

**POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA****1. IME ZDRAVILA**

SERTRALIN MYLAN 50 mg filmsko obložene tablete

**2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA**

Ena 50 mg filmsko obložena tableta vsebuje:  
50 mg sertralina v obliki sertralinijevega klorida.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

**3. FARMACEVTSKA OBLIKA**

Filmsko obložena tableta

Bela do belkasta filmsko obložena tableta v obliki kapsule z "ST", zarezo in "50" na eni strani ter "G" na drugi strani.

**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**

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

Tablete sertralina lahko bolniki jemljejo s hrano ali brez nje.

**Začetno zdravljenje*****Depresija in OKM***

Sertralin je treba uporabiti v začetnem 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 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.

### **Uporaba pri otrocih**

#### *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, 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*

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

#### *Uporaba pri ledvični okvari*

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

#### *Odtagnitveni 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.

### 4.3 Kontraindikacije

Preobčutljivost za sertralin ali za katerokoli pomožno snov tega zdravila.

Sočasno zdravljenje z ireverzibilnimi zaviralci monoaminooksidaze (zaviralci MAO) je kontraindicirano zaradi tveganja serotoninškega 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 katerikoli ireverzibilnim zaviralcem MAO (glejte poglavje 4.5).

Sočasna uporaba zdravila je kontraindicirana pri bolnikih, ki se zdravijo s pimozidom (glejte poglavje 4.5).

### 4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

*Prehod s selektivnih zaviralcev ponovnega privzema serotoninina (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 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 manije ali hipomanije*

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 urejeno 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.

#### *Uporaba pri otrocih in mladostnikih, mlajših od 18 let*

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, nasprotno 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 krvavitv v koži, npr. ekhimoz, purpore in drugih krvavitv, npr. krvavitv v prebavilih in ginekoloških krvavitv. 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. Vežava 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) ali zmerno do hudo okvaro ledvic (očistek kreatinina 10–29 ml/min) se farmakokinetični parametri (AUC<sub>0–24</sub> oz.  $C_{max}$ ) pri uporabi več odmerkov niso pomembno razlikovali od tistih pri kontrolnih osebah. Odmerjanja sertralina ni potrebno prilagoditi stopnji ledvične okvare.

#### *Uporaba pri starejših*

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, morda zaradi izboljšanja depresivnih simptomov. Bolnikom, ki dobivajo sertralin, je treba natančno nadzorovati krvni sladkor. Potrebna je lahko prilagoditev odmerka insulina in/ali sočasno uporabljanih antidiabetičnih zdravil.

### *Elektrokonvulzivno zdravljenje*

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

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

### **Kontraindicirano**

#### *Zaviralci MAO*

##### *Ireverzibilni (neselektivni) 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 katerikoli ireverzibilnim zaviralcem MAO (glejte poglavje 4.3).

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

Zaradi tveganja za serotoninski 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 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 serotoninergična zdravila*

Glejte poglavje 4.4

### **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 odmerke fenitoina ustrezno prilagoditi. Poleg tega lahko sočasno jemanje fenitoina povzroči znižanje plazemske koncentracije sertralina.

#### *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).

#### *Zdravila, ki se presnavljajo s citokromom P450*

Sertralin lahko deluje kot blag ali zmeren zaviralec CYP 2D6. Med kronično uporabo 50 mg sertralina na dan se je koncentracija dezipamina v plazmi (ki označuje aktivnost izoencima 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.

## **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 opazili tudi pri drugih antidepressivih 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, 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.

## **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.

*Preglednica 1* prikazuje neželene učinke, zabeležene 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.

*Preglednica 1: Neželeni učinki*

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).

| Zelo pogosti<br>(≥ 1/10)  | Pogosti<br>(≥ 1/100 do<br>< 1/10)  | Občasni<br>(≥ 1/1000 do<br>< 1/100)  | Redki<br>(≥ 1/10000 do<br>< 1/1000)   | Zelo redki<br>(< 1/10000) | Pogostnost ni<br>znana   |
|---|--|--|---|---------------------------|--|
| <i>Infekcijske in parazitske bolezni</i>  |  |  |   |                           |  |
|   | faringitis   | okužba<br>zgornjih dihal,<br>rinitis   | divertikulitis,<br>gastroenteritis,<br>otitis media                           |                           |  |
| <i>Benigne maligne in neopredeljene novotvorbe (vključno s cistami in polipi)</i> |  |  |   |                           |  |
|   |  |  | neoplazme†  |                           |  |
| <i>Bolezni krvi in limfatičnega sistema</i>                                       |  |  |   |                           |  |
|   |  |  | limfadenopatija   |                           | levkopenija<br>trombocitopenija  |
| <i>Bolezni imunskega sistema</i>  |  |  |   |                           |  |
|   |  |  |   |                           | anafilaktoidna<br>reakcija,<br>alergijska<br>reakcija,<br>alergija   |
| <i>Bolezni endokrinega sistema</i>  |  |  |   |                           |  |
|   |  |  |   |                           | hiperprolaktinemija,<br>hipotiroidizem<br>in sindrom<br>neustreznega<br>izločanja anti-<br>diuretičnega<br>hormona |
| <i>Presnovne in prehranske motnje</i>   |  |  |   |                           |  |
|   | anoreksija,<br>povečan<br>apetit*  |  | hiperholesterolemija,<br>hipoglikemija  |                           | hiponatriemija   |
| <i>Psihiatrične motnje</i>  |  |  |   |                           |  |
| nespečnost<br>(19%)   | depresija*,<br>depersonalizacija,<br>nočne more,<br>anksioznost*,<br>agitiranost*, | halucinacije*,<br>evforično<br>razpoloženje*,<br>apatija,<br>nenormalno<br>mišljenje | konverzivna<br>motnja,<br>odvisnost od<br>zdravila,<br>psihotična<br>motnja*, |                           | paronirija,<br>samomorilno<br>razmišljanje/<br>vedenje***  |

|   |   |  |  |  |  |
|---|---|--|--|--|--|
|   | nervoznost,<br>zmanjšanje<br>libida*,<br>bruksizem                                |  | agresivnost*,<br>paranoja, ideje<br>o samomoru,<br>hoja med<br>spanjem,<br>prezgodnja<br>ejakulacija |  |  |
| <i>Bolezni živčevja</i>   |   |  |  |  |  |
| omotica<br>(11 %),<br>zaspanost<br>(13 %),<br>glavobol<br>(21 %)* | parestezije*,<br>tremor,<br>hipertonija,<br>dizgevizija,<br>motnja<br>pozornosti, | konvulzije*,<br>nehotno<br>krčenje<br>mišic*,<br>nenormalna<br>koordinacija,<br>hiperkinezija,<br>amnezija,<br>hipestezija*,<br>motnja govora,<br>posturalna<br>omotica,<br>migrena* | koma*,<br>horeoatetoza,<br>diskinezija,<br>hiperestezija,<br>senzorične<br>motnje                    |  | motnje gibanja<br>(vključno z<br>ekstrapiramidni<br>mi simptomi,<br>npr.<br>hiperkinezijo,<br>hipertonijo,<br>škrtnjem z<br>zobmi ali<br>nepravilnostmi<br>hoje), sinkopa.<br>Opisani so bili<br>tudi znaki in<br>simptomi,<br>povezani s<br>serotoninskim<br>sindromom ali<br>nevroleptičnim<br>malignim<br>sindromom, v<br>nekaterih<br>primerih med<br>sočasno<br>uporabo<br>serotoninergičn<br>ih zdravil;<br>vključevali so<br>agitiranost,<br>zmedenost,<br>znojenje,<br>drisko, zvišano<br>telesno<br>temperaturo,<br>hipertenzijo,<br>rigidnost in<br>tahikardijo.<br>Akatizija in<br>psihomotorični<br>nemir (glejte<br>poglavje 4.4) |
| <i>Očesne bolezni</i>   |   |  |  |  |  |
|   | motnja vida   |  | glavkom,<br>motnja<br>solzenja,<br>skotom,<br>diplopija,<br>fotofobija,                              |  | nenormalen vid   |

|  |   |  |  |  |   |
|--|---|--|--|--|---|
|  |   |  | hifema,<br>midriaza*   |  |   |
| <i>Ušesne bolezni, vključno z motnjami labirinta</i>           |   |  |  |  |   |
|  | tinitus*  | bolečine v<br>ušesu  |  |  |   |
| <i>Srčne bolezni</i>   |   |  |  |  |   |
|  | palpitacije*  | tahikardija  | miokardni<br>infarkt,<br>bradikardija,<br>bolezen srca   |  |   |
| <i>Žilne bolezni</i>   |   |  |  |  |   |
|  | vročinski<br>obliv*   | hipertenzija*,<br>zardevanje   | periferna<br>ishemija  |  | nenormalna<br>krvavitev (npr.<br>epistaksa,<br>gastrointestinal<br>na krvavitev ali<br>hematurija)                                      |
| <i>Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora</i> |   |  |  |  |   |
|  | zehanje*  | bronho-<br>spazem*,<br>dispneja,<br>epistaksa  | laringo-<br>spazem, hiper-<br>ventilacija,<br>hipo-<br>ventilacija,<br>stridor,<br>disfonija,<br>kolcanje                    |  |   |
| <i>Bolezni prebavil</i>  |   |  |  |  |   |
| driska (18 %),<br>navzea (24 %),<br>suha usta (14<br>%)        | bolečine v<br>trebuhu*,<br>bruhanje*,<br>zaprtje*,<br>dispepsija,<br>flatulenca | ezofagitis,<br>disfagija,<br>hemoroidi,<br>čezmerno<br>izločanje sline,<br>motnje<br>okušanja,<br>spahovanje | melena,<br>hematohezija,<br>stomatitis,<br>ulceracija<br>jezika, zobne<br>motnje,<br>glositis,<br>razjede v ustih            |  | pankreatitis  |
| <i>Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov</i>                   |   |  |  |  |   |
|  |   |  | nenormalno<br>delovanje jeter  |  | resni jetrni<br>učinki<br>(vključno s<br>hepatitisom,<br>zlatenico in<br>odpovedjo<br>jeter)  |
| <i>Bolezni kože in podkožja</i>                                |   |  |  |  |   |
|  | izpuščaj*,<br>hiperhidroza  | periorbitalni<br>edemi*,<br>purpura*,<br>alopecija*,<br>hladno<br>znojenje, suha<br>koža,<br>urtikarija*     | dermatitis,<br>bulozni<br>dermatitis,<br>folikularni<br>izpuščaj,<br>nenormalna<br>struktura las,<br>nenormalen<br>vonj kože |  | redki primeri<br>hudih<br>neželenih<br>učinkov na<br>koži, npr.<br>Stevens-<br>Johnsonovega<br>sindroma in<br>epidermalne<br>nekrolize, |

|  |   |   |  |  |  |
|--|---|---|--|--|--|
|  |   |   |  |  | angioedem, edem obraza, fotosenzibilnost, kožna reakcija, srbenje  |
| <i>Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva</i> |   |   |  |  |  |
|  | mialgija                                  | osteoartritis, mišična šibkost, bolečine v hrbtu, trzanje mišic   | bolezen kosti  |  | artralgija, mišični krči   |
| <i>Bolezni ledvic in sečil</i>                               |   |   |  |  |  |
|  |   | nikturija, zastoj urina*, poliurija, polakisurija, motnja mikcije | oligurija, inkontinenca urina*, zastajanje curka urina   |  |  |
| <i>Motnje reprodukcije in dojk**</i>                         |   |   |  |  |  |
| 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  |
| <i>Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije</i>       |   |   |  |  |  |
| utrujenost (10 %)*   | bolečina v prsih*                         | splošno slabo počutje*, mrzlica, pireksija*, astenija*, žeja      | hernija, fibroza na mestu injiciranja, zmanjšana toleranca za zdravilo, motnja hoje, neocenljiv učinek |  | periferni edemi  |
| <i>Preiskave</i>   |   |   |  |  |  |
|  |   | zmanjšanje telesne mase*, zvečanje telesne mase*                  | zvišanje alaninamino-transferaze*, zvišanje aspartatamino-transferaze*, nenormalno seme                |  | nenormalni klinični laboratorijski izvidi, spremenjeno delovanje trombocitov, zvišan holesterol v serumu |
| <i>Poškodbe in zastrupitve</i>                               |   |   |  |  |  |
|  |   |   | poškodba   |  |  |
| <i>Kirurški in drugi medicinski posegi</i>                   |   |   |  |  |  |
|  |   |   | vazodilacij-   |  |  |

|  |  |  |              |  |  |
|--|--|--|--------------|--|--|
|  |  |  | ski postopek |  |  |
| <p>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.</p> <p>† Opisan je en primer neoplazme pri enem bolniku, ki je dobival sertralin, v primerjavi z nič primeri v kraku s placebo.</p> <p>* Ti neželeni učinki so se pojavili tudi v obdobju trženja.</p> <p>** Imenovalec upošteva število bolnikov v tisti skupini po spolu kombinirano: sertralin (1118 moških, 1424 žensk) placebo (926 moških, 1219 žensk)</p> <p>Za OKM, kratkotrajno, samo študije 1-12 tednov</p> <p>*** Med zdravljenjem s sertralinom ali zgodaj po prenehanju zdravljenja so bili opisani primeri samomorilnega razmišljanja in samomorilnega vedenja (glejte poglavje 4.4).</p> |  |  |              |  |  |

#### *Odtegnitveni simptomi, ki se pojavijo ob 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 odmerek 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, izpuščaj, 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.

#### *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.

## **4.9 Preveliko odmerjanje**

#### *Toksičnost*

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.

## **5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI**

### **5.1 Farmakodinamične lastnosti**

Farmakoterapevtska skupina: selektivni zaviralci ponovnega privzema serotonina, 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, euforijo 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 preskušanja

##### *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 nadaljnjih 44 tednov v dvojno slepi študiji, bodisi s sertralinom (50-200 mg/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/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 %.

#### *Potravnatska 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 ujemajo 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 slučajno razvrstili na dvanajst tednov zdravljenja s prilagodljivim odmerkom sertralina ali placebom. Otroci (6-12 let) so začeli s 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 0,82, v skupini s sertralinom pa je bil izhodiščni seštevek CY-BOC 23,36 4,56 in sprememba od izhodišča -6,8 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*

Farmakokinetični profil sertralina je sorazmeren odmerku v razponu od 50 do 200 mg.

Po enkratni dnevni peroralni uporabi od 50 do 200 mg sertralina v času 14 dni so bile največje plazemske koncentracije dosežene po 4,5 do 8,4 urah.

Sočasno uživanje hrane ne vpliva bistveno na biološko uporabnost tablet sertralina.

#### *Porazdelitev*

Vezava sertralina na plazemske beljakovine je približno 98 %.

#### *Presnova*

Sertralin je podvržen znatni presnovi prvega prehoda v jetrih.

#### *Izločanje*

Srednja vrednost končne razpolovne dobe izločanja 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 odmerki 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 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.

### **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.

## **6. FARMACEVTSKI PODATKI**

### **6.1 Seznam pomožnih snovi**

#### *Jedro tablete:*

mikrokristalna celuloza  
brezvodni kalcijev hidrogenfosfat  
natrijev karboksimetilškrob (tip A)  
magnezijev stearat

#### *Obloga:*

hipromeloza (E464)  
titanov dioksid (E171)  
polidekstroza (E1200)  
triacetin



makrogol

## **6.2 Inkompatibilnosti**

Navedba smiselno ni potrebna.

## **6.3 Rok uporabnosti**

3 leta

## **6.4 Posebni previdnostni ukrepi pri shranjevanju**

Shranjujte v originalni ovojnini.

## **6.5 Vrsta ovojnine in vsebina**

Plastični vsebniki iz polipropilena velike gostote s polietilensko zaporko (z morebitnim dodatnim polietilenskim polnilom) v \*pakiranjih po 14, 15, 20, 28, 30, 50, 60, 98, 100, 250, 300, 500 tablet.

Pretisni omoti iz PVC/PVdC/aluminija v \*pakiranjih po 14, 15, 20, 28, 30, 50, 60, 98, 100, 250, 300, 500 tablet.

\*Na trgu ni vseh navedenih pakiranj.

## **6.6 Navodila za uporabo in ravnanje z zdravilom**

Navedba smiselno ni potrebna.

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

Generics [UK] Ltd., Station Close, Potters Bar, Hertfordshire, EN6 1TL, Velika Britanija

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

5363-I-1699/11 (50 mg)

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

Datum pridobitve dovoljenja za promet: 04.09.2008

Datum podaljšanja dovoljenja za promet: 15.04.2011

## **10. DATUM REVIZIJE BESEDILA**

15.04.2011