

**POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA**

## 1. IME ZDRAVILA

Mapron 100 mg filmsko obložene tablete

## 2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 100 mg sertralina (v obliki sertralinijevega klorida).  
Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

## 3. FARMACEVTSKA OBLIKA

Filmsko obložena tableta.

Svetlo rumena, filmsko obložena tableta ovalne oblike, z razdelilno zarezo na eni strani in vtisnjenima številka »9« in »3« na nasprotnih straneh zarez. Na drugi strani tablete je vtisnjena številka »7177«.

Tableta se lahko deli na enake odmerke.

## 4. KLINIČNI PODATKI

### 4.1 Terapevtske indikacije

Sertralin je indiciran za zdravljenje:

Hudih depresivnih epizod. Preprečevanje ponovnih 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*

Sertralin je treba uporabiti v odmerku 50 mg/dan.

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

Zdravljenje je treba začeti s 25 mg/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/dan. Odmerka se ne sme spreminjati pogosteje kot enkrat na teden, ker je razpolovni čas izločanja sertralina 24 ur.

Začetek terapevtskega učinka je opazen v 7 dneh, a ponavadi je za pojav terapevtskega učinka potreben daljši čas, zlasti pri obsesivno-kompulzivni motnji (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 kontrolirati, kajti pri teh motnjah preprečitev ponovitve ni dokazana.

#### 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. Maksimalni odmerek znaša 200 mg dnevno. 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.

Učinkovitost ni dokazana za hudo depresivno motnjo pri pediatričnih bolnikih.

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

#### Uporaba pri starejših ljudeh

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

#### *Uporaba pri ledvični okvari*

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

#### Uporaba pri jetrni okvari

Pri bolnikih z boleznijo jeter je treba sertralin uporabljati previdno. Pri bolnikih z okvaro jeter je treba uporabiti manjši odmerek ali redkejšo odmerjanje (glejte poglavje 4.4). Sertralina ne smete uporabljati pri bolnikih s hudo okvaro jeter, ker zanje ni na voljo kliničnih podatkov (glejte poglavje 4.4).

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

Nenadnemu prenehanju zdravljenja s sertralinom se je potrebno izogniti. Pri ukinitvi zdravljenja s sertralinom je potrebno postopno zmanjševati odmerek najmanj v obdobju 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 ukinitvi zdravljenja pojavijo neznosni simptomi, je potrebno razmisliti o ponovni uvedbi predhodno predpisanega odmerka. Zdravnik lahko kasneje nadaljuje z zmanjševanjem odmerka, vendar bolj postopoma.

#### Način uporabe

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

Tablete sertralina lahko bolniki jemljejo s hrano ali brez nje.

### 4.3 Kontraindikacije

Preobčutljivost na sertralin ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.

Sočasno zdravljenje z ireverzibilnimi zaviralci monoaminoooksidaze (zaviralci MAO) je kontraindicirano zaradi tveganja serotoninskega 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 s katerim koli ireverzibilnim zaviralcem MAO (glejte poglavje 4.5).

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

### 4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

#### Serotoninski sindrom (SS) ali nevroleptični maligni sindrom (NMS)

Pri zdravljenju s SSRI, vključno s sertralinom, so poročali o razvoju potencialno življenjsko ogrožajočega sindroma, kot je serotoninski sindrom (SS) ali nevroleptični maligni sindrom (NMS). Pri sočasnem zdravljenju s SSRI in serotoninergičnimi zdravili (vključno s triptani), ali zdravili, ki oslabijo metabolizem serotonina (vključno z inhibitorji MAO), ali antipsihotiki in drugimi antagonisti dopamina je tveganje za SS in NMS povečano. Bolnike je potrebno nadzorovati za pojav znakov in simptomov SS ali NMS (glejte poglavje 4.3).

#### Prehod s selektivnih zaviralcev ponovnega privzema serotonina (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 dolgodelujočih zdravil, kakršno je npr. fluoksetin.

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

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

#### Sprožitev hipomanije ali manije

O sprožitvi manije/hipomanije so poročali tudi pri majhnem deležu bolnikov, zdravljenih z drugimi 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.

#### Konvulzivni napadi

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

#### Samomor/samomorilne misli 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, misli na samomor in pojav neobičajnih vedenjskih sprememb, ter da se morajo v primeru, da takšni simptomi ne minejo, nemudoma posvetovati z zdravnikom.

#### 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 za pojav simptomov samomorilnosti. Poleg tega pri otrocih in mladostnikih manjkajo podatki o varnosti na dolgi rok v zvezi z rastjo, odraščanjem ter kognitivnim in vedenjskim razvojem. Pediatrične bolnike, ki so na dolgotrajnem zdravljenju, morajo zdravniki nadzorovati glede nepravilnosti v organskih sistemih.

### Nenormalne krvavitve/hemoragija

Med uporabo SSRI (selektivnih zaviralcev ponovnega privzema serotonina) so opisani primeri krvavitve v koži (ekhimoze in purpura) in drugih krvavitvev, npr. krvavitvev v prebavilih in ginekoloških krvavitvev, vključno s smrtnimi hemoragijami. Previdnost je potrebna med sočasno uporabo SSRI in zdravil, ki vplivajo na delovanje trombocitov (npr. antikoagulant, atipični antipsihotiki in fenotiazini, večina tricikličnih antidepresivov, acetilsalicilna kislina in nesteroidna protivnetna zdravila (NSAID)), kakor tudi pri bolnikih z motnjami strjevanja krvi (glejte poglavje 4.5).

### Hiponatriemija

Med zdravljenjem s selektivnimi zaviralci ponovnega privzema serotonina (SSRI) ali zaviralci ponovnega privzema serotonina in noradrenalina (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, konvulzije, 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 pogostnost 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. Ponavadi 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, po navadi 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

Uporabo 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.

### Uporaba pri jetrni okvari

Sertralin se izdatno presnovi v jetrih. Farmakokinetična študija več odmerkov pri preiskovancih 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 preiskovancih. 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 redkejšem odmerjanju. Sertralina ne smete uporabljati pri bolnikih s hudo okvaro jeter (glejte poglavje 4.2).

#### Uporaba pri ledvični okvari

Sertralin se izdatno presnovi in izločanje nespremenjenega zdravila z urinom je manj pomembna pot odstranjevanja. V študijah bolnikov z blago do zmerno okvaro ledvic (očistek kreatinina 30–60 ml/min [0,5-1 ml/sek]) ali zmerno do hudo okvaro ledvic (očistek kreatinina 10–29 ml/min [0,167-0,483 ml/sek]) se farmakokinetični parametri ( $AUC_{0-24}$  ali  $C_{max}$ ) pri uporabi več odmerkov niso pomembno razlikovali od tistih pri kontrolnih osebah. Odmerjanja sertralina ni potrebno prilagoditi stopnji ledvične okvare.

#### Uporaba pri starejših ljudeh

V kliničnih študijah pri tej populaciji bolnikov je sodelovalo prek 700 starejših bolnikov (> 65 let). Vzorec in pogostnost neželenih reakcij sta bila pri starejših bolnikih podobna kot pri mlajših. Med uporabo SSRI (selektivnih zaviralcev ponovnega privzema serotonina) ali SNRI (selektivnih zaviralcev ponovnega privzema noradrenalina), 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 vpliva na stanje glikemije. Potrebna je lahko prilagoditev odmerka 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 tlak v očesu 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.

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

#### Kontraindicirano

##### Zaviralci monoaminoooksidaze

##### 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 s katerim koli 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 nehali dobivati zaviralec MAO in so začeli zdravljenje s sertralinom, ali so pred kratkim nehali dobivati sertralin in jim je bil uveden zaviralec MAO. Med temi učinki so bili tremor, mioklonus, znojenje, navzea, bruhanje, zardevanje, omotica in hipertermija z značilnostmi, podobnimi nevroleptičnemu malignemu sindromu, konvulzije in smrt.

#### Pimozid

V študiji, izvedeni z majhnim enkratnim odmerkom pimozida (2 mg), so ugotovili zvišanje koncentracije pimozida za približno 35 %. Tega zvečanja koncentracije niso spremljale nikakršne 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 in fenitoina na kognitivno in psihomotorično zmogljivost zdravih preiskovancev. Sočasno uživanje sertralina in alkohola pa ni priporočljivo.

#### Druga serotonergična zdravila

Glejte poglavje 4.4

Pri sočasni uporabi s fentanilom (uporablja se za splošno anestezijo ali pri zdravljenju kronične bolečine), z drugimi serotonergičnimi zdravili (vključno z drugimi serotonergičnimi antidepresivi, triptani) ter z drugimi opiatnimi zdravili je potrebna previdnost.

#### Posebna previdnost

##### 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/dan klinično pomembno ne zavre presnove fenitoina. 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 povzroči znižanje plazemske koncentracije sertralina. Ni mogoče izključiti, da ostali zaviralci CYP3A4, kot na primer fenobarbitol, karbamazepin, šentjanževka, rifampicin lahko povzročajo zmanjšanje ravni sertralina v krvi.

##### 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 serotonergičnega 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).

#### Zdravila, ki se presnavljajo s citokromom P450 (CYP)

Sertralin lahko deluje kot blag ali zmeren zaviralec CYP 2D6. Med kronično uporabo 50 mg sertralina na dan se je koncentracija dezipramina v plazmi (ki označuje aktivnost izoenzima CYP 2D6) v stanju dinamičnega ravnovesja zmerno povečala (povprečno od 23 do 37 %). Klinično pomembna medsebojna delovanja se lahko pojavijo z drugimi substrati CYP 2D6 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 CYP 3A4, CYP 2C9, CYP 2C19 in CYP 1A2. 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 CYP 1A2 le malo ali sploh ne.

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

Glede na podatke študij interacij s sokom grenivke, ni mogoče izključiti, da bi sočasna uporaba sertralina in zaviralcev CYP3A4, kot so zaviralci proteaz, ketokonazol, itrakonazol, posakonazol, vorikonazol, klaritromicin, telitromicin in nefazodon, imela za posledico še večjo izpostavljenost sertralinu. To vključuje tudi zmerne zaviralce CYP3A4, kot so aprepitant, eritromicin, flukonazol, verapamil in diltiazem. Med zdravljenjem s sertralinom se je potrebno izogniti jemanju močnih zaviralcev CYP3A4.

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 na primer omeprazol, lansoprazol, pantoprazol, rabeprazol, fluoksetin, fluvoksamin, ne more biti izključeno.

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

#### Nosečnost

Pri nosečnicah ni ustreznih in dobro nadzorovanih študij. Obsežni podatki niso razkrili dokazov, da bi sertralin izzval prirojene malformacije. Študije na živalih so pokazale učinke na reprodukcijo, 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).

Opisano je, da uporaba sertralina med nosečnostjo pri nekaterih novorojenčkih povzroči simptome, primerljive z odtegnitvenimi reakcijami. Ta pojav so opažali tudi pri drugih antidepresivih iz skupine selektivnih zaviralcev ponovnega privzema serotonina. Sertralina med nosečnostjo ni priporočljivo uporabljati, razen če je klinično stanje ženske takšno, da pričakovane koristi zdravljenja odtehtajo možno tveganje.

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, 8/17 konvulzivni napadi, nestabilnost temperature, težave s hranjenjem, bruhanje, hipoglikemija, hipertonija, hipotonija, hiperrefleksija, tremor, živčna napetost, razdražljivost, letargija, nenehen jok, zaspanost 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). Opaženih je bilo približno 5 primerov na 1000 nosečnic. V navadni populaciji se zgodita 1 do 2 primera PPHN na 1000 nosečnic.

#### 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.

#### Plodnost

Pri živalih dobljeni podatki niso pokazali vpliva sertralina na plodnost (glejte poglavje 5.3.). Poročila pri uporabi nekaterih SSRI so pokazala, da je učinek na kakovost sperme pri ljudeh reverzibilen. Vpliva na plodnost pri ljudeh 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. vožnja 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.

Prikazani so neželeni učinki, zabeleženi med izkušnjami iz obdobja trženja (pogostnost ni znana) in v kliničnih preskušanjih, nadzorovanih s placebom (skupaj so zajela 2542 bolnikov s sertralinom in 2145 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.

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 (pogostnost ni znana).

Neželeni učinki so navedeni po organskih sistemih in razvrščeni po pogostnosti (od najbolj pogostih do manj pogostih) v naslednje skupine: zelo pogosti ( $\geq 1/10$ ); pogosti ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ); občasni ( $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ ); redki ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1.000$ ); zelo redki ( $< 1/10.000$ ); neznana (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov).

Organski sistem	Zelo pogosti ( $\geq 1/10$ )	Pogosti	Občasni	Redki	Pogostnost ni znana
Infekcijske in parazitske bolezni	—	faringitis	okužba zgornjih dihal, rinitis	divertikulitis, gastroenteritis, otitis media	—
Benigne, maligne in neopredeljene novotvorbe (vključno s cistami in polipi)	—	—	—	neoplazme†	—
Bolezni krvi in limfatičnega sistema	—	—	—	limfadenopatija	levkopenija, trombocitopenija
Bolezni imunskega sistema	—	—	—	—	anafilaktoidna reakcija, alergijska reakcija, alergija
Bolezni endokrinega sistema	—	—	—	—	hiperprolaktinemija, hipotiroidizem in sindrom neustreznega izločanja antidiuretičnega hormona (SIADH)
Presnovne in prehranske motnje	—	anoreksija, povečan apetit*	—	hiperholesterolemija, hipoglikemija	hiponatriemija, sladkorna bolezen, hiperglikemija
Psihiatrične motnje	nespečnost (19%)	depresija*, depersonalizacija, nočne more, anksioznost*, agitiranost*, nervoznost, zmanjšanje libida*, bruksizem	halucinacije*, evforično razpoloženje*, apatija, nenormalno mišljenje	konverzivna motnja, odvisnost od zdravila, psihotična motnja*, agresivnost*, paranoja, samomorilno razmišljanje/vedenje***, hoja med spanjem, prezgodnja ejakulacija	paronirija,
Bolezni živčevja	omotica (11 %), zaspanost (13 %), glavobol (21 %)*	parestezije*, tremor, hipertoničnost, dizgevizija, motnja pozornosti,	konvulzije*, nehotno krčenje mišic*, nenormalna koordinacija, hiperkinezija, amnezija, hipestezija*, motnja govora, posturalna omotica, migrena*	koma*, horeoatetoza, diskinezija, hiperestezija, senzorične motnje	motnje gibanja (vključno z ekstrapiramidnimi simptomi, npr. hiperkinezijo, hipertonijo, distonijo, škrtanjem z zobmi ali nepravilnostmi hoje), sinkopa.  Opisani so bili tudi znaki in simptomi, povezani s serotoninskim sindromom ali nevroleptičnim malignim sindromom, v

					nekaterih primerih med sočasno uporabo serotoninergičnih zdravil; vključevali so agitiranost, zmedenost, znojenje, drisko, zvišano telesno temperaturo, hipertenzijo, rigidnost in tahikardijo.  Akatzija in psihomotorični nemir (glejte poglavje 4.4), možganskožilni krč (vključno z reverzibilnim možganskim vazokonstriktorskim sindromom in sindromom Call-Fleming).
Očesne bolezni	—	motnja vida	—	glavkom, motnja solzenja, skotom, diplopija, fotofobija, hifema, midriaza*	nenormalen vid, neenaki zenici
Ušesne bolezni, vključno z motnjami labirinta	—	tinitus*	bolečine v ušesu	—	—
Srčne bolezni	—	palpitacije*	tahikardija	miokardni infarkt, bradikardija, bolezen srca	—
Žilne bolezni	—	vročinski obliv*	hipertenzija*, zardevanje	periferna ishemija	nenormalna krvavitev (npr. epistaksa, gastrointestinalna krvavitev ali hematurija)
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora	—	zehanje*	bronhospazem*, dispneja, epistaksa	laringospazem, hiperventilacija, hipoventilacija, stridor, disfonija, kolcanje	intersticijska pljučna bolezen
Bolezni prebavil	driska (18 %), navzea (24 %), suha usta (14 %)	bolečine v trebuhu*, bruhanje*, dispepsija, zaprtje*, flatulenca	ezofagitis, disfagija, hemoroidi, čezmerno izločanje slin, motnje okušanja, spahovanje	melena, hematohezija, stomatitis, ulceracija jezika, zobne motnje, glositis, razjede v ustih	pankreatitis
Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov	—	—	—	nenormalno delovanje jeter	Resni jeterni učinki (vključno s hepatitisom, zlatenico in odpovedjo jeter)

Bolezni kože in podkožja	—	izpuščaj*, hiperhidroza	periorbitalni edemi*, purpura*, alopecija*, hladno znojenje, suha koža, urtikarija*	dermatitis, bulozni dermatitis, folikularni izpuščaj, nenormalna struktura las, nenormalen vonj kože	redki primeri hudih neželenih učinkov na koži, npr. Stevens-Johnsonovega sindroma in epidermalne nekrolize, angioedem, edem obraza, fotosenzibilnost, kožna reakcija, srbenje
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva	—	mialgija	osteoartritis, mišična šibkost, bolečine v hrbtu, trzanje mišic	bolezen kosti	artralgija, mišični krči
Bolezni sečil	—	—	nikturija, zastoj urina*, poliurija, polakisurija, motnja mikcije	oligurija, inkontinenca urina*, zastajanje curka urina	—
Motnje reprodukcije in dojk**	nezmožnost ejakulacije (14%)	spolna disfunkcija, erektilna disfunkcija	krvavitev iz nožnice, spolna disfunkcija pri ženskah	menoragija, atrofični vulvovaginitis, balanopostitis, izcedek iz spolovil, priapizem*, galaktoreja*	ginekomastija, nepravilnosti menstruacije
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	utrujenost (10%)*	bolečina v prsih*	splošno slabo počutje*, mrzlica, pireksija*, astenija*, žeja	hernija, zmanjšana toleranca za zdravilo, motnja hoje	periferni edemi
Preiskave	—	—	zmanjšanje telesne mase*, zvečanje telesne mase*	zvišanje alanin-aminotransferaze*, zvišanje aspartat-aminotransferaze*, nenormalni spermiji	nenormalni klinični laboratorijski izvidi, spremenjeno delovanje trombocitov, zvišan holesterol v serumu
Poškodbe in zastrupitve in zapleti pri posegih	—	—	—	poškodba	—
Kirurški in drugi medicinski posegi	—	—	—	vazodilacijski postopek	—

Če se je neželeni učinek pojavil pri depresiji, OKM, panični motnji, PTSM in socialni anksiozni motnji, je telesni izraz prerazvrščen po telesnem izrazu v študijah depresije.

† Opisan je en primer neoplazme pri enem bolniku, ki je dobival sertralin, v primerjavi z nič primeri v kraku s placebo.

\* Ti neželeni učinki so se pojavili tudi v obdobju trženja.

\*\* Imenovalec upošteva število bolnikov v tisti skupini po spolu kombinirano: sertralin (1118 moških, 1424 žensk) placebo (926 moških, 1219 žensk)

Za OKM, kratkotrajno, samo študije 1-12 tednov

\*\*\* Med zdravljenjem s sertralinom ali zgodaj po prenehanju zdravljenja so bili opisani primeri samomorilnega razmišljanja in samomorilnega vedenja (glejte poglavje 4.4).

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

Po prekinitvi zdravljenja (predvsem pri nenadni) se lahko pojavijo odtegnitvene reakcije. V povezavi z odtegnitvenimi reakcijami so najpogosteje zabeležili simptome, kot so omotica, senzorične motnje (vključno s parestezijo), motnje spanja (vključno z nespečnostjo in intenzivnimi sanjami), agitiranost ali anksioznost, navzeo in/ali bruhanje, tremor in glavobol. Odtegnitvene reakcije so bile večinoma blage in so izzvenele same, vendar pa so bile pri nekaterih bolnikih tudi resne in/ali dolgotrajnejše. Da

bi preprečili pojav takšnih simptomov, je treba v primeru prekinitve zdravljenja odmerki zmanjšati postopoma (glejte poglavji 4.2 in 4.4).

#### Starejša populacija

Uporabo SSRI ali SNRI, vključno s sertralinom, so pri starejših bolnikih spremljali primere 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 celotni 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 prsih, manija, pireksija, bruhanje, anoreksija, čustvena labilnost, agresivnost, agitiranost, živčnost, motnje pozornosti, omotica, hiperkinezija, migrena, somnolenca, tremor, motnja vida, suha usta, dispepsija, nočne more, utrujenost, inkontinenca urina, izpuščaji, akne, epistaksa, flatulenca.

*Občasni* ( $\geq 1/1.000$  do  $< 1/100$ ): podaljšan interval QT na EKG, poskus samomora, konvulzije, ekstrapiramidna motnja, parestezije, depresija, halucinacije, purpura, hiperventilacija, anemija, nenormalno delovanje jeter, zvišana 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 katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na Univerzitetni klinični center Ljubljana, Interna klinika, Center za zastrupitve, Zaloška cesta 2, SI-1000 Ljubljana, faks: + 386 (0)1 434 76 46, e-pošta: [farmakovigilanca@kclj.si](mailto:farmakovigilanca@kclj.si).

## **4.9 Preveliko odmerjanje**

Po podatkih, ki so na voljo, ima sertralin pri prevelikem odmerjanju široko varnostno mejo. Opisana so prevelika odmerjanja samega sertralina do 13,5 g. Poročali pa so o smrtnih primerih s prevelikimi odmerki sertralina 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. zaspanost, gastrointestinalne motnje (npr. navzeo in bruhanje), tahikardijo, tremor, agitiranost in omotico. Redkeje je bila opisana koma.

#### Zdravljenje

Za sertralin ni specifičnih antidotov. Zagotoviti in vzdrževati je treba prehodne dihalne poti ter poskrbeti za oksigenacijo in ventilacijo, če je potrebno. 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 nadziranje kardialnega stanja in vitalnih znakov ter splošni simptomatski in podporni ukrepi. Ker je volumen porazdelitve sertralina velik, je malo verjetno, da bi prisiljena diureza, dializa, hemoperfuzija in izmenjevalna transfuzija koristile.

Prevelik odmerek sertralina lahko podaljša interval QT, zato je pri vseh primerih zaužitja prevelikega odmerka sertralina priporočeno spremljanje EKG.

## 5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

### 5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina:

Antidepresivi, selektivni zaviralci ponovnega privzema serotonina (SSRI).

Oznaka ATC: N06AB06

Sertralin *in vitro* močno in specifično zavira nevronske privzem serotonina (5-HT), ki 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 noradrenalinskih 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 preiskovanci ugajanje zdravila, evforijo in možnost zlorabe pri alprazolamu in D-amfetaminu ocenili za pomembno večje kot pri placebu. 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/dan) ali placebom. Pri bolnikih, ki so jemali sertralin so ugotovili statistično manjši delež relapsov v primerjavi z bolniki na placebu. Srednji odmerek je na koncu zdravljenja pri bolnikih znašal 70 mg/dan. Odstotek odzivnih bolnikov (ti so bili opredeljeni kot bolniki, pri katerih se ni pojavil relaps) je bil v kraku s sertralinom 83,4 % in v kraku s placebom 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 placebom 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.

### OKM pri pediatričnih bolnikih

Varnost in učinkovitost sertralina (50-200 mg/dan) so raziskali pri ambulantno zdravljenih nedepresivnih 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 ± 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 % ( $p = 0,03$ ).

Dolgoročni podatki o varnosti in učinkovitosti za to pediatrično populacijo niso na voljo.

Za otroke do 6. leta starosti ni podatkov.

## **5.2 Farmakokinetične lastnosti**

### Absorpcija

Sertralin ima v območju od 50 do 200 mg odmerka sorazmerno farmakokinetiko. 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 uporabi. Hrana ne povzroči pomembne spremembe biološke uporabnosti tablet 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 desmetilsertralin 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 ure. 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.

### *Farmakokinetika pri posebnih skupinah bolnikov*

#### *Pediatrični bolniki 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 ljudje

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

#### Okvara delovanja 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 ne kažejo nobene posebne nevarnosti za človeka, kar temelji na običajnih študijah o farmakološki varnosti, ponovljivi toksičnosti odmerka, genotoksičnosti in karcinogenezi. 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 glodavcih in ne-glodavcih ne kažejo vpliva na plodnost.

## **6. FARMACEVTSKI PODATKI**

### **6.1 Seznam pomožnih snovi**

#### Jedro

mikrokristalna celuloza  
kalcijev hidrogenfosfat dihidrat  
povidon K-30  
premreženi natrijev karmelozat  
magnezijev stearat

#### Obloga - Opadry

titanov dioksid (E171)  
polivinil alkohol, delno hidrolizirani (E1203)  
makrogol 400 (E1521)  
smukec (E553b)  
rumeni železov oksid (E172)  
črni železov oksid (E172)

### **6.2 Inkompatibilnosti**

JAZMP-IB/035, IB/036 – 13.02.2016

Navedba smiselno ni potrebna.

### **6.3 Rok uporabnosti**

2 leti

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

Za shranjevanje zdravila niso potrebna posebna navodila.

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

Pretisni omoti iz prozornega in motnega belega PVC/PVdC/aluminja.

Pakiranja: 15, 20, 28, 30, 50, 60, 98, 100, 105 in 200 tablet.

HDPE vsebniki z zaporko na kateri so vidni znaki odpiranja.

Pakiranja: 100 in 500 tablet.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

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

Ni posebnih zahtev.

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavrzite v skladu z lokalnimi predpisi.

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

Teva Pharma B.V.  
Swensweg 5, 2031 GA Haarlem  
Nizozemska

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

H/07/00964/014-022

H/07/00964/024

H/07/00964/028-029

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

Datum prve odobritve: 31.01.2007

Datum zadnjega podaljšanja: 11.11.2010

## **10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA**

13.02.2016