

ZOLOFT™ ODT

1. NAME OF MEDICINAL PRODUCT

ZOLOFT™ ODT

2. QUALITATIVE AND QUANTITATIVE COMPOSITION

ZOLOFT™ ODT is available as orally disintegrating tablets (ODT) for oral administration containing sertraline hydrochloride equivalent to 25 mg or 50 mg sertraline.

3. PHARMACEUTICAL FORM

Orally disintegrating tablets.

4. CLINICAL PARTICULARS

4.1 Therapeutic indications

Sertraline is indicated for the treatment of symptoms of depression, including depression accompanied by symptoms of anxiety, in patients with or without a history of mania. Following satisfactory response, continuation with sertraline therapy is effective in preventing relapse of the initial episode of depression or recurrence of further depressive episodes.

Sertraline is indicated for the treatment of obsessive-compulsive disorder (OCD). Following satisfactory response, continuation with sertraline therapy is effective in preventing relapse of the initial episode of OCD.

Sertraline is indicated for the treatment of pediatric patients 6 years of age and older with OCD.

Sertraline is indicated for the treatment of panic disorder, with or without agoraphobia. Following satisfactory response, continuation with sertraline therapy is effective in preventing relapse of the initial episode of panic disorder.

Sertraline is indicated for the treatment of post-traumatic stress disorder (PTSD). Following satisfactory response, continuation with sertraline therapy is effective in preventing relapse of the initial episode of PTSD.

Sertraline is indicated for the treatment of social phobia (social anxiety disorder). Following satisfactory response, continuation with sertraline therapy is effective in preventing relapse of the initial episode of social phobia.

Sertraline is indicated for the treatment of premenstrual dysphoric disorder (PMDD). The essential features of PMDD include markedly depressed mood, anxiety or tension, affective lability, and persistent anger or irritability. Other features include decreased interest in activities, difficulty concentrating, lack of energy, change in appetite or sleep, and feeling out of control. Physical symptoms associated with PMDD include breast tenderness, headache, joint and muscle pain, bloating and weight gain. These symptoms occur regularly during the luteal phase and remit within a few days following onset of menses; the disturbance markedly interferes with work or school or with usual social activities and relationships with others. In making the diagnosis, care should be taken to rule out other cyclical mood disorders that may be exacerbated by treatment with an antidepressant.

4.2 Posology and method of administration

Sertraline should be administered once daily, either in the morning or evening.

Sertraline orally disintegrating tablets should be placed in the mouth, on the tongue, where it will rapidly disintegrate, and then should be swallowed. The orally disintegrating tablets can be taken with or without water and should be taken immediately upon removal from the package. For patients requiring multiple orally disintegrating tablets in one dose, each orally disintegrating tablet should be placed individually in the mouth and swallowed upon disintegration before taking the subsequent tablet.

Initial Treatment

Depression and OCD - Sertraline treatment should be administered at a dose of 50 mg/day.

Panic Disorder, PTSD and Social Phobia - Therapy should be initiated at 25 mg/day. After one week, the dose should be increased to 50 mg once daily. This dosage regimen has been shown to reduce the frequency of early-treatment-emergent side effects characteristic of panic disorder.

Premenstrual Dysphoric Disorder - Sertraline treatment should be initiated with a dose of 50 mg/day, either daily throughout the menstrual cycle or limited to the luteal phase of menstrual cycle, depending on physician assessment.

Titration

Depression, OCD, Panic Disorder, PTSD and Social Phobia - Patients not responding to a 50 mg dose may benefit from dose increases. Dose changes should be made at intervals of at least one week, up to a maximum of 200 mg/day. Changes in dose should not be made more frequently than once per week given the 24-hour elimination half-life of sertraline.

The onset of therapeutic effect may be seen within 7 days. However, longer periods are usually necessary to demonstrate therapeutic response, especially in OCD.

Premenstrual Dysphoric Disorder - Patients not responding to a 50 mg dose may benefit from dose increases (at 50 mg increments/monthly cycle) up to 150 mg/day when dosing daily throughout the menstrual cycle, or 100 mg/day when dosing during the luteal phase of the menstrual cycle. If a 100 mg/day dose has been established with luteal phase dosing, a 50 mg/day titration step for three days should be utilized at the beginning of each luteal phase dosing period.

Maintenance - Dosage during long-term therapy should be kept at the lowest effective level, with subsequent adjustment depending on therapeutic response.

Use in Children - The safety and efficacy of sertraline have been established in pediatric OCD patients aged 6 to 17 years. The administration of sertraline to pediatric OCD

patients (aged 13-17 years) should commence at 50 mg/day. Therapy for pediatric OCD patients (aged 6-12 years) should commence at 25 mg/day increasing to 50 mg/day after one week. Subsequent doses may be increased in case of lack of response in 50 mg/day increments, up to 200 mg/day, as needed. In a clinical trial in patients aged 6 to 17 years with depression or OCD, sertraline appeared to have a similar pharmacokinetic profile to that found in adults. However, the generally lower body weights of children compared to those of adults should be taken into consideration when increasing the dose from 50 mg.

Titration in Children and Adolescents - Sertraline has an elimination half-life of approximately one day; dose changes should not occur at intervals of less than one week.

Use in the Elderly - The same dose range as in younger patients may be used in the elderly. Over 700 elderly patients (>65 years) have participated in clinical studies that demonstrated the efficacy of sertraline in this patient population. The pattern and incidence of adverse reactions in the elderly were similar to that in younger patients.

Use in Hepatic Insufficiency - The use of sertraline in patients with hepatic disease should be approached with caution. A lower or less frequent dose should be used in patients with hepatic impairment (see section 4.4 - Special warnings and precautions for use).

Use in Renal Insufficiency - Sertraline is extensively metabolized. Excretion of unchanged drug in urine is a minor route of elimination. As expected from the low renal excretion of sertraline, sertraline dosing does not have to be adjusted based on the degree of renal impairment (see section 4.4 - Special warnings and precautions for use).

4.3 Contraindications

Sertraline is contraindicated in patients with a known hypersensitivity to sertraline.

Concomitant use in patients taking monoamine oxidase inhibitors (MAOIs) is contraindicated (see section 4.4 - Special warnings and precautions for use).

Concomitant use in patients taking pimozide is contraindicated (see section 4.5 - Interaction with other medicinal products and other forms of interaction).

4.4 Special warnings and precautions for use

Serotonin Syndrome (SS) - The development of potentially life-threatening syndromes like serotonin syndrome (SS) or Neuroleptic Malignant Syndrome (NMS) has been reported with SSRIs, including treatment with sertraline. The risk of SS or NMS with SSRIs is increased with concomitant use of serotonergic drugs [including amphetamines, triptans and opioids (e.g., fentanyl and its analogues, tramadol, dextromethorphan, tapentadol, meperidine, methadone, pentazocine)], with drugs which impair metabolism of serotonin (including MAOIs), antipsychotics and other dopamine antagonists. SS symptoms may include mental status changes (e.g., agitation, hallucinations, coma), autonomic instability (e.g., tachycardia, labile blood pressure, hyperthermia), neuromuscular aberrations (e.g., hyperreflexia, incoordination) and/or gastrointestinal symptoms (e.g., nausea, vomiting, diarrhea). Some signs of SS, including hyperthermia, muscle rigidity, autonomic instability with possible rapid fluctuation of vital signs, and mental status changes resemble NMS. Patients should be monitored for the emergence of signs and symptoms of SS or NMS syndrome (see section 4.3 - Contraindications).

Monoamine Oxidase Inhibitors - Cases of serious reactions, sometimes fatal, have been reported in patients receiving sertraline in combination with a monoamine oxidase inhibitor (MAOI), including the selective MAOI selegiline, the reversible MAOI moclobemide, and MAOI drugs, e.g., linezolid (an antibiotic that is a reversible non-selective MAOI) and methylene blue. Some cases presented with features resembling SS, the symptoms of which include hyperthermia, rigidity, myoclonus, autonomic instability with possible rapid fluctuations of vital signs, mental status changes that include confusion, irritability, and extreme agitation progressing to delirium and coma. Therefore, sertraline should not be used in combination with an MAOI or within 14 days of discontinuing treatment with an MAOI. Similarly, at least 14 days should elapse after discontinuing sertraline treatment before starting an MAOI (see section 4.3 - Contraindications).

Other Serotonergic Drugs - Co-administration of sertraline with other drugs that enhance the effects of serotonergic neurotransmission, such as amphetamines, tryptophan, fenfluramine and fentanyl, 5-HT agonists, or the herbal medicine St. John's Wort (*Hypericum perforatum*) should be undertaken with caution and avoided whenever possible due to the potential for pharmacodynamic interaction.

QTc Prolongation/Torsade de Pointes (TdP)

Cases of QTc prolongation and TdP have been reported during post-marketing use of sertraline. The majority of reports occurred in patients with other risk factors for QTc prolongation/TdP. Therefore sertraline should be used with caution in patients with risk factors for QTc prolongation (see sections 4.5 – Interaction with other medicinal products and other forms of interaction and 5.1 – Pharmacodynamic properties).

Switching from Selective Serotonin Reuptake Inhibitors (SSRIs), Antidepressants or Antiobsessional drugs

- There is limited controlled experience regarding the optimal timing of switching from SSRIs, antidepressants or antiobsessional drugs to sertraline. Care and prudent medical judgment should be exercised when switching, particularly from long-acting agents such as fluoxetine. The duration of a washout period for switching from one SSRI to another has not been established.

Activation of Mania/Hypomania - During pre-marketing testing, hypomania or mania occurred in approximately 0.4% of sertraline-treated patients. Activation of mania/hypomania has also been reported in a small proportion of patients with major affective disorder treated with other marketed antidepressant and antiobsessional drugs.

Seizures - Seizures are a potential risk with antidepressant and antiobsessional drugs. Seizures were reported in approximately 0.08% of patients treated with sertraline in the development program for depression. No seizures were reported in patients treated with sertraline in the development program for panic. During the development program for OCD, four out of approximately 1,800 patients exposed to sertraline experienced seizures (approximately 0.2%). Three of these patients were adolescents, two with a seizure disorder and one with a family history of seizure disorder, none of whom were receiving anti-convulsant medication. In all these cases, the relationship to sertraline therapy was uncertain. Since sertraline has not been evaluated in patients with a seizure disorder, it should be avoided in patients with unstable epilepsy; patients with controlled epilepsy should be carefully monitored. Sertraline should be discontinued in any patient who develops seizures.

Suicide/Suicidal Thoughts or Clinical Worsening - All patients treated with sertraline, in particular those at high risk, should be monitored appropriately and observed closely for clinical worsening and suicidality. Patients, their families, and their caregivers should be

encouraged to be alert to the need to monitor for any clinical worsening, suicidal behavior or thoughts and unusual changes in behavior especially when initiating therapy or during any change in dose or dosage regimen. The risk of suicide attempt must be considered, especially in depressed patients, and the smallest quantity of drug, consistent with good patient management, should be provided to reduce the risk of overdose.

Suicide is a known risk of depression and certain other psychiatric disorders, and these disorders themselves are strong predictors of suicide. Pooled analyses of short-term placebo-controlled trials of antidepressant medicines (SSRIs and others) showed that these medicines increase the risk of suicidality in children, adolescents, and young adults (ages 18-24 years) with major depression and other psychiatric disorders. Short-term studies did not show an increase in the risk of suicidality with antidepressants compared to placebo in adults beyond the age of 24 years; there was a reduction in the risk of suicidality with antidepressants compared to placebo in adults aged 65 years and older.

Sexual Dysfunction - SSRIs may cause symptoms of sexual dysfunction (see section 4.8 – Undesirable effects). There have been reports of long-lasting sexual dysfunction where the symptoms have continued despite discontinuation of SSRIs.

Abnormal Bleeding/Hemorrhage - There have been reports of bleeding abnormalities with SSRIs from ecchymoses and purpura to life-threatening hemorrhage. Caution is advised in patients taking SSRIs, particularly in concomitant use with drugs known to affect platelet function (e.g., atypical antipsychotics and phenothiazines, most tricyclic antidepressants, aspirin and non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs)) as well as in patients with a history of bleeding disorders (see section 4.5 - Interaction with other medicinal products and other forms of interaction).

Hyponatremia - Hyponatremia may occur as a result of treatment with SSRIs or serotonin norepinephrine reuptake inhibitors (SNRIs) including sertraline. In many cases, hyponatremia appears to be the result of a syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion (SIADH). Cases of serum sodium levels lower than 110 mmol/L have been reported. Elderly patients may be at greater risk of developing hyponatremia with SSRIs and SNRIs. Also patients taking diuretics or who are otherwise volume-depleted may be at greater risk (see Use in the Elderly). Discontinuation of sertraline should be considered in patients with symptomatic hyponatremia and appropriate medical intervention should be

instituted. Signs and symptoms of hyponatremia include headache, difficulty concentrating, memory impairment, confusion, weakness and unsteadiness which may lead to falls. Signs and symptoms associated with more severe and/or acute cases have included hallucination, syncope, seizure, coma, respiratory arrest, and death.

Because of the well-established comorbidity between OCD and depression, panic disorder and depression, PTSD and depression, and social phobia and depression, the same precautions observed when treating patients with depression should be observed when treating patients with OCD, panic disorder, PTSD or social phobia.

Bone Fractures - Epidemiological studies show an increased risk of bone fractures in patients receiving serotonin reuptake inhibitors (SRIs) including sertraline. The mechanism leading to this risk is not fully understood.

Use in Hepatic Insufficiency - Sertraline is extensively metabolized by the liver. A multiple-dose pharmacokinetic study in subjects with mild, stable cirrhosis demonstrated a prolonged elimination half-life and approximately three-fold greater AUC and C_{max} in comparison to normal subjects. There were no significant differences in plasma protein binding observed between the two groups. The use of sertraline in patients with hepatic disease should be approached with caution. A lower or less frequent dose should be used in patients with hepatic impairment.

Use in Renal Insufficiency - Sertraline is extensively metabolized. Excretion of unchanged drug in urine is a minor route of elimination. In studies of patients with mild to moderate renal impairment (creatinine clearance 30-60 mL/min) or moderate to severe renal impairment (creatinine clearance 10-29 mL/min), multiple-dose pharmacokinetic parameters (AUC_{0-24} or C_{max}) were not significantly different compared with controls. Half-lives were similar and there were no differences in plasma protein binding in all groups studied. This study indicates that, as expected from the low renal excretion of sertraline, sertraline dosing does not have to be adjusted based on the degree of renal impairment.

Diabetes/Loss of Glycemic Control - Cases of new-onset diabetes mellitus have been reported in patients receiving SSRIs including sertraline. Loss of glycemic control including both hyperglycemia and hypoglycemia has also been reported in patients with and without

pre-existing diabetes. Patients should therefore be monitored for signs and symptoms of glucose fluctuations. Diabetic patients especially should have their glycemic control carefully monitored since their dosage of insulin and/or concomitant oral hypoglycemic drug may need to be adjusted.

Laboratory Tests - False-positive urine immunoassay screening tests for benzodiazepines have been reported in patients taking sertraline. This is due to lack of specificity of the screening tests. False-positive test results may be expected for several days following discontinuation of sertraline therapy. Confirmatory tests, such as gas chromatography/mass spectrometry, will distinguish sertraline from benzodiazepines.

Angle-Closure Glaucoma - SSRIs including sertraline may have an effect on pupil size resulting in mydriasis. This mydriatic effect has the potential to narrow the eye angle resulting in increased intraocular pressure and angle-closure glaucoma, especially in patients pre-disposed. Sertraline should therefore be used with caution in patients with angle-closure glaucoma or history of glaucoma.

Use in Children and Adolescents - Long-term safety on cognitive, emotional, physical, and pubertal maturation in children and adolescents aged 6 to 16 years was evaluated in a long-term observational study for up to 3 years (see section 5.1 – Pharmacodynamic properties). Physicians must monitor pediatric patients on long-term treatment for abnormalities in growth and development.

4.5 Interaction with other medicinal products and other forms of interaction

Monoamine Oxidase Inhibitors - (see sections 4.3 - Contraindications and 4.4 - Special warnings and precautions for use).

Pimozide - Increased pimozide levels have been demonstrated in a study of a single low dose pimozide (2 mg) with sertraline co-administration. These increased levels were not associated with any changes in electrocardiogram (EKG). While the mechanism of this interaction is unknown, due to the narrow therapeutic index of pimozide, concomitant administration of sertraline and pimozide is contraindicated.

Drugs that Prolong the QTc Interval - The risk of QTc prolongation and/or ventricular arrhythmias (e.g., TdP) is increased with concomitant use of other drugs which prolong the

QTc interval (e.g., some antipsychotics and antibiotics) (see sections 4.4 - Special warnings and precautions for use and 5.1 – Pharmacodynamic properties).

CNS Depressants and Alcohol - The co-administration of sertraline 200 mg daily did not potentiate the effects of alcohol, carbamazepine, haloperidol, or phenytoin on cognitive and psychomotor performance in healthy subjects; however, the concomitant use of sertraline and alcohol is not recommended.

Lithium - In placebo-controlled trials in normal volunteers, the co-administration of sertraline with lithium did not significantly alter lithium pharmacokinetics, but did result in an increase in tremor relative to placebo, indicating a possible pharmacodynamic interaction. When co-administering sertraline with medications, such as lithium, which may act via serotonergic mechanisms, patients should be appropriately monitored.

Phenytoin - A placebo-controlled trial in normal volunteers suggests that chronic administration of sertraline 200 mg/day does not produce clinically important inhibition of phenytoin metabolism. Nonetheless, it is recommended that plasma phenytoin concentrations be monitored following initiation of sertraline therapy, with appropriate adjustments to the phenytoin dose. In addition, co-administration of phenytoin may cause a reduction of sertraline plasma levels.

Sumatriptan - There have been rare post-marketing reports describing patients with weakness, hyperreflexia, incoordination, confusion, anxiety and agitation following the use of sertraline and sumatriptan. If concomitant treatment with sertraline and sumatriptan is clinically warranted, appropriate observation of the patient is advised (see section 4.4 - Special warnings and precautions for use: Other Serotonergic Drugs).

Other Serotonergic Drugs

See section 4.4 - Special warnings and precautions for use: Serotonin Syndrome, Monoamine Oxidase Inhibitors, and Other Serotonergic Drugs.

Protein Bound Drugs - Since sertraline is bound to plasma proteins, the potential of sertraline to interact with other plasma protein bound drugs should be borne in mind.

However, in three formal interaction studies with diazepam, tolbutamide and warfarin,

respectively, sertraline was not shown to have significant effects on the protein binding of the substrate (see subsections Warfarin and Other Drug Interactions).

Warfarin - Co-administration of sertraline 200 mg daily with warfarin resulted in a small but statistically significant increase in prothrombin time, the clinical significance of which is unknown. Accordingly, prothrombin time should be carefully monitored when sertraline therapy is initiated or stopped.

Other Drug Interactions - Formal drug interaction studies have been performed with sertraline. Co-administration of sertraline 200 mg daily with diazepam or tolbutamide resulted in small, statistically significant changes in some pharmacokinetic parameters. Co-administration with cimetidine caused a substantial decrease in sertraline clearance. The clinical significance of these changes is unknown. Sertraline had no effect on the beta-adrenergic blocking ability of atenolol. No interaction of sertraline 200 mg daily was observed with glibenclamide or digoxin.

Electroconvulsive Therapy (ECT) - There are no clinical studies establishing the risks or benefits of the combined use of ECT and sertraline.

Drugs Metabolized by Cytochrome P450 2D6 - There is variability among antidepressants in the extent to which they inhibit the activity of isozyme cytochrome P450 (CYP) 2D6. The clinical significance of this depends on the extent of the inhibition and the therapeutic index of the co-administered drug. CYP 2D6 substrates with a narrow therapeutic index include tricyclic antidepressants (TCAs) and class 1C antiarrhythmics such as propafenone and flecainide. In formal interaction studies, chronic dosing with sertraline 50 mg daily showed minimal elevation (mean 23% to 37%) of steady-state desipramine plasma levels (a marker of CYP 2D6 isoenzyme activity).

Drugs Metabolized by Other CYP Enzymes (CYP 3A3/4, CYP 2C9, CYP 2C19, CYP 1A2)

CYP 3A3/4

In vivo interaction studies have demonstrated that chronic administration of sertraline 200 mg daily does not inhibit the CYP 3A3/4 mediated 6- β hydroxylation of endogenous cortisol or the metabolism of carbamazepine or terfenadine. In addition, the chronic administration of sertraline 50 mg daily does not inhibit the CYP 3A3/4-mediated

metabolism of alprazolam. The data suggest that sertraline is not a clinically relevant inhibitor of CYP 3A3/4.

Co-administration of sertraline with metamizole, which is an inducer of metabolising enzymes including CYP2B6 and CYP3A4 may cause a reduction in plasma concentrations of sertraline with potential decrease in clinical efficacy, therefore, caution is advised when metamizole and sertraline are administered concurrently; clinical response and/or drug levels should be monitored as appropriate.

CYP 2C9

The apparent lack of clinically significant effects of the chronic administration of sertraline 200 mg daily on plasma concentrations of tolbutamide, phenytoin and warfarin suggests that sertraline is not a clinically relevant inhibitor of CYP 2C9 (see subsections Other Drug Interactions, Phenytoin, and Warfarin).

CYP 2C19

The apparent lack of clinically significant effects of the chronic administration of sertraline 200 mg daily on plasma concentrations of diazepam suggests that sertraline is not a clinically relevant inhibitor of CYP 2C19 (see subsection Other Drug Interactions).

CYP 1A2

In vitro studies indicate that sertraline has little or no potential to inhibit CYP 1A2.

4.6 Pregnancy and lactation

Reproduction studies have been performed in rats and rabbits at doses up to approximately 20 times and 10 times the maximum daily human mg/kg dose, respectively. There was no evidence of teratogenicity at any dose level. At the dose level corresponding to approximately 2.5 to 10 times the maximum daily human mg/kg dose, however, sertraline was associated with delayed ossification in fetuses, probably secondary to effects on the dams.

Observational studies have provided evidence of an increased risk (less than 2-fold) of postpartum haemorrhage following exposure to SSRIs, including sertraline, especially within the month prior to birth.

There was decreased neonatal survival following maternal administration of sertraline at doses approximately five times the maximum human mg/kg dose. Similar effects on neonatal survival have been described for other antidepressant drugs. The clinical significance of these effects is unknown.

There are no adequate and well-controlled studies in pregnant women. Because animal reproduction studies are not always predictive of human response, sertraline should be used during pregnancy only if the perceived benefits outweigh the risks.

Isolated studies in small numbers of nursing mothers and their infants indicated negligible or undetectable levels of sertraline in infant serum, although levels in breast milk were more concentrated than in maternal serum. Use in nursing mothers is not recommended unless, in the judgment of the physician, the benefits outweigh the risks.

If sertraline is used during pregnancy and/or lactation, the physician should be aware that symptoms, including those compatible with withdrawal reactions, have been reported in some neonates whose mothers had been on SSRI antidepressants, including sertraline.

Women of childbearing potential should employ an adequate method of contraception if taking sertraline.

Exposure during late pregnancy to SSRIs may have an increased risk for persistent pulmonary hypertension of the newborn (PPHN). PPHN occurs in 1 to 2 per 1,000 live births in the general population and is associated with substantial neonatal morbidity and mortality. In a retrospective case-control study of 377 women whose infants were born with PPHN and 836 women whose infants were born healthy, the risk for developing PPHN was approximately six-fold higher for infants exposed to SSRIs after the 20th week of gestation compared to infants who had not been exposed to antidepressants during pregnancy. A study of 831,324 infants born in Sweden in 1997 to 2005 found a PPHN risk ratio of 2.4 (95% CI, 1.2 to 4.3) associated with patient-reported maternal use of SSRIs "in early pregnancy" and a PPHN risk ratio of 3.6 (95% CI, 1.2 to 8.3) associated with a combination of patient-reported maternal use of SSRIs "in early pregnancy" and an antenatal SSRI prescription "in later pregnancy."

4.7 Effects on ability to drive and use machines

Clinical pharmacology studies have shown that sertraline has no effect on psychomotor performance. However, as psychotropic drugs may impair the mental or physical abilities required for the performance of potentially hazardous tasks such as driving a car or operating machinery, the patient should be cautioned accordingly.

4.8 Undesirable effects

The side effect profile commonly observed in double-blind, placebo-controlled studies in patients with OCD, panic disorder, PTSD, and social phobia was similar to that observed in clinical trials in patients with depression.

ADRs by SOC and CIOMS frequency category listed in order of decreasing medical seriousness or clinical importance within each frequency category and SOC.

Adverse Reactions Table

| System Organ Class | Very Common ($\geq 1/10$) | Common ($\geq 1/100$ to <1/10) | Uncommon ($\geq 1/1,000$ to <1/100) | Rare ($\geq 1/10,000$ to <1/1,000) | Frequency Not Known (cannot be estimated from the available data) |
|--------------------------------------|---|---|--|--|--|
| Blood and lymphatic system disorders | | | | thrombocytopenia* [§] , leukopenia* [§] , platelet function test abnormal* [§] | |
| Immune system disorders | | | hypersensitivity* | anaphylactoid reaction* [§] | |
| Endocrine disorders | | | | inappropriate antidiuretic hormone secretion* [§] , hyperprolactinaemia* [§] , hypothyroidism* | |
| Metabolism and nutrition disorders | | decreased appetite, increased | | diabetes mellitus*, hyponatraemia* [§] , hypoglycaemia*, | |

Adverse Reactions Table

| System Organ Class | Very Common (≥1/10) | Common (≥1/100 to <1/10) | Uncommon (≥1/1,000 to <1/100) | Rare (≥1/10,000 to <1/1,000) | Frequency Not Known (cannot be estimated from the available data) |
|-----------------------------|----------------------|---|--|--|---|
| | | appetite* | | hyperglycaemia* [§] | |
| Psychiatric disorders | insomnia | depressive symptoms*, anxiety*, agitation*, bruxism*, nightmare*, libido decreased* | hallucination*, aggression*, confusional state*, euphoric mood* | psychotic disorder* | |
| Nervous system disorders | dizziness, headache* | hypertonia*, tremor, somnolence, paraesthesia* | syncope*, extrapyramidal disorder*, muscle contractions involuntary*, hypoaesthesia*, hyperkinesia*, migraine* | serotonin syndrome* [§] , coma*, convulsion* [§] , dystonia* [§] , akathisia* | |
| Eye disorders | | visual impairment* | mydriasis*, periorbital oedema* | | |
| Ear and labyrinth disorders | | tinnitus* | | | |
| Cardiac disorders | | palpitations* | tachycardia* | torsade de pointes* [§] (see sections 4.4, 4.5 and 5.1), electrocardiogram QT prolonged* (see | |

Adverse Reactions Table

| System Organ Class | Very Common (≥1/10) | Common (≥1/100 to <1/10) | Uncommon (≥1/1,000 to <1/100) | Rare (≥1/10,000 to <1/1,000) | Frequency Not Known (cannot be estimated from the available data) |
|---|----------------------|---|--|--|---|
| | | | | sections 4.4, 4.5 and 5.1), blood cholesterol increased*§ | |
| Vascular disorders | | hot flush* | haemorrhage*, hypertension* | cerebral vasoconstriction*§ (including reversible cerebral vasoconstriction syndrome and Call-Fleming syndrome) | |
| Respiratory, thoracic and mediastinal disorders | | yawning* | bronchospasm*, epistaxis* | eosinophilic pneumonia*§ | |
| Gastrointestinal disorders | diarrhoea, nausea | vomiting*, constipation*, abdominal pain*, dry mouth, dyspepsia | gastrointestinal haemorrhage* | pancreatitis*§ | |
| Hepatobiliary disorders | | | alanine aminotransferase increased*, aspartate aminotransferase | liver injury*§ | |

Adverse Reactions Table

| System Organ Class | Very Common (≥1/10) | Common (≥1/100 to <1/10) | Uncommon (≥1/1,000 to <1/100) | Rare (≥1/10,000 to <1/1,000) | Frequency Not Known (cannot be estimated from the available data) |
|--|---------------------|---|--|--|---|
| | | | increased* | | |
| Skin and subcutaneous tissue disorders | | rash*, hyperhidrosis | urticaria*, purpura*, pruritus*, alopecia* | toxic epidermal necrolysis*§, Stevens-Johnson syndrome*§, angioedema*§, exfoliative rash*§, photosensitivity skin reaction*§ | |
| Musculoskeletal and connective tissue disorders | | arthralgia* | muscle spasms* | rhabdomyolysis*, trismus*§ | |
| Renal and urinary disorders | | | urinary retention*, haematuria*, urinary incontinence* | enuresis*§ | |
| Reproductive system and breast disorders | | ejaculation disorder, sexual dysfunction (see section 4.4), menstruation irregular* | | priapism*, galactorrhoea*, gynaecomastia* | |
| General disorders and administration site conditions | | chest pain*, malaise*, pyrexia*, asthenia*, | gait disturbance*, oedema peripheral* | face oedema*, drug withdrawal syndrome*§ | |

Adverse Reactions Table

| System Organ Class | Very Common ($\geq 1/10$) | Common ($\geq 1/100$ to <1/10) | Uncommon ($\geq 1/1,000$ to <1/100) | Rare ($\geq 1/10,000$ to <1/1,000) | Frequency Not Known (cannot be estimated from the available data) |
|--|---|---|--|---|--|
| | | fatigue* | | | |
| Investigations | | weight increased* | weight decreased* | laboratory function test abnormal* | |
| Injury, poisoning and procedural complications | | | | fracture* | |

* - ADR identified post-marketing.

§ - ADR frequency represented by the estimated upper limit of the 95% confidence interval calculated using "The Rule of 3". ADR = adverse drug reaction; SOC = System Organ Class; CIOMS = Council for International Organization of Medical Sciences.

4.9 Overdose

Sertraline has a margin of safety dependent on patient population and/or concomitant medications. Deaths have been reported involving overdoses of sertraline – alone or in combination with other drugs and/or alcohol. Therefore, any overdosage should be treated aggressively. Symptoms of overdose include serotonin-mediated side effects such as electrocardiogram QT prolonged, TdP (see sections 4.4 - Special warnings and precautions for use, 4.5 - Interaction with other medicinal products and other forms of interaction and 5.1 – Pharmacodynamic properties), somnolence, gastrointestinal disturbances (such as nausea and vomiting), tachycardia, tremor, agitation and dizziness. Less frequently reported was coma.

There are no specific antidotes to sertraline. Establish and maintain an airway and ensure adequate oxygenation and ventilation, if necessary. Activated charcoal, which may be used with a cathartic, may be as or more effective than lavage, and should be considered in treating overdose. Induction of emesis is not recommended. Cardiac and vital sign monitoring is recommended, along with general symptomatic and supportive measures.

Due to the large volume of distribution of sertraline, forced diuresis, dialysis, hemoperfusion, and exchange transfusion are unlikely to be of benefit.

5. PHARMACOLOGICAL PROPERTIES

5.1 Pharmacodynamic properties

Sertraline is a potent and selective inhibitor of neuronal serotonin (5-HT) reuptake *in-vitro*, which results in the potentiation of the effects of 5-HT in animals. It has only very weak effects on norepinephrine and dopamine neuronal reuptake. At clinical doses, sertraline blocks the uptake of serotonin into human platelets. It is devoid of stimulant, sedative or anticholinergic activity or cardiotoxicity in animals. In controlled studies in normal volunteers, sertraline did not cause sedation and did not interfere with psychomotor performance. In accord with its selective inhibition of 5-HT uptake, sertraline does not enhance catecholaminergic activity. Sertraline has no affinity for muscarinic (cholinergic), serotonergic, dopaminergic, adrenergic, histaminergic, gamma-aminobutyric acid (GABA) or benzodiazepine receptors. The chronic administration of sertraline in animals was associated with down-regulation of brain norepinephrine receptors as observed with other clinically effective antidepressants and antiobsessional drugs.

Sertraline has not demonstrated potential for abuse. In a placebo-controlled, double blind randomized study of the comparative abuse liability of sertraline, alprazolam and d-amphetamine in humans, sertraline did not produce positive subjective effects indicative of abuse potential. In contrast, subjects rated both alprazolam and d-amphetamine significantly greater than placebo on measures of drug liking, euphoria and abuse potential. Sertraline did not produce either the stimulation and anxiety associated with d-amphetamine or the sedation and psychomotor impairment associated with alprazolam. Sertraline does not function as a positive reinforcer in rhesus monkeys trained to self-administer cocaine, nor does it substitute as a discriminative stimulus for either d-amphetamine or pentobarbital in rhesus monkeys.

Clinical Trials

Major Depressive Disorder

A study was conducted which involved depressed outpatients who had responded by the end of an initial 8-week open treatment phase on sertraline 50 mg/day to 200 mg/day. These patients (N=295) were randomized to continuation for 44 weeks on double-blind sertraline 50 mg/day to 200 mg/day or placebo. A statistically significantly lower relapse

rate was observed for patients taking sertraline compared to those on placebo. The mean dose for completers was 70 mg/day.

Obsessive-Compulsive Disorder (OCD)

In a long-term study, patients meeting DSM-III-R criteria for OCD who had responded during a 52-week single-blind trial on sertraline 50 mg/day to 200 mg/day (n=224) were randomized to continuation of sertraline or to substitution of placebo for up to 28 weeks of observation for discontinuation due to relapse or insufficient clinical response. Patients receiving continued sertraline treatment experienced a significantly lower rate of discontinuation due to relapse or insufficient clinical response over the subsequent 28 weeks compared to those receiving placebo. This pattern was demonstrated in male and female subjects.

Panic Disorder

In a long-term study, patients meeting DSM-III-R criteria for panic disorder who had responded during a 52-week open trial on sertraline 50 mg/day to 200 mg/day (n=183) were randomized to continuation of sertraline or to substitution of placebo for up to 28 weeks of observation for discontinuation due to relapse or insufficient clinical response. Patients receiving continued sertraline treatment experienced a significantly lower rate of discontinuation due to relapse or insufficient clinical response over the subsequent 28 weeks compared to those receiving placebo. This pattern was demonstrated in male and female subjects.

Post-traumatic Stress Disorder

In a long-term study, patients meeting DSM-III-R criteria for PTSD who had responded during a 24-week open trial on sertraline 50 mg/day to 200 mg/day (n=96) were randomized to continuation of sertraline or to substitution of placebo for up to 28 weeks of observation for relapse. Patients receiving continued sertraline treatment experienced significantly lower relapse rates over the subsequent 28 weeks compared to those receiving placebo. This pattern was demonstrated in male and female subjects.

Social Phobia (Social Anxiety Disorder)

In a social phobia relapse prevention study, patients who were responders at the end of a 20-week, multicenter, flexible dose study that compared sertraline (50 mg/day to 200 mg/day) to placebo, were re-randomized for an additional 24 weeks to either

sertraline continuation treatment (within 50 mg/day to 200 mg/day) or placebo substitution, while placebo responders remained on placebo. Patients receiving sertraline continuation treatment experienced a statistically significantly lower relapse rate over this 24-week study than patients randomized to placebo substitution treatment.

Cardiac Electrophysiology

In a dedicated thorough QTc study, conducted at steady-state at supratherapeutic exposures in healthy volunteers (treated with 400 mg/day, twice the maximum recommended daily dose), the upper bound of the 2-sided 90% CI for the time matched Least Square mean difference of QTcF between sertraline and placebo (11.666 msec) was greater than the predefined threshold of 10 msec at the 4-hour postdose time point. Exposure-response analysis indicated a slightly positive relationship between QTcF and sertraline plasma concentrations [0.036 msec/(ng/mL); $p < 0.0001$]. Based on the exposure-response model, the threshold for clinically significant prolongation of the QTcF (i.e., for predicted 90% CI to exceed 10 msec) is at least 2.6-fold greater than the average C_{max} (86 ng/mL) following the highest recommended dose of sertraline (200 mg/day) (see sections 4.4 - Special warnings and precautions for use, 4.5 - Interactions with other medicinal products and other forms of interaction, 4.8 - Undesirable effects and 4.9 - Overdose).

Pediatric Population

Post-marketing safety study SPRITES

An observational post-approval study of 941 patients aged 6 to 16 years was conducted to evaluate the long-term safety of treatment with sertraline (with and without psychotherapy) compared with psychotherapy on cognitive, emotional, physical, and pubertal maturation for up to 3 years. This study was conducted in clinical practice settings in children and adolescents with primary diagnoses of obsessive compulsive disorder, depression, or other anxiety disorders and evaluated cognition [assessed by the Trails B test and the Metacognition Index from the Behavior Rating Inventory of Executive Function (BRIEF), behavioral/emotional regulation (assessed by the Behavioral Regulation Index from the BRIEF) and physical/pubertal maturation (assessed by standardized height/weight/body mass index (BMI) and Tanner Stage)]. Sertraline is approved in the pediatric population only for patients aged 6 years of age and older with OCD (see section 4.1 – Therapeutic indications).

Standardization of each primary outcome measure based on sex and age norms showed that the overall results were consistent with normal development. No statistically significant differences were observed for the primary outcome measures, with the exception of weight. A statistically significant finding for standardized weight was observed in comparative analyses; however, the magnitude of the change in weight was small [mean (SD) change in standardized z-scores < 0.5 SD] and observed mainly at higher doses.

Premenstrual Dysphoric Disorder (PMDD)

The effectiveness of ZOLOFT for the treatment of PMDD was established in two double-blind, parallel group, placebo-controlled flexible dose trials (Studies 1 and 2) conducted over 3 menstrual cycles. Patients in Study 1 met DSM-III-R criteria for Late Luteal Phase Dysphoric Disorder (LLPDD), the clinical entity now referred to as Premenstrual Dysphoric Disorder (PMDD) in DSM-IV. Patients in Study 2 met DSM-IV criteria for PMDD. Study 1 utilized daily dosing throughout the study, while Study 2 utilized luteal phase dosing for the 2 weeks prior to the onset of menses. The mean duration of PMDD symptoms for these patients was approximately 10.5 years in both studies. Patients on oral contraceptives were excluded from these trials; therefore, the efficacy of sertraline in combination with oral contraceptives for the treatment of PMDD is unknown.

Efficacy was assessed with the Daily Record of Severity of Problems (DRSP), a patient-rated instrument that mirrors the diagnostic criteria for PMDD as identified in the DSM-IV, and includes assessments for mood, physical symptoms, and other symptoms. Other efficacy assessments included the Hamilton Depression Rating Scale (HAM-D-17), and the Clinical Global Impression Severity of Illness (CGI-S) and Improvement (CGI-I) scores.

In Study 1, involving n=251 randomized patients, ZOLOFT treatment was initiated at 50 mg/day and administered daily throughout the menstrual cycle. In subsequent cycles, patients were dosed in the range of 50-150 mg/day on the basis of clinical response and toleration. The mean dose for completers was 102 mg/day. ZOLOFT administered daily throughout the menstrual cycle was significantly more effective than placebo on change from baseline to endpoint on the DRSP total score, the HAM-D-17 total score, and the CGI-S score, as well as the CGI-I score at endpoint.

In Study 2, involving n=281 randomized patients, ZOLOFT treatment was initiated at

50 mg/day in the late luteal phase (last 2 weeks) of each menstrual cycle and then discontinued at the onset of menses. In subsequent cycles, patients were dosed in the range of 50-100 mg/day in the luteal phase of each cycle, on the basis of clinical response and toleration. Patients who were titrated to 100 mg/day received 50 mg/day for the first 3 days of the cycle, then 100 mg/day for the remainder of the cycle. The mean ZOLOFT dose for completers was 74 mg/day. ZOLOFT administered in the late luteal phase of the menstrual cycle was significantly more effective than placebo on change from baseline to endpoint on the DRSP total score and the CGI-S score, as well as the CGI-I score at endpoint.

There was insufficient information to determine the effect of race or age on outcome in these studies.

5.2 Pharmacokinetic properties

Sertraline exhibits dose proportional pharmacokinetics over the range of 50 mg to 200 mg. In man, following oral once-daily dosing over the range of 50 mg to 200 mg for 14 days, peak plasma concentrations (C_{max}) of sertraline occur at about 4.5 to 8.4 hours post-dosing. The pharmacokinetic profile in either adolescents or the elderly is not significantly different from that in adults between 18 and 65 years. The mean half-life of sertraline for young and elderly men and women ranges from 22-36 hours. Consistent with the terminal elimination half-life, there is an approximately two-fold accumulation up to steady-state concentrations, which are achieved after one week of once-daily dosing. Approximately 98% of the circulating drug is bound to plasma proteins. Animal studies indicate that sertraline has a large apparent volume of distribution. The pharmacokinetics of sertraline in pediatric OCD patients have been shown to be comparable with adults (although pediatric patients metabolize sertraline with slightly greater efficiency). However, lower doses may be advisable for pediatric patients, given their lower body weights (especially those patients 6-12 years), in order to avoid excessive plasma levels.

Sertraline undergoes extensive first-pass hepatic metabolism. The principal metabolite in plasma, N-desmethylsertraline, is substantially less active (about 20 times) than sertraline *in vitro* and there is no evidence of activity in *in vivo* models of depression. The half-life of N-desmethylsertraline is in the range of 62 to 104 hours. Sertraline and N-desmethylsertraline are both extensively metabolized in man and the resultant metabolites excreted in feces and urine in equal amounts. Only a small amount (<0.2%) of

unchanged sertraline is excreted in the urine.

Food does not significantly change the bioavailability of sertraline tablets.

Bioequivalence (for orally disintegrating tablets)

In a clinical study in healthy subjects, single oral doses of sertraline 50 mg orally disintegrating tablets administered with or without water were observed to be bioequivalent to the sertraline 50 mg film-coated tablets.

5.3 Preclinical safety data

Extensive chronic safety evaluation studies in animals show that sertraline is generally well tolerated at doses that are appreciable multiples of those that are clinically effective. Sertraline has also been shown to be devoid of mutagenic effects.

Juvenile Animal Studies

In a juvenile toxicology study in Sprague-Dawley rats, dose levels of 0, 10, 40 or 80 mg/kg/day of sertraline were administered orally to male and female rats on post-natal Days 21 through 56, with a non-dosing recovery phase up to post-natal Day 196. The administration of 80 mg/kg of sertraline to males and females on post-natal Days 21 to 56 resulted in dehydration, chromorrhinorrhea and reduced average body weight gain. In addition, rales, hunched posture and reduced food consumption also occurred in male rats given 80 mg/kg/day. Delays in sexual maturation occurred in males (80 mg/kg/day) and females (≥ 10 mg/kg/day), but despite this finding there were no sertraline-related effects on any of the male (organ weights, mating and fertility, sperm motility or sperm concentration) or female (estrous cycling, mating and fertility, or ovarian and uterine parameters) reproductive endpoints that were assessed. There were no sertraline-related effects on any behaviour parameter (learning and memory, auditory startle response, and locomotor activity) in males, while a decrease in auditory startle response occurred in females at 40 and 80 mg/kg/day. There were no sertraline-related effects on male or female femur lengths, brain weights, gross necropsy or microscopic observations at any dose level. In juvenile males, the no-observed-adverse-effect level (NOAEL) for general toxicity was 40 mg/kg/day (correlating to a C_{\max} of 262 ng/mL and an AUC_{0-t} to 3170 ng·hr/mL on post-natal Day 56). In juvenile females, the NOAEL could not be established based on the delays in sexual maturation that occurred at ≥ 10 mg/kg. All of the aforementioned effects attributed to the administration of sertraline were reversed at

some point during the non-dosing recovery phase of the study. The clinical relevance of these effects observed in rats administered sertraline has not been established.

6. PHARMACEUTICAL PARTICULARS

6.1 List of excipients

Sertraline orally disintegrating tablets include the following inert ingredients: microcrystalline cellulose, crospovidone, hydroxypropyl cellulose, ethyl acrylate + methyl methacrylate copolymer dispersion, aminoalkyl methacrylate copolymer E, glyceryl monostearate, polysorbate 80, stearic acid, sodium lauryl sulfate, polydimethylsiloxane + silicone dioxide mixture, D-mannitol, magnesium aluminometasilicate, sucrose esters of fatty acids, magnesium stearate, saccharin sodium hydrate, flavoring

6.2 Incompatibilities

None.

6.3 Shelf-life

Please see details on carton.

6.4 Special precautions for storage

Store below 30°C.

7. MARKETING AUTHORISATION HOLDER

Viatrix (Thailand) Limited

8. MARKETING AUTHORISATION NUMBER

Zoloft™ (ODT 25 mg) Reg. No. 1C 35/63 (N)

Zoloft™ (ODT 50 mg) Reg. No. 1C 34/63 (N)

9. DATE OF AUTHORISATION

Zoloft™ (ODT 25 mg) 17 April 2020

Zoloft™ (ODT 50 mg) 16 April 2020

10. DATE OF REVISION OF THE TEXT

27 February 2023

LPD Title: Sertraline Hydrochloride

LPD rev no.: 6.0

LPD Date: February 27, 2023

Country: Thailand

Reference CDS ver: 28.0; date: May 10, 2022

LPD Revision No.: 6.0

LPD Date: February 27, 2023

Country: Thailand

โซลอฟท์™ โอดีที ZOLOFT™ ODT

1. ชื่อยา

โซลอฟท์™ โอดีที

2. สูตรยา

โซลอฟท์™ โอดีที เป็นยาเม็ดชนิดแตกตัวเร็วในช่องปาก (orally disintegrating tablet; ODT) สำหรับรับประทานมีตัวยา sertraline hydrochloride เทียบเท่า sertraline 25 มก. หรือ 50 มก.

3. ลักษณะยา

ยาเม็ดชนิดแตกตัวเร็วในช่องปาก

4. คุณสมบัติทางคลินิก

4.1 ข้อบ่งใช้

sertraline มีข้อบ่งใช้สรรพคุณรักษาอาการของโรคซึมเศร้า (depression) รวมทั้งที่มีอาการวิตกกังวล (anxiety) ร่วมด้วย และที่เคยมีหรือไม่มีประวัติฟุ้งพล่าน (mania) มาก่อน เมื่อผู้ป่วยตอบสนองต่อยาเป็นที่น่าพอใจแล้ว การให้การรักษาด้วย sertraline ต่อเนื่องจะมีผลช่วยป้องกันการคืนกลับของโรคซึมเศร้าที่เป็นอยู่เดิม หรือการเป็นซ้ำของโรคซึมเศร้าในคราวต่อไป

นอกจากนี้ sertraline ยังมีข้อบ่งใช้รักษาโรคย้ำคิดย้ำทำ [obsessive compulsive disorder (OCD)] เมื่อผู้ป่วยตอบสนองต่อยาเป็นที่น่าพอใจแล้ว การให้การรักษาด้วย sertraline ต่อเนื่องจะมีผลช่วยป้องกันการคืนกลับของโรคย้ำคิดย้ำทำที่เป็นอยู่เดิม

sertraline ยังมีข้อบ่งใช้รักษาโรค OCD ในเด็กที่มีอายุ 6 ปีขึ้นไป

sertraline มีข้อบ่งใช้รักษาโรคตื่นตระหนก (panic disorder) ที่มีหรือไม่มีอาการกลัวการอยู่ในที่โล่งหรือที่ชุมชน (agoraphobia) เมื่อผู้ป่วยตอบสนองต่อยาเป็นที่น่าพอใจแล้ว การให้การรักษาด้วย sertraline ต่อเนื่องจะมีผลช่วยป้องกันการคืนกลับของโรค panic disorder ที่เป็นอยู่เดิม

sertraline มีข้อบ่งใช้รักษาโรคเครียดหลังได้รับภัยอันตราย (post-traumatic stress disorder, PTSD) เมื่อผู้ป่วยตอบสนองต่อยาเป็นที่น่าพอใจแล้ว การให้การรักษาด้วย sertraline ต่อเนื่องจะมีผลช่วยป้องกันการคืนกลับของโรค PTSD ที่เป็นอยู่เดิม

sertraline มีข้อบ่งใช้รักษาโรคกลัวการเข้าสังคม (social phobia) เมื่อผู้ป่วยตอบสนองต่อยาเป็นที่น่าพอใจแล้ว การให้การรักษาด้วย sertraline ต่อเนื่องจะมีผลช่วยป้องกันการคืนกลับของโรค social phobia ที่เป็นอยู่เดิม

sertraline มีข้อบ่งใช้สำหรับรักษาโรคอารมณ์ละเอียดก่อนมีประจำเดือน (premenstrual dysphoric disorder หรือ PMDD)

ลักษณะสำคัญของ PMDD ได้แก่ อารมณ์ซึมเศร้าอย่างเด่นชัด วิตกกังวล หรือตื่นเครียด อารมณ์แปรปรวน (affective lability) และอารมณ์โกรธต่อเนื้อหรือเหตุหงุดหงิดง่าย ลักษณะสำคัญอื่นๆ รวมถึงความสนใจในกิจกรรมลดลง รวบรวมสมาธิได้ยาก ไม่มีแรง ความอยากอาหารหรือการนอนหลับเปลี่ยนแปลงไป และรู้สึกควบคุมตนเองไม่ได้ อาการทางกายที่สัมพันธ์กับ PMDD รวมถึงอาการเจ็บเต้านม ปวดศีรษะ ปวดข้อและกล้ามเนื้อ ท้องอืด และน้ำหนักเพิ่ม อาการเหล่านี้จะเกิดขึ้นเป็นประจำในช่วงระหว่างไข่ตก และจะหายไปภายใน 2-3 วันหลังจากมีประจำเดือน ซึ่งจะรบกวนอย่างมากต่อการทำงานหรือการเล่าเรียน หรือกิจกรรมทางสังคมทั่วไปและความสัมพันธ์กับผู้อื่น ในการวินิจฉัยควรระวังที่จะแยกออกจากโรคอารมณ์แปรปรวนชนิดอื่นที่อาจกำเริบขึ้นใหม่จากการรักษาด้วยยารักษาอาการซึมเศร้า

4.2 ขนาดและวิธีใช้ยา

ควรให้ sertraline วันละครั้ง (เช้าหรือเย็น)

วางยาเม็ด sertraline ชนิดแตกตัวเร็วในช่องปากไว้บนลิ้น ซึ่งยาเม็ดจะแตกตัวอย่างรวดเร็ว จากนั้นจึงกลืนยา สามารถรับประทานยาเม็ดชนิดแตกตัวเร็วในช่องปากพร้อมน้ำหรือไม่ก็ได้ และควรรับประทานทันทีที่นำเม็ดยาออกมาจากบรรจุภัณฑ์ สำหรับผู้ป่วยที่จำเป็นต้องรับประทานยาเม็ดชนิดแตกตัวเร็วในช่องปากหลายเม็ดต่อหนึ่งขนาดการใช้ยา ให้รับประทานยาเม็ดชนิดแตกตัวเร็วในช่องปากครั้งละหนึ่งเม็ด โดยวางยาลงบนลิ้น รอให้ยาแตกตัวและกลืนให้หมดก่อนจะ

รับประทานยาเม็ดถัดไป

การรักษาเบื้องต้น

การรักษาโรคซึมเศร้าและโรค OCD - ควรเริ่มการรักษาด้วย sertraline ขนาด 50 มก./วัน

การรักษาโรคตื่นตระหนก (Panic Disorder), โรค PTSD และโรคกลัวการเข้าสังคม (Social Phobia) - ควรเริ่มการรักษาด้วยขนาด 25 มก./วัน จากนั้น 1 สัปดาห์ จึงควรเพิ่มขนาดยาเป็น 50 มก./วัน พบว่าการให้ขนาดยาตามหลักการนี้ช่วยให้ลดความถี่ในการเกิดผลข้างเคียงจากยาในระยะแรกของการรักษาซึ่งเป็นลักษณะเฉพาะของโรคตื่นตระหนก

การรักษาโรค PMDD – การรักษาด้วย sertraline ควรเริ่มต้นด้วยขนาดยา 50 มก./วัน ทุกวัน ตลอดรอบการมีประจำเดือน หรือให้เฉพาะช่วงหลังไข่ตกของรอบการมีประจำเดือน ขึ้นกับการประเมินของแพทย์

การปรับขนาดของยา

ในผู้ป่วยโรคซึมเศร้า, OCD, โรคตื่นตระหนก, PTSD และโรคกลัวการเข้าสังคม – การปรับยาเพิ่มขึ้นอาจมีประโยชน์ในผู้ป่วยที่ไม่ตอบสนองต่อขนาดยา 50 มก. อาจเพิ่มขนาดยาได้จนถึงขนาดยาสูงสุด 200 มก./วัน โดยควรทิ้งช่วงห่างอย่างน้อย 1 สัปดาห์ก่อนปรับเปลี่ยนขนาดยา ไม่ควรปรับขนาดยาถี่เกินกว่า 1 ครั้งต่อสัปดาห์ เนื่องจาก sertraline มีค่าครึ่งชีวิตของการกำจัดยาเท่ากับ 24 ชั่วโมง

อาจเห็นผลการรักษาภายใน 7 วัน อย่างไรก็ตามการแสดงให้เห็นการตอบสนองต่อการรักษามักจะ ต้องใช้เวลาที่นานกว่านี้ โดยเฉพาะอย่างยิ่งในผู้ป่วย OCD

ในผู้ป่วย PMDD – การปรับยาเพิ่มขึ้นอาจมีประโยชน์ในผู้ป่วยที่ไม่ตอบสนองต่อขนาดยา 50 มก. (โดยเพิ่มคราวละ 50 มก./รอบการมีประจำเดือน) จนถึง 150 มก./วัน โดยให้ยาติดต่อกันทุกวัน ตลอดรอบการมีประจำเดือน หรือให้ยา 100 มก./วัน กรณีให้ยาเฉพาะช่วงหลังไข่ตกของรอบการมีประจำเดือน ถ้าเคยได้ขนาดยาที่ 100 มก./วัน ในช่วงหลังไข่ตกแล้ว การปรับขนาดยาควรเริ่มโดยให้ 50 มก./วัน ใน 3 วันแรก ตามด้วยขนาดยา 100 มก./วัน ตลอดช่วงหลังไข่ตกในแต่ละรอบการมีประจำเดือน

ขนาดยาที่ใช้ในการควบคุมโรค - การรักษาระยะยาวควรให้ในขนาดต่ำสุดที่ยังได้ผล การปรับขนาดยาค้างต่อไปอาศัยการตอบสนองของผู้ป่วยเป็นเกณฑ์ตัดสิน

การใช้ยาในเด็ก – มีหลักฐานยืนยันความปลอดภัยและประสิทธิผลของยา sertraline ในเด็กอายุ 6-17 ปี ที่เป็น OCD ผู้ป่วยเด็กอายุ 13-17 ปีที่เป็น OCD ควรเริ่มด้วยขนาดยา 50 มก./วัน สำหรับผู้ป่วยเด็กอายุ 6-12 ปี ที่เป็น OCD ควรเริ่มการรักษาที่ขนาดยา 25 มก./วัน จากนั้น 1 สัปดาห์เพิ่มเป็น 50 มก./วัน ถ้ายังไม่มีการตอบสนองก็อาจเพิ่มขนาดครั้งละ 50 มก./วันได้ตามต้องการ จนถึงขนาดยา 200 มก./วัน จากการศึกษาทางคลินิกในผู้ป่วยเด็กโรคซึมเศร้าหรือ OCD อายุ 6-17 ปี พบว่ามีเภสัชจลนศาสตร์ (pharmacokinetics) ของยา sertraline คล้ายกับในผู้ใหญ่ อย่างไรก็ตาม การปรับขนาดยาเพิ่มจากขนาด 50 มก. ควรคำนึงถึงน้ำหนักร่างกายของเด็กที่โดยทั่วไปจะน้อยกว่าเมื่อเปรียบเทียบกับผู้ใหญ่

การปรับขนาดยาในเด็กและวัยรุ่น - sertraline มีค่าครึ่งชีวิตของการกำจัดยาประมาณ 1 วัน ดังนั้นจึงไม่ควรเปลี่ยนแปลงขนาดยาเร็วกว่าช่วงห่าง 1 สัปดาห์

การใช้ยาในผู้สูงอายุ – อาจให้ยาในช่วงขนาดเดียวกับที่ให้ในผู้ป่วยที่อายุน้อยกว่าได้ จากการศึกษาในผู้ป่วยสูงอายุ (มากกว่า 65 ปี) กว่า 700 ราย แสดงให้เห็นประสิทธิผลของยา sertraline ในผู้ป่วยกลุ่มนี้ พบว่ารูปแบบและอุบัติการณ์ในการเกิดผลอันไม่พึงประสงค์ในผู้สูงอายุจะคล้ายคลึงกันกับในผู้ป่วยที่อายุน้อยกว่า

การใช้ยาในผู้ป่วยที่ดับทำงานบกพร่อง - การใช้ยาในผู้ป่วยที่เป็นโรคตับควรกระทำด้วยความระมัดระวัง ควรลดขนาดยาหรือลดความถี่ในการให้ยาแก่ผู้ป่วยที่ดับทำงานบกพร่อง (ดูหัวข้อ 4.4 - คำเตือนและข้อควรระวังเป็นพิเศษในการใช้ยา)

การใช้ยาในผู้ป่วยที่ไตทำงานบกพร่อง - เนื่องจาก sertraline ถูกเมตาบอไลซ์หมดไปเป็นส่วนใหญ่ การกำจัดยาในรูปแบบทางปัสสาวะจึงมีเป็นส่วนน้อยเท่านั้น การที่ยา sertraline มีการขับออกทางไตต่ำจึงไม่ต้องปรับขนาดยา sertraline ตามระดับความบกพร่องของไต (ดูหัวข้อ 4.4 - คำเตือนและข้อควรระวังเป็นพิเศษในการใช้ยา)

4.3 ข้อห้ามใช้

ห้ามใช้ sertraline ในผู้ป่วยที่มีประวัติแพ้ยา sertraline

ห้ามใช้ sertraline ร่วมกันไปในผู้ป่วยที่กำลังใช้ยา monoamine oxidase inhibitors (MAOIs) อยู่ (ดูหัวข้อ 4.4 - คำเตือนและข้อควรระวังเป็นพิเศษในการใช้ยา)

ห้ามใช้ sertraline ร่วมกันในผู้ป่วยที่กำลังใช้ยา pimozide (ดูหัวข้อ 4.5 – ปฏิกริยาระหว่างยาและปฏิกริยาในรูปแบบอื่น)

4.4 คำเตือนและข้อควรระวังเป็นพิเศษในการใช้ยา

กลุ่มอาการ Serotonin Syndrome (SS) - มีรายงานเกิดกลุ่มอาการที่คุกคามชีวิตที่คล้าย SS หรือ กลุ่มอาการ Neuroleptic Malignant Syndrome (NMS) จากการใช้ยากกลุ่ม SSRIs รวมถึงการรักษาด้วย sertraline ความเสี่ยงของการเกิด SS หรือ NMS เมื่อใช้ SSRIs จะเพิ่มขึ้นเมื่อใช้ร่วมกับ serotonergic drugs [รวมทั้งยากกลุ่ม amphetamines, triptans และยากกลุ่มอนุพันธ์ฝิ่น (เช่น fentanyl และ fentanyl analogues, tramadol, dextromethorphan, tapentadol, meperidine, methadone, pentazocine)] ยากกลุ่มที่ทำให้เอนไซม์ของยา serotonin บกพร่อง (รวมยาในกลุ่ม MAOIs) ยารักษาโรคจิตเภท และ dopamine antagonists อาการแสดงของ SS อาจรวมสภาวะจิตมีการเปลี่ยนแปลง (เช่น ภาวะกายใจไม่สงบ หลอน โคม่า) ระบบประสาทอิสระไม่มีเสถียรภาพ (autonomic instability) (เช่น หัวใจเต้นเร็ว ความดันโลหิตไม่คงที่ อุณหภูมิร่างกายสูงผิดปกติ) การเปลี่ยนแปลงของกล้ามเนื้อและระบบประสาท เช่น hyperreflexia, การทำงานไม่ประสานกัน และ/หรืออาการแสดงทางกระเพาะอาหารและลำไส้ (เช่น คลื่นไส้ อาเจียน ท้องเสีย) บางอาการแสดงของ SS ได้แก่ อุณหภูมิร่างกายสูงผิดปกติ กล้ามเนื้อแข็งตัวผิดปกติ ระบบประสาทอิสระไม่มีเสถียรภาพที่มีโอกาสเกิดการแปรปรวนอย่างรวดเร็วของสัญญาณชีพ (vital signs) และสภาวะจิตเปลี่ยนแปลง คล้ายกับอาการของ NMS ควรตรวจระวังและติดตามผู้ป่วยเกี่ยวกับอาการและอาการแสดงของกลุ่มอาการ SS และ NMS (ดูหัวข้อ 4.3 – ข้อห้ามใช้)

Monoamine Oxidase Inhibitors

เคยมีรายงานการเกิดปฏิกริยาร้ายแรงบางครั้งถึงแก่ชีวิตในผู้ป่วยที่ได้รับ sertraline ร่วมกับ MAOI ซึ่งรวมทั้ง selective MAOI เช่น selegiline และ reversible MAOI เช่น moclobemide และยากกลุ่ม MAOI เช่น linezolid (ยาปฏิชีวนะชนิด reversible non-selective MAOI) และ methylene blue บางรายอาจมาด้วยลักษณะอาการที่คล้าย serotonin syndrome อาการเหล่านี้ ได้แก่ อุณหภูมิร่างกายสูงผิดปกติ แข็งเกร็ง (rigidity) กล้ามเนื้อกระตุกรัว (myoclonus) ระบบประสาทอิสระไม่มีเสถียรภาพ ซึ่งอาจมีการเปลี่ยนแปลงไปมาอย่างรวดเร็วของสัญญาณชีพ สภาวะจิตเปลี่ยนแปลงไปซึ่งรวมถึงมีอาการสับสน โมโหฉุนเฉียวง่าย (irritability) และภาวะกายใจไม่สงบ (extreme agitation) อย่างรุนแรง อาจถึงเพ้อ (delirium) และโคม่า ดังนั้นจึงไม่ควรให้ sertraline ร่วมกับ MAOI หรือภายใน 14 วันหลังหยุดยา MAOI เช่นเดียวกันควรเว้นห่างอย่างน้อย 14 วัน หลังหยุดยา sertraline ก่อนเริ่มให้ MAOI (ดูหัวข้อ 4.3 - ข้อห้ามใช้)

ยาที่กระตุ้นฤทธิ์ serotonin อื่น ๆ

ควรระวังและหลีกเลี่ยงการให้ยา sertraline ร่วมกับยาอื่นซึ่งเพิ่มผลของ serotonergic neurotransmission เช่น ยากลุ่ม amphetamines, tryptophan, fenfluramine และ fentanyl, 5-HT agonists หรือยาสมุนไพร St. John's Wort (hypericum perforatum) เนื่องจากมีโอกาสเกิดปฏิกิริยาระหว่างเภสัชพลศาสตร์ของยาในร่างกาย

QTc Prolongation/Torsade de Pointes (TdP)

มีรายงานภาวะหัวใจเต้นผิดจังหวะชนิด QTc prolongation และ TdP ระหว่างการใช้ sertraline หลังจากที่ยาได้วางจำหน่ายในท้องตลาดแล้ว รายงานส่วนใหญ่เกิดขึ้นในผู้ป่วยที่มีปัจจัยเสี่ยงต่อ QTc prolongation/TdP อยู่ก่อนแล้วดังนั้น จึงควรใช้ sertraline ด้วยความระมัดระวังในผู้ป่วยที่มีปัจจัยเสี่ยงต่อ QTc prolongation (ดูหัวข้อ 4.5 – ปฏิกิริยาระหว่างยาและปฏิกิริยาในรูปแบบอื่นและหัวข้อ 5.1 – คุณสมบัติทางเภสัชพลศาสตร์)

การเปลี่ยนแปลงการใช้ยาจากกลุ่ม Selective Serotonin Reuptake Inhibitors (SSRIs) ยาแก้ซึมเศร้า (antidepressants) และยารักษาโรคย้ำคิดย้ำทำ (antiobsessional drugs)

มีข้อมูลจำกัดในการกำหนดเวลาที่เหมาะสมในการเปลี่ยนยาจาก SSRIs ยาแก้ซึมเศร้า หรือ antiobsessional drugs เป็นยา sertraline แพทย์ควรมีความระมัดระวังและมีวิจารณญาณที่รอบคอบเมื่อจะมีการเปลี่ยนยาที่ใช้รักษา โดยเฉพาะเปลี่ยนจากยาที่มีฤทธิ์ยาวนาน เช่น fluoxetine ยังไม่มีการกำหนดช่วง washout period ในการเปลี่ยนยา SSRI จากตัวหนึ่งเป็นอีกตัวหนึ่ง

การกระตุ้นให้เกิดอาการ Mania หรือ Hypomania

ระหว่างการทดสอบยาก่อนออกจำหน่ายพบอาการ mania หรือ hypomania ได้ราวร้อยละ 0.4 ของผู้ป่วยที่ได้ยา sertraline มีรายงานการกระตุ้นให้เกิดภาวะเช่นเดียวกันนี้ในส่นน้อยของผู้ป่วยที่มี

major affective disorder ซึ่งได้รับการรักษาด้วยยาแก้ซึมเศร้าและ antiobsessional drugs ชนิดอื่นซึ่งมีจำหน่ายอยู่แล้ว

อาการชัก

เป็นความเสี่ยงที่มีโอกาสเกิดขึ้นได้กับยาแก้ซึมเศร้าและ antiobsessional drugs มีรายงานอาการชักประมาณร้อยละ 0.08 ของผู้ป่วยที่ได้รับยา sertraline ในโครงการวิจัยเพื่อพัฒนายารักษาโรคซึมเศร้า แต่ไม่มีรายงานการชักระหว่างการวิจัยยาเพื่อพัฒนายารักษาโรคตื่นตระหนก ผู้ป่วย 4 ราย จากประมาณ 1,800 รายที่ได้ sertraline (ประมาณร้อยละ 0.2) เกิดอาการชักระหว่างการวิจัยเพื่อพัฒนายารักษา OCD ผู้ป่วยเหล่านี้เป็นวัยรุ่น 3 ราย มีอาการผิดปกติของโรคลมชัก 2 ราย และมีประวัติครอบครัวเป็นโรคลมชัก 1 ราย ไม่มีผู้ป่วยรายใดทานยาแก้โรคลมชักอยู่ ความสัมพันธ์

ระหว่างอาการชักกับการใช้ยา sertraline ในผู้ป่วยเหล่านี้ยังไม่แน่ชัด เนื่องจากยังไม่เคยมีการประเมินยา sertraline ในผู้ป่วยที่มีความผิดปกติเกี่ยวกับการชัก จึงควรหลีกเลี่ยงการใช้ยานี้ในผู้ป่วยที่มีโรคลมชัก ซึ่งมีสภาวะยังไม่คงที่และในผู้ป่วยที่คุมอาการชักได้แล้วก็ควรได้รับการตรวจระวังและติดตามอย่างใกล้ชิด ควรหยุดยา sertraline ในผู้ป่วยใดๆ ที่เกิดอาการชักขึ้น

การฆ่าตัวตาย/การมีความคิดฆ่าตัวตายหรือผลการรักษาที่เลวลง

ผู้ป่วยทุกรายที่ใช้ยา sertraline โดยเฉพาะผู้ที่มีความเสี่ยงสูง ควรได้รับการสังเกตและเฝ้าระวังดูอย่างใกล้ชิดและเหมาะสมในเรื่องการฆ่าตัวตายหรือผลการรักษาที่เลวลง แพทย์ควรแจ้งให้สมาชิกในครอบครัวของผู้ป่วย ผู้ดูแล หรือตัวผู้ป่วยเอง ให้เห็นถึงความจำเป็นของการสังเกตและเฝ้าระวังเรื่องพฤติกรรมที่ไม่ปกติ การคิดฆ่าตัวตาย การพยายามฆ่าตัวตาย และผลการรักษาที่เลวลง รวมทั้งการมีพฤติกรรมที่เปลี่ยนแปลงไป โดยเฉพาะระยะแรกของการใช้ยารักษา หรือระหว่างการเปลี่ยนขนาดการใช้ยาหรือ dosage regimen แพทย์ควรพิจารณาความเสี่ยงที่จะการฆ่าตัวตายในผู้ป่วยที่ซึมเศร้า และใช้ขนาดยาต่ำที่สุดร่วมกับการบริหารจัดการผู้ป่วยที่ดีเพื่อลดความเสี่ยงจากการใช้ยาเกินขนาด

โรคซึมเศร้าและความผิดปกติทางจิตอื่นๆ บางชนิด มีความเสี่ยงที่จะการฆ่าตัวตาย และความผิดปกติเหล่านี้นำไปสู่การพยายามฆ่าตัวตาย จากการวิเคราะห์รวมผลการศึกษาระยะสั้นโดยใช้ยาหลอกควบคุมแบบสุ่ม (placebo-controlled trials) ของการใช้ยาแก้อาการซึมเศร้า (SSRIs และกลุ่มอื่นๆ) พบการเพิ่มความเสี่ยงของการฆ่าตัวตายในเด็ก วัยรุ่น และ ผู้ใหญ่อายุน้อย (18 – 24 ปี) ที่ป่วยเป็นโรคซึมเศร้าและมีความผิดปกติทางจิตอื่นๆ การศึกษาเปรียบเทียบกับยาหลอกระยะสั้นไม่พบความเสี่ยงของการฆ่าตัวตายสูงขึ้นจากการใช้ยาแก้อาการซึมเศร้าในผู้ที่อายุมากกว่า 24 ปี ซึ่งความเสี่ยงนี้ลดลงในผู้สูงอายุ 65 ปีและมากกว่า

ภาวะหย่อนสมรรถภาพทางเพศ

SSRIs อาจทำให้เกิดภาวะหย่อนสมรรถภาพทางเพศ (ดูหัวข้อ 4.8 - ผลอันไม่พึงประสงค์ของยา) มีรายงานการเกิดภาวะหย่อนสมรรถภาพทางเพศระยะยาว ซึ่งอาการยังคงดำเนินต่อไปแม้จะหยุดยา SSRIs แล้วก็ตาม

เลือดออกผิดปกติ/เลือดออก – มีรายงานการมีเลือดออกผิดปกติในผู้ป่วยที่ใช้ยากลุ่ม SSRIs เช่น ห้อเลือดและจ้ำเลือดจนถึงเลือดออกที่อาจเป็นอันตรายถึงแก่ชีวิต แนะนำให้ระมัดระวังในกรณีที่ผู้ป่วยใช้ยากลุ่ม SSRIs โดยเฉพาะเมื่อใช้ร่วมกับยาที่ทราบแน่ชัดว่ามีผลต่อหน้าที่การทำงานของเกล็ดเลือด (เช่น ยารักษาโรคจิตกลุ่ม atypical และ phenothiazines ยารักษาโรคซึมเศร้ากลุ่ม tricyclic ส่วนใหญ่ aspirin และยาแก้อักเสบที่ไม่ใช่สเตียรอยด์ (NSAIDs)) และในผู้ป่วยที่มีประวัติของการมีเลือดออกผิดปกติ (ดูหัวข้อ 4.5 - ปฏิกริยาระหว่างยาและปฏิกริยาในรูปแบบอื่น)

โซเดียมในเลือดต่ำ - โซเดียมในเลือดต่ำอาจเกิดขึ้นจากผลจากการรักษาด้วยยากกลุ่ม SSRIs หรือ SNRIs รวมทั้ง sertraline โซเดียมในเลือดต่ำในผู้ป่วยหลายรายเป็นผลเนื่องมาจากกลุ่มอาการของการหลั่งฮอร์โมน antidiuretic อย่างไม่เหมาะสม (syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion (SIADH)) มีรายงานในผู้ป่วยหลายรายของการมีระดับโซเดียมในซีรัมต่ำกว่า 110 มิลลิโมล/ลิตร ผู้ป่วยสูงอายุอาจมีความเสี่ยงต่อการเกิดโซเดียมในเลือดต่ำเพิ่มขึ้นเมื่อใช้ยากกลุ่ม SSRIs และ SNRIs ผู้ป่วยที่ได้รับยาขับปัสสาวะหรือผู้ซึ่งมีปริมาณน้ำลดลงอาจมีความเสี่ยงเพิ่มขึ้นเช่นกัน (ดูหัวข้อการใช้ยาในผู้สูงอายุ) ควรพิจารณาหยุดยา sertraline ในผู้ป่วยที่มีอาการโซเดียมในเลือดต่ำและควรให้การรักษาทางการแพทย์อย่างเหมาะสม อาการและอาการแสดงของโซเดียมในเลือดต่ำ ได้แก่ ปวดศีรษะ ยากต่อการรวบรวมสมาธิ ความจำบกพร่อง สับสน อ่อนแรง และการทรงตัวไม่ดีซึ่งอาจนำไปสู่การหกล้ม อาการและอาการแสดงที่สัมพันธ์กับกรณีที่มีความรุนแรงมากขึ้น และ/หรือที่เกิดขึ้นแบบเฉียบพลัน ได้แก่ ประสาทหลอน เป็นลม หน้ามืด ชัก โคม่า หยุดหายใจ และเสียชีวิต

เนื่องจากพบหลักฐานชัดเจนว่ามีพยาธิสภาพร่วมระหว่าง OCD กับโรคซึมเศร้า โรคตื่นตระหนกกับโรคซึมเศร้า PTSD กับโรคซึมเศร้า และ โรคกลัวการเข้าสังคมกับโรคซึมเศร้า ดังนั้นจึงควรปฏิบัติตามข้อควรระวังที่ดูแลผู้ป่วยโรคซึมเศร้าอย่างใกล้ชิดข้างต้นในการดูแลผู้ป่วย OCD, โรคตื่นตระหนก, PTSD หรือ โรคกลัวการเข้าสังคมด้วยเช่นกัน

กระตุกแตกหรือหัก

จากการศึกษาทางระบาดวิทยาพบว่าผู้ป่วยที่ได้รับยา serotonin reuptake inhibitors (SRIs) ซึ่งรวมถึง sertraline เพิ่มความเสี่ยงของการเกิดกระตุกแตกหรือหัก ทั้งนี้กลไกที่ทำให้เกิดความเสี่ยงนี้ยังไม่เป็นที่ทราบแน่ชัด

ในผู้ป่วยที่รับประทานบกพร่อง

sertraline จะถูกเมตาบอลิซึมในระดับเป็นส่วนใหญ่ การศึกษาเภสัชจลนศาสตร์ของยาเมื่อรับประทานยาแบบ multiple dose ในผู้ป่วยที่มีตับแข็งอย่างอ่อนและคงตัวอยู่แล้ว แสดงให้เห็นว่ายามีค่าครึ่งชีวิตที่ยาวนานขึ้น มีค่า AUC (area under curve) และ C_{max} สูงขึ้นกว่าในคนปกติ 3 เท่า ไม่มีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญของการจับกับโปรตีนของยาในพลาสมา การให้ยา sertraline ในผู้ป่วยที่มีโรคตับควรกระทำด้วยความระมัดระวังในผู้ป่วยที่มีตับทำงานผิดปกติควรพิจารณาลดขนาดยาหรือลดความถี่ในการให้ยา

ในผู้ป่วยที่ไตทำงานบกพร่อง

sertraline ถูกเมตาบอลิซึมในตับเป็นส่วนใหญ่ การกำจัดยาที่คงรูปเดิมผ่านทางปัสสาวะมีเป็นส่วนน้อยเท่านั้น การศึกษาในผู้ป่วยที่มีไตทำงานบกพร่องขนาดอ่อนถึงปานกลาง (creatinine clearance 30-60 มล./นาที) หรือระดับปานกลางถึงรุนแรง (creatinine clearance 10-29 มล./นาที) ตัวแปรทางเภสัชจลนศาสตร์ (AUC_{0-24} หรือ C_{max}) หลังรับประทานยาแบบ multiple dose พบว่าไม่แตกต่างจากกลุ่มควบคุมในทุกกลุ่มที่ศึกษาค่าครึ่งชีวิตของยาคลายคลึงกันและการจับกับโปรตีนในพลาสมาของยาไม่มีความแตกต่างกัน การศึกษานี้ชี้ว่าการที่ยา sertraline มีการขับออกทางไตต่ำ จึงไม่ต้องปรับขนาดยา sertraline ตามระดับความบกพร่องของไต

เบาหวาน/ การสูญเสียการควบคุมระดับน้ำตาล

มีรายงานว่าพบผู้ป่วยได้รับการวินิจฉัยว่าเป็นเบาหวาน ในผู้ที่ไม่เคยมีภาวะเบาหวานอยู่ก่อน ซึ่งได้รับยา SSRI รวมทั้ง sertraline

มีรายงานการสูญเสียการควบคุมระดับน้ำตาลในเลือดในรูปแบบระดับน้ำตาลในเลือดสูง และระดับน้ำตาลในเลือดต่ำ ในผู้ป่วยที่เคยมีและไม่มีภาวะเบาหวานอยู่ก่อน ดังนั้นควรเฝ้าระวังและติดตามอาการและอาการแสดงของระดับน้ำตาลขึ้นและลง โดยเฉพาะผู้ป่วยเบาหวานควรติดตามการควบคุมระดับน้ำตาลของตนเองอย่างระมัดระวัง เนื่องจากอาจต้องปรับขนาดอินซูลินที่ใช้และ/หรือ ยาลดระดับน้ำตาลในเลือดชนิดรับประทานที่ใช้ร่วมกัน

การตรวจทางห้องปฏิบัติการ

เมื่อทำการตรวจคัดกรองหาสาร benzodiazepine ในปัสสาวะด้วยวิธีอิมมูโน (immunoassay) มีรายงานว่าให้ผลบวกลวงในผู้ป่วยที่ได้รับยา sertraline ทั้งนี้เนื่องจากวิธีวิเคราะห์ขาดความเฉพาะเจาะจง ผลการทดสอบเป็นบวกลวงนี้จะคงอยู่หลายวันหลังหยุดการรักษาด้วย sertraline การทดสอบยืนยัน เช่น gas chromatography/mass spectrometry จะสามารถแยก sertraline จาก benzodiazepine ได้

โรคต่อหินมุมปิด

ยากลุ่ม SSRI รวมทั้ง sertraline อาจมีผลต่อขนาดของรูม่านตาทำให้เกิดรูม่านตาขยาย ซึ่งผลดังกล่าวทำให้มุมตาแคบลง ส่งผลให้ความดันในลูกตาเพิ่มขึ้นและเกิดโรคต่อหินมุมปิดโดยเฉพาะผู้ที่มีแนวโน้มของการเป็นโรคนี้ ดังนั้นจึงควรระมัดระวังในการใช้ sertraline กับผู้ป่วยต่อหินมุมปิดหรือผู้ที่มีประวัติของโรคต่อหินมาก่อน

การใช้ในเด็กและวัยรุ่น - ได้มีการประเมินความปลอดภัยระยะยาวในด้านอาการเจริญเติบโตสู่วัยรุ่นเต็มที่ในแง่ของการรับรู้และการคิด อารมณ์ ภายนอก และการเริ่มภาวะเจริญพันธุ์ในเด็กและวัยรุ่นที่มีอายุ 6 ถึง 16 ปีในการศึกษาเชิงสังเกตระยะยาวเป็นเวลานานถึง 3 ปี (ดูหัวข้อ 5.1 – คุณสมบัติ

ทางเภสัชพลศาสตร์) แพทย์ต้องติดตามความผิดปกติในการเจริญเติบโตและพัฒนาการของผู้ป่วยเด็กที่ได้รับการรักษาเป็นเวลานาน

4.5 ปฏิกิริยาระหว่างยาและปฏิกริยาในรูปแบบอื่น

Monoamine Oxidase Inhibitors - (ดูหัวข้อ 4.3 - ข้อห้ามใช้ และหัวข้อ 4.4 - คำเตือนและข้อควรระวังเป็นพิเศษในการใช้ยา)

Pimozide – ในการศึกษาหนึ่ง ให้ pimozide ขนาดต่ำ (2 mg) ครั้งเดียวร่วมกับ sertraline พบว่าระดับ pimozide สูงขึ้น การที่ระดับยาสูงขึ้นนี้ไม่สัมพันธ์กับการเปลี่ยนแปลงใด ๆ ของคลื่นไฟฟ้าหัวใจ (EKG) แม้ว่าจะยังไม่ทราบกลไกของการเกิดปฏิกริยาระหว่างกันนี้เนื่องจาก pimozide มีดัชนีการรักษาค่อนข้างห้ามใช้ sertraline และ pimozide ร่วมกัน

ยาที่ทำให้ช่วง QTc ยาวนานขึ้น

ความเสี่ยงของภาวะ QTc prolongation และ/หรือภาวะหัวใจห้องล่างเสียจังหวะ (ventricular arrhythmias) (เช่น TdP) เพิ่มขึ้นเมื่อมีการใช้ร่วมกับยาอื่นที่ทำให้ช่วง QTc ยาวนานขึ้น (เช่น ยารักษาโรคจิตและยาปฏิชีวนะบางตัว) (ดูหัวข้อ 4.4 - คำเตือนและข้อควรระวังเป็นพิเศษในการใช้ยา และ 5.1 – คุณสมบัติทางเภสัชพลศาสตร์)

ยากดประสาท (CNS Depressants) และเครื่องดื่มที่มีแอลกอฮอล์ – การให้ sertraline วันละ 200 มก. ร่วมด้วยไม่มีผลไปเสริมฤทธิ์ของเครื่องดื่มแอลกอฮอล์หรือยา carbamazepine หรือ haloperidol หรือ phenytoin ต่อความสามารถในด้านที่เกี่ยวกับการรู้คิด (cognitive) และ psychomotor ในคนปกติ อย่างไรก็ตามแนะนำให้ใช้ยา sertraline และดื่มเครื่องดื่มที่มีแอลกอฮอล์ร่วมกัน

Lithium - ในการวิจัยซึ่งควบคุมด้วยยาหลอกในอาสาสมัครที่ปกติ พบว่าการให้ sertraline ร่วมกับ lithium ไม่ทำให้เภสัชจลนศาสตร์ของ lithium เปลี่ยนแปลงอย่างมีนัยสำคัญ แต่ทำให้มีการสั่นเทาของร่างกายหรือแขนขาเพิ่มขึ้นเมื่อเปรียบเทียบกับกลุ่มยาหลอก แสดงว่าอาจมีปฏิกริยาทางเภสัชพลศาสตร์ (pharmacodynamics) ต่อกัน เมื่อให้ sertraline ร่วมกับยาที่อาจออกฤทธิ์ผ่านทาง

serotonergic mechanism เช่น lithium ควรมีการตรวจระวังและติดตามอาการของผู้ป่วยอย่างเหมาะสม

Phenytoin - ในการวิจัยซึ่งควบคุมด้วยยาหลอกในอาสาสมัครที่ปกติ พบว่าการให้ sertraline 200 มก./วัน เป็นระยะเวลานาน ไม่มีผลยับยั้งเมตาบอลิซึมของ phenytoin ที่มีความสำคัญทางคลินิก อย่างไรก็ตามแนะนำให้ตรวจระวังและติดตามระดับความเข้มข้นของ phenytoin ในพลาสมาเมื่อเริ่มต้นการรักษาด้วยยา sertraline และปรับขนาด phenytoin ให้เหมาะสม นอกจากนี้การให้ phenytoin ร่วมด้วยอาจทำให้ระดับ sertraline ในพลาสมาลดลง

Sumatriptan - มีรายงานการเกิดขึ้นน้อยมากหลังจากที่ยาได้วางจำหน่ายในท้องตลาดในผู้ป่วยที่ได้รับยา sertraline ร่วมกับ sumatriptan ว่าพบมีอาการอ่อนแรง hyperreflexia การไม่ประสานงานกันของกล้ามเนื้อ สับสน วิดกกังวล กระสับกระส่าย ในกรณีที่ต้องให้ยา sertraline ร่วมกับ sumatriptan ควรจะต้องมีการติดตามสังเกตอาการของผู้ป่วยอย่างเหมาะสม (ดูหัวข้อ 4.4 - คำเตือนและข้อควรระวังเป็นพิเศษในการใช้ยา: ยาที่กระตุ้นฤทธิ์ serotonin อื่น ๆ)

ยาที่กระตุ้นฤทธิ์ serotonin (Serotonergic Drugs) อื่น ๆ

ดูหัวข้อ 4.4 - คำเตือนและข้อควรระวังเป็นพิเศษในการใช้ยา: serotonin syndrome ยาในกลุ่ม monoamine oxidase inhibitors และยาที่กระตุ้นฤทธิ์ serotonin อื่น ๆ

ยาที่จับกับโปรตีน - เนื่องจาก sertraline จับกับโปรตีนในพลาสมา จึงควรระวังว่า sertraline จะมีปฏิกิริยากับยาอื่นที่จับกับโปรตีนในพลาสมาด้วย อย่างไรก็ตามในการศึกษาการเกิดปฏิกิริยากับยาอื่นอย่างเป็นทางการ 3 ตัวคือ diazepam, tolbutamide และ warfarin ไม่พบว่ายา sertraline มีผลอย่างมีนัยสำคัญต่อการจับกับโปรตีนในพลาสมาของยาเหล่านี้ (ดูหัวข้อย่อย warfarin และปฏิกิริยาต่อยาอื่น)

Warfarin - การให้ sertraline วันละ 200 มก.ร่วมกับ warfarin ทำให้มี prothrombin time เพิ่มขึ้นเล็กน้อย แต่มีนัยสำคัญในทางสถิติ ซึ่งความสำคัญในทางคลินิกยังไม่ทราบชัด ดังนั้นเมื่อเริ่มหรือหยุดยา sertraline ในผู้ป่วยที่ได้ยา warfarin จึงควรติดตามค่า prothrombin time อย่างระมัดระวัง

ปฏิกิริยาต่อยาอื่น - ได้มีการศึกษาอย่างเป็นทางการถึงปฏิกิริยาของ sertraline กับยาอื่น การรับประทานยา sertraline วันละ 200 มก. ร่วมกับ diazepam หรือ tolbutamide ทำให้มีการเปลี่ยนแปลงในตัวแปรบางตัวทางเภสัชจลนศาสตร์เล็กน้อย แต่มีนัยสำคัญในทางสถิติ การรับประทานร่วมกับยา cimetidine ทำให้การขจัดยา sertraline จากร่างกายลดลงอย่างมาก ความสำคัญทางคลินิกของการเปลี่ยนแปลงเหล่านี้ยังไม่ทราบชัด sertraline ไม่มีผลต่อ

ความสามารถในการยับยั้ง beta-adrenergic ของยา atenolol ไม่พบปฏิกิริยาต่อกันระหว่าง sertraline วันละ 200 มก. กับ glibenclamide หรือ digoxin

การรักษาทางจิตเวชด้วยไฟฟ้า [Electroconvulsive Therapy (ECT)]

ยังไม่มีข้อมูลแสดงความเสี่ยงหรือ ประโยชน์ที่จะได้จากการให้ sertraline ร่วมกับ ECT

ยาที่ถูกเมตาบอไลซ์โดยเอ็นไซม์ **Cytochrome P450 (CYP) 2D6** - ขอบเขตการยับยั้งการทำงานของ isoenzyme CYP2D6 ของยารักษาโรคซึมเศร้ามีความแตกต่างกัน ซึ่งนัยสำคัญทางคลินิกขึ้นกับขอบเขตในการยับยั้งและดัชนีในการรักษา (therapeutic index) ของยาที่ให้ร่วมกัน กลุ่มของ CYP2D6 substrates ที่มี therapeutic index แคบรวมถึง TCAs และยารักษาโรคหัวใจเต้นผิดจังหวะใน class 1C (antiarrhythmics) เช่น propafenone และ flecainide ในการศึกษาปฏิกิริยาระหว่างยาอย่างเป็นทางการเมื่อใช้ sertraline ขนาด 50 มก.ต่อวันติดต่อกันนานๆพบว่าระดับในภาวะสมดุลของยา desipramine ในพลาสมา (ตัวบ่งชี้การทำงานของ CYP2D6 isoenzyme) สูงขึ้นเล็กน้อย (เฉลี่ย 23-37%)

ยาที่ถูกเมตาบอไลซ์โดยเอ็นไซม์ **CYP** อื่น ๆ (CYP 3A3/4, CYP 2C9, CYP 2C19, CYP 1A2)

CYP3A3/4: การศึกษาปฏิกิริยาระหว่างยาในสัตว์ทดลองพบว่า การรับประทาน sertraline ขนาด 200 มก./วัน เป็นระยะเวลานาน ไม่มีผลยับยั้งขบวนการ 6-betahydroxylation ของ endogenous cortisol หรือเมตาบอไลซึมของยา carbamazepine หรือ terfenadine ซึ่งสื่อโดย CYP3A3/4 นอกจากนี้ การรับประทานยา sertraline ขนาด 50 มก./วัน เป็นระยะเวลานาน ไม่มีผลยับยั้งเมตาบอไลซึมของยา alprazolam ซึ่งสื่อโดย CYP3A3/4 ผลการศึกษาเหล่านี้แสดงให้เห็นว่ายา sertraline ไม่ได้เป็นตัวยับยั้งต่อการทำงานของ CYP3A3/4 ที่สัมพันธ์กันทางคลินิก

การให้ยา sertraline ร่วมกับยา metamizole ซึ่งเป็นตัวเหนี่ยวนำของเอ็นไซม์ในกระบวนการเมตาบอไลซึม รวมทั้ง CYP2B6 และ CYP3A4 อาจทำให้ระดับความเข้มข้นของยา sertraline ในพลาสมาลดลง ซึ่งอาจทำให้ประสิทธิผลทางคลินิกลดลงได้ ดังนั้น ควรใช้ความระมัดระวังเมื่อใช้ยา metamizole ร่วมกับยา sertraline ควรเฝ้าติดตามการตอบสนองทางคลินิก และ/หรือระดับยาตามความเหมาะสม

CYP2C9: การรับประทานยา sertraline ขนาด 200 มก./วันเป็นเวลานานยังไม่มีผลที่มีนัยสำคัญทางคลินิกต่อความเข้มข้นของ tolbutamide, phenytoin และ warfarin ในพลาสมา ซึ่งชี้ว่า sertraline ไม่ได้เป็นตัวยับยั้ง CYP2C9 ที่สัมพันธ์กันทางคลินิก (ดูหัวข้อย่อย ปฏิกิริยาต่อยาอื่น phenytoin และ warfarin)

CYP2C19: การรับประทานยา sertraline ขนาด 200 มก./วันเป็นเวลาหลายวันยังไม่พบผลที่มีความสำคัญทางคลินิกต่อระดับความเข้มข้นของยา diazepam ในพลาสมา ซึ่งชี้ว่ายา sertraline ไม่ได้เป็นตัวยับยั้ง CYP2C19 ที่สัมพันธ์กันทางคลินิก (ดูหัวข้อ ปฏิกริยาต่อยาอื่น)

CYP1A2: การศึกษาในหลอดทดลองบ่งว่า sertraline มีผลน้อยหรือไม่มีผลในการยับยั้ง CYP1A2

4.6 สตรีมีครรภ์และสตรีระหว่างให้นมบุตร

จากการศึกษาถึงภาวะเจริญพันธุ์ในกระต่ายและหนู ในขนาดยาที่สูงจนถึง 10 และ 20 เท่าของขนาดสูงสุดในคน (มก./กก./วัน) ตามลำดับ ไม่พบหลักฐานบ่งถึงผลที่ทำให้เกิดทารกวิรูป (teratogenicity) ที่ทุกระดับของขนาดยา อย่างไรก็ตามที่ขนาดยาประมาณ 2.5 ถึง 10 เท่าของขนาดสูงสุดในคน (มก./กก./วัน) sertraline ทำให้ตัวอ่อนในครรภ์มีการสร้างกระดูกช้าลง ซึ่งอาจเนื่องมาจากผลต่อตัวแม่ของสัตว์

การศึกษาเชิงสังเกตหลายโครงการได้ให้หลักฐานของการมีความเสี่ยงสูงขึ้น (น้อยกว่า 2 เท่า) ของภาวะเลือดออกหลังคลอดหลังจากที่ได้รับยากลุ่ม SSRIs รวมถึง sertraline โดยเฉพาะอย่างยิ่งภายในหนึ่งเดือนก่อนคลอด

เมื่อใช้ sertraline ในสัตว์ตัวแม่ในขนาดราว 5 เท่าของขนาดสูงสุดที่ใช้ในคน (มก./กก./วัน) พบว่าการรอดชีวิตของตัวอ่อนหลังคลอดลดลง ซึ่งเคยมีรายงานผลเช่นเดียวกันนี้กับยาแก้อัมเศร่าอื่นๆ ยังไม่ทราบความสำคัญทางคลินิกของผลนี้

ยังไม่มีการศึกษาที่ควบคุมดีเพียงพอในหญิงมีครรภ์ เนื่องจากการศึกษาภาวะเจริญพันธุ์ของสัตว์ไม่สามารถทำนายการตอบสนองในคนได้เสมอไป จึงควรให้ sertraline ในหญิงมีครรภ์เฉพาะเมื่อผลประโยชน์ที่พึงได้มีมากกว่าความเสี่ยง

การศึกษาในกลุ่มเล็ก ๆ ของมารดาที่เลี้ยงลูกด้วยน้ำนมตนเองและในทารก บ่งบอกว่าระดับยา sertraline ในซีรัมของทารกต่ำมากจนถึงระดับที่ไม่สามารถตรวจวัดได้ ถึงแม้ว่าระดับยา sertraline ในน้ำนมมารดาจะเข้มข้นกว่าในซีรัมของมารดา ไม่แนะนำให้ใช้ยา sertraline ในหญิงที่ให้นมบุตร นอกจากแพทย์เห็นว่าคุ้มค่าต่อการเสี่ยง

ถ้ามีการให้ยา sertraline ในหญิงมีครรภ์และ/หรือหญิงเลี้ยงลูกด้วยน้ำนมตนเอง แพทย์ควรระมัดระวังเนื่องจากเคยมีรายงานถึงอาการในทารกแรกเกิดที่มารดาได้รับการรักษาโรคซึมเศร้าด้วย SSRI รวมทั้ง sertraline ซึ่งอาการนี้รวมถึงกลุ่มอาการซึ่งเข้าได้กับปฏิกิริยาจากอาการถอนยา

ในหญิงที่มีโอกาสตั้งครรภ์ควรใช้วิธีคุมกำเนิดที่เพียงพอเหมาะสมถ้าจะต้องใช้ยา sertraline

สตรีตั้งครรภ์ที่ได้ยา SSRIs ในช่วงท้ายของการตั้งครรภ์ อาจเพิ่มความเสี่ยงการเกิดความดันโลหิตในหลอดเลือดปอดสูงขึ้นอย่างต่อเนื่อง [persistent pulmonary hypertension (PPHN)] ในทารกแรกเกิด พบ PPHN ในอัตรา 1-2 ต่อ 1,000 ทารกมีชีพในประชากรทั่วไป และภาวะนี้สัมพันธ์กับการเจ็บป่วย (morbidity) และการเสียชีวิตของเด็กแรกเกิด (neonatal) ค่อนข้างสูง มีหนึ่งการศึกษาแบบย้อนหลังเปรียบเทียบกับกลุ่ม (retrospective case-control study) ในสตรีจำนวน 377 ราย ซึ่งมีทารกแรกเกิดเป็น PPHN และสตรีจำนวน 836 รายที่มีทารกแรกเกิดสุขภาพดี ความเสี่ยงของการเกิด PPHN เพิ่มขึ้นประมาณ 6 เท่าในทารกแรกเกิดที่ได้รับสัมผัสยากกลุ่ม SSRIs โดยผ่านมารดาภายหลังสัปดาห์ที่ 20 ของการตั้งครรภ์เมื่อเปรียบเทียบกับทารกแรกเกิดที่ไม่ได้รับสัมผัสยาแก้ซึมเศร้าวระหว่างมารดาตั้งครรภ์ การศึกษาจากประเทศสวีเดนในทารกแรกเกิดจำนวน 831,324 รายระหว่างปี 2540 – 2548 พบอัตราเสี่ยง (risk ratio) การเกิด PPHN เท่ากับ 2.4 (95% CI 1.2-4.3) ซึ่งสัมพันธ์กับการรายงานการใช้ยา SSRIs ในสตรีระหว่างตั้งครรภ์ช่วงแรก และอัตราเสี่ยงของ PPHN เท่ากับ 3.6 (95% CI 1.2-8.3) ซึ่งสัมพันธ์กับการรายงานรวมของการใช้ยา SSRIs ในสตรีระหว่างตั้งครรภ์ช่วงแรกและช่วงท้ายของการตั้งครรภ์

4.7 ผลต่อความสามารถในการขับชี่ยานพาหนะและความคุมเครื่องจักรกล

การศึกษาเภสัชวิทยาทางคลินิก ไม่พบผลของ sertraline ต่อการเคลื่อนไหวโดยตั้งใจ อย่างไรก็ตาม เนื่องจากยา ที่ออกฤทธิ์ต่อจิตประสาท (psychotropic) อาจทำให้ความสามารถในการคิดหรือกระทำการกิจกรรมที่มีโอกาสเกิดอันตราย เช่น ขับชี่ยานพาหนะหรือความคุมเครื่องจักรกลเสียไป จึงควรเตือนผู้ป่วยตามนี้

4.8 ผลอันไม่พึงประสงค์ของยา

ผลข้างเคียงที่พบได้บ่อยจากการศึกษาแบบ double-blind, ควบคุมด้วยยาหลอกในผู้ป่วยที่เป็น OCD, panic disorder, PTSD และ social phobia จะคล้ายคลึงกับที่พบในการวิจัยผลของยานี้ในผู้ป่วยโรคซึมเศร้า

ปฏิกริยาไม่พึงประสงค์จากยาตามระบบอวัยวะของร่างกายและหมวดความถี่ CIOMS โดยจัดเรียงจากมากไปหาน้อยตามความร้ายแรงทางการแพทย์หรือความสำคัญทางคลินิกในแต่ละหมวดความถี่และระบบอวัยวะของร่างกาย

ตารางปฏิกริยาอันไม่พึงประสงค์

| ระบบอวัยวะของร่างกาย | พบบ่อยมาก (≥1/10) | พบบ่อย (≥1/100 ถึง <1/10) | พบน้อย (≥1/1,000 ถึง <1/100) | พบน้อยมาก (≥1/10,000 ถึง <1/1,000) | ไม่ทราบความถี่ (ไม่สามารถประมาณจากข้อมูลที่มีอยู่ได้) |
|--|-------------------|-----------------------------------|------------------------------|---|---|
| ความผิดปกติทางระบบเลือดและน้ำเหลือง | | | | ภาวะเกล็ดเลือดต่ำกว่าปกติ* ภาวะเม็ดเลือดขาวต่ำ* ผลการทดสอบการทำงานของเกล็ดเลือดผิดปกติ* | |
| ความผิดปกติทางระบบภูมิคุ้มกัน | | | ภาวะภูมิไวเกิน* | การแพ้แบบ anaphylactoid* [§] | |
| ความผิดปกติทางต่อมไร้ท่อ | | | | การหลังฮอร์โมนต้านการขับปัสสาวะไม่เหมาะสม (inappropriate antidiuretic hormone secretion)* [§] ภาวะโปรแลคตินในเลือดสูง (hyperprolactinaemia)* [§] ภาวะไทรอยด์ต่ำ* | |
| ความผิดปกติทางเมตาบอลิซึมและภาวะโภชนาการ | | อยากอาหารลดลง อยากอาหารเพิ่มขึ้น* | | เบาหวาน* โซเดียมในเลือดต่ำ* [§] ระดับน้ำตาลในเลือดต่ำ* ระดับน้ำตาลในเลือดสูง* [§] | |

ตารางปฏิกิริยาอันไม่พึงประสงค์

| ระบบอวัยวะของร่างกาย | พบบ่อยมาก (≥1/10) | พบบ่อย (≥1/100 ถึง <1/10) | พบน้อย (≥1/1,000 ถึง <1/100) | พบน้อยมาก (≥1/10,000 ถึง <1/1,000) | ไม่ทราบความถี่ (ไม่สามารถประมาณจากข้อมูลที่มีอยู่ได้) |
|--------------------------|-------------------|--|---|---|---|
| ความผิดปกติทางจิต | นอนไม่หลับ | อาการซึมเศร้า* วิตกกังวล* กระสับกระส่าย* การนอนกััดฟัน* ฝันร้าย* ความต้องการทางเพศลดลง* | ประสาทหลอน* ก้าวร้าว* ภาวะสับสน* ภาวะครีมีใจ (euphoric mood)* | โรคจิต* | |
| ความผิดปกติทางระบบประสาท | มีนงงปวดศีรษะ* | ภาวะกล้ามเนื้อมีความตึงตัวมากเกินไป* อาการสั่น (tremor) ง่วงซึม ความรู้สึกสัมผัสเพี้ยน (paraesthesia)* | หมดสติชั่วคราว* การเคลื่อนไหวร่างกายผิดปกติ* กล้ามเนื้อหดตัวโดยบังคับควบคุมไม่ได้ (muscle contractions involuntary)* การรับความรู้สึกลดลง (hypoesthesia)* อาการอยู่ไม่นิ่ง (hyperkinesia)* ไมเกรน* | serotonin syndrome* [§] โคมา* ชัก* [§] ภาวะกล้ามเนื้อบิดเกร็ง*** [§] อาการนั่งไม่ติดที่ (akathisia)* | |
| ความผิดปกติทางตา | | การมองเห็นผิดปกติ* | รูม่านตาขยาย* รอบเบ้าตาบวมน้ำ* | | |

ตารางปฏิกิริยาอันไม่พึงประสงค์

| ระบบอวัยวะของร่างกาย | พบบ่อยมาก (≥1/10) | พบบ่อย (≥1/100 ถึง <1/10) | พบน้อย (≥1/1,000 ถึง <1/100) | พบน้อยมาก (≥1/10,000 ถึง <1/1,000) | ไม่ทราบความถี่ (ไม่สามารถประมาณจากข้อมูลที่มีอยู่ได้) |
|--|-------------------|---------------------------|------------------------------|---|---|
| ความผิดปกติทางหูและห้องหูชั้นใน | | เสียงในหู* | | | |
| ความผิดปกติทางหัวใจ | | ใจสั่น* | หัวใจเต้นเร็ว* | torsade de pointes* ^s (ดูหัวข้อ 4.4, 4.5 และ 5.1) คลื่นไฟฟ้าหัวใจช่วง QT ยาวขึ้น* (ดูหัวข้อ 4.4, 4.5 และ 5.1) ระดับไขมันในเลือดสูงขึ้น ^s | |
| ความผิดปกติทางระบบหลอดเลือด | | ร้อนวูบวาบ* | ตกเลือด* ความดันโลหิตสูง* | ภาวะหลอดเลือดในสมองหดตัว (cerebral vasoconstriction)* ^s (ซึ่งรวมถึง กลุ่มอาการหลอดเลือดในสมองหดตัวลงแบบผันกลับได้ และ Call-Fleming syndrome) | |
| ความผิดปกติทางเดินหายใจ ทรวงอก และหนังกลาง | | หาว* | หลอดลมอักเสบ* เลือดกำเดาไหล* | ปอดอักเสบที่มีอีโอซิโนฟิลสูง (eosinophilic pneumonia)* ^s | |

ตารางปฏิกิริยาอันไม่พึงประสงค์

| ระบบอวัยวะของร่างกาย | พบบ่อยมาก (≥1/10) | พบบ่อย (≥1/100 ถึง <1/10) | พบน้อย (≥1/1,000 ถึง <1/100) | พบน้อยมาก (≥1/10,000 ถึง <1/1,000) | ไม่ทราบความถี่ (ไม่สามารถประมาณจากข้อมูลที่มีอยู่ได้) |
|--|----------------------|---|--|---|---|
| ความผิดปกติทางเดินอาหาร | ท้องเสีย คลื่นไส้ | อาเจียน ท้องผูก* ปวดท้อง* ปากแห้ง อาหารไม่ย่อย | เลือดออกในระบบทางเดินอาหาร* | ตับอ่อนอักเสบ* [§] | |
| ความผิดปกติของตับ ทางเดินน้ำดี | | | ระดับเอนไซม์ alanine aminotransferase เพิ่มขึ้น* ระดับเอนไซม์ aspartate aminotransferase เพิ่มขึ้น* | ตับเสียหาย* [§] | |
| ความผิดปกติทางผิวหนังและเนื้อเยื่อใต้ผิวหนัง | | ผื่น* เหงื่อออกมาก | ลมพิษ* เป็นจ้ำเลือด* คัน* หัวล้าน* | toxic epidermal necrosis* [§] Stevens-Johnson syndrome* [§] angioedema* [§] ผื่นแดงหลุดลอกเป็นแผ่น (exfoliative rash)* ปฏิกิริยาไวต่อแสงของผิวหนัง* [§] | |

ตารางปฏิกิริยาอันไม่พึงประสงค์

| ระบบอวัยวะของร่างกาย | พบบ่อยมาก (≥1/10) | พบบ่อย (≥1/100 ถึง <1/10) | พบน้อย (≥1/1,000 ถึง <1/100) | พบน้อยมาก (≥1/10,000 ถึง <1/1,000) | ไม่ทราบความถี่ (ไม่สามารถประมาณจากข้อมูลที่มีอยู่ได้) |
|--|-------------------|--|--|--|---|
| ความผิดปกติทางกล้ามเนื้อและเนื้อเยื่อเกี่ยวพัน | | อาการปวดข้อ (arthralgia)* | กล้ามเนื้อเป็นตะคริว* | กล้ามเนื้อลายสลาย (rhabdomyolysis) ชากรรไกรแข็ง* [§] | |
| ความผิดปกติทางไตและทางเดินปัสสาวะ | | | ปัสสาวะไม่ออก* ปัสสาวะมีเลือดปน* | ปัสสาวะรด* [§] | |
| ความผิดปกติทางระบบสืบพันธุ์และเต้านม | | ความผิดปกติในการหลั่ง หย่อนสมรรถภาพทางเพศ (ดูหัวข้อ 4.4) ประจำเดือนมาไม่สม่ำเสมอ* | | ภาวะองคชาติแข็งค้าง (priapism)* อาการน้ำนมไหล (galactorrhoea)* ภาวะนมโตในเพศชาย (gynaecomastia)* | |
| ความผิดปกติทั่วไปและบริเวณตำแหน่งที่หย่า | | เจ็บหน้าอก* รู้สึกไม่สบาย* ไข้* อาการอ่อนเพลีย* อ่อนล้า* | การเดินผิดปกติ (gait disturbance)* บวมตามแขนขา* | ใบหน้าบวมหน้า* อาการที่เกิดจากการหยุดยา* [§] | |
| การตรวจทางห้องปฏิบัติการ | | น้ำหนักเพิ่ม* | น้ำหนักลด* | ผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการผิดปกติ* | |
| การบาดเจ็บ ความเป็นพิษ และปัญหาในการใช้ยา | | | | กระดูกแตกหรือหัก* | |

* - ADR ที่พบหลังจากยารวบรวมจำหน่าย

ตารางปฏิกิริยาอันไม่พึงประสงค์

| ระบบอวัยวะของร่างกาย | พบบ่อยมาก (≥1/10) | พบบ่อย (≥1/100 ถึง <1/10) | พบน้อย (≥1/1,000 ถึง <1/100) | พบน้อยมาก (≥1/10,000 ถึง <1/1,000) | ไม่ทราบความถี่ (ไม่สามารถประมาณจากข้อมูลที่มีอยู่ได้) |
|----------------------|----------------------|------------------------------|---------------------------------|---------------------------------------|--|
|----------------------|----------------------|------------------------------|---------------------------------|---------------------------------------|--|

§ - ความถี่ของ ADR ได้กำหนดให้เป็นการประมาณขีดจำกัดบนของช่วงความเชื่อมั่น 95% ซึ่งได้คำนวณโดยใช้วิธี "The

Rule of 3" ADR = ปฏิกิริยาไม่พึงประสงค์จากยา; SOC = ระบบอวัยวะของร่างกาย; CIOMS = Council for

International Organization of Medical Sciences

4.9 การได้รับยาเกินขนาด

Sertraline มีขอบเขตความปลอดภัย (margin of safety) ขึ้นอยู่กับกลุ่มประชากรของผู้ป่วย และ/หรือการใช้ยาร่วมด้วย อย่างไรก็ตาม มีรายงานผู้ป่วยที่ถึงแก่ชีวิตเนื่องจากรับประทานยา sertraline เกินขนาดชนิดเดียว หรือร่วมกับยาอื่นและ/หรือสุรา ดังนั้นผู้ป่วยที่ได้รับยาเกินขนาดจึงควรได้รับการรักษาอย่างเต็มที่ อาการของการได้รับยาเกินขนาด ได้แก่ ผลข้างเคียงของ serotonin-mediated เช่น คลื่นไฟฟ้าหัวใจช่วง QT ยาวขึ้น ภาวะหัวใจเต้นผิดจังหวะชนิด TdP (ดูหัวข้อ 4.4 – คำเตือนและข้อควรระวังเป็นพิเศษในการใช้ยา หัวข้อ 4.5 - ปฏิกิริยาระหว่างยาและปฏิกิริยาในรูปแบบอื่น และหัวข้อ 5.1 – คุณสมบัติทางเภสัชพลศาสตร์) ง่วงซึม ระบบทางเดินอาหารแปรปรวน (เช่น คลื่นไส้และอาเจียน) หัวใจเต้นเร็ว อาการสั่น (tremor) ภาวะกายใจไม่สงบและเวียนศีรษะ ส่วนอาการที่มีรายงานน้อยกว่าคือ โคม่า

ไม่มียาแก้พิษเฉพาะสำหรับ sertraline ให้เปิดและคงการเปิดของทางเดินหายใจไว้ โดยให้มีออกซิเจนและการระบายอากาศที่เพียงพอในกรณีจำเป็น ในการรักษาการได้ยา sertraline เกินขนาดอาจพิจารณาใช้ activated charcoal โดยอาจให้ร่วมกับยาระบาย (cathartic) ซึ่งอาจได้ผลเท่าเทียมหรือดีกว่าการล้างท้อง ไม่แนะนำการทำให้อาเจียน ควรตรวจระวังและติดตามดู cardiac และ vital signs ร่วมไปกับการรักษาตามอาการทั่วไปและการรักษาแบบประคับประคอง เนื่องจาก sertraline มีการกระจายสู่เนื้อเยื่อสูงมาก (large volume of distribution) การทำให้ขับปัสสาวะมากขึ้น การล้างไต (dialysis) hemoperfusion และการถ่ายเลือด (exchange transfusion) จึงไม่น่าจะมีผลดี

5. คุณสมบัติทางเภสัชวิทยา

5.1 คุณสมบัติทางเภสัชพลศาสตร์

sertraline เป็นตัวยับยั้งที่เจาะจงและมีฤทธิ์สูงต่อ neuronal serotonin (5-HT) reuptake ในหลอดทดลอง ซึ่งทำให้เสริมฤทธิ์ของ 5-HT ในสัตว์ทดลอง แต่มีผลต่อ norepinephrine และ dopamine neuronal reuptake น้อยมาก ในขนาดที่ใช้ทางคลินิก sertraline จะปิดกั้นการดึง serotonin เข้าสู่เกล็ดเลือดของคน ในสัตว์ทดลองไม่พบฤทธิ์กระตุ้น/กดประสาทหรือ anticholinergic หรือพิษต่อหัวใจ การศึกษาชนิดควบคุมในอาสาสมัครปกติพบว่า sertraline ไม่ทำให้ห้วงซึม (กดประสาท) และไม่ไปรบกวนการเคลื่อนไหวโดยตั้งใจ (psychomotor performance) sertraline ไม่เพิ่มฤทธิ์ของ catecholamine ซึ่งสอดคล้องกับการเป็นตัวยับยั้ง 5-HT uptake ที่เฉพาะเจาะจง sertraline ไม่มีความดึงดูดที่จะไปจับ (affinity) กับ muscarinic (cholinergic), serotonergic, dopaminergic, adrenergic, histaminergic, GABA หรือ benzodiazepine receptors การให้ sertraline นานๆ ในสัตว์มีความสัมพันธ์กับการเกิด down-regulation ของ norepinephrine receptor ในสมอง เช่นเดียวกับยาแก้ซึมเศร้าและ antiobsessional drugs ที่ได้ผลทางคลินิกอื่นๆ

ไม่พบว่า sertraline มีผลกระทบในการทำให้เกิดการใช้ยาในทางที่ผิด ในการศึกษาแบบควบคุมด้วยยาหลอก double blind, randomized โดยให้อาสาสมัครเป็นผู้ให้คะแนนเปรียบเทียบ abuse liability ของยา sertraline, alprazolam และ d-amphetamine ในมนุษย์ sertraline ไม่ได้แสดงผลที่ชี้ว่าจะทำให้เกิดการใช้ยาในทางที่ผิด ในทางตรงกันข้าม อาสาสมัครที่ได้รับ alprazolam และ d-amphetamine เมื่อวัด drug-liking, euphoria และ abuse potential แล้วพบว่าสูงกว่าอาสาสมัครที่ได้รับยาหลอกอย่างมีนัยสำคัญ sertraline ไม่ทำให้มีทั้งการกระตุ้นและวิตกกังวล (ซึ่งพบในกรณีของ d-amphetamine) หรือ sedation และ psychomotor impairment (ที่พบในกรณีของ alprazolam) sertraline ไม่กระตุ้นให้ลิง rhesus ที่ผ่านการฝึกให้เสพยาโคเคนเองเสพยาเพิ่มขึ้นและไม่ทำหน้าที่เสมือน discriminative stimulus แทนที่ d-amphetamine หรือ pentobarbital ในลิง rhesus

การวิจัยทางคลินิก

Major Depressive Disorder

การศึกษาในผู้ป่วยนอกที่มีอาการซึมเศร้า ผู้ป่วยจะได้รับยา sertraline 50-200 มก./วัน ผู้ป่วยที่ตอบสนองต่อยาในขั้นต้นของการศึกษาแบบเปิดฉลากคือในปลายสัปดาห์ที่ 8 (n=295) จะได้รับการสุ่มแบบปกปิดฉลากให้ได้รับยา sertraline (50-200 มก./วัน) ต่อ หรือให้ยาหลอกแทนต่อไปอีก 44 สัปดาห์ ผู้ป่วยที่ได้รับยา sertraline ในการรักษาต่อ จะมีอัตราการคืนกลับของโรคน้อยกว่าผู้ป่วยที่ถูกสุ่มให้ได้รับการรักษาด้วยยาหลอกอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ขนาดยาเฉลี่ยในผู้ป่วยที่จบการศึกษาคือ 70 มก./วัน

โรคย้ำคิดย้ำทำ

ในการศึกษาระยะยาวผู้ป่วยที่มีอาการตรงตาม DSM-III-R สำหรับโรคย้ำคิดย้ำทำ ซึ่งตอบสนองต่อยา sertraline ที่ให้ในขนาด 50-200 มก./วัน แบบ single-blind ในระหว่าง 52 สัปดาห์ (n=224) จะได้รับการสุ่มให้ได้รับยา sertraline ต่อ หรือให้ยาหลอกแทนต่อไปอีกไม่เกิน 28 สัปดาห์ โดยเฝ้าสังเกตการออกจากการวิจัยอันเนื่องจากการคืนกลับของโรคหรือการตอบสนองทางคลินิกไม่เพียงพอ ผู้ป่วยที่ได้รับยา sertraline ในการรักษาต่อจะมีอัตราการออกจากการวิจัยเนื่องจากการคืนกลับของโรคหรือการตอบสนองทางคลินิกไม่เพียงพอในช่วง 28 สัปดาห์นั้น น้อยกว่าผู้ป่วยที่ได้รับยาหลอกอย่างมีนัยสำคัญ ซึ่งลักษณะนี้พบในผู้เข้าร่วมการวิจัยทั้งชายและหญิง

โรคตื่นตระหนก

ในการศึกษาระยะยาวผู้ป่วยที่มีอาการตรงตาม DSM-III-R สำหรับโรคตื่นตระหนกซึ่งตอบสนองต่อยา sertraline ที่ให้ในขนาด 50-200 มก./วัน ในระหว่างการศึกษาระบบเปิดฉลากเป็นเวลา 52 สัปดาห์ (n=183) จะได้รับการสุ่มให้ได้รับยา sertraline ต่อ หรือให้ยาหลอกแทนต่อไปอีกไม่เกิน 28 สัปดาห์ โดยเฝ้าสังเกตการออกจากการวิจัยอันเนื่องจากการคืนกลับของโรคหรือการตอบสนองทางคลินิกไม่เพียงพอ ผู้ป่วยที่ได้รับยา sertraline ในการรักษาต่อจะมีอัตราการออกจากการวิจัยเนื่องจากการคืนกลับของโรคหรือการตอบสนองทางคลินิกไม่เพียงพอน้อยกว่าผู้ป่วยที่ได้รับยาหลอกอย่างมีนัยสำคัญ ซึ่งลักษณะนี้พบในผู้เข้าร่วมการวิจัยทั้งชายและหญิง

โรคเครียดหลังได้รับภัยอันตราย (Post Traumatic Stress Disorder (PTSD))

ในการศึกษาระยะยาว ผู้ป่วยที่มีอาการตรงตาม DSM-III-R สำหรับ PTSD ซึ่งตอบสนองต่อยา sertraline ที่ให้ในขนาด 50-200 มก./วัน ในระหว่างการวิจัยแบบเปิดฉลากเป็นเวลา 24 สัปดาห์ (n=96) จะได้รับการสุ่มให้ได้รับยา sertraline ต่อ หรือให้ยาหลอกแทนต่อไปอีกไม่เกิน 28 สัปดาห์ โดยเฝ้าสังเกตการคืนกลับของโรค ผู้ป่วยที่ได้รับยา sertraline ในการรักษาต่อใน 28 สัปดาห์ต่อมาจะมีอัตราการคืนกลับของโรคน้อยกว่าผู้ป่วยที่ได้รับยาหลอกอย่างมีนัยสำคัญ ซึ่งลักษณะนี้พบในผู้เข้าร่วมการวิจัยทั้งชายและหญิง

โรคกลัวการเข้าสังคม (Social Phobia, Social Anxiety Disorder)

ในการศึกษาการป้องกันการคืนกลับของโรคกลัวการเข้าสังคม โดยเลือกผู้ป่วยที่ร่วมในโครงการวิจัยแบบสหสถาบัน ขนาดยาปรับเปลี่ยนได้ (flexible dose) เปรียบเทียบ sertraline (50-200 มก./วัน) กับยาหลอก และตอบสนองต่อยา sertraline ในปลายสัปดาห์ที่ 20 มาสุ่มใหม่ให้ได้รับยา sertraline (50-200 มก./วัน) ต่อหรือให้ยาหลอกแทนต่อไปอีก 24 สัปดาห์ โดยผู้ป่วยที่ตอบสนองต่อยาหลอกอยู่ก่อนแล้วก็จะได้รับยาหลอกต่อไป ผู้ป่วยที่ได้รับยา sertraline ในการรักษาต่อ จะมี

อัตราการคืนกลับของโรคภายในช่วง 24 สัปดาห์นี้น้อยกว่าผู้ป่วยที่ถูกสุ่มให้ได้รับการรักษาด้วยยา
หลอกแทนอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ

สรรพวิทยาไฟฟ้าหัวใจ

ในการศึกษาช่วง QTc เฉพาะอย่างละเอียด ซึ่งดำเนินการที่สภาวะคงที่ โดยมีการให้ยาในขนาดที่
สูงกว่าขนาดยาที่ใช้ในการรักษาในอาสาสมัครที่มีสุขภาพดี (ได้รับยาที่ขนาดยา 400 มก./วัน ซึ่ง
เป็นขนาดยาที่สูงกว่าขนาดยาสูงสุดต่อวันที่แนะนำถึงสองเท่า) ขอบเขตบนของ 2-sided 90% CI
สำหรับความแตกต่างเฉลี่ย Least Square ของ QTcF ที่มีเวลาตรงกันระหว่าง sertraline และยา
หลอก (11.666 มิลลิวินาที) สูงกว่าขีดระดับ 10 มิลลิวินาทีที่ได้กำหนดไว้ล่วงหน้า 4 ชั่วโมง
หลังจากได้รับยา การวิเคราะห์การตอบสนองต่อการสัมผัสยาได้บ่งชี้ถึงความสัมพันธ์ที่ค่อนข้างอยู่ใน
ในเชิงบวกระหว่าง QTcF และความเข้มข้นของ sertraline ในพลาสมา [0.036 มิลลิวินาที/(นาโน
กรัม/มิลลิลิตร); $p < 0.0001$] จากโมเดลการตอบสนองต่อการสัมผัสยา ขีดระดับสำหรับการมีช่วง
QTcF ที่ยาวขึ้นที่มีนัยสำคัญทางคลินิก (นั่นคือ จุดที่ 90% CI ที่ได้คาดการณ์ไว้จะนานกว่า 10
มิลลิวินาที) สูงกว่าค่าเฉลี่ย C_{max} (86 นาโนกรัม/มิลลิลิตร) อย่างน้อยที่สุด 2.6 เท่า หลังจาก
ได้รับยา sertraline ในขนาดยาสูงสุดที่แนะนำ (200 มิลลิกรัม/วัน) (ดูหัวข้อ 4.4 – ค่าเตือนและข้อ
ควรระวังเป็นพิเศษในการใช้ยา หัวข้อ 4.5 – ปฏิกิริยาระหว่างยาและปฏิกริยาในรูปแบบอื่น หัวข้อ
4.8 – ผลอันไม่พึงประสงค์ของยา และหัวข้อ 4.9 - การได้รับยาเกินขนาด)

ประชากรเด็ก

การศึกษาความปลอดภัยหลังวางจำหน่าย SPRITES

ได้ดำเนินการศึกษาเชิงสังเกตหลังการอนุมัติตำรับยาในผู้ป่วย 941 รายที่มีอายุ 6 ถึง 16 ปีเพื่อ
ประเมินความปลอดภัยระยะยาวทางด้านการเจริญสุ่วัยรุ่นเต็มที่ในแง่ของการรับรู้และการคิด
อารมณ์ ภายภาพ และการเริ่มภาวะเจริญพันธุ์ของการรักษาด้วย sertraline (โดยมีและไม่มีจิต
บำบัดร่วมด้วย) เมื่อเทียบกับการทำจิตบำบัดเป็นเวลานานถึง 3 ปี การศึกษานี้ได้ดำเนินการใน
สถานปฏิบัติการทางคลินิกในเด็กและวัยรุ่นที่ได้รับการวินิจฉัยหลักกว่าเป็นโรคย้ำคิดย้ำทำ ซึมเศร้า
หรือมีความผิดปกติทางด้านความวิตกกังวลอื่น ๆ และประเมินการรับรู้และการคิด [ประเมินโดย
การทดสอบ Trails B และ Metacognition Index จาก Behavior Rating Inventory of Executive
Function (BRIEF) การควบคุมพฤติกรรม/อารมณ์ (ประเมินโดย Behavioral Regulation Index
จาก BRIEF) และการเจริญสุ่วัยรุ่นเต็มที่ทางกายภาพ/การเริ่มภาวะเจริญพันธุ์ (ประเมินโดย
ส่วนสูง/น้ำหนัก/ดัชนีมวลกาย (body mass index [BMI]) มาตรฐานและ Tanner Stage)] ทั้งนี้
sertraline ได้รับการอนุมัติให้ใช้ในประชากรเด็กสำหรับผู้ป่วยที่มีอายุ 6 ปีขึ้นไปที่เป็นโรค OCD
เท่านั้น (ดูหัวข้อ 4.1 – ข้อบ่งใช้)

การกำหนดมาตรฐานของการวัดผลหลักซึ่งพิจารณาตามเพศและอายุได้แสดงให้เห็นว่าผลลัพธ์โดยรวมมีความสอดคล้องกับพัฒนาการปกติ ไม่สังเกตพบว่ามี ความแตกต่างที่มีนัยสำคัญทางสถิติ สำหรับการวัดผลหลัก ยกเว้นน้ำหนักตัว ได้สังเกตพบผลลัพธ์ด้านน้ำหนักตัวมาตรฐานที่มีนัยสำคัญทางสถิติในการวิเคราะห์ข้อมูลเชิงเปรียบเทียบ อย่างไรก็ตาม ขนาดของการเปลี่ยนแปลงของน้ำหนักตัวนั้นมีเพียงเล็กน้อยเท่านั้น [ค่าเฉลี่ยของการเปลี่ยนแปลง (ค่าเบี่ยงเบนมาตรฐาน [standard deviation (SD)]) ในคะแนน z-scores มาตรฐานน้อยกว่า 0.5 SD] และได้สังเกตพบในการใช้ยาที่ขนาดยาสูงเป็นส่วนใหญ่

โรคอารมณ์ละเอียดก่อนมีประจำเดือน (Premenstrual Dysphoric Disorder (PMDD)) – ประสิทธิภาพในการรักษา PMDD ของยาเซโรลอฟท์ ได้รับการพิสูจน์จากสองการศึกษาแบบปิดฉาก คู่ขนานที่มียาหลอกเป็นตัวควบคุม โดยมีการปรับเปลี่ยนขนาดยา (การศึกษา 1 และ 2) การวิจัยครอบคลุมรอบการมีประจำเดือน 3 รอบ ผู้ป่วยในการศึกษา 1 เข้าเกณฑ์ DSM-III-R สำหรับโรคซึมเศร้าวิตกกังวลช่วงปลายไข่ตก (Late Luteal Phase Dysphoric Disorder - LLPDD) ซึ่งโรคนี้นับปัจจุบันตาม DSM-IV เรียกว่าโรคอารมณ์ละเอียดก่อนมีประจำเดือน (Premenstrual Dysphoric Disorder - PMDD) ผู้ป่วยในการศึกษา 2 เข้าเกณฑ์ DSM-IV สำหรับ PMDD การศึกษา 1 ใช้ยาทุกวันตลอดการศึกษา ในขณะที่การศึกษา 2 ให้ยาในช่วงหลังไข่ตกเป็นเวลา 2 สัปดาห์ก่อนเริ่มมีประจำเดือน ผู้ป่วยเหล่านี้มีอาการของ PMDD เป็นระยะเวลาโดยเฉลี่ยประมาณ 10.5 ปีในทั้งสองการศึกษา ผู้ป่วยที่ใช้ยากุมกำเนิดจะถูกคัดออกจากการศึกษาวิจัยเหล่านี้ ดังนั้นจึงไม่มีข้อมูลด้าน ประสิทธิภาพในการรักษา PMDD ของยา sertraline เมื่อให้ร่วมกับยากุมกำเนิดชนิดรับประทาน

การประเมินประสิทธิผลอาศัยการจดบันทึกรายวันของความรุนแรงของปัญหา (Daily Record of Severity of Problem-DRSP) ซึ่งเป็นเครื่องมือที่ลงคะแนนโดยผู้ป่วยที่เลียนแบบเกณฑ์การวินิจฉัย สำหรับ PMDD ตามที่กำหนดไว้ใน DSM-IV และรวมถึงการประเมินอารมณ์ อาการทางกาย และอาการอื่นๆ การประเมินประสิทธิผลอื่นๆ รวมถึงตารางการให้คะแนนความซึมเศร้าแฮมิลตัน (Hamilton Depression Rating Scale-HAMD-17) และคะแนนผลลัพธ์โดยรวมทางคลินิกของความรุนแรงของโรค (Clinical Global Impression Severity of Illness (CGI-S) Score) และคะแนนที่บ่งสภาวะที่ดีขึ้น (Improvement (CGI-I) Score.)

ในการศึกษา 1 ซึ่งมีผู้ป่วยจำนวน 251 คนที่ได้รับการสุ่มคัดเลือก กลุ่มที่รักษาด้วยยาเซโรลอฟท์เริ่มที่ขนาดยา 50 มก./วัน และได้รับยาทุกวันตลอดช่วงของรอบการมีประจำเดือน ในรอบเดือนถัดไป ผู้ป่วยได้รับยาในช่วงขนาดรับประทาน 50-150 มก./วัน ตามพื้นฐานการตอบสนองทางคลินิกและการทนต่อยา ขนาดรับประทานโดยเฉลี่ยสำหรับผู้เสริมจสีนการศึกษาคือ 102 มก./วัน การรับประทานยาเซโรลอฟท์ทุกวันตลอดช่วงของรอบการมีประจำเดือนมีประสิทธิผลดีกว่ากลุ่มยาหลอก

อย่างมีนัยสำคัญต่อการเปลี่ยนแปลงจากค่าพื้นฐานเดิมกับค่าที่จุดวัดผลลัพธ์ของคะแนนรวม DRSP คะแนนรวม HAMD-17 และคะแนน CGI-S รวมทั้งคะแนน CGI-I ที่จุดวัดผลลัพธ์

ในการศึกษา 2 ซึ่งมีผู้ป่วยจำนวน 281 คนที่ได้รับการสุ่มคัดเลือก กลุ่มที่รักษาด้วยยาโซลอฟท์เริ่มที่ขนาดยา 50 มก./วัน ในช่วงปลายระยะหลังไข่ตก (2 สัปดาห์สุดท้าย) ของแต่ละรอบการมีประจำเดือน และจากนั้นหยุดยาเมื่อเริ่มมีประจำเดือน ในรอบเดือนถัดไปผู้ป่วยได้รับยาในช่วงขนาดรับประทาน 50-100 มก./วัน ตามพื้นฐานการตอบสนองทางคลินิกและการทนต่อยา ในช่วงหลังไข่ตกของแต่ละรอบเดือน ผู้ป่วยที่ได้รับการปรับขนาดยาไปเป็น 100 มก./วันหลังจากได้รับยาขนาด 50 มก./วัน ใน 3 วันแรกของช่วงหลังไข่ตก จากนั้นได้รับยาขนาด 100 มก./วัน ตลอดช่วงเวลาที่เหลือของช่วงหลังไข่ตกของรอบเดือนนั้น ขนาดรับประทานโดยเฉลี่ยของยาโซลอฟท์สำหรับผู้เสร็จสิ้นการศึกษาคือ 74 มก./วัน การรับประทานยา Zoloft ในช่วงปลายระยะหลังไข่ตก (late luteal phase) ของรอบการมีประจำเดือนมีประสิทธิภาพดีกว่ากลุ่มยาหลอกอย่างมีนัยสำคัญต่อการเปลี่ยนแปลงจากค่าพื้นฐานเดิมกับค่าที่จุดวัดผลลัพธ์ของคะแนนรวม DRSP และคะแนน CGI-S รวมทั้งคะแนน CGI-I ที่จุดวัดผลลัพธ์

ไม่มีข้อมูลเพียงพอในการพิจารณาผลต่อเชื้อชาติ หรืออายุ จากผลลัพธ์ที่ได้จากการศึกษาเหล่านี้

5.2 คุณสมบัติทางเภสัชจลนศาสตร์

ในขนาด 50 ถึง 200 มก. sertraline จะมีเภสัชจลนศาสตร์ที่เป็นสัดส่วนตามขนาดยา เมื่อให้คนรับประทานยา sertraline วันละครั้งขนาด 50 ถึง 200 มก. เป็นเวลา 14 วัน จะได้ peak plasma concentration (C_{max}) ประมาณ 4.5 ถึง 8.4 ชั่วโมงหลังรับประทานยา ข้อมูลทางเภสัชจลนศาสตร์ในวัยรุ่นหรือผู้สูงอายุไม่แตกต่างจากในผู้ใหญ่อายุ 18-65 ปี อย่างมีนัยสำคัญ ค่าเฉลี่ยครึ่งชีวิตของ sertraline ในหนุ่มสาวและผู้สูงอายุทั้งชายและหญิงจะอยู่ระหว่าง 22 ถึง 36 ชั่วโมง มีการสะสมยาราว 2 เท่าซึ่งสอดคล้องกับ terminal elimination half-life จนได้ความเข้มข้นของ steady state หลังจากรับประทานยาวันละครั้งนาน 1 สัปดาห์ ประมาณร้อยละ 98 ของยาที่ไหลเวียนในเลือดจะจับกับโปรตีนในพลาสมา การศึกษาในสัตว์บ่งว่า sertraline มี large apparent volume of distribution ข้อมูลทางเภสัชจลนศาสตร์ของยา sertraline ในผู้ป่วยเด็กที่เป็น OCD ใกล้เคียงกับในผู้ใหญ่ (ถึงแม้ว่าการเมตาบอลิซึมของ sertraline ในผู้ป่วยเด็กจะมีประสิทธิภาพที่ต่ำกว่าเล็กน้อยก็ตาม) อย่างไรก็ตาม การให้ยาในผู้ป่วยเด็กควรพิจารณาใช้ขนาดต่ำ เนื่องจากมีน้ำหนักตัวน้อยกว่า (โดยเฉพาะเด็กอายุระหว่าง 6-12 ปี) เพื่อป้องกันระดับยาในพลาสมาที่สูงเกินไป

sertraline มี first-pass hepatic metabolism สูง เมตาบอลิซึมของ sertraline ที่สำคัญใน พลาสมา คือ N-desmethylsertraline ซึ่งมีฤทธิ์น้อยกว่า sertraline มาก (ประมาณ 20 เท่า) ในหลอดทดลอง

และไม่มีหลักฐานว่ามีฤทธิ์เมื่อทดลองในสัตว์ที่เป็น model สำหรับศึกษาโรคซึมเศร้า ค่าครึ่งชีวิตของ N-desmethylsertraline อยู่ระหว่าง 62-104 ชั่วโมง ทั้ง sertraline และ N-desmethylsertraline จะถูกเมตาบอไลซ์อย่างมากในคนและได้สารเมตาบอไลต์ ซึ่งถูกขับออกมาเท่าๆกันในอุจจาระและปัสสาวะ ส่วนน้อยเท่านั้น (น้อยกว่าร้อยละ 0.2) ของยาจะถูกขับออกทางปัสสาวะในรูปแบบเดิม

อาหารไม่มีผลเปลี่ยนแปลงการดูดซึมของยาเม็ด sertraline เข้าสู่กระแสโลหิตอย่างมีนัยสำคัญ

ชีวสมมูล (สำหรับยาเม็ดชนิดแตกตัวเร็วในช่องปาก)

การศึกษาวิจัยทางคลินิกในอาสาสมัครที่มีสุขภาพแข็งแรงพบว่าการให้ยา sertraline ชนิดเม็ดแตกตัวเร็วในช่องปากขนาด 50 มก. เพียงครั้งเดียว โดยรับประทานพร้อมน้ำหรือไม่ก็ได้ มีชีวสมมูลเทียบเท่ากับยา sertraline ชนิดเม็ดเคลือบฟิล์มขนาด 50 มก.

5.3 ข้อมูลความปลอดภัยจากการศึกษาพรีคลินิก

การศึกษาเพื่อประเมินความปลอดภัยในสัตว์ทดลองอย่างละเอียดและยาวนาน พบว่าสัตว์จะทนยา sertraline ได้ดีในขนาดหลายเท่าของขนาดที่ใช้ได้ผลทางคลินิก และ sertraline ยังไม่มีผลต่อการกลายพันธุ์ (mutagenic effect) อีกด้วย

การศึกษาในสัตว์วัยอ่อน

ในการศึกษาพิษวิทยาในสัตว์วัยอ่อนกับหนูแรทสายพันธุ์ Sprague-Dawley นั้น หนูเพศผู้และหนูเพศเมียได้รับ sertraline โดยการรับประทานในขนาด 0, 10, 40 หรือ 80 มก./กก./วัน ตั้งแต่อายุได้ 21 วันถึง 56 วัน จากนั้นจึงเข้าสู่ช่วงพักการให้ยาจนถึงอายุ 196 วัน การให้ sertraline 80 มก./กก. แก่หนูเพศผู้และเพศเมียตั้งแต่วันที่ 21 ถึงวันที่ 56 หลังเกิด ก่อให้เกิดภาวะร่างกายขาดน้ำ น้ำมูกมีสี และ ค่าเฉลี่ยการเพิ่มขึ้นของน้ำหนักตัวลดลง นอกจากนี้ยังพบว่าหนูเพศผู้ที่ได้รับ sertraline 80 มก./กก./วัน มีภาวะเสี่ยงหายใจผิดปกติ (rales) ตัวโก่งคั่ง (hunched posture) และการบริโภคอาหารลดลง ในขณะที่หนูเพศผู้ (ได้รับ sertraline 80 มก./กก./วัน) และ เพศเมีย (ได้รับ sertraline มากกว่าหรือเท่ากับ 10 มก./กก./วัน) มีพัฒนาการทางเพศช้ากว่าปกติ แต่แม้จะมีข้อมูลเหล่านี้ ก็ยังไม่พบว่า sertraline มีผลต่อ reproductive endpoint ทั้งในหนูเพศผู้ (น้ำหนักของอวัยวะ การผสมพันธุ์และความสามารถในการเจริญพันธุ์ การเคลื่อนที่ของตัวอสุจิหรือความเข้มข้นของตัวอสุจิ) และหนูเพศเมีย (วงจรการเป็นสัด การผสมพันธุ์และความสามารถในการเจริญพันธุ์ หรือค่าใดๆ ที่บ่งชี้ถึงการทำงานของรังไข่และมดลูก) ไม่พบว่า sertraline ส่งผลต่อตัวชี้วัดทางพฤติกรรมใดๆ (การเรียนรู้และความจำ, ปฏิกริยาตกใจเมื่อได้ยินเสียงดัง และพฤติกรรมเคลื่อนไหว) ในหนูเพศผู้ ขณะที่พบว่าปฏิกริยาตกใจเมื่อได้ยินเสียงดังลดลงในหนูเพศเมียที่ได้รับ sertraline ขนาด 40

และ 80 มก./กก./วัน ไม่พบว่า sertraline ที่ขนาดยาใดๆ ส่งผลต่อความยาวของกระดูกต้นขา น้ำหนักสมอง จากผลการชันสูตรศพด้วยตาเปล่าหรือการสังเกตผ่านกล้องจุลทรรศน์ทั้งในหนูเพศผู้ และเพศเมีย ในหนูเพศผู้วัยอ่อนค่า NOAEL (no-observed-adverse-effect level) ของความเป็น พิษโดยทั่วไป อยู่ที่ 40 มก./กก./วัน (สัมพันธ์กับ C_{max} ที่ 262 นาโนกรัม./มก. และ AUC_{0-t} 3170 นา โนกรัม.·ชม./มล. เมื่ออายุได้ 56 วัน) ไม่สามารถประเมินค่า NOAEL ในหนูเพศเมียวัยอ่อนจาก พัฒนาการทางเพศที่เกิดขึ้นซ้ำเมื่อได้รับ sertraline มากกว่าหรือเท่ากับ 10 มก./กก./วัน โดยผลซึ่ง เกิดจากการได้รับ sertraline ที่กล่าวมาทั้งหมดข้างต้นจะหายไป ณ เวลาใดเวลาหนึ่งในช่วงพักการ ให้อาหารของการศึกษา นี้ ยังไม่ทราบความสำคัญทางความสำคัญทางคลินิกของผลซึ่งพบในหนูแรทที่ ได้รับ sertraline เหล่านี้

6. รายละเอียดทางเภสัชกรรม

6.1 รายชื่อสารประกอบในตำรับยา

ยา sertraline ชนิดเม็ดแตกตัวเร็วในช่องปากประกอบไปด้วย: microcrystalline cellulose, crospovidone, hydroxypropyl cellulose, ethyl acrylate + methyl methacrylate copolymer dispersion, aminoalkyl methacrylate copolymer E, glyceryl monostearate, polysorbate 80, stearic acid, sodium lauryl sulfate, polydimethylsiloxane + silicone dioxide mixture, D-mannitol, magnesium aluminometasilicate, sucrose esters of fatty acids, magnesium stearate, saccharin sodium hydrate, flavoring

6.2 ความไม่เข้ากันกับยาตัวอื่น (Incompatibilities)

ไม่มีรายงาน

6.3 อายุยา

โปรดดูรายละเอียดบนภาชนะบรรจุ

6.4 ข้อควรระวังเป็นพิเศษในการเก็บรักษา

เก็บไว้ในอุณหภูมิต่ำกว่า 30 องศาเซลเซียส

7. ชื่อผู้รับอนุญาตนำหรือสั่งยาแผนปัจจุบันเข้ามาในราชอาณาจักร

บริษัท เวียร์ทริศ (ประเทศไทย) จำกัด

8. เลขทะเบียนตำรับยา

Zoloft™ (ODT 25 mg)

เลขทะเบียนที่ 1C 35/63 (N)

Zoloft™ (ODT 50 mg)

เลขทะเบียนที่ 1C 34/63 (N)

9. วันที่ได้รับอนุมัติทะเบียนตำรับยา

Zoloft™ (ODT 25 mg)

17 April 2020

Zoloft™ (ODT 50 mg)

16 April 2020

10. วันที่มีการแก้ไขปรับปรุงเอกสาร

27 กุมภาพันธ์ 2566