser, pankreatit*§
Bilinmiyor: Mikroskobik kolit*

Hepato-bilier hastalıklar
Seyrek: Anormal karaciğer fonksiyonu, hepatit, sarılık ve karaciğer yetmezliği dahil ciddi karaciğer olayları

Deri ve deri altı doku hastalıkları
Yaygın: Döküntü*, aşırı terleme
Yaygın olmayan: Periorbital ödem*, purpura*, alopesi*, soğuk terleme, cilt kuruluğu, ürtiker*, pruritus*, dermatit, yüz ödemi
Seyrek: Nadiren ciddi kütanöz advers reaksiyonlar bildirilmiştir (örn. Stevens-Johnson Sendromu* ve epidermal nekroliz*§, cilt reaksiyonları*§, anjiyoödem, fotosensitivite§), büllöz dermatit, foliküler döküntü, anormal saç dokusu, anormal deri kokusu

Kas-iskelet hastalıkları, bağ doku ve kemik hastalıkları
Yaygın: Artralji*, miyalji, sırt ağrısı
Yaygın olmayan: Osteoartrit, kas güçsüzlüğü, kas seğirmesi, kas krampları*
Seyrek: Rabdomiyoliz*§, kemik bozukluğu
Bilinmiyor: Trismus*

Böbrek ve idrar yolu hastalıkları
Yaygın olmayan: Sık idrara çıkma (pollakiüri), noktüri, üriner retansiyon, poliüri, miksiyon bozukluğu, üriner inkontinans*
Seyrek: Oligüri, kesik kesik idrar yapma*

Üreme sistemi ve meme hastalıkları
Çok yaygın: Ejakülasyon bozukluğu
Yaygın: Erektil disfonksiyon, menstrüel düzensizlikler*
Yaygın olmayan: Vajinal hemoraji, cinsel disfonksiyon (bkz. Bölüm 4.4), menoraji, kadında cinsel disfonksiyon (bkz. Bölüm 4.4)
Seyrek: Atrofik vulvovajinit, balanopostit*§, genital akıntı, jinekomasti*, priapizm*, galaktore*
Bilinmiyor: Postpartum hemoraji*†

Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar
Çok yaygın: Yorgunluk*
Yaygın: Göğüs ağrısı*, kırıklık*, ateş*, asteni*
Yaygın olmayan: Periferik ödem*, ürperme, yürüme güçlüğü*, susama
Seyrek: Herni, ilaç toleransının düşmesi

Araştırmalar
Yaygın: Kilo artışı*
Yaygın olmayan: Alanin aminotransferaz (ALT) düzeyinde artış*, aspartat aminotransferaz (AST) düzeyinde artış*, kilo kaybı*
Seyrek: Anormal semen, serum kolesterol düzeyinde artış*, trombosit fonksiyonunun değişmesi*§, anormal klinik laboratuvar sonuçları

Yaralanma ve zehirlenme
Yaygın: Yaralanma

Cerrahi ve tıbbi prosedürler
Seyrek: Vazodilatasyon

Advers reaksiyon depresyon, obsesif kompulsif bozukluk, panik bozukluğu, travma sonrası stres bozukluğu veya sosyal anksiyete bozukluğunda ortaya çıktıysa, organ sınıfı depresyon çalışmalarındaki organ sınıfına göre gruplanmıştır.

* Bu advers reaksiyonlar pazarlama sonrası deneyimlerde de görülmüştür
§ Bu advers reaksiyonlar "3 kuralı" kullanılarak %95 güven aralığının tahmin edilen üst sınırı ile temsil edilmiştir.
† Bu olay, SSRI ve SNRI'ların terapötik sınıfı için rapor edilmiştir (bkz. Bölüm 4.4 ve 4.6).

Sertralin tedavisi sonlandırıldığında görülen yoksunluk semptomları
Sertralin tedavisinin sonlandırılması (özellikle aniden) genellikle yoksunluk semptomlarına yol açar. Baş dönmesi, duyusal bozukluklar (paraestezi dahil), uyku bozuklukları (uykusuzluk ve yoğun rüyalar dahil), ajitasyon veya anksiyete, bulantı ve/veya kusma, tremor ve baş ağrısı en sık bildirilenlerdir. Genellikle bu olaylar hafif ile orta şiddette ve kendiliğinden sınırlıdır. Bununla birlikte, bazı hastalarda ciddi ve/veya uzun süreli olabilirler. Bu nedenle, sertralin tedavisine artık ihtiyaç duyulmadığında, doz azaltma yoluyla kademeli olarak kesilmesi önerilmektedir (bkz. Bölüm 4.2 ve 4.4).

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler

Pediyatrik popülasyon:
MİSOL ile tedavi edilen 600'den fazla pediyatrik hastada görülen istenmeyen etkilerin profili, genel olarak yetişkin çalışmalarında görülenlere benzer olmuştur. Kontrollü klinik çalışmalarda (n=281 sertralin tedavisi alan hasta) aşağıdaki advers reaksiyonlar bildirilmiştir:

Çok yaygın (≥1/10): Baş ağrısı (%22), uykusuzluk (%21), diyare (%11) ve bulantı (%15)

Yaygın (≥1/100 ila <1/10): Göğüs ağrısı, mani, ateş, kusma, anoreksi, afekt değişkenliği, agresyon, ajitasyon, sinirlilik, dikkat dağınıklığı, sersemlik, hiperkinezi, migren, somnolans, tremor, görme bozukluğu, ağız kuruluğu, dispepsi, kabus görme, yorgunluk, üriner inkontinans, döküntü, akne, burun kanaması, karında şişkinlik ve gaz oluşumu.

Yaygın olmayan (≥1/1.000 ila <1/100): EKG'de QT aralığının uzaması (bkz. Bölüm 4.4, 4.5 ve 5.1), intihar girişimi, konvülsiyon, ekstrapiramidal bozukluk, parestezi, depresyon, halüsinasyon, purpura, hiperventilasyon, anemi, karaciğer fonksiyonlarında anormallik, alanin aminotransferazda artış, sistit, herpes simpleks, dış kulak iltihabı, kulak ağrısı, göz ağrısı, midriyazis, kırıklık, hematüri, püstüler döküntü, rinit, yaralanma, kilo kaybı, kas seğirmesi, anormal rüya, apati, albuminüri, pollaküri, poliüri, meme ağrısı, menstrüel bozukluk, alopesi, dermatit, deri bozukluğu, deri kokusunda anormallik, ürtiker, diş gıcırdatma, flushing (al basması).

Bilinmiyor: Gece işemesi (enürezis)

Geriyatrik popülasyon:
SSRI ve SNRI grubu ilaçlar, yaşlı hastalarda klinik olarak anlamlı hiponatremi ile ilişkilendirilmiştir. Bu hastalar için bu advers olay daha yüksek risk teşkil edebilir. 50 yaş üstü hastalarda yapılan epidemiyolojik çalışmalar SSRI ve TSA kullanan hastalarda kemik kırıklarında artış olduğunu göstermiştir. Bu durumun mekanizması bilinmemektedir.

Şüpheli advers reaksiyonların raporlanması
Ruhsatlandırma sonrası şüpheli ilaç advers reaksiyonlarının raporlanması büyük önem taşımaktadır. Raporlama yapılması, ilacın yarar/risk dengesinin sürekli olarak izlenmesine olanak sağlar. Sağlık mesleği mensuplarının herhangi bir şüpheli advers reaksiyonu Türkiye Farmakovijilans Merkezi'ne (TÜFAM) bildirmeleri gerekmektedir (www.titck.gov.tr; e-posta: tufam@titck.gov.tr; tel: 0 800 314 00 08; faks: 0 312 218 35 99).

4.9. Doz aşımı ve tedavisi

Toksisite
Sertralinin hasta popülasyonuna ve/veya eş zamanlı ilaca bağlı olarak bir güvenlik sınırlaması vardır. Aşırı dozda kullanılan sertralinin, tek başına ya da alkol ve/veya diğer ilaçlarla birlikte alındığında ölüm vakaları bildirilmiştir. Bu nedenle, her türlü doz aşımı yoğun bir şekilde tedavi gerektirir.

Semptomlar
Doz aşımının semptomları, somnolans, gastrointestinal rahatsızlıklar (bulantı ve kusma v.b.), taşikardi, titreme, ajitasyon ve sersemlik hali gibi serotonin aracılı yan etkileri içerir. Koma

daha seyrek sıklıkta olsa da bildirilmiştir.

Sertralinin doz aşımını takiben QTc uzaması/Torsades de Pointes bildirilmiştir. Bu nedenle tüm doz aşımlarında EKG takibi önerilir (bkz. Bölüm 4.4, 4.5 ve 5.1).

Doz aşımı tedavisi
Sertraline karşı spesifik bir antidot yoktur. Gerektiğinde havayolu açılır ve yeterli oksijenasyon ve ventilasyon sağlanması önerilir. Doz aşımı tedavisinde lavaj kadar veya daha etkili olması nedeniyle bir katartik ile birlikte kullanılabilen aktif kömür uygulaması düşünülmelidir. Kusturma tavsiye edilmez. Genel semptomatik ve destekleyici tedavi yanında ayrıca kardiyak (örn: EKG) ve vital bulguların monitorize edilmesi önerilmektedir. Sertralinin büyük dağılım hacmi nedeni ile zorlu diürez, diyaliz, hemoperfüzyon ve değişim transfüzyonunun yararlı olması beklenmez.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1. Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup: Sinir Sistemi; Psikoanaleptikler; Antidepresanlar; Selektif Serotonin Gerialım İnhibitörleri (SSRI'lar)
ATC kodu: N06AB06

Etki mekanizması
Sertralin, nöronal 5-HT'nin in vitro güçlü ve spesifik bir gerialım inhibitörüdür ki bu hayvanlarda 5- HT'nin etkilerinin kuvvetlendirilmesi ile sonuçlanır. Norepinefrin ve dopamin nöronal gerialımı üzerinde sadece çok küçük bir etkisi vardır. Klinik dozlarda, sertralin trombositlere serotonin alımını bloke eder. Hayvanlarda stimulan, sedatif veya antikolinerjik aktivitesi ya da kardiyotoksisitesi yoktur. Sağlıklı gönüllülerde yapılan kontrollü klinik çalışmalarda sertralin sedasyon yapmamıştır ve psikomotor performansı etkilememiştir. 5-HT geri alımı üzerine yaptığı selektif inhibisyon ile uyumlu olarak, sertralin katekolaminerjik aktiviteyi artırmaz. Sertralinin muskarinik (kolinerjik), serotonerjik, dopaminerjik, adrenerjik, histaminerjik, GABA veya benzodiazepin reseptörlerine belirgin afinitesi yoktur. Hayvanlarda sertralinin kronik uygulanması, klinik olarak etkili diğer antidepresanlar ve antiobsesif ilaçlarda gözlendiği gibi beyin norepinefrin reseptörlerinin azalması (down-regülasyon) ile ilişkilidir.

Sertralinin suistimal edilme potansiyeli saptanmamıştır. İnsanlarda sertralin, alprazolam ve d-amfetaminin suistimal eğiliminin karşılaştırıldığı plasebo kontrollü, çift kör, randomize çalışmada, sertralin suistimal potansiyelinin pozitif subjektif etkilerinin belirtilerini göstermemiştir. Buna karşın hem alprazolam hem de d-amfetamin ile tedavi edilen vakalarda ilaca eğilim, öfori ve suistimal potansiyeli plasebodan anlamlı şekilde daha fazla olarak ölçülmüştür. Sertralin, d-amfetaminin neden olduğu anksiyete ve stimülasyon veya alprazolamın neden olduğu sedasyon ve psikomotor bozukluklara yol açmamıştır. Sertralin, kendi kendine kokain almak için eğitilmiş rhesus maymunlarında bir pozitif pekiştirici gibi fonksiyon göstermemiştir, ayrıca rhesus maymunlarında d-amfetamin veya pentobarbital için ayırıcı stimulus yerine geçmemiştir.

Klinik etkililik ve güvenlilik

Majör Depresif Bozukluk
Başlangıç olarak 8 hafta süreli açık tedavi fazında, 50–200 mg/gün sertralin uygulamasına yanıt veren ve ayaktan tedavi alan depresyon hastalarını içeren bir çalışma yürütülmüştür. Bu

hastalar (n=295) rastgele olarak 44 hafta süreyle çift kör 50–200 mg/gün sertralin veya plasebo tedavisi gruplarına ayrılmıştır. Sertralin kullanan hastalarda, plasebo uygulanan hastalara kıyasla istatistiksel olarak anlamlı ölçüde daha düşük relaps oranı gözlenmiştir. Çalışmayı tamamlayan hastalar için ortalama doz 70 mg/gün olmuştur. Sertralin ve plasebo kolları için yanıt verenlerin (nüksetmeyen hastalar olarak tanımlandı) yüzdesi sırasıyla %83,4 ve %60,8 idi.

Travma-Sonrası Stres Bozukluğu (TSSB)
Popülasyon genelinde TSSB üzerine yapılan 3 çalışmadan elde edilen veriler erkeklerde alınan yanıtın kadınlara göre daha düşük olduğunu göstermiştir. İki pozitif genel popülasyon çalışmasında, erkek ve kadınlarda sertralin ve plaseboya verilen cevap oranı benzerdir (kadınlarda %57,2 sertraline karşılık %34,5 plasebo, erkeklerde %53,9 sertraline karşılık %38,2 plasebo). Derlenmiş genel popülasyon çalışmalarında erkek ve kadın hasta sayıları sırasıyla 184 ve 430 olmuştur. Bu nedenle kadınlarda alınan sonuçlar daha sağlıklıdır ve erkekler, daha düşük etkiyi açıklayan farklı başlangıç değişkenleriyle (daha fazla madde kötüye kullanım oranları, hastalığın daha uzun süredir devam etmesi, travmanın kaynağı, vs.) ilişkilidir.

Kardiyak Elektrofizyoloji
Sağlıklı gönüllülerde supraterapötik maruziyet seviyelerinde kararlı durumda yürütülen özel kapsamlı bir QTc araştırmasında (önerilen maksimum günlük dozun iki katı olan 400 mg/gün dozunda tedavi uygulanmıştır), sertralin ile plasebo arasında QTcF bakımından zamana göre eşleştirilmiş En Küçük Kareler ortalama farkı için 2 yönlü %90 GA değerlerinin üst sınırı (11,666 msn), doz sonrası 4. saat zaman noktasında, önceden tanımlanmış 10 msn'lik eşik değerin üzerindedir. Maruziyet-yanıt analizi QTcF ile sertralin plazma konsantrasyonları arasında hafifçe pozitif bir ilişki olduğunu göstermiştir [0,036 msn/(ng/mL); p <0,0001]. Maruziyet-yanıt modeline göre, klinik olarak anlamlı QTcF uzama eşiği (yani 10 msn'yi aşması için hesaplanan %90 GA için), önerilen en yüksek sertralin dozunu (200 mg/gün) takiben ortalama C_{maks} değerinden (86 ng/mL) en az 2,6 kat daha fazladır (bkz. Bölüm 4.4, 4.5, 4.8 ve 4.9)

Pediyatrik Obsesif Kompulsif Bozukluk
50-200 mg/gün dozlarında sertralinin etkililiği ve güvenliliği, obsesif kompulsif bozukluğun ayaktan tedavisinde depresyonu olmayan çocuklarda (6-12 yaş arası) ve ergenlerde (13-17 yaş arası) incelenmiştir. Bir haftalık tek kör plasebo uygulamasından sonra, hastalar 12 haftalık plasebo veya sertralin esnek tedavisi olarak rastgele gruplara ayrılmıştır. 6-12 yaş arası çocuklarda günde 25 mg doz ile başlanmıştır. Sertralin grubuna randomize edilen çocuklar, Çocuklar İçin Yale-Brown Obsesif Kompülsif Bozukluk Skalası (CY-BOCS) (p=0,005), NIMH Global Obsesif Kompülsif Bozukluk Skalası (p=0,019) ve CGI İyileşme (p=0,002) ölçeklerine göre plaseboya kıyasla anlamlı ölçüde iyileşme göstermiştir. Buna ek olarak, CGI Hastalık Şiddeti (p=0,089) ölçeğine göre de sertralin grubunda plaseboya kıyasla daha fazla iyileşme eğilimi görülmüştür. CY-BOCS ölçeğine göre plasebo grubu için başlangıç ortalaması 22,25+6,15 ve başlangıca göre değişim -3,4+0,82 olmuştur. Sertralin grubunda bu değerler başlangıç ortalaması için 23,36+4.56 ve başlangıca göre değişim için -6,8+0,87 olmuştur. Başlangıçtan sonlanım noktasına kadar CY-BOCS'de (primer etkililik ölçeği) %25 veya daha fazla azalma gösteren hastaların tedaviye yanıt veren olarak değerlendirildiği çalışma sonrası yapılan bir analizde, sertralin grubunda tedaviye yanıt verenler %53 iken plaseboda %37 olmuştur (p=0,03).

Bu pediyatrik popülasyonda etkinliği araştıran uzun dönemli klinik çalışmalar

bulunmamaktadır.

Pediatrik Popülasyon

6 yaşın altındaki çocuklar için veri mevcut değildir.

Pazarlama sonrası güvenlik çalışması SPRITES
Sertralin tedavisinin (psikoterapi ile birlikte ve psikoterapi olmaksızın) kognitif, duygusal, fiziksel ve pubertal olgunlaşma üzerinde psikoterapi ile karşılaştırıldığında 3 yıla kadar uzun vadeli güvenliliğini değerlendirmek için 6 ila 16 yaş arası 941 hastada gözlemsel bir onay sonrası çalışma yürütülmüştür. Bu çalışma, obsesif kompulsif bozukluk, depresyon veya diğer anksiyete bozuklukları birincil tanıları olan çocuk ve ergenlerde klinik uygulama ortamlarında yürütülmüş ve kognisyon [Trails B testi ve Yürütücü İşlevi Davranış Değerlendirme Envanteri'nden (BRIEF) Metakognisyon Endeksi ile değerlendirilmiştir], davranışsal/duygusal düzenleme (BRIEF'den Davranış Düzenleme Endeksi ile değerlendirilmiştir) ve fiziksel/pubertal olgunlaşma (standardize boy/kilo/vücut kitle endeksi (VKİ) ve Tanner Evresi ile değerlendirilmiştir) değerlendirilmiştir. Sertralin pediyatrik popülasyonda sadece 6 yaş ve üzeri OKB hastaları için onaylanmıştır (bkz. Bölüm 4.1).

Her bir birincil sonuç ölçütünün cinsiyet ve yaş normlarına göre standardizasyonu, genel sonuçların normal gelişim ile tutarlı olduğunu göstermiştir. Kilo hariç, birincil sonuç ölçümleri için istatistiksel olarak anlamlı bir fark gözlenmemiştir. Karşılaştırmalı analizlerde standartlaştırılmış ağırlık için istatistiksel olarak anlamlı bir bulgu gözlenmiştir; ancak ağırlıktaki değişimin büyüklüğü küçüktür [standartlaştırılmış z skorlarındaki ortalama standart sapma (SS) değişim <0,5 SS]. Kilo alımında doz yanıtı ilişkisi vardı.

Obsesif-Kompulsif Bozukluk (OKB)
Depresyonu olmayan erişkinlerde (18-65 yaş) yapılan üç çok merkezli, plasebo kontrollü çalışmada (OKB-1, OKB-2 ve OKB-3 çalışmaları) sertralin hidroklorürün OKB tedavisindeki etkililiği gösterilmiştir. Her üç çalışmadaki hastalarda orta-ağır OKB (DSM-III ya da DSM-III-R) olup Yale-Brown Obsesif-Kompulsif Ölçeği (Y-BOCS) ile yapılan başlangıç değerlendirilmesinde toplam puan 23 ile 25 arasında değişmiştir.

- OKB-1 çalışması 50-200 mg/gün aralığında esnek sertralin hidroklorür dozlarının kullanıldığı ve sertralin hidroklorürün maksimum tolere edilen doza kadar 4 günde bir 50 mg'lık doz artışları ile titre edildiği 8 haftalık randomize, plasebo kontrollü bir çalışmadır. Çalışmayı tamamlayanlarda ortalama doz 186 mg/gün olmuştur. Sertralin hidroklorür alan hastalarda (n=43) Y-BOCS toplam skorunda ortalama azalma yaklaşık 4 puan olup plasebo ile tedavi edilen hastalardaki (n=44) 2 puanlık azalmadan istatistiksel olarak anlamlı oranda daha fazladır. Başlangıçtan son vizite Y-BOCS skorunda ortalama değişiklik (birincil etkililik sonlanım noktası) sertralin hidroklorür için -3,79 ve plasebo için -1,48'dir.
- OKB-2 çalışması sertralin hidroklorürün 50, 100 ve 200 mg/gün dozlarında verildiği 12 haftalık, randomize, plasebo kontrollü, sabit dozlu bir çalışmadır. Sertralin hidroklorür (n=240) iki hafta boyunca 4 günde bir 50 mg'lık doz artışları ile titre edilmiştir. 50 mg ve 200 mg/gün dozlarında sertralin hidroklorür alan hastaların toplam Y-BOCS skorlarında ortalama azalmalar yaklaşık 6 puan olup plasebo ile tedavi edilen hastalarda (n=84) görülen 3 puanlık azalmadan istatistiksel olarak anlamlı oranda daha fazladır. Başlangıçtan son vizite Y-BOCS skorunda ortalama değişiklik (birincil etkililik sonlanım noktası) sertralin hidroklorür için -5,7 (50 mg, 100 mg ve 150 mg için toplu sonuçlar) ve plasebo için -2,85'tir.
- OKB-3 çalışması 50-200 mg/gün doz aralığında esnek sertralin hidroklorür dozlarının

kullanıldığı 12 haftalık randomize, plasebo kontrollü bir çalışmadır; çalışmayı tamamlayanlarda ortalama doz 185 mg/gün olmuştur. Sertralin hidroklorür (n=241) hastanın randomize edildiği doza kadar 4 günde bir 50 mg'lık doz artışları ile titre edilmiştir. Sertralin hidroklorür alan hastalarda Y-BOCS toplam skorunda ortalama azalma yaklaşık 7 puan olup plasebo ile tedavi edilen hastalardaki (n=84) yaklaşık 4 puanlık azalmadan istatistiksel olarak anlamlı derecede daha fazladır. Başlangıçtan son vizite Y-BOCS skorunda ortalama değişiklik (birincil etkililik sonlanım noktası) sertralin hidroklorür için -6,5 ve plasebo için -3,6'dır.

Yaşın ve cinsiyetin sonuca etkileri için yapılan analizler yaşa ya da cinsiyete göre yanıtta farklılık olduğunu düşündürmemiştir.

Sertralin hidroklorürün etkililiği, OKB relapsı riskinin azalması açısından incelenmiştir. OKB-4 çalışmasında OKB için DSM-III-R kriterlerine uyan 18-79 yaş arasında, 52 haftalık tek kör çalışmasında 50-200 mg/gün dozunda sertralin hidroklorüre yanıt veren hastalar (n=224), relaps ya da yetersiz klinik yanıt nedeniyle tedavinin bırakılması analizinin yapılması için 28 haftaya kadar bir gözlem süresi için sertralin hidroklorüre devam etmeye ya da yerine plasebo kullanmaya randomize edilmiştir. Tek kör çalışma sırasında yanıt Y-BOCS skorunda başlangıca göre ≥%25 azalma ve CGI iyileşmenin 1 (çok iyileşme), 2 (epey iyileşme) ya da 3 (minimal iyileşme) olması olarak tanımlanmıştır. Çift kör fazda yetersiz klinik yanıt, hastanın durumunda araştırmacının değerlendirmesine göre çalışmanın bırakılması ile sonlanan kötüleşmeyi göstermiştir. Çift kör faz sırasında relaps, aşağıda belirtilen koşulların karşılanması olarak tanımlanmıştır (Koşul 1 ve 2'nin üç ardışık vizitte ve koşul 3'ün 3. vizitte karşılanması):

- Koşul 1: Y-BOCS skorunun ≥5 puan artması ve başlangıca göre minimum 20 puan artışı
- Koşul 2: CGI-I'nin ≥1 puan artması
- Koşul 3: Hastanın durumunda araştırmacının kanısına göre alternatif bir tedaviyi gerektiren kötüleşme

Takip eden 28 haftalık dönemde plasebo alan hastalarla karşılaştırıldığında sürekli sertralin hidroklorür alan hastalarda relaps ya da yetersiz klinik yanıt nedeniyle çalışmayı bırakma oranları istatistiksel olarak anlamlı oranda daha düşük olmuştur. Bu patern hem kadın hem de erkek gönüllülerde gösterilmiştir.

Panik Bozukluğu
Uzun süreli bir çalışmada, 52 haftalık, açık etiketli, 50-200 mg/gün sertralin kullanımına yanıt alınmış olan ve Panik Bozukluğu için DSM-III-R kriterlerini karşılayan hastalar (n=183), relaps veya yetersiz klinik yanıt nedeniyle çalışmadan ayrılmaların gözlenmesi için 28 hafta süreyle rastgele olarak sertraline devam veya plasebo ikamesi uygulamalarına ayrılmıştır. Sertralin tedavisine devam eden hastalarda, 28 haftalık süre boyunca, relaps veya yetersiz klinik yanıt nedeniyle çalışmadan ayrılma oranının, plasebo uygulanan hastalara kıyasla anlamlı ölçüde düşük olduğu görülmüştür. Bu patern kadın ve erkek hastalarda gösterilmiştir.

Sosyal Fobi (Sosyal Anksiyete Bozukluğu)
Sertralin hidroklorürün SAB (aynı zamanda sosyal fobi olarak da bilinir) tedavisinde etkililiği SAB için DSM-IV kriterlerine uyan erişkin poliklinik hastalarında yapılan iki çok merkezli, randomize, plasebo kontrollü çalışmada (SAB-1 ve SAB-2 çalışmaları) gösterilmiştir.

SAB-1 çalışması sertralin hidroklorürü (50-200 mg/gün, n=211) plasebo (n=204) ile karşılaştıran ve sertralin hidroklorürün ilk hafta 25 mg/gün dozunda başlanarak iki haftada bir 50 mg'lık artışlarla maksimum tolere edilen doza kadar titre edildiği 12 haftalık esnek doz

çalışmasıdır. Çalışma sonuçları aşağıda belirtilen ölçümlerle değerlendirilmiştir:

1) Liebowitz Sosyal Anksiyete Ölçeği (LSAS), sosyal ve performans durumlarında korku, endişe ve kaçınmayı ölçen, klinisyenin uyguladığı 24 maddeli bir araçtır.
2) Klinik Global İyileşme İzlenimi (CGI-I) kriteri CGI-I ≤2 (çok veya epey iyileşme) olması ile tanımlanan tedaviye yanıt veren hastaların oranı.

Sertralin hidroklorür LSAS ve yanıt veren hastaların yüzdesi ile yapılan ölçümlere dayanarak plasebodan anlamlı olarak daha etkili bulunmuştur.

SAB-2 çalışması sertralin hidroklorürü (50-200 mg/gün, n=135) plasebo (n=69) ile karşılaştıran 20 haftalık esnek doz çalışmasıdır. Sertralin hidroklorür maksimum tolere edilen doza kadar 3 haftada bir 50 mg'lık artışlarla titre edilmiştir. Çalışma sonuçları aşağıda belirtilen ölçümlerle değerlendirilmiştir:

1) Sosyal ya da performans durumlarından korkuyu, kaçınmayı ve bunlara psikolojik yanıtı ölçen klinisyenin puanladığı çok maddeli bir araç olan Duke Kısa Sosyal Fobi Ölçeği (BSPS)
2) Fobik kaçınma ve sıkıntının şiddetindeki değişikliği ölçen 5 maddeli, hastanın puanladığı bir araç olan Marks Korku Anketi Sosyal Fobi Alt Ölçeği (FQ-SPS)
3) CGI-I yanıt verme kriteri olan ≤2

Sertralin hidroklorürün BSPS toplam skoru ve korku, kaçınma ve psikolojik faktör skorları ve bunun yanı sıra FQ-SPS toplam skoru ile yapılan ölçümlere dayanarak plasebodan istatistiksel olarak anlamlı oranda daha etkili olduğu ve CGI-I ile tanımlandığı şekilde sertralin hidroklorüre yanıt veren hastaların plaseboya göre istatistiksel olarak anlamlı oranda daha fazla olduğu gösterilmiştir. Alt grup analizleri tedavi sonucunda cinsiyet temelinde farklılıklar olduğunu düşündürmemiştir. Irkın ya da yaşın sonucun üzerindeki etkisini belirlemek için bilgi yetersizdir.

SAB-3 çalışmasında SAB için DSM-IV kriterine uyan ve 20 haftalık plasebo-kontrollü çalışmada 50-200 mg/gün sertralin hidroklorür almaya randomize edilen ve yanıt veren (CGI-I 1 ya da 2) hastalar 24 hafta boyunca relaps açısından gözlemlemek için sertralin hidroklorüre devam etmek ya da yerine plasebo kullanmak üzere randomize edilmiştir. Relaps, Hastalığın Şiddetinin Klinik Global İzleniminde (CGI-S) başlangıca göre ≥2 puan artış ya da etkisizlik nedeni ile çalışmanın bırakılması olarak tanımlanmıştır. Bu 24 haftada tedaviye sertralin hidroklorür ile devam eden hastalarda plasebo ikame alan hastalara göre relaps istatistiksel olarak anlamlı oranda daha düşük olmuştur.

5.2. Farmakokinetik özellikler

Genel Özellikler

Emilim:
Erkeklerde, 14 gün boyunca günde tek doz 50-200 mg uygulanmasını takiben, sertralin doruk plazma düzeylerine 4,5–8,4 saatte ulaşılır. Gıdalar ile beraber alınması sertralin tabletin biyoyararlanımını anlamlı ölçüde değiştirmez.

Dağılım:
Dolaşımdaki ilacın takriben %98'i plazma proteinlerine bağlıdır.

Biyotransformasyon:

Sertralin, büyük oranda karaciğerde ilk geçiş metabolizmasına uğrar.

Klinik ve in vitro verilerin ışığında, sertralinin karaciğerde çoklu biyotransformasyon yolakları (CYP3A4, CYP2C19 ve CYP2B6 dahil) aracılığıyla metabolize olduğu saptanmıştır. Sertralin ve majör metaboliti N-desmetilsertralin aynı zamanda p- glikoproteinin in vitro substratıdır.

Eliminasyon:
Ortalama sertralinin yarılanma ömrü yaklaşık 26 saattir (22-36 saat aralığında). Terminal eliminasyon yarılanma ömrüne uygun olacak şekilde, bir haftalık günde tek doz uygulama ile elde edilen kararlı durum konsantrasyonlarının yaklaşık iki katına kadar birikim olabilir. N-desmetilsertralinin yarılanma ömrü takriben 62-104 saattir. Sertralin ve N- desmetilsertralin yoğun bir biçimde metabolize olur ve sonuçta oluşan metabolitler idrar ve feçesle eşit miktarlarda atılır. Sertralinin sadece çok az bir miktarı (<%0,2) değişmeden idrarla atılır.

Doğrusallık/Doğrusal olmayan durum:
50-200 mg doz aralığında sertralin doza bağlı bir farmakokinetik profil sergiler.

Hastalardaki karakteristik özellikler
Karaciğer yetmezliği:
Karaciğer hasarı olan hastalarda sertralinin yarı ömrü uzar ve EAA 3 kat artar (bkz. Bölüm 4.2 ve 4.4).

Böbrek yetmezliği:
Orta ve ciddi böbrek yetmezliği olan hastalarda, önemli derecede sertralin birikimi olmamıştır.

OKB'li pediyatrik popülasyon:
Sertralin farmakokinetiği, OKB'si bulunan 6-12 yaş arası 29 pediyatrik hasta ile 13-17 yaş arası 32 ergen hastada çalışılmıştır. Hastalar, 25 mg'lık başlangıç dozu 25 mg'lık aralıklarla arttırılarak, ya da 50 mg'lık başlangıç dozu 50 mg'lık aralıklarla arttırılarak, 32 gün içinde 200 mg/gün dozuna yükseltilmiştir. 25 mg ve 50 mg'lık tedaviler benzer şekilde tolere edilmiştir. 200 mg'lık dozun kararlı durumunda, 6-12 yaş grubunda sertralin plazma seviyeleri, 13-17 yaş grubuna göre %35, erişkin gruba göre %21 daha yüksek olmuştur. Klerens bakımından erkek ve kız çocuklar arasında fark olmamıştır. Bu nedenle çocuklarda, özellikle düşük vücut ağırlığında olanlarda, 25 mg'lık başlangıç ve titrasyon aralığı dozu önerilmektedir. Adölesanlar da yetişkinler gibi dozlanabilir.

Pediyatrik hastalar, sertralini biraz daha büyük oranda verimlilikle metabolize etseler de pediyatrik OKB hastalarında, sertralinin farmakokinetiği yetişkinlerle karşılaştırılabilir durumdadır. Ancak, düşük vücut ağırlığına (özellikle 6-12 yaş arası hastalarda) bağlı olarak, aşırı plazma seviyelerinden kaçınmak için, pediyatrik hastalarda daha düşük dozlar önerilebilir.

Adölesanlar ve yaşlılar:
Sertralinin ergenlerdeki ve yaşlılardaki farmakokinetik profili 18-65 yaş arası erişkinlerden farklı değildir.

Farmakogenomik:
Sertralinin plazma seviyesi, CYP2C19 zayıf metabolize edicilerde güçlü metabolize edicilere

göre yaklaşık %50 daha yüksek bulunmuştur. Klinik anlamı net değildir, hastalarda klinik yanıta göre titrasyon yapılması gerekir.

5.3. Klinik öncesi güvenlilik verileri
Güvenlilik farmakolojisi, tekrarlanan doz toksisitesi, genotoksisite ve karsinogenez çalışmalarından elde edilen klinik öncesi veriler insanlar için özel bir tehlikeye işaret etmemektedir. Hayvanlar üzerinde yapılan üreme toksisitesi çalışmaları teratojenite veya erkek fertilitesi üzerinde advers etki göstermemiştir. Fototoksisite muhtemelen maternal toksisite ile ilişkilidir. Köpek yavrularında doğum sonrası hayatta kalım oranı ve kilo sadece doğumdan sonraki ilk birkaç günde düşüktür. Erken doğum sonrası mortalitenin hamileliğin 15. günü sonrası rahim içi maruziyet nedenli olduğunu gösteren bulgular vardır. Tedavi uygulanan anne köpeklerin yavrularında doğum sonrası görülen gelişme geriliklerinin, anne köpeklerdeki etkilerden kaynaklandığı düşünülmektedir ve insandaki risklerle ilgili değildir.

Hayvanlar üzerinde yapılan geniş çaptaki kronik güvenlilik değerlendirme çalışmaları, sertralinin klinik açıdan etkili olduğu dozdan birkaç katı daha fazla verilmesi durumunda bile genellikle iyi tolere edildiğini göstermiştir. Ayrıca sertralinin mutajenik etkilerinin olmadığı gösterilmiştir.

Kemirgen veya kemirgen olmayan hayvan çalışmalarında fertilite üzerinde herhangi bir etki gözlenmemiştir.

Juvenil hayvan çalışmaları
Doğum sonrası 21'inci günden 56'ncı güne kadar (10, 40 veya 80 mg/kg/gün dozlarında) oral olarak sertralin uygulanan ve 196'ncı güne kadar herhangi bir doz uygulanmayan iyileşme fazı ile birlikte erkek ve dişi sıçanlarda bir juvenil toksisite çalışması değerlendirilmiştir. Erkek ve dişi sıçanlarda farklı doz seviyelerinde (erkeklerde 80 mg/kg, dişilerde ≥10 mg/kg dozlarında) cinsel olgunlaşmada gecikme gözlenmiştir. Ancak bu bulguya rağmen erkek ve dişi sıçanların hiçbirinin üreme sonlanım noktasında sertralin nedenli bir etki gözlenmemiştir. Bununla birlikte doğum sonrası 21'inci ve 56'ncı günlerde, dehidrasyon, burundan pigmentli salgı boşalması ve ortalama vücut ağırlığı artışında azalma gözlenmiştir. Yukarıda bahsedilen sertralin kullanımı ile görülen tüm etkiler doz uygulanmayan iyileşme fazı süresince geri dönüşlü olmuştur. Sertralin uygulanan sıçanlarda görülen bu etkilerin klinik ilişkisi belirlenmemiştir.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1. Yardımcı maddelerin listesi
Laktoz monohidrat (inek sütü kaynaklı)
Kroskarmelloz sodyum
PVP K 30
Aerosil 200
Mikrokristalin selüloz PH 102
Magnezyum stearat
Film kaplama materyali (Sepifilm 770: hidroksipropilmetil selüloz, mikrokristalin selüloz, stearik asit, titanyum dioksit)

6.2. Geçimsizlikler
Geçerli değil.

6.3. Raf ömrü
24 ay.

6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler
15°C-30°C arasında saklayınız.

6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği
Opak PVC/Al blister.

Kutuda 28 film kaplı tabletlik blisterler halinde bulunur.
6.6 Beşeri tıbbi ürünlerden arta kalan maddelerin imhası ve diğer özel önlemler
Kullanılmamış olan ürünler ya da atık materyaller "Tıbbi Atıkların Kontrolü Yönetmeliği" ve "Ambalaj Atıklarının Kontrolü Yönetmeliği"ne uygun olarak imha edilmelidir.

7. RUHSAT SAHİBİ
NOBEL İLAÇ SANAYİİ VE TİCARET A.Ş.
İnkılap Mah. Dr. Adnan Büyükdeniz Cad. No:14
34768 Ümraniye / İSTANBUL
Tel: (216) 633 60 00

8. RUHSAT NUMARASI(LARI)
209/59

9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ
İlk ruhsat tarihi: 17.11.2006
Ruhsat yenileme tarihi: 03.05.2013

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ