

## POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

### 1. IME ZDRAVILA

Zoloft 20 mg/ml **koncentrat** za peroralno raztopino

### 2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

1 ml koncentrata za peroralno raztopino vsebuje 20 mg sertralina v obliki sertralinijevega klorida.

#### Pomožne snovi z znanim učinkom:

Zoloft koncentrat za peroralno raztopino vsebuje 181 mg brezvodnega etanola na 25 mg (1,25 ml) raztopine, kar ustreza 145 mg/ml (14,5 % w/v).

Zoloft koncentrat za peroralno raztopino vsebuje 362 mg brezvodnega etanola na 50 mg (2,5 ml) raztopine, kar ustreza 145 mg/ml (14,5 % w/v).

Zoloft koncentrat za peroralno raztopino vsebuje 1.447 mg brezvodnega etanola na 200 mg (10 ml) raztopine, kar ustreza 145 mg/ml (14,5 % w/v).

Zoloft koncentrat za peroralno raztopino vsebuje 10 g glicerola na 200 mg (10 ml) raztopine.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

### 3. FARMACEVTSKA OBLIKA

koncentrat za peroralno raztopino

Zoloft 20 mg/ml koncentrat za peroralno raztopino je bistra, brezbarvna raztopina v steklenici iz rjavega stekla. Steklenica ima navojno zaporko z vključeno umerjeno merilno kapalko.

### 4. KLINIČNI PODATKI

#### 4.1 Terapevtske indikacije

Sertralin je indiciran za zdravljenje:

Hudih depresivnih epizod. Preprečevanje relapsov ali recidivov hudih depresivnih epizod.

Panične motnje z agorafobijo ali brez nje.

Obsesivno-kompulzivne motnje (OKM) pri odraslih in pediatričnih bolnikih, starih od 6 do 17 let.

Socialne anksiozne motnje.

Posttravmatske stresne motnje (PTSM).

#### 4.2 Odmerjanje in način uporabe

##### Odmerjanje

##### Začetno zdravljenje

##### *Depresija in OKM*

Zdravljenje s sertralinom je treba začeti z odmerkom 50 mg na dan.

### *Panična motnja, PTSM in socialna anksiozna motnja*

Zdravljenje je treba začeti s 25 mg na dan. Po enem tednu je treba odmerek zvečati na 50 mg enkrat na dan. Ta shema dokazano zmanjša pogostnost neželenih učinkov, ki so značilni za panično motnjo in se pojavijo zgodaj med zdravljenjem.

### Titriranje

#### *Depresija, OKM in panična motnja, socialna anksiozna motnja ter PTSM*

Bolnikom, ki se ne odzovejo na odmerek 50 mg, lahko koristi zvečanje odmerka. Najkrajši presledek med spremembami odmerka mora biti vsaj en teden, odmerek pa se lahko v korakih po 50 mg zveča do največ 200 mg na dan. Odmerka se ne sme spreminjati pogosteje kot enkrat na teden, ker je razpolovni čas izločanja sertralina 24 ur.

Začetek terapevtskega učinka je lahko opazen v 7 dneh, običajno pa je za pojav terapevtskega učinka potreben daljši čas, zlasti pri OKM.

### Vzdrževanje

Med dolgotrajnim vzdrževalnim zdravljenjem je treba odmerek ohranjati na najnižji učinkoviti ravni in ga pozneje prilagajati glede na terapevtski odziv.

### *Depresija*

Dolgotrajno zdravljenje je lahko primerno tudi za preprečevanje recidivov hudih depresivnih epizod (HDE). Priporočeni odmerek za preprečevanje recidivov HDE je večinoma enak tistemu, ki ga bolnik dobiva med trenutno epizodo. Bolnike z depresijo je treba zdraviti dovolj dolgo, vsaj 6 mesecev, da so zanesljivo brez simptomov.

### *Panična motnja in OKM*

Nadaljnje zdravljenje pri panični motnji in OKM je treba redno ocenjevati, kajti pri teh motnjah preprečitev ponovitve ni dokazana.

### *Uporaba pri starejših*

Pri starejših bolnikih je treba zdravilo odmerjati previdno, kajti tveganje za hiponatriemijo je lahko pri njih večje (glejte poglavje 4.4).

### *Bolniki z okvaro jeter*

Pri bolnikih z boleznijo jeter je treba sertralin uporabljati previdno. Pri bolnikih z okvaro jeter je treba uporabiti manjši ali manj pogost odmerek (glejte poglavje 4.4). Sertralina se naj ne bi uporabljalo pri bolnikih s hudo okvaro jeter, ker zanje ni na voljo kliničnih podatkov (glejte poglavje 4.4).

### *Bolniki z okvaro ledvic*

Pri bolnikih z okvaro ledvic ni treba prilagajati odmerka zdravila (glejte poglavje 4.4).

### Pediatrična populacija

#### *Otroci in mladostniki z obsesivno-kompulzivno motnjo*

Starost 13-17 let: začetni odmerek - 50 mg enkrat na dan.

Starost 6-12 let: začetni odmerek - 25 mg enkrat na dan. Po enem tednu se lahko odmerek zveča na 50 mg enkrat na dan.

Če se bolnik ne odzove v zadostni meri, se odmerek lahko zvečuje v korakih po 50 mg v obdobju nekaj tednov. Največji odmerek znaša 200 mg na dan. Za preprečitev čezmernega odmerjanja je treba pri zvečevanju odmerka nad 50 mg upoštevati, da imajo otroci na splošno manjšo telesno maso kakor odrasli. Odmerka se ne sme spreminjati pogosteje kot enkrat na teden.

Zoloft koncentrat za peroralno raztopino vsebuje količino alkohola, ki ima lahko vpliv na mlajše otroke (glejte poglavje 4.4).

Učinkovitost ni dokazana za hudo depresivno motnjo pri pediatričnih bolnikih.

Za otroke do 6. leta starosti ni podatkov (glejte tudi poglavje 4.4).

#### Način uporabe

Sertralin je treba uporabljati enkrat na dan, zjutraj ali zvečer.

Sertralin v obliki koncentrata za peroralno raztopino lahko bolniki jemljejo s hrano ali brez nje. Zoloft koncentrat za peroralno raztopino je treba pred uporabo razredčiti (glejte poglavje 6.6).

#### Odtegnitveni simptomi, ki se pojavijo po prenehanju zdravljenja s sertralinom

Nenadnemu prenehanju zdravljenja s sertralinom se je treba izogniti. Pri prekinitvi zdravljenja s sertralinom je treba postopno zmanjševati odmerek v obdobju najmanj enega do dveh tednov, da tako zmanjšamo tveganje za pojav odtegnitvenih reakcij (glejte poglavji 4.4 in 4.8). V primeru, da se pri zmanjševanju odmerka ali pri prekinitvi zdravljenja pojavijo neznosni simptomi, je treba razmisliti o ponovni uvedbi predhodno predpisanega odmerka. Zdravnik lahko kasneje nadaljuje z zmanjševanjem odmerka, vendar bolj postopoma.

### **4.3 Kontraindikacije**

Preobčutljivost na zdravilno učinkovino ali katerokoli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.

Sočasno zdravljenje z ireverzibilnimi zaviralci monoamino oksidaze (zaviralci MAO) je kontraindicirano zaradi tveganja serotonin skega sindroma s simptomi, kot so agitiranost, tremor in hipertermija. Sertralina ne smete uvesti vsaj 14 dni po prenehanju zdravljenja z ireverzibilnimi zaviralci MAO. Uporabo sertralina morate prekiniti vsaj 7 dni pred začetkom zdravljenja z ireverzibilnim zaviralcem MAO (glejte poglavje 4.5).

Kontraindicirana je tudi sočasna uporaba s pimozidom (glejte poglavje 4.5).

Zoloft koncentrat za peroralno raztopino je kontraindiciran med uporabo disulfirama, ker raztopina vsebuje alkohol (glejte poglavji 4.4 in 4.5).

### **4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi**

#### Serotonin ske sindrom (SS) ali nevroleptični maligni sindrom (NMS)

Pri zdravljenju s SSRI, vključno s sertralinom, so poročali o razvoju potencialno življenjsko ogrožajočega sindroma, kot je serotonin ske sindrom (SS) ali nevroleptični maligni sindrom (NMS). Pri sočasnem zdravljenju s SSRI in drugimi serotonin ergičnimi zdravili (vključno z drugimi serotonin ergičnimi antidepresivi, amfetamini in triptani), ali zdravili, ki oslabijo metabolizem serotonin a (vključno z zaviralci MAO, kot je metilensko modro), ali antipsihotiki in drugimi antagonistami dopamina, ali opioidi, je tveganje za SS in NMS povečano. Bolnike je treba nadzorovati glede pojava znakov in simptomov SS ali NMS (glejte poglavje 4.3).

#### Prehod s selektivnih zaviralcev ponovnega privzema serotonin a (SSRI), antidepresivov ali antiobsesivnih zdravil

O najprimernejšem času za prehod s SSRI, antidepresivnih ali antiobsesivnih zdravil na sertralin je le malo nadzorovanih izkušenj. Skrbna in preudarna zdravniška presoja je potrebna pri prehodu, zlasti z dolgo delujočih zdravil, kakršno je npr. fluoksetin.

#### Druga serotonin ergična zdravila kot npr. triptofan, fenfluramin in agonisti 5-HT

Pri sočasni uporabi sertralina z drugimi zdravili, ki stopnjujejo učinke serotonin ergičnega živčnega prenosa, kot so npr. amfetamini, triptofan, fenfluramin, agonisti 5-HT ali zdravila rastlinskega izvora, ki vsebujejo šentjanževko (*Hypericum perforatum*), je potrebna previdnost; če je le mogoče, se je uporabi zaradi možnih farmakodinamičnih interakcij treba izogniti.

### Podaljšanje intervala QTc/torsade de pointes (TdP)

V obdobju trženja zdravila so poročali o primerih podaljšanja intervala QTc in TdP. Večinoma so o tem poročali pri bolnikih, ki so imeli še druge dejavnike tveganja za podaljšanje intervala QTc/TdP. Vpliv na podaljšanje intervala QTc je bil v poglobljeni študiji intervala QTc pri zdravih prostovoljcih potrjen s statistično pomembnim pozitivnim razmerjem med izpostavljenostjo in odzivom. Zato se mora sertralin pri bolnikih z dodatnimi dejavniki tveganja za podaljšanje intervala QTc, kot so: srčna bolezen, hipokaliemija ali hipomagneziemija, družinska anamneza podaljšanja intervala QTc, bradikardija in sočasna uporaba zdravil, ki podaljšajo interval QTc (glejte poglavji 4.5 in 5.1), uporabljati previdno.

### Sprožitev manije ali hipomanije

O pojavu simptomov manije/hipomanije so poročali tudi pri majhnem deležu bolnikov, zdravljenih z antidepresivnimi in antiobsesivnimi zdravili, ki so na trgu, vključno s sertralinom. Zato morate sertralin pri bolnikih z anamnezo manije ali hipomanije uporabljati previdno. Potreben je natančen zdravniški nadzor. Uporabo sertralina morate prekiniti, če bolnik prehaja v manično fazo.

### Shizofrenija

Bolnikom s shizofrenijo se lahko psihotični simptomi poslabšajo.

### Epileptični napadi

Med zdravljenjem s sertralinom se lahko pojavijo epileptični napadi: uporabi sertralina se je treba izogniti pri bolnikih z nestabilno epilepsijo, bolnike z urejeno epilepsijo pa je treba natančno spremljati. Če se bolniku pojavijo epileptični napadi, je treba sertralin ukiniti.

### Samomor/samomorilne misli/poskusi samomora ali klinično poslabšanje

Depresija je povezana z večjim tveganjem za pojav samomorilnih misli, samopoškodovanja in samomorilnosti (s samomorom povezani dogodki). Takšno tveganje obstaja, vse dokler ne pride do znatnega izboljšanja zdravstvenega stanja. Ker se prvih nekaj tednov zdravljenja ali dlje zdravstveno stanje morda še ne bo izboljšalo, je treba bolnike skrbno nadzirati, vse dokler ne pride do izboljšanja. Splošne klinične izkušnje kažejo, da se tveganje za samomor v zgodnji fazi izboljšanja lahko poveča.

Z večjim tveganjem za pojav s samomorom povezanih dogodkov so lahko povezana tudi druga stanja v psihiatriji, pri katerih se predpisuje sertralin. Poleg tega pa se ta stanja lahko pojavijo sočasno s hudo depresivno motnjo. Med zdravljenjem bolnikov z drugimi psihiatričnimi motnjami je torej treba izvajati enake previdnostne ukrepe kot med zdravljenjem bolnikov s hudo depresivno motnjo.

Znano je, da pri bolnikih s samomorom povezanimi dogodki v anamnezi, ali bolnikih, ki kažejo znatno stopnjo samomorilne miselnosti pred uvedbo zdravljenja, obstaja večje tveganje za pojav samomorilnih misli ali poskusov samomora in jih je treba med zdravljenjem skrbno spremljati. Metaanaliza s placebom nadzorovanih kliničnih preskušanj antidepresivov pri odraslih bolnikih s psihiatričnimi motnjami je pokazala, da pri bolnikih, mlajših od 25 let, pri uporabi antidepresivov obstaja večje tveganje za pojav samomorilnega vedenja kot pri uporabi placeba.

Med zdravljenjem, še posebej po uvedbi zdravljenja in pri vsaki spremembi odmerka, je treba bolnike skrbno nadzirati. Še posebej skrbno je treba nadzirati bolnike z velikim tveganjem. Bolnike (in skrbnike bolnikov) je treba opozoriti, da morajo biti pozorni na kakršnokoli klinično poslabšanje, pojav samomorilnega vedenja ali misli na samomor in na neobičajne spremembe vedenja, ter da se morajo v primeru, da se takšni simptomi pojavijo, nemudoma posvetovati z zdravnikom.

### Spolna disfunkcija

SSRI lahko povzročijo simptome spolne disfunkcije (glejte poglavje 4.8). Poročali so o dolgotrajni spolni disfunkciji, pri kateri so se simptomi nadaljevali kljub prekinitvi zdravljenja s SSRI.

### Pediatrična populacija

Sertralina ne smete uporabljati za zdravljenje otrok in mladostnikov, mlajših od 18 let, razen za zdravljenje bolnikov z obsesivno-kompulzivno motnjo, starih od 6 do 17 let. S samomorom povezana vedenja (poskus samomora in samomorilne misli) ter sovražnost (večinoma nasilno vedenje,

nasprotovalno vedenje in jeza) so bila v kliničnih preskušanjih pogosteje opažena pri otrocih in mladostnikih, ki so bili zdravljeni z antidepresivnimi zdravili, v primerjavi s tistimi, ki so prejeli placebo. Če se na podlagi klinične potrebe vseeno odločimo za zdravljenje, je treba bolnika natančno spremljati glede pojava simptomov samomorilnosti, zlasti v zgodnji fazi zdravljenja. Dolgoročno varnost za kognitivno, čustveno, telesno in pubertetno dozorevanje pri otrocih in mladostnikih, starih od 6 do 16 let, so ocenjevali v dolgotrajni opazovalni študiji v obdobju do 3 let (glejte poglavje 5.1). V obdobju trženja zdravila so poročali o nekaj primerih zastoja rasti in zapoznele pubertete. Klinični pomen in vzročna zveza še nista jasna (za ustrezne predklinične podatke o varnosti glejte poglavje 5.3). Pediatrične bolnike, ki so na dolgotrajnem zdravljenju, morajo zdravniki nadzorovati glede nepravilnosti v zvezi z rastjo in razvojem.

#### Nenormalne krvavitve/krvavitev

Med uporabo SSRI so poročali o krvavitvah, vključno s krvavitvami v koži (ekhimozna in purpura) in drugimi krvavitvami, npr. krvavitev v prebavilih in ginekološka krvavitev, ki so bile tudi smrtne. Zdravila iz skupine SSRI/SNRI lahko povečajo tveganje za poporodno krvavitev (glejte poglavje 4.6 in 4.8). Previdnost je potrebna pri uporabi SSRI in zlasti pri sočasni uporabi z zdravili, ki vplivajo na delovanje trombocitov (npr. antikoagulantni, atipični antipsihotiki in fenotiazini, večina tricikličnih antidepresivov, acetilsalicilna kislina in nesteroidna protivnetna zdravila (NSAID)), kot tudi pri bolnikih z motnjami strjevanja krvi v anamnezi (glejte poglavje 4.5).

#### Hiponatriemija

Med zdravljenjem s SSRI ali SNRI, vključno s sertralinom, se lahko pojavi hiponatriemija. V številnih primerih je hiponatriemija posledica sindroma neustreznega izločanja antidiuretičnega hormona (SIADH). Opisani so primeri koncentracije natrija v serumu pod 110 mmol/l.

Starejši bolniki imajo med uporabo SSRI in SNRI morda večje tveganje za pojav hiponatriemije. Prav tako je lahko tveganje večje pri bolnikih, ki jemljejo diuretike ali so hipovolemični iz kakšnega drugega razloga (glejte Uporaba pri starejših). Pri bolnikih s simptomatsko hiponatriemijo je treba prenehati z uporabo sertralina in začeti z ustreznim zdravljenjem. Med znaki in simptomi hiponatriemije so glavobol, težave s koncentracijo, poslabšanje spomina, zmedenost, šibkost in negotovost pri gibanju, ki lahko povzroči padce. Med znaki in simptomi, ki so spremljali hujše in/ali akutne primere, so halucinacije, sinkopa, epileptični napadi, koma, zastoj dihanja in smrt.

#### Odtegnitveni simptomi po prenehanju zdravljenja s sertralinom

Po prenehanju zdravljenja so odtegnitveni simptomi pogosti, zlasti če je prenehanje nenadno (glejte poglavje 4.8). V kliničnih preskušanjih je bila incidenca odtegnitvenih reakcij med bolniki, ki so prenehali dobivati sertralin 23 %, med tistimi, ki so ga dobivali še naprej, pa 12 %.

Tveganje za odtegnitvene simptome je lahko odvisno od več dejavnikov, tudi od trajanja zdravljenja, odmerka zdravila in hitrosti zmanjševanja odmerka. Najpogosteje opisani neželeni učinki so omotica, senzorične motnje (vključno s parestezijami), motnje spanja (vključno z nespečnostjo in intenzivnimi sanjami), agitiranost ali anksioznost, navzea in/ali bruhanje, tremor in glavobol. Na splošno so ti simptomi blagi do zmerni, pri nekaterih bolnikih pa so lahko tudi zelo izraziti. Običajno se pojavijo prve dni po prenehanju zdravljenja, v zelo redkih primerih pa so o takšnih simptomih poročali pri bolnikih, ki so pomotoma izpustili odmerek. Na splošno ti simptomi minejo sami, običajno v 2 tednih, pri nekaterih posameznikih pa so lahko dolgotrajni (2 do 3 mesece ali več). Zato je priporočljivo, da pri prenehanju zdravljenja odmerek sertralina zmanjšujete postopoma v obdobju nekaj tednov ali mesecev, odvisno od bolnikovih potreb (glejte poglavje 4.2).

#### Akatizija/psihomotorični nemir

Uporaba sertralina je spremljal pojav akatizije, za katero sta značilna subjektivno neprijeten ali nadležen nemir ter potreba po gibanju, pogosto hkrati z bolnikovo nezmožnostjo, da bi stal ali sedel pri miru. Nastanek tega je najverjetnejši v prvih tednih zdravljenja. Bolnikom, pri katerih se pojavijo ti simptomi, lahko zvečanje odmerka škoduje.

### Okvara jeter

Sertralin se izdatno presnovi v jetrih. Farmakokinetična študija več odmerkov pri preskušancih z blago, stabilno cirozo, je pokazala, da je razpolovni čas izločanja pri njih podaljšan, AUC in  $C_{max}$  pa sta približno trikrat večji kot pri zdravih preskušancih. Vezava na beljakovine v plazmi se med skupinama ni pomembno razlikovala. Pri bolnikih z boleznijo jeter je treba sertralin uporabljati previdno. Če se sertralin uporabi pri bolnikih z okvaro jeter, je treba razmisliti o manjšem odmerku ali manj pogostem odmerjanju. Sertralina ne smete uporabljati pri bolnikih s hudo okvaro jeter (glejte poglavje 4.2).

### Okvara ledvic

Sertralin se izdatno presnovi in izločanje nespremenjenega zdravila z urinom je manj pomembna pot izločanja. V študijah bolnikov z blago do zmerno okvaro ledvic (očistek kreatinina 30-60 ml/min) ali zmerno do hudo okvaro ledvic (očistek kreatinina 10-29 ml/min) se farmakokinetični parametri ( $AUC_{0-24}$  oz.  $C_{max}$ ) pri uporabi več odmerkov niso pomembno razlikovali od tistih pri kontrolnih osebah. Odmerjanja sertralina ni treba prilagoditi stopnji ledvične okvare.

### Uporaba pri starejših

V kliničnih študijah je sodelovalo preko 700 starejših bolnikov (> 65 let). Vzorec in incidenca neželenih reakcij sta bila pri starejših bolnikih podobna kot pri mlajših.

Med uporabo SSRI ali SNRI, vključno s sertralinom, pa so poročali o primerih klinično pomembne hiponatriemije pri starejših bolnikih, ki jih lahko ta neželeni učinek bolj ogroža (glejte poglavje 4.4: Hiponatriemija).

### Sladkorna bolezen

Zdravljenje s SSRI lahko pri sladkornih bolnikih spremeni nadzor glikemije. Morda bo treba prilagoditi odmerek insulina in/ali peroralnih antidiabetičnih zdravil.

### Elektrokonvulzivno zdravljenje

Kliničnih študij o tveganjih ali koristih kombinirane uporabe elektrokonvulzivnega zdravljenja in sertralina ni.

### Grenivkin sok

Jemanje sertralina z grenivkinim sokom ni priporočljivo (glejte poglavje 4.5).

### Motnje urinskih presejalnih testov

Pri bolnikih, ki so jemali sertralin, so poročali o lažno pozitivnih urinskih imunoloških presejalnih testih za benzodiazepine. Do tega pride zaradi premajhne specifičnosti presejalnih testov. Lažno pozitivne rezultate testov je lahko pričakovati še več dni po prenehanju zdravljenja s sertralinom. Potrditveni testi, kot je plinska kromatografija/masna spektrometrija, bodo razlikovali sertralin od benzodiazepinov.

### Glavkom z zaprtim zakotjem

SSRI, vključno s sertralinom, lahko vplivajo na velikost zenice in povzročijo midriazo. Ta midriatičen učinek lahko zoži očesni kot, kar zveča očesni tlak in povzroči glavkom z zaprtim zakotjem, še posebej pri bolnikih, ki so nagnjeni k temu pojavu. Zato je treba pri bolnikih z glavkomom z zaprtim zakotjem ali z glavkomom v anamnezi sertralin uporabljati previdno.

### Pomožne snovi

25 mg (1,25 ml) sertralina v obliki koncentrata za peroralno raztopino vsebuje 181 mg brezvodnega etanola (glejte poglavje 2), kar ustreza manj kot 5 ml piva oziroma 2 ml vina.

50 mg (2,5 ml) sertralina v obliki koncentrata za peroralno raztopino vsebuje 362 mg brezvodnega etanola (glejte poglavje 2), kar ustreza manj kot 10 ml piva oziroma 4 ml vina.

200 mg (10 ml) sertralina v obliki koncentrata za peroralno raztopino vsebuje 1.447 mg brezvodnega etanola (glejte poglavje 2), kar ustreza manj kot 37 ml piva oziroma 15 ml vina.

Primeri izpostavljenosti etanolu na podlagi največjih enkratnih dnevnih odmerkov (glejte poglavje 4.2) so naslednji:

- dajanje 50 mg (2,5 ml) sertralina v obliki koncentrata za peroralno raztopino 6 let staremu otroku s telesno maso 20 kg bo privedlo do izpostavljenosti etanolu 18 mg/kg, kar lahko povzroči dvig koncentracije alkohola v krvi na približno 3,01 mg/100 ml.
- dajanje 50 mg (2,5 ml) sertralina v obliki koncentrata za peroralno raztopino 12 let staremu otroku s telesno maso 40 kg bo privedlo do izpostavljenosti etanolu 9 mg/kg, kar lahko povzroči dvig koncentracije alkohola v krvi na približno 1,51 mg/100 ml.
- dajanje 50 mg (2,5 ml) sertralina v obliki koncentrata za peroralno raztopino odrasli osebi s telesno maso 70 kg bo privedlo do izpostavljenosti etanolu 5,2 mg/kg, kar lahko povzroči dvig koncentracije alkohola v krvi na približno 0,86 mg/100 ml.

Za primerjavo: pri odraslem, ki popije en kozarec vina ali 500 ml piva, bo koncentracija alkohola v krvi približno 50 mg/100 ml.

Sočasna uporaba z zdravili, ki vsebujejo npr. propilenglikol ali etanol, lahko privede do kopičenja etanola in povzroči neželene učinke, zlasti pri majhnih otrocih, pri katerih je sposobnost presnove majhna oz. še nerazvita.

Količina etanola v tem zdravilu verjetno ne bo vplivala na odrasle in mladostnike, tudi pri otrocih njegovi učinki verjetno ne bodo opazni. Lahko pa nekoliko vpliva na mlajše otroke, na primer povzroči občutek zaspanosti.

Vsebnost etanola v tem zdravilu je treba skrbno upoštevati pri naslednjih skupinah bolnikov, pri katerih lahko obstaja večje tveganje za neželene učinke, povezane z etanolom:

- pri nosečnicah ali doječih materah (glejte poglavje 4.6)
- pri bolnikih z alkoholizmom.

Količina etanola v tem zdravilu lahko vpliva na učinek drugih zdravil.

Največji odmerek 200 mg (10 ml) sertralina v obliki koncentrata za peroralno raztopino vsebuje 10 g glicerola, ki lahko povzroči glavobol, želodčne motnje in drisko.

#### Občutljivost na lateks

Vsebnik tega zdravila vsebuje naravno gumo (lateks). Lahko povzroči hude alergijske reakcije.

### **4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij**

#### Sočasna uporaba s sertralinom je kontraindicirana

##### Zaviralci monoaminooksidaze

##### *Ireverzibilni zaviralci MAO (npr. selegilin)*

Sertralina se ne sme uporabljati sočasno z ireverzibilnimi zaviralci MAO, kakršen je selegilin. Sertralina ne smete uvesti vsaj 14 dni po prenehanju zdravljenja z ireverzibilnimi zaviralci MAO. Uporabo sertralina morate prekiniti vsaj 7 dni pred začetkom zdravljenja z ireverzibilnim zaviralcem MAO (glejte poglavje 4.3).

##### *Reverzibilni selektivni zaviralci MAO-A (moklobemid)*

Zaradi tveganja za serotoninški sindrom se sertralina ne sme uporabljati sočasno z reverzibilnimi in selektivnimi zaviralci MAO, kakršen je moklobemid. Po zdravljenju z reverzibilnim zaviralcem MAO je lahko obdobje prekinitve pred uvedbo zdravljenja s sertralinom krajše od 14 dni. Uporabo sertralina je priporočljivo prekiniti vsaj 7 dni pred začetkom zdravljenja z reverzibilnim zaviralcem MAO (glejte poglavje 4.3).

### Reverzibilni neselektivni zaviralci MAO (linezolid)

Antibiotik linezolid je šibek, reverzibilen, neselektiven zaviralec MAO, zato ga ne smejo dobiti bolniki, ki prejemajo sertralin (glejte poglavje 4.3).

Opisani so bili hudi neželeni učinki pri bolnikih, ki so pred kratkim prenehali dobivati zaviralec MAO (npr. metilensko modro) in so začeli zdravljenje s sertralinom, ali so pred kratkim prenehali dobivati sertralin in jim je bil uveden zaviralec MAO. Med temi učinki so bili tremor, mioklonus, diaforeza, navzea, bruhanje, zardevanje, omotica in hipertermija z značilnostmi, podobnimi nevroleptičnemu malignemu sindromu, epileptični napadi in smrt.

### Pimozid

V študiji, izvedeni z enkratnim majhnim odmerkom pimozida (2 mg), so ugotovili zvečanje koncentracije pimozida za približno 35 %. Tega zvečanja koncentracije niso spremljale spremembe na EKG. Mehanizem tega medsebojnega delovanja ni znan, a zaradi ozkega terapevtskega indeksa pimozida je sočasna uporaba sertralina in pimozida kontraindicirana (glejte poglavje 4.3).

### Sočasna uporaba s sertralinom ni priporočljiva

### Zaviralci osrednjega živčnega sistema in alkohol

Sočasna uporaba 200 mg sertralina na dan ni stopnjevala učinkov alkohola, karbamazepina, haloperidola ali fenitoina na kognitivno in psihomotorično zmogljivost zdravih preskušancev. Sočasno uživanje sertralina in alkohola ni priporočljivo.

### Druga serotoninergična zdravila

Glejte poglavje 4.4.

Previdnost je potrebna tudi pri sočasni uporabi opioidov (npr. s fentanilom (uporablja se za splošno anestezijo ali pri zdravljenju kronične bolečine)) in drugih serotoninergičnih zdravil (vključno z drugimi serotoninergičnimi antidepresivi, amfetamini in triptani).

### Posebna previdnost

#### Zdravila, ki podaljšajo interval QT

Tveganje za podaljšanje intervala QTc in/ali ventrikularnih aritmij (npr. TdP) je lahko povečano pri sočasni uporabi drugih zdravil, ki podaljšajo interval QTc (npr. nekateri antipsihotiki in antibiotiki) (glejte poglavji 4.4 in 5.1).

### Litij

V preskušanju, nadzorovanem s placebom, pri zdravih prostovoljcih sočasna uporaba sertralina in litija ni pomembno spremenila farmakokinetike litija, je pa v primerjavi s placebom zvečala tremor, kar nakazuje možno farmakodinamično medsebojno delovanje. Med sočasno uporabo sertralina z zdravili, kakršno je litij, je bolnike treba ustrezno nadzorovati.

### Fenitoin

V preskušanju, nadzorovanem s placebom, pri zdravih prostovoljcih kaže, da kronična uporaba 200 mg sertralina na dan ne zavre presnove fenitoina v klinično pomembni meri. Zaradi poročil o veliki izpostavljenosti fenitoinu pri bolnikih, ki so dobivali sertralin, pa je po začetku zdravljenja s sertralinom kljub temu priporočljivo nadzirati koncentracijo fenitoina v plazmi in odmerek fenitoina ustrezno prilagoditi. Poleg tega lahko sočasno jemanje fenitoina, ki je znan induktor CYP3A4, povzroči zmanjšanje plazemske koncentracije sertralina.

### Metamizol

Sočasna uporaba sertralina z metamizolom, ki je induktor presnovnih encimov, vključno s CYP2B6 in CYP3A4, lahko povzroči znižanje plazemske koncentracije sertralina s možnim zmanjšanjem klinične učinkovitosti. Ob sočasni uporabi metamizola in sertralina je potrebna previdnost. Klinični odziv in/ali koncentracijo učinkovine v krvi je treba ustrezno spremljati.



### Triptani

Nekaj redkih poročil iz obdobja trženja je opisovalo bolnike, pri katerih so se po uporabi sertralina in sumatriptana pojavile šibkost, hiperrefleksija, nekoordiniranost, zmedenost, anksioznost in agitiranost. Simptomi serotoninergičnega sindroma se lahko pojavijo tudi z drugimi zdravili iz iste skupine (triptani). Če je sočasna uporaba sertralina in triptanov klinično potrebna, je treba bolnika ustrezno nadzorovati (glejte poglavje 4.4).

### Varfarin

Sočasna uporaba 200 mg sertralina na dan z varfarinom je malo, a statistično pomembno podaljšala protrombinski čas, kar lahko v nekaterih redkih primerih povzroči spremembo INR. Glede na to je treba protrombinski čas po začetku ali koncu zdravljenja s sertralinom skrbno nadzorovati.

### Medsebojno delovanje z drugimi zdravili, digoksin, atenolol, cimetidin

Sočasna uporaba s cimetidinom je bistveno zmanjšala očistek sertralina. Klinični pomen teh sprememb ni znan. Sertralin ni vplival na beta-adrenergično zaviralno zmožnost atenolola. Med uporabo digoksina niso opažali medsebojnega delovanja s sertralinom v odmerku 200 mg na dan.

### Zdravila, ki vplivajo na delovanje trombocitov

Nevarnost za krvavitve se lahko zveča, če se hkrati s SSRI (vključno s sertralinom) uporabljajo zdravila, ki vplivajo na delovanje trombocitov (npr. nesteroidni antirevmatiki, acetilsalicilna kislina in tiklopidin) ali druga zdravila, ki lahko zvečajo nevarnost za krvavitve (glejte poglavje 4.4).

### Zaviralci živčno-mišičnega prenosa

SSRI lahko zmanjšajo aktivnost plazemske holinesteraze in tako podaljšajo učinek zaviralca živčno-mišičnega prenosa mivakurija ali drugih zaviralcev živčno-mišičnega prenosa.

### Zdravila, ki se presnavljajo preko citokroma P450

Sertralin lahko deluje kot blag ali zmeren zaviralec CYP2D6. Med kronično uporabo 50 mg sertralina na dan se je koncentracija dezipramina v plazmi (ki označuje aktivnost izoenzima CYP2D6) v stanju dinamičnega ravnovesja zmerno povečala (povprečno od 23 do 37 %). Klinično pomembna medsebojna delovanja se lahko pojavijo z drugimi substrati CYP2D6 z ozkim terapevtskim indeksom, npr. antiaritmiki iz skupine 1C, kakršna sta propafenon in flekainid, tricikličnimi antidepresivi in tipičnimi antipsihotiki, zlasti med uporabo večjih odmerkov sertralina.

Sertralin nima klinično pomembnega učinka kot zaviralec CYP3A4, CYP2C9, CYP2C19 in CYP1A2. To so potrdile študije medsebojnega delovanja *in vivo* s substrati CYP3A4 (endogeni kortizol, karbamazepin, terfenadin, alprazolam), substratom CYP2C19 diazepamom in substrati CYP2C9 tolbutamidom, glibenklamidom in fenitoinom. Študije *in vitro* kažejo, da sertralin zavira CYP1A2 le malo ali sploh ne.

Navzkrižna študija pri osmih zdravih Japoncih je pokazala, da so trije zaužiti kozarci grenivke soka na dan zvečali raven sertralina v plazmi za približno 100 %. Zato se je med zdravljenjem s sertralinom treba izogniti pitju grenivke soka (glejte poglavje 4.4).

Na podlagi študije medsebojnega delovanja z grenivkinim sokom ni mogoče izključiti, da sočasna uporaba sertralina z močnimi zaviralci CYP3A4, kot so zaviralci proteaze, ketokonazol, itrakonazol, posakonazol, vorikonazol, klaritromicin, telitromicin in nefazodon, ne bi povzročila še večjih zvečanj izpostavljenosti sertralinu. To zadeva tudi zmerne zaviralce CYP3A4, kot so aprepitant, eritromicin, flukonazol, verapamil in diltiazem. Vnosu močnih zaviralcev CYP3A4 se je med zdravljenjem s sertralinom treba izogniti.

Dejstva, da lahko drugi induktorji CYP3A4, kot so fenobarbital, karbamazepin, šentjanževka in rifampicin, povzročijo zmanjšanje plazemske koncentracije sertralina, ni mogoče izključiti.

Plazemske ravni sertralina so se pri slabih presnavljalcih CYP2C19 zvišale za približno 50 % v primerjavi s hitrimi presnavljalci (glejte poglavje 5.2). Medsebojno delovanje z močnimi zaviralci

CYP2C19, kot so omeprazol, lansoprazol, pantoprazol, rabeprazol, fluoksetin in fluvoksamin, ne more biti izključeno.

#### *Sertralin koncentrat za peroralno raztopino in disulfiram*

Koncentrat za peroralno raztopino vsebuje majhno količino alkohola. Dokler je disulfiram prisoten v serumu ali dokler je zmanjšana aktivnost acetaldehid-dehidrogenaze, bo zaužiti etanol povzročil neželene učinke. Odvisno od delovanja jeter je učinek disulfirama lahko prisoten še dva tedna po zadnjem odmerku, čeprav je običajno obdobje učinkovanja priporočenega odmerka en teden. Zato se sertralin koncentrata za peroralno raztopino ne sme uporabljati sočasno z disulfiramom oziroma še dva tedna po prenehanju jemanja disulfirama (glejte poglavji 4.3 in 4.4).

## **4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje**

### Nosečnost

Pri nosečnicah ni dobro nadzorovanih študij. Obsežni podatki niso razkrili dokazov, da bi sertralin izzval prirojene malformacije. Študije na živalih so pokazale učinke na sposobnost razmnoževanja, verjetno zaradi toksičnih učinkov pri samicah-materah, ki jih je povzročilo farmakodinamično delovanje učinkovine in/ali neposredno farmakodinamično delovanje učinkovine na plod (glejte poglavje 5.3).

Poročali so, da uporaba sertralina med nosečnostjo pri nekaterih novorojenčkih povzroči simptome, primerljive z odtegnitvenimi reakcijami. Ta pojav so opažali tudi pri drugih antidepressivih iz skupine SSRI. Sertralin med nosečnostjo ni priporočljivo uporabljati, razen če je klinično stanje ženske takšno, da pričakovane koristi zdravljenja odtehtajo možno tveganje.

Podatki iz opazovanj kažejo na povečano tveganje (manj kot dvakratno) za poporodno krvavitev po izpostavitvi zdravilom iz skupine SSRI/SNRI v mesecu pred porodom (glejte poglavji 4.4 in 4.8).

Novorojenčke je treba opazovati, če se uporaba sertralina pri materi nadaljuje v poznejše obdobje nosečnosti, zlasti v tretje trimesečje. V primeru uporabe sertralina pri materi v poznejšem obdobju nosečnosti se lahko novorojenčku pojavijo naslednji simptomi: dihalna stiska, cianoza, apneja, epileptični napadi, nestabilnost temperature, težave s hranjenjem, bruhanje, hipoglikemija, hipertenzija, hipotonija, hiperrefleksija, tremor, živčna napetost, razdražljivost, letargija, nenehen jok, somnolenca in težave s spanjem. Ti simptomi so lahko posledica serotoninergičnih učinkov ali odtegnitvene reakcije. Večinoma se zapleti pojavijo takoj ali kmalu (< 24 ur) po porodu.

Epidemiološki podatki kažejo, da lahko uporaba SSRI med nosečnostjo, predvsem v pozni nosečnosti, poveča tveganje za persistentno pljučno hipertenzijo pri novorojenčkih (PPHN). Opaženo tveganje je bilo približno 5 primerov na 1000 nosečnosti. V navadni populaciji se zgodita 1 do 2 primera PPHN na 1000 nosečnosti.

Vsebnost etanola v Zoloft koncentratu za peroralno raztopino je treba upoštevati pri nosečnicah (glejte poglavje 4.4).

### Dojenje

Objavljeni podatki o koncentraciji sertralina v materinem mleku kažejo, da se v mleko izloča majhna količina sertralina in njegovega presnovka N-dezmetilsertralina. Koncentracija v dojenčkovem serumu je bila na splošno zanemarljiva do nezaznavna; izjema je bil dojenček, ki je imel koncentracijo v serumu okrog 50 % materine koncentracije, vendar pri tem dojenčku ni bilo opaznih učinkov na njegovo zdravstveno stanje. Doslej ni opisanih neželenih učinkov na zdravje dojenčkov, ki so jih matere dojile med uporabo sertralina, vendar tveganja ni mogoče izključiti. Uporaba pri doječih materah ni priporočljiva, razen če koristi po zdravnikovi presoji odtehtajo tveganja.

Vsebnost etanola v Zoloft koncentratu za peroralno raztopino je treba upoštevati pri doječih materah (glejte poglavje 4.4).

### Plodnost

Podatki pri živalih niso pokazali vpliva sertralina na parametre plodnosti (glejte poglavje 5.3). Klinični primeri pri uporabi nekaterih SSRI pri ljudeh so pokazali, da je vpliv na kakovost sperme reverzibilen. Vpliva na plodnost pri ljudeh do sedaj še niso opazili.

#### 4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji

Klinične farmakološke študije so pokazale, da sertralin ne vpliva na psihomotorično zmogljivost. Vendar lahko psihotropna zdravila poslabšajo duševne in telesne sposobnosti, potrebne za potencialno nevarna opravila, npr. vožnjo avtomobila in upravljanje s stroji, in bolnika je treba na to opozoriti.

#### 4.8 Neželeni učinki

Najpogostejši neželeni učinek je navzea. Pri zdravljenju socialne anksiozne motnje se je spolna disfunkcija (nezmožnost ejakulacije) pojavila pri 14 % moških, ki so dobivali sertralin, in pri 0 % tistih, ki so dobivali placebo. Ti neželeni učinki so odvisni od odmerka in se med nadaljevanjem zdravljenja pogosto izkažejo za prehodne.

Profil neželenih učinkov, pogosto opažen v dvojno slepih, s placebom nadzorovanih študijah pri bolnikih z OKM, panično motnjo, PTSM in socialno anksiozno motnjo, je bil podoben kot v kliničnih preskušanjih pri bolnikih z depresijo.

*Preglednica 1* prikazuje neželene učinke, zabeležene med izkušnjami iz obdobja trženja in v kliničnih preskušanjih, nadzorovanih s placebom (skupaj so zajela 2.542 bolnikov s sertralinom in 2.145 s placebom), pri depresiji, OKM, panični motnji, PTSM in socialni anksiozni motnji. Med nadaljevanjem zdravljenja se lahko izrazitost in pogostnost nekaterih neželenih učinkov, navedenih v preglednici 1, zmanjšata in praviloma ti učinki ne zahtevajo prenehanja zdravljenja.

<b>Preglednica 1: Neželeni učinki</b>					
<b>Pogostnost neželenih učinkov, zabeležena v kliničnih preskušanjih, nadzorovanih s placebom, pri depresiji, OKM, panični motnji, PTSM in socialni anksiozni motnji. Kumulativna analiza in izkušnje iz obdobja trženja.</b>					
<b>Organski sistem</b>	<b>Zelo pogosti (≥ 1/10)</b>	<b>Pogosti (≥ 1/100 do &lt; 1/10)</b>	<b>Občasni (≥ 1/1.000 do &lt; 1/100)</b>	<b>Redki (≥ 1/10.000 do &lt; 1/1.000)</b>	<b>Neznana pogostnost (pogostnosti iz razpoložljivih podatkov ni mogoče oceniti)</b>
Infekcijske in parazitske bolezni		okužba zgornjih dihal, faringitis, rinitis	gastroenteritis, otitis media	divertikulitis <sup>§</sup>	
Benigne, maligne in neopredeljene novotvorbe (vključno s cistami in polipi)			novotvorbe		
Bolezni krvi in limfatičnega sistema				limfadenopatija, trombocitopenija* <sup>§</sup> , levkopenija* <sup>§</sup>	
Bolezni imunskega sistema			preobčutljivost*, sezonska alergija*	anafilaktoidna reakcija*	
Bolezni endokrinega sistema			hipotiroidizem*	hiperprolaktinemija* <sup>§</sup> , neustrezno izločanje antidiuretičnega hormona* <sup>§</sup>	

Presnovne in prehranske motnje		zmanjšán apetit, povečan apetit*		hiperholesterolemija, sladkorna bolezen*, hipoglikemija*, hiperglikemija*§, hiponatriemija*§	
Psihiatrične motnje	nespečnost	anksioznost*, depresija*, agitiranost*, zmanjšanje libida*, nervoznost, depersonalizacija, nočne more, bruksizem*	samomorilno razmišljanje/vedenje, psihotična motnja*, nenormalno mišljenje, apatija, halucinacije*, agresivnost*, evforično razpoloženje*, paranoja	konverzivna motnja*§, paronirija*§, odvisnost od zdravila, hoja med spanjem, prezgodnja ejakulacija	
Bolezni živčevja	omotica, glavobol*, somnolenca	tremor, motnje gibanja (vključno z ekstrapiramidnimi simptomi, npr. hiperkinezijo, hipertonijo, distonijo, škrtanjem z zobmi ali nepravilnostmi hoje), parestezije*, hipertonija*, motnja pozornosti, dizgevizija	amnezija, hipestezija*, nehotno krčenje mišic*, sinkopa*, hiperkinezija*, migrena*, konvulzije*, posturalna omotica, nenormalna koordinacija, motnja govora	koma*, akatizija (glejte poglavje 4.4), diskinezija, hiperestezija, možganskožilni krč (vključno z reverzibilnim možganskim vazokonstriksijskim sindromom in sindromom Call-Fleming)*§, psihomotorični nemir*§ (glejte poglavje 4.4), senzorične motnje, horeoatetoza§, opisani so bili tudi znaki in simptomi, povezani s serotoninским sindromom* ali nevroleptičnim malignim sindromom, v nekaterih primerih povezani s sočasno uporabo serotoninergičnih zdravil, ki so vključevali agitiranost, zmedenost, diaforezo, diarejo, zvišano telesno temperaturo, hipertenzijo, rigidnost in tahikardijo§	
Očesne bolezni		motnja vida*	midriaza*	skotom, glavkom, diplopija, fotofobija, hifema*§, različna velikost zenic*§, nenormalen vid§, motnja solzenja	makulopatija
Ušesne bolezni, vključno z motnjami labirinta		tinitus*	bolečine v ušesu		

Srčne bolezni		palpitacije*	tahikardija*, bolezen srca	miokardni infarkt*§, <i>torsade de pointes</i> *§ (glejte poglavja 4.4, 4.5 in 5.1), bradikardija, podaljšanje intervala QTc* (glejte poglavja 4.4, 4.5 in 5.1)	
Žilne bolezni		vročinski obliv*	nenormalna krvavitev (npr. gastrointestinalna krvavitev)*, hipertenzija*, zardevanje, hematurija*	periferna ishemija	
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora		zehanje*	dispneja, epistaksa*, bronhospazem*	hiperventilacija, intersticijska bolezen pljuč*§, eozinofilna pljučnica*§, laringospazem, disfonija, stridor*§, hipoventilacija, kolcanje	
Bolezni prebavil	navzea, diareja, suha usta	dispepsija, zaprtje*, bolečine v trebuhu*, bruhanje*, flatulenca	melena, bolezni zob, ezofagitis, glositis, hemoroidi, čezmerno izločanje sline, disfagija, spahovanje, motnje okušanja	razjede v ustih, pankreatitis*§, hematohezija, ulceracija jezika, stomatitis	mikroskopski kolitis*
Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov				nenormalno delovanje jeter, resni jetrni učinki (vključno s hepatitisom, zlatenico in odpovedjo jeter)	
Bolezni kože in podkožja		hiperhidroza, izpuščaj*	periorbitalni edemi*, urtikarija*, alopecija*, pruritus*, purpura*, dermatitis, suha koža, edem obraza, hladno znojenje	redki primeri hudih neželenih učinkov na koži, npr. Stevens-Johnsonovega sindroma* in epidermalne nekrolize*§, kožna reakcija*§, fotosenzibilnost§, angioedem, nenormalna struktura las, nenormalen vonj kože, bulozni dermatitis, folikularni izpuščaj	
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva		bolečine v hrbtu, artralgiya*, mialgiya	osteoarthritis, trzanje mišic, mišični krči*, mišična šibkost	rabdomioliza*§, bolezen kosti	trismus*
Bolezni sečil			polakisurija, motnja mikcije, zastoj urina, urinska inkontinenca*, poliurija, nikturija	zastajanje curka urina*, oligurija	

Motnje reprodukcije in dojk	nezmožnost ejakulacije	nepravilnosti menstruacije*, erektilna disfunkcija	spolna disfunkcija (glejte poglavje 4.4), menoragija, krvavitev iz nožnice, spolna disfunkcija pri ženskah (glejte poglavje 4.4)	galaktoreja*, atrofični vulvovaginitis, izcedek iz spolovila, balanopostitis*§, ginekomastija*, priapizem*,	poporodna krvavitev*†
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	utrujenost*	splošno slabo počutje*, bolečina v prsnem košu*, astenija*, pireksija*	periferni edemi*, mrzlica, motnja hoje*, žeja	hernija, zmanjšana toleranca za zdravilo	
Preiskave		zvečanje telesne mase*	zvečanje alanin-aminotransferaze*, zvečanje aspartat-aminotransferaze*, zmanjšanje telesne mase*	zvečan holesterol v krvi*, nenormalni klinični laboratorijski izvidi, nenormalno seme, spremenjeno delovanje trombocitov*§	
Poškodbe, zastrupitve in zapleti pri posegih		poškodba			
Kirurški in drugi medicinski posegi				vazodilatacijski postopek	
* Neželeni učinki, opaženi v obdobju trženja zdravila. § Pogostnost neželenega učinka, ki ustreza ocenjeni zgornji meji 95 % intervala zaupanja pri uporabi "pravila treh". † O tem dogodku so poročali za zdravila iz skupine SSRI/SNRI (glejte poglavji 4.4 in 4.6).					

#### Odtegnitveni simptomi, ki se pojavijo po prenehanju zdravljenja s sertralinom

Po prekinitvi zdravljenja (predvsem pri nenadni) se lahko pojavijo odtegnitveni simptomi.

Najpogosteje so zabeležili naslednje: omotica, senzorične motnje (vključno s parestezijo), motnje spanja (vključno z nespečnostjo in intenzivnimi sanjami), agitiranost ali anksioznost, navzea in/ali bruhanje, tremor in glavobol. Ti dogodki so bili večinoma blagi do zmerni in so izzveneli sami, vendar pa so bili pri nekaterih bolnikih tudi resni in/ali dolgotrajnejši. Da bi preprečili pojav takšnih simptomov, je treba v primeru prekinitve zdravljenja odmerek zmanjšati postopoma (glejte poglavji 4.2 in 4.4).

#### Starejša populacija

Uporabo SSRI ali SNRI, vključno s sertralinom, so pri starejših bolnikih spremljali primeri klinično pomembne hiponatriemije; starejše bolnike ta neželeni učinek morda bolj ogroža (glejte poglavje 4.4).

#### Pediatrična populacija

Pri več kot 600 pediatričnih bolnikih, zdravljenih s sertralinom, je bil celokupni profil neželenih reakcij na splošno podoben kot v študijah pri odraslih. V nadzorovanih preskušanjih (n = 281 bolnikov, zdravljenih s sertralinom) so bili opisani naslednji neželeni učinki:

*Zelo pogosti* ( $\geq 1/10$ ): glavobol (22 %), nespečnost (21 %), driska (11 %) in navzea (15 %).

*Pogosti* ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ): bolečine v prsnem košu, manija, pireksija, bruhanje, anoreksija, čustvena labilnost, agresivnost, agitiranost, živčnost, motnje pozornosti, omotica, hiperkinezija, migrena, somnolenca, tremor, motnja vida, suha usta, dispepsija, nočne more, utrujenost, urinska inkontinenca, izpuščaj, akne, epistaksa, flatulenca.

*Občasni* ( $\geq 1/1.000$  do  $< 1/100$ ): podaljšan interval QT na EKG (glejte poglavja 4.4, 4.5 in 5.1), poskus samomora, konvulzije, ekstrapiramidna motnja, parestezije, depresija, halucinacije, purpura, hiperventilacija, anemija, nenormalno delovanje jeter, zvečana alanin-aminotransferaza, cistitis, herpes simpleks, *otitis externa*, bolečine v ušesu, bolečine v očeh, midriaza, splošno slabo počutje, hematurija, pustulozen izpuščaj, rinitis, poškodba, zmanjšanje telesne mase, trzanje mišic, nenormalne

sanje, apatija, albuminurija, polakisurija, poliurija, bolečine v dojkah, menstrualne motnje, alopecija, dermatitis, kožne motnje, nenormalen vonj kože, urtikarija, bruksizem, zardevanje.

*Pogostnost ni znana:* enureza.

#### Razredni učinki

Epidemiološke študije, večinoma izvedene na bolnikih, starih 50 let in več, so pokazale povečano tveganje za zlome kosti pri bolnikih, ki so prejeli SSRI in triciklične antidepresive. Glavni mehanizem za to tveganje ni znan.

#### Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o kateremkoli domnevnem neželenem učinku zdravila na Javna agencija Republike Slovenije za zdravila in medicinske pripomočke

Sektor za farmakovigilanco

Nacionalni center za farmakovigilanco

Slovenčeva ulica 22

SI-1000 Ljubljana

Tel: +386 (0)8 2000 500

Faks: +386 (0)8 2000 510

e-pošta: [h-farmakovigilanca@jazmp.si](mailto:h-farmakovigilanca@jazmp.si)

spletna stran: [www.jazmp.si](http://www.jazmp.si).

## **4.9 Preveliko odmerjanje**

### Toksičnost

Sertralin ima varnostno mejo, ki je odvisna od populacije bolnikov in/ali sočasnega zdravljenja. Poročali so o smrtnih primerih s prevelikimi odmerki sertralina samega ali v kombinaciji z drugimi zdravili in/ali alkoholom. Zato je vsako preveliko odmerjanje treba odločno zdraviti.

### Simptomi

Simptomi prevelikega odmerjanja vključujejo serotoninske neželene učinke, npr. somnolenca, gastrointestinalne motnje (npr. navzea in bruhanje), tahikardija, tremor, agitiranost in omotica. Redkeje so poročali o komi.

Pri prevelikem odmerjanju sertralina so poročali o podaljšanju intervala QTc/*torsade de pointes*, zato je v vseh primerih zaužitja prevelikega odmerka sertralina priporočljivo spremljanje EKG (glejte poglavja 4.4, 4.5 in 5.1).

### Obvladovanje

Za sertralin ni specifičnih antidotov. Priporočljivo je, da se zagotovi in vzdržuje prehodnost dihalnih poti ter da se, če je treba, poskrbi za zadostno oksigenacijo in ventilacijo. Aktivno oglje, ki se lahko uporabi z odvajalom, utegne biti enako učinkovito ali učinkovitejše kot izpiranje želodca, zato je treba pri zdravljenju prevelikega odmerjanja razmisliti o njegovi uporabi. Sprožitev bruhanja ni priporočljiva. Priporočljivo je tudi nadziranje stanja srca (npr. EKG) in vitalnih znakov, skupaj s splošnimi simptomatskimi in podpornimi ukrepi. Ker je volumen porazdelitve sertralina velik, je malo verjetno, da bi prisiljena diureza, dializa, hemoperfuzija in izmenjevalna transfuzija koristile.

## **5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI**

### **5.1 Farmakodinamične lastnosti**

Farmakoterapevtska skupina: selektivni zaviralci ponovnega privzema serotonina (SSRI)

Oznaka ATC: N06AB06

## Mehanizem delovanja

Sertralin *in vitro* močno in specifično zavira ponovni nevronske privzem serotonina (5-HT), kar pri živalih stopnjuje učinke 5-HT. Le zelo šibko vpliva na ponovni nevronske privzem noradrenalina in dopamina. V kliničnih odmerkih sertralin zavre privzem serotonina v človeške trombocite. Pri živalih ne deluje stimulacijsko, sedativno ali antiholinergično in ni kardiotoksičen. V kontroliranih študijah pri zdravih prostovoljcih sertralin ni povzročil sedacije in ni vplival na psihomotorično zmogljivost. Sertralin skladno s svojim selektivnim zavrtjem privzema 5-HT ne zvečuje kateholaminergičnega delovanja. Sertralin nima afinitete za muskarinske (holinergične), serotoninergične, dopaminergične, adrenergične, histaminergične, GABA ali benzodiazepinske receptorje. Kronična uporaba sertralina pri živalih je bila povezana z zmanjšanjem števila noradrenalskih receptorjev v možganih, podobno kot pri drugih klinično učinkovitih antidepresivih in antiobsesivnih zdravilih.

Uporaba sertralina ni pokazala potenciala za zlorabo. V dvojno slepi, randomizirani, s placebom nadzorovani študiji, ki je primerjala možnost za zlorabo sertralina, alprazolama in D-amfetamina pri ljudeh, sertralin ni imel pozitivnih subjektivnih učinkov, ki nakazujejo možnost zlorabe. Nasprotno pa so preskušanci ugajanje zdravila, evforijo in možnost zlorabe pri alprazolamu in D-amfetaminu ocenili za pomembno večje kot pri placebo. Sertralin ni povzročil niti stimulacije in anksioznosti, ki spremljata D-amfetamin, niti sedacije in psihomotoričnega zavrtja, ki spremljata alprazolam. Pri opicah rhesus, ki so bile naučene, da si same dajejo kokain, sertralin ni deloval kot pozitiven ojačevalec; poleg tega pri opicah rhesus tudi ni bil nadomestilo diskriminativnega stimulusa za D-amfetamin ali pentobarbital.

## Klinična učinkovitost in varnost

### Hude depresivne motnje

V nadzorovani študiji so sodelovali depresivni ambulantni bolniki, ki so bili odzivni na koncu začetnega 8-tedenskega zdravljenja odprte faze z odmerki 50-200 mg sertralina na dan. Ti bolniki (n = 295) so bili randomizirani za nadaljnih 44 tednov v dvojno slepi študiji, bodisi s sertralinom (50-200 mg na dan) ali placebo. Pri bolnikih, ki so jemali sertralin so ugotovili statistično manjši delež relapsov v primerjavi z bolniki na placebo. Srednji odmerek je na koncu zdravljenja pri bolnikih znašal 70 mg na dan. Odstotek odzivnih bolnikov (ti so bili opredeljeni kot bolniki, pri katerih se ni pojavil relaps) je bil v skupini s sertralinom 83,4 % in v skupini s placebo 60,8 %.

### Posttravmatska stresna motnja (PTSD)

Združeni podatki 3 študij PTSD v splošni populaciji so pri moških pokazali manjši delež odziva kot pri ženskah. V dveh pozitivnih preskušanjih na splošni populaciji so bili deleži odziva na sertralin v primerjavi s placebo pri moških in ženskah podobni (ženske: 57,2 % v primerjavi s 34,5 %, moški: 53,9 % v primerjavi z 38,2 %). V skupni splošni populaciji je bilo 184 bolnikov in 430 bolnic. Zato so rezultati pri ženskah bolj robustni, moški pa so imeli druge izhodiščne spremenljivke (več zlorabe substanc, daljše trajanje, vir travme idr.), ki se ujema z manjšim učinkom.

### Elektrofiziologija srca

V namenski, poglobljeni študiji intervala QTc, izvedeni v stanju dinamičnega ravnovesja pri izpostavljenosti, večji od terapevtske, pri zdravih prostovoljcih (zdravljenih s 400 mg/dan, kar je dvakratnik največjega priporočenega dnevnega odmerka), je bila zgornja meja dvostranskega 90 % intervala zaupanja za časovno usklajeno srednjo razliko najmanjših kvadratov intervala QTcF med sertralinom in placebo večja (11.666 milisekund) od vnaprej določenega praga 10 milisekund, 4 ure po odmerku. Analiza odziva glede na izpostavljenost je pokazala rahlo pozitivno razmerje med intervalom QTcF in koncentracijo sertralina v plazmi [0,036 milisekunde/(ng/mL); p < 0,0001]. Na podlagi modela izpostavljenosti in odziva je prag klinično pomembnega podaljšanja intervala QTcF (tj. ko predviden 90 % interval zaupanja preseže 10 milisekund) vsaj 2,6-krat večji od povprečne koncentracije C<sub>max</sub> (86 ng/ml) po največjem priporočenem odmerku sertralina (200 mg/dan) (glejte poglavja 4.4, 4.5, 4.8 in 4.9).



### OKM pri pediatričnih bolnikih

Varnost in učinkovitost sertralina (50-200 mg na dan) so raziskali pri ambulantno zdravljenih nedeprativnih otrocih (6-12 let) in mladostnikih (13-17 let) z obsesivno-kompulzivno motnjo (OKM). Po enotedenskem enojno slepem obdobju uvajanja so bolnike randomizirali na dvanajst tednov zdravljenja s prilagodljivim odmerkom sertralina ali placebom. Otroci (6-12 let) so začeli z 25 mg odmerki. Pri bolnikih, razvrščenih na sertralin, so v primerjavi z razvrščenimi na placebo ugotovili značilno večja izboljšanja na lestvicah CY-BOCS (*Children's Yale-Brown Obsessive Compulsive Scale*;  $p = 0,005$ ), NIMH-GOCS (*NIMH Global Obsessive Compulsive Scale*;  $p = 0,019$ ) in CGI-I (*CGI Improvement*;  $p = 0,002$ ). Poleg tega so v skupini s sertralinom v primerjavi s skupino s placebom opazili tudi trend k večjemu izboljšanju na lestvici CGI-S (*CGI Severity*;  $p = 0,089$ ). V skupini s placebom je bil izhodiščni seštevek CY-BOC  $22,25 \pm 6,15$  in sprememba od izhodišča  $-3,4 \pm 0,82$ , v skupini s sertralinom pa je bil izhodiščni seštevek CY-BOC  $23,36 \pm 4,56$  in sprememba od izhodišča  $-6,8 \pm 0,87$ . V analizi *post hoc* so bili kot odzivni opredeljeni bolniki, ki se jim je seštevek CY-BOC (primarna mera učinkovitosti) od izhodišča do končne točke zmanjšal za 25 % ali več. Med bolniki, zdravljenimi s sertralinom, je bilo odzivnih 53 % in med bolniki, ki so dobivali placebo, 37 % ( $p = 0,03$ ).

Dolgotrajne klinične študije za preučevanje učinkovitosti pri tej pediatrični populaciji niso na voljo.

### Pediatrična populacija

Za otroke, mlajše od 6 let, podatkov ni na voljo.

### Študija varnosti iz obdobja trženja SPRITES

Pri 941 bolnikih, starih od 6 do 16 let, so izvedli opazovalno študijo po pridobitvi dovoljenja za promet, ki je trajala do 3 leta, za oceno dolgoročne varnosti zdravljenja s sertralinom (s psihoterapijo ali brez nje) v primerjavi s psihoterapijo na kognitivno, čustveno, telesno in pubertetno dozorevanje. To študijo so izvedli v kliničnem okolju pri otrocih in mladostnikih s primarno diagnozo obsesivno-kompulzivne motnje, depresije ali drugih anksioznih motenj, ocenjevali pa so kognicijo [ki so jo ocenili s testom povezovanja (Trails B) in indeksom metakognicije na ocenjevalni lestvici vedenj, povezanih z izvršilnimi funkcijami (BRIEF – *Behaviour Rating Inventory of Executive Function*), vedenjsko/čustveno uravnavanje (ki so ga ocenili z indeksom uravnavanja vedenja na lestvici BRIEF) in telesno/pubertetno dozorevanje (ki so ga ocenili s standardizirano telesno višino/telesno maso/indeksom telesne mase (ITM) ter stadijem po Tannerju)]. Sertralin je pri pediatrični populaciji odobren samo za bolnike, stare 6 let in več, z OKM (glejte poglavje 4.1).

Standardizacija vsakega primarnega merila izida na podlagi spola in starostnih normativov je pokazala, da so bili celokupni rezultati konsistentni z normalnim razvojem. Statistično pomembnih razlik pri primarnih merilih izida niso opazili, z izjemo telesne mase. V primerjalnih analizah so pri standardizirani telesni masi opazili statistično pomembno ugotovitev, vendar je bila sprememba telesne mase majhna [povprečna (SD) sprememba standardiziranih z-rezultatov  $< 0,5$  SD]. Zvečanje telesne mase je bilo odvisno od odmerka.

## **5.2 Farmakokinetične lastnosti**

### Absorpcija

Pri človeku se po peroralnem odmerjanju sertralina od 50 mg do 200 mg enkrat na dan v obdobju 14 dni največja koncentracija ( $C_{max}$ ) sertralina pojavi okrog 4,5 do 8,4 ure po vzetem dnevnem odmerku. Hrana ne povzroči pomembne spremembe biološke uporabnosti koncentrata za peroralno raztopino sertralina.

### Porazdelitev

Približno 98 % zdravila v obtoku je vezanega na plazemske beljakovine.

### Biotransformacija

Sertralin je potrjen znatni presnovi prvega prehoda v jetrih.

Na podlagi kliničnih in *in vitro* podatkov lahko sklepamo, da se sertralin presnavlja po več poteh, ki vključujejo CYP3A4, CYP2C19 (glejte poglavje 4.5) in CYP2B6. Sertralin in njegov glavni presnovek dezmetilsertralin sta *in vitro* tudi substrata za P-glikoprotein.

#### Izločanje

Povprečni razpolovni čas sertralina je približno 26 ur (oz. v območju od 22-36 ur). Skladno s terminalnim razpolovnim časom izločanja se pojavi približno dvakratna akumulacija do koncentracije v stanju dinamičnega ravnovesja, ki je dosežena po približno 1 tednu odmerjanja enkrat na dan. Razpolovni čas N-dezmetilsertralina je od 62 do 104 ur. Pri človeku se sertralin in N-dezmetilsertralin oba izdatno presnavljata; nastali presnovki se v enakih količinah izločijo v blatu in urinu. Le malo (< 0,2 %) nespremenjenega sertralina se izloči v urinu.

#### Linearnost/Nelinearnost

Sertralin ima v območju od 50 do 200 mg odmerka farmakokinetiko, ki je sorazmerna odmerku.

#### Farmakokinetika pri posebnih skupinah bolnikov

##### Pediatrična populacija z OKM

Farmakokinetiko sertralina so raziskali pri 29 pediatričnih bolnikih, starih od 6 do 12 let, in 32 mladostniških bolnikih, starih od 13 do 17 let. Bolnikom so odmerek v 32 dneh postopoma zvečali do 200 mg na dan, bodisi z začetnim odmerkom 25 mg in povečevanjem bodisi z začetnim odmerkom 50 mg in povečevanjem. Bolniki so enako dobro prenašali režim s 25 mg in 50 mg odmerki. V stanju dinamičnega ravnovesja z odmerkom 200 mg je bila koncentracija sertralina v plazmi v starostni skupini od 6 do 12 let približno 35 % večja kot v starostni skupini od 13 do 17 let ter 21 % večja kot v referenčni skupini odraslih. Očistek se pri dečkih in deklicah ni pomembno razlikoval. Zato je pri otrocih - še zlasti pri otrocih z majhno telesno maso - priporočljivo uporabiti majhen začetni odmerek in ga prilagajati v korakih po 25 mg. Pri mladostnikih je mogoče uporabiti enako odmerjanje kot pri odraslih.

##### Mladostniki in starejši

Farmakokinetični profil se pri mladostnikih oz. starejših ljudeh ne razlikuje pomembno od tistega pri odraslih med 18. in 65. letom starosti.

##### Okvara jeter

Pri bolnikih z okvaro jeter je podaljšan razpolovni čas sertralina, AUC pa je približno trikrat večji (glejte poglavji 4.2 in 4.4).

##### Okvara ledvic

Pri bolnikih z zmerno ali hudo okvaro ledvic ni bilo pomembnega kopičenja sertralina.

##### Farmakogenomika

Plazemske ravni sertralina so bile pri slabih presnavljalcih CYP2C19 za približno 50 % višje kot pri dobrih presnavljalcih. Klinični pomen je nejasen in bolniki morajo biti titrirani glede na klinični odziv.

### **5.3 Predklinični podatki o varnosti**

Predklinični podatki na osnovi običajnih študij farmakološke varnosti, toksičnosti pri ponavljajočih se odmerkih, genotoksičnosti in kancerogenega potenciala ne kažejo posebnega tveganja za človeka. Študije vpliva na sposobnost razmnoževanja pri živalih niso pokazale teratogenega delovanja ali neželenih učinkov na plodnost samcev. Opažena fetotoksičnost je bila verjetno povezana s toksičnostjo za samice matere. Postnatalno preživetje mladičev in njihova telesna masa sta bila manjša le prve dni po skotitvi. Ugotovili so, da je bila zgodnja postnatalna umrljivost posledica izpostavljenosti *in utero* po 15. dnevu brejosti. Postnatalni razvojni zaostanki pri mladičih samic, ki so dobivale učinkovino, so verjetno posledica učinkov na samice in torej niso pomembni za tveganje pri človeku.

Podatki pri živalih, pridobljeni pri glodalcih in neglodalcih, niso pokazali vpliva sertralina na plodnost.

## *Študije na mladičih živali*

V toksikološki študiji na mladičih podgan so sertralin peroralno dajali samcem in samicam podgan od 21. do 56. dne po skotitvi (v odmerkih 10, 40 ali 80 mg/kg na dan), čemur je sledilo obdobje, v katerem podgane niso prejemale sertralina; obdobje je trajalo do 196. dne po skotitvi. Pri samcih in samicah je pri različnih odmerkih (pri samcih pri 80 mg/kg in pri samicah pri  $\geq 10$  mg/kg) prišlo do zakasnitve spolnega dozorevanja, vendar pa kljub tej ugotovitvi pri samcih in samicah niso ugotovili s sertralinom povezanih učinkov na kateregakoli od preučevanih opazovanih dogodkov, povezanih s sposobnostjo razmnoževanja. Poleg tega so od 21. do 56. dne po skotitvi opazili tudi dehidracijo, kromorinorejo in zmanjšanje povprečnega zvečanja telesne mase. Vsi od navedenih učinkov, ki jih pripisujejo dajanju sertralina, so bili na neki točki v obdobju študije, v katerem podgane niso prejemale sertralina, reverzibilni. Klinični pomen teh učinkov, opaženih pri podganah, ki so prejemale sertralin, ni bil ugotovljen.

## **6. FARMACEVTSKI PODATKI**

### **6.1 Seznam pomožnih snovi**

- glicerol (E422)
- etanol
- butilhidroksitoluen (E321)
- levomentol

### **6.2 Inkompatibilnosti**

Koncentrata za peroralno raztopino se ne sme mešati z drugimi tekočinami razen s tistimi, ki so omenjene v poglavju 6.6.

### **6.3 Rok uporabnosti**

3 leta

Po prvem odprtju je koncentrat uporaben 28 dni.

### **6.4 Posebna navodila za shranjevanje**

Shranjujte pri temperaturi do 30 °C.

### **6.5 Vrsta ovojnine in vsebina**

Zoloft 20 mg/ml koncentrat za peroralno raztopino je na voljo v 60 ml steklenicah rjave barve. Steklenica ima navojno zaporko z vključeno umerjeno merilno kapalko.

### **6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom**

Sertralin koncentrat za peroralno raztopino vsebuje 20 mg sertralina/ml. Koncentrat za peroralno raztopino je treba pred uporabo razredčiti. Za odvzem potrebne količine koncentrata za peroralno raztopino sertralina uporabite priloženo merilno kapalko; raztopino razredčite s približno 120 ml (enim kozarcem) vode, ingverjevega piva, limonine/limetine sode, limonade ali pomarančnega soka. Koncentrata za peroralno raztopino ne mešajte z ničemer drugim kot z naštetimi tekočinami. Odmerek je treba vzeti takoj po razredčenju; ne pripravljajte ga vnaprej. Včasih se po mešanju pojavi rahla motnost; to je normalno.

**7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

Upjohn EESV, Rivium Westlaan 142, 2909 LD Capelle aan den IJssel, Nizozemska

**8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

H/94/01718/033

**9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

Datum prve odobritve: 11.11.1994

Datum zadnjega podaljšanja: 11.03.2015

**10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA**

22. 3. 2023