

## POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

### 1. IME ZDRAVILA

Sertralin Actavis 50 mg filmsko obložene tablete  
Sertralin Actavis 100 mg filmsko obložene tablete

### 2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

*Sertralin Actavis 50 mg filmsko obložene tablete:*

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 50 mg sertralina (kot klorida).

Pomožna snov z znanim učinkom: 79,65 mg laktoza monohidrata na filmsko obloženo tableto.

*Sertralin Actavis 100 mg filmsko obložene tablete:*

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 100 mg sertralina (kot klorida).

Pomožna snov z znanim učinkom: 159,3 mg laktoza monohidrata na filmsko obloženo tableto.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

### 3. FARMACEVTSKA OBLIKA

Filmsko obložena tableta

*Sertralin Actavis 50 mg filmsko obložene tablete*

Bele, ovalne, 10 mm x 5 mm, bikonveksne filmsko obložene tablete z zarezo na eni strani in oznako "L" na drugi strani.

*Sertralin Actavis 100 mg filmsko obložene tablete*

Bele, okrogle, 10 mm, bikonveksne filmsko obložene tablete z zarezo na eni strani in oznako "C" na drugi strani.

Tablete je mogoče razdeliti na enake odmerke.

### 4. KLINIČNI PODATKI

#### 4.1 Terapevtske indikacije

Sertralin je indiciran za zdravljenje:

- hudih depresivnih epizod in preprečevanje njihovih ponovitev
- 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
- potravmatske stresne motnje (PTSM)

#### 4.2 Odmerjanje in način uporabe

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

Tablete sertralina lahko bolnik vzame s hrano ali brez nje.

Začetno zdravljenje

### *Depresija in OKM*

Sertralin je treba uvesti 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 povečati na 50 mg enkrat na dan. Ta shema odmerjanja dokazano zmanjša pogostnost neželenih učinkov, ki so značilni za panično motnjo in se pojavijo zgodaj med zdravljenjem.

### Titriranje

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

Bolnikom, ki se ne odzovejo na odmerek 50 mg, lahko koristi povečanje odmerka. Odmerek je treba povečevati po 50 mg naenkrat v presledkih najmanj enega tedna; odmerek se lahko poveča do največ 200 mg/dan. Odmerka se ne sme spreminjati pogosteje kot enkrat na teden, ker je razpolovni čas izločanja sertralina 24 ur.

Terapevtski učinek se lahko začne kazati že v 7 dneh, a po navadi pa je za njegov pojav 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. Priporočeni odmerek za preprečevanje recidivov hudih depresivnih epizod 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 obsesivno-kompulzivna motnja*

Nadaljnje zdravljenje pri panični motnji in obsesivno-kompulzivni motnji je treba redno kontrolirati, kajti pri teh motnjah preprečitev ponovitve ni dokazana.

### Pediatrična populacija

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

Starost od 13 do 17 let: Začetni odmerek je 50 mg enkrat na dan.

Starost od 6 do 12 let: Začetni odmerek je 25 mg enkrat na dan. Odmerjanje je mogoče po enem tednu povečati do 50 mg enkrat na dan.

Če je odziv manjši od zelenega, je mogoče odmerek povečevati po 50 mg naenkrat v obdobju nekaj tednov, kot je potrebno. Največji odmerek je 200 mg na dan. Vendar je treba pri povečevanju od 50 mg naprej upoštevati, da imajo otroci praviloma manjšo telesno maso kot odrasli. Odmerka se ne sme spreminjati v presledkih, krajših od enega tedna.

Učinkovitost ni ugotovljena pri pediatričnih bolnikih s hudo depresivno motnjo.

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

### *Uporaba pri starejših*

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

### *Uporaba pri insuficienci jeter*

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). Pri bolnikih s hudo okvaro jeter se sertralina ne sme uporabljati, ker zanje ni na voljo kliničnih podatkov (glejte poglavje 4.4).

#### *Uporaba pri insuficienci ledvic*

Bolnikom z insuficienco ledvic odmerka ni treba prilagoditi (glejte poglavje 4.4).

#### *Odtegnitveni simptomi po prekinitvi sertralina*

Nenadnemu prenehanju uporabe se je treba izogniti. V primeru prenehanja zdravljenja s sertralinom je treba odmerek zmanjšati postopoma v obdobju najmanj enega do dveh tednov, da bi zmanjšali tveganje odtegnitvenih reakcij (glejte poglavji 4.4 in 4.8). Če se po zmanjšanju odmerka ali prenehanju zdravljenja pojavijo simptomi, ki jih bolnik ne prenese, pride v poštev ponovna uvedba pred tem uporabljanega odmerka. Potem lahko zdravnik odmerek zmanjšuje še naprej, vendar počasneje.

### **4.3 Kontraindikacije**

Preobčutljivost za učinkovino ali katerokoli 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 se ne sme uvesti najmanj 14 dni po prenehanju zdravljenja z ireverzibilnimi zaviralci MAO. Uporabo sertralina je treba prekiniti vsaj 7 dni pred začetkom zdravljenja s katerimkoli 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 selektivnimi zaviralci ponovnega privzema serotonina (SSRI), vključno s sertralinom, so poročali o nastanku potencialno smrtno nevarnih sindromov, kot sta serotoninski sindrom (SS) ali nevroleptični maligni sindrom (NMS). Tveganje za razvoj SS ali NMS pri uporabi selektivnih zaviralcev ponovnega privzema serotonina je večje ob sočasni uporabi serotoninergičnih zdravil (vključno s triptani) z zdravili, ki vplivajo na presnovo serotonina (vključno z zaviralci MAO), antipsihotikov in drugih antagonistov dopamina. Bolnike je treba spremljati glede pojava znakov in simptomov serotoninskega sindroma ali nevroleptičnega malignega sindroma (glejte poglavje 4.3 - Kontraindikacije).

#### *Prehod s selektivnih zaviralcev 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. Pri prehodu je potrebna skrbna in preudarna zdravniška presoja, še zlasti pri prehodu z dolgodelujočih zdravil, kakršno je npr. fluoksetin.

#### *Druga serotonergična zdravila, npr. triptofan, fenfluramin ali agonisti 5-HT*

Pri sočasni uporabi sertralina z drugimi zdravili, ki povečajo učinke serotonergičnega živčnega prenosa, npr. s triptofanom, fenfluraminom ali agonisti 5-HT, ali z zeliščnim zdravilom šentjanževko (*Hypericum perforatum*), je potrebna previdnost. Če je le mogoče, se je takšni sočasni uporabi treba izogniti, ker obstaja možnost za farmakodinamične interakcije.

#### *Sprožitev hipomanije ali manije*

Med postmarketinško uporabo antidepresivov in antiobsesivnih zdravil, vključno s sertralinom, so se pri majhnem deležu bolnikov pojavili manični oz. hipomanični simptomi. Zato je treba sertralin pri bolnikih z anamnezo manije ali hipomanije uporabljati previdno. Potreben je natančen zdravniški nadzor. Če bolnik prehaja v manično fazo, je treba uporabo sertralina prekiniti.

#### *Shizofrenija*

Bolnikom s shizofrenijo se lahko psihotični simptomi poslabšajo.

#### *Konvulzije*

Med zdravljenjem s sertralinom se lahko pojavijo konvulzije: uporabi sertralina se je treba izogniti pri bolnikih z nestabilno epilepsijo, bolnike z urejeno epilepsijo pa je treba natančno kontrolirati. Če se bolniku pojavijo konvulzije, je treba uporabo sertralina prenehati.

#### *Samomor/samomorilno razmišljanje/poskusi samomora ali klinično poslabšanje*

Depresija je povezana z večjim tveganjem za samomorilne misli, samopoškodovanje in samomor (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.

Večje tveganje za dogodke, povezane s samomorom, lahko spremlja tudi druga psihiatrična stanja, za katera se predpisuje sertralin. Poleg tega 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) morate opozoriti, da morajo biti pozorni na kakršnokoli klinično poslabšanje, samomorilno vedenje ali razmišljanje in na neobičajne vedenjske spremembe. Če se pojavijo takšni simptomi, se morajo nemudoma posvetovati z zdravnikom.

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

Sertralina se ne sme 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, nasprotovno vedenje in jeza) so bila v kliničnih preskušanjih pogostejša pri otrocih in mladostnikih, zdravljenih z antidepresivi, kot med tistimi, ki so jemali placebo. Če se zdravnik na podlagi klinične potrebe vseeno odloči za zdravljenje, mora bolnika natančno spremljati glede simptomov samomorilnosti. Poleg tega pri otrocih in mladostnikih ni podatkov o dolgoročni varnosti, kar zadeva rast, dozorevanje ter kognitivni in vedenjski razvoj. Dolgotrajno zdravljenje pediatrične bolnike morajo zdravniki kontrolirati glede nepravilnosti v teh telesnih sistemih.

#### *Nenormalne krvavitve/hemoragija*

Med uporabo selektivnih zaviralcev privzema serotonina so opisani primeri znakov motenega strjevanja krvi na koži, npr. ekhimoz in purpure, in drugih krvavitev, npr. krvavitev v prebavilih in ginekoloških krvavitev. Previdnost je potrebna pri bolnikih, ki jemljejo selektivne zaviralce privzema serotonina, zlasti sočasno z zdravili, ki vplivajo na delovanje trombocitov (npr. antikoagulansi, atipični antipsihotiki in fenotiazini, večina tricikličnih antidepresivov, acetilsalicilna kislina in nesteroidna protivnetna zdravila), in pri bolnikih z anamnezo motenj strjevanja krvi (glejte poglavje 4.5).

#### *Hiponatriemija*

Med zdravljenjem s selektivnimi zaviralci privzema serotonina (SSRI) ali zaviralci 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 pod 110 mmol/l.

Tveganje hiponatriemije je med uporabo SSRI in SNRI morda večje pri starejših bolnikih. 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 pride v poštev prenehanje uporabe sertralina in potrebno je ustrezno zdravstveno ukrepanje. 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 hujših in/ali akutnih primerov so bili 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 incidenca odtegnitvenih reakcij 23 % med bolniki, ki so prenehali dobivati sertralin, in 12 % med tistimi, ki so ga dobivali še naprej.

Tveganje odtegnitvenih simptomov je odvisno od več dejavnikov, med drugim 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. Po navadi se pojavijo prve dni po prenehanju zdravljenja, redko pa so o takšnih simptomih poročali pri bolnikih, ki so pomotoma izpustili odmerek. Na splošno ti simptomi minejo sami, po navadi v 2 tednih, a pri nekaterih posameznikih so lahko dolgotrajni (2 do 3 mesece ali več). Zato je pri prenehanju zdravljenja odmerek sertralina priporočljivo zmanjševati 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 zoprn nemir ter potreba po gibanju, pogosto hkrati z bolnikovo nezmožnostjo, da bi stal ali sedel pri miru. Pojav tega je najverjetnejši v prvih tednih zdravljenja. Bolnikom, ki se jim pojavijo ti simptomi, lahko povečanje odmerka škoduje.

#### *Okvara jeter*

Sertralin se izdatno presnovi v jetrih. Farmakokinetična študija večkratnih odmerkov pri preiskovancih z blago, stabilno cirozo je pokazala, da je eliminacijski razpolovni čas 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 je sertralin uporabljen pri bolnikih z okvaro jeter, pride v poštev manjši odmerek ali redkejšo odmerjanje. Sertralina se ne sme uporabljati pri bolnikih s hudo okvaro jeter (glejte poglavje 4.2).

#### *Okvara ledvic*

Sertralin se izdatno presnovi in izločanje nespremenjenega zdravila v urinu 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.  $C_{max}$ ) med uporabo več odmerkov niso bistveno razlikovali od tistih pri kontrolnih osebah. Odmerjanja sertralina ni treba prilagajati glede na stopnjo okvare ledvic.

#### *Uporaba pri starejših*

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

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

#### *Sladkorna bolezen*

Zdravljenje s SSRI lahko pri sladkornih bolnikih vpliva na urejenost glikemije, morda zaradi izboljšanja depresivnih simptomov. Bolnikom, ki dobivajo sertralin, je treba natančno kontrolirati krvni sladkor in potrebna je lahko prilagoditev odmerka insulina in/ali sočasno uporabljenih 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).

### *Motene presejalne preiskave urina*

Pri bolnikih, ki so jemali sertralin, so bili opisani lažno pozitivni izvidi presejalnih imunskih preizkusov urina za benzodiazepine. To je posledica nezadostne specifičnosti presejalnih preiskav. Lažno pozitivne izvide je mogoče pričakovati še več dni po prenehanju zdravljenja s sertralinom. Potrditveni testi, npr. plinska kromatografija/masna spektrometrija, ločijo sertralin od benzodiazepinov.

### *Glavkom z zaprtim zakotjem*

Selektivni zaviralci prevzema serotonina, vključno s sertralinom, lahko vplivajo na velikost zenice in povzročijo midriazo. Ta midriatični učinek lahko zoži očesno zakotje, zviša očesni tlak in povzroči glavkom z zaprtim zakotjem, zlasti pri predisponiranih bolnikih. Zato je treba sertralin pri bolnikih z glavkomom z zaprtim zakotjem ali z anamnezo glavkoma uporabljati previdno.

### *Zdravila, ki vsebujejo laktozo*

Filmsko obložene tablete kot pomožno snov vsebujejo laktozo (glejte poglavje 6.1). Zato tega zdravila ne smejo jemati bolniki z redkimi prirojenimi motnjami, kot so galaktozna intoleranca, laponska oblika zmanjšane aktivnosti laktaze ali malabsorbcija glukoze-galaktoze.

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

### Kontraindicirana zdravila

#### *Zaviralci monoaminoooksidaze*

##### *Ireverzibilni (neselektivni) zaviralci MAO (selegilin)*

Sertralina se ne sme uporabljati v kombinaciji z ireverzibilnimi (neselektivnimi) zaviralci MAO, kakršen je selegilin. Sertralina se ne sme uvesti najmanj 14 dni po prenehanju zdravljenja z ireverzibilnimi (neselektivnimi) zaviralci MAO. Uporabo sertralina je treba prekiniti vsaj 7 dni pred začetkom zdravljenja s katerikoli ireverzibilnim (neselektivnim) zaviralcem MAO (glejte poglavje 4.3).

##### *Reverzibilen, selektiven zaviralec MAO-A (moklobemid)*

Zaradi tveganja serotoninskega sindroma sertralina se ne sme dajati v kombinaciji 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).

##### *Reverzibilen neselektiven zaviralec 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 malignemu nevroleptičnemu sindromu, konvulzije in smrt.

#### *Pimozid*

V študiji z majhnim enkratnim odmerkom pimozida (2 mg) so ugotovili približno 35 % povečanje koncentracije pimozida. Spremenjenih koncentracij niso spremljale spremembe na EKG. Mehanizem tega medsebojnega delovanja sicer ni znan, toda zaradi nizkega terapevtskega indeksa pimozida je sočasna uporaba sertralina in pimozida kontraindicirana (glejte poglavje 4.3).

### Sočasna uporaba s sertralinom ni priporočljiva

#### *Depresivi osrednjega živčevja in alkohol*

Sočasna uporaba 200 mg sertralina ni povečala učinkov alkohola, karbamazepina, haloperidola ali fenitoina na kognitivno in psihomotorično zmogljivost zdravih preiskovancev, vendar pa sočasna uporaba sertralina in alkohola ni priporočljiva.

#### *Druga serotonergična zdravila*

Glejte poglavje 4.4.

Pri sočasni uporabi s fentanilom, ki se uporablja za splošno anestezijo ali pri zdravljenju kronične bolečine, je potrebna previdnost.

#### *Posebni previdnostni ukrepi*

##### *Litij*

V preskušanju, kontroliranem s placebom, pri zdravih prostovoljcih sočasna uporaba sertralina in litija ni bistveno spremenila farmakokinetike litija, je pa v primerjavi s placebom povečala tremor, kar nakazuje možno farmakodinamično medsebojno delovanje. Med sočasno uporabo sertralina in litija je treba bolnike ustrezno kontrolirati.

##### *Fenitoin*

V preskušanju, kontroliranem s placebom, kronična uporaba 200 mg sertralina na dan pri zdravih prostovoljcih ni klinično pomembno zavrla presnove fenitoina. Zaradi poročil o veliki izpostavljenosti fenitoinu pri bolnikih, ki so dobivali sertralin, pa je po začetku zdravljenja s sertralinom kljub temu priporočljivo kontrolirati koncentracijo fenitoina v plazmi in odmerek fenitoina ustrezno prilagoditi. Poleg tega lahko sočasna uporaba fenitoina zmanjša koncentracijo sertralina v plazmi. Ni mogoče izključiti, da lahko koncentracijo sertralina v plazmi znižajo tudi drugi induktorji CYP3A4, npr. fenobarbital, karbamazepin, šentjanževka, rifampicin.

##### *Triptani*

Nekaj redkih postmarketinških poročil 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 spremljati (glejte poglavje 4.4).

##### *Varfarin*

Sočasna uporaba 200 mg sertralina na dan z varfarinom je malo, a statistično značilno podaljšala protrombinski čas; to lahko v nekaterih redkih primerih poruši ravnovesje vrednosti INR. Glede na to je treba po začetku ali koncu zdravljenja s sertralinom skrbno kontrolirati protrombinski čas.

##### *Druga medsebojna delovanja zdravil, 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 opazili medsebojnega delovanja s sertralinom v odmerku 200 mg na dan.

##### *Zdravila, ki delujejo na trombocite*

Tveganje za krvavitev se lahko poveča, če se hkrati s SSRI (vključno s sertralinom) uporabljajo zdravila, ki vplivajo na delovanje trombocitov (npr. nesteroidna protivnetna zdravila, acetilsalicilna kislina ali tiklopidin), ali druga zdravila, ki lahko povečajo tveganje krvavitev (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 dezipramina 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 atipičnimi antipsihotiki, zlasti med uporabo večjih odmerkov sertralina.

Sertralin ni klinično pomemben zaviralec CYP 3A4, CYP 2C9, CYP 2C19 in CYP 1A2. To so potrdile študije medsebojnega delovanja *in vivo* s substrati CYP 3A4 (endogeni kortizol, karbamazepin, terfenadin, alprazolam), substratom CYP 2C19 diazepamom in substrati CYP 2C9 tolbutamidom, glibenklamidom in fenitoinom. Študije *in vitro* kažejo, da sertralin zavira CYP 1A2 le malo ali sploh ne.

V navzkrižni študiji osmih zdravih japonskih preiskovancev je zaužitje treh kozarcev grenivkega soka na dan povečalo koncentracijo sertralina v plazmi za približno 100 %. Zato se je treba med zdravljenjem s sertralinom izogibati grenivkinemu soku (glejte poglavje 4.4).

Na podlagi študije medsebojnega delovanja z grenivkinim sokom ni mogoče izključiti še izrazitejšega povečanja izpostavljenosti sertralinu v primeru sočasne uporabe sertralina in močnih zaviralcev CYP3A4, npr. zaviralcev proteaz, ketokonazola, itakonazola, posakonazola, vorikonazola, klaritromicina, telitromicina in nefazodona. To zadeva tudi zmerne zaviralce CYP3A4, npr. aprepitant, eritromicin, flukonazol, verapamil in diltiazem. Med zdravljenjem s sertralinom se je treba izogibati uživanju močnih zaviralcev CYP3A4.

Pri slabih metabolizatorjih s CYP2C19 se koncentracija sertralina v plazmi poveča za okoli 50 % v primerjavi z dobrimi metabolizatorji (glejte poglavje 5.2). Medsebojnega delovanja z močnimi zaviralci CYP2C19, npr. omeprazolom, lansoprazolom, pantoprazolom, rabeprazolom, fluoksetinom in fluvoksaminom, ni mogoče izključiti.

## 4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

### *Nosečnost*

Pri nosečnicah ni dobro kontroliranih študij. Vendar obsežni podatki niso pokazali, 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, katerih matere so uporabljale sertralin, povzroči simptome, združljive z odtegnitveno reakcijo. Ta pojav so opazali tudi pri drugih antidepresivih iz skupine selektivnih zaviralcev sprejema serotonina. Sertralina med nosečnostjo ni priporočljivo uporabljati, razen če je klinično stanje ženske takšno, da pričakovane koristi zdravljenja odtehtajo možno tveganje.

Če se uporaba sertralina pri materi nadaljuje v poznejše obdobje nosečnosti (zlasti v tretje trimesečje), je novorojenčke treba opazovati. V primeru uporabe sertralina pri materi v poznejšem obdobju nosečnosti se lahko novorojenčku pojavijo naslednji simptomi: dihalna stiska, cianoza, apneja, konvulzije, nestabilnost temperature, težave s hranjenjem, bruhanje, hipoglikemija, hipertoniya, hipotonija, hiperrefleksija, tremor, tresavica, razdražljivost, letargija, nenehen jok, zaspanost in težave s spanjem. Ti simptomi so lahko posledica serotoninergičnih učinkov ali gre za odtegnitvene simptome. Večinoma se zapleti pojavijo takoj ali kmalu (< 24 ur) po porodu.

Epidemiološki podatki so pokazali, da lahko selektivni zaviralci privzema serotonina med nosečnostjo, še zlasti med pozno nosečnostjo, povečajo tveganje perzistentne pljučne hipertenzije pri novorojenčkih (PPHN). Opaženo tveganje je bilo približno 5 primerov na 1000 nosečnosti. V splošni populaciji se pojavita 1 do 2 primera PPHN na 1000 nosečnosti.

### *Dojenje*

Objavljeni podatki o koncentraciji sertralina v materinem mleku kažejo, da se v mleku izločajo majhne količine sertralina in njegovega presnovka N-dezmetilsertralina. Koncentracija v serumu dojenčkov 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 zdravstveno stanje). Doslej ni opisanih neželenih učinkov na zdravje dojenčkov, ki so jih matere dojile med uporabo sertralina, toda tveganja ni mogoče izključiti. Uporaba pri doječih materah ni priporočljiva, razen če koristi po zdravnikovi presoji odtehtajo tveganja.



### Plodnost

Podatki pri živalih ne kažejo, da bi sertralin vplival na parametre plodnosti (glejte poglavje 5.3).

Poročila o primerih pri človeku z nekaterimi selektivnimi zaviralci prevzema serotonina (SSRI) so pokazale, da je vpliv na kakovost semena reverzibilen.

Vpliva na plodnost pri človeku do sedaj še niso opazili.

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

Klinične farmakološke študije so pokazale, da sertralin ne vpliva na psihomotorično zmogljivost.

Vendar lahko psihotropna zdravila poslabšajo duševne in telesne sposobnosti, potrebne za potencialno nevarna opravila, npr. vožnjo avtomobila in upravljanje s stroji, in bolnika je treba na to opozoriti.

### 4.8 Neželeni učinki

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

Profil neželenih učinkov, pogosto opaženih v dvojno slepih, s placebom kontroliranih 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 postmarketinškim obdobjem (pogostnost ni znana) in v kliničnih preskušanjih, kontroliranih s placebom (zajela so skupaj 2542 bolnikov s sertralinom in 2145 s placebom), pri depresiji, OKM, panični motnji, PTSM in socialni anksiozni motnji.

Izrazitost in pogostnost nekaterih neželenih učinkov, navedenih v preglednici 1, se lahko med nadaljevanjem zdravljenja zmanjšata in praviloma ti učinki ne zahtevajo prenehanja zdravljenja.

#### *Preglednica 1: Neželeni učinki*

Pogostnost neželenih učinkov, zabeležena v kliničnih preskušanjih, kontroliranih s placebom, pri depresiji, OKM, panični motnji, PTSM in socialni anksiozni motnji. Kumulativna analiza in postmarketinške izkušnje (pogostnost ni znana).

<b>Zelo pogosti</b> (≥ 1/10)	<b>Pogosti</b> (≥ 1/100 do < 1/10)	<b>Občasni</b> (≥ 1/1.000 do < 1/100)	<b>Redki</b> (≥ 1/10.000 do < 1/1.000)	<b>Zelo redki</b> (< 1/10.000)	<b>Pogostnost ni znana</b>
<i>Infekcijske in parazitske bolezni</i>					
	faringitis	okužba zgornjih dihal, rinitis	divertikulitis, gastroenteritis, otitis media		
<i>Benigne in maligne neoplazme (vključno s cistami in polipi)</i>					
			neoplazme†		
<i>Bolezni krvi in limfatičnega sistema</i>					
			limfadenopatija		levkopenija, trombocitopenija
<i>Bolezni imunskega sistema</i>					
					anafilaktoidna reakcija, alergijska reakcija, alergija
<i>Bolezni endokrinega sistema</i>					
					hiperprolaktinemija,

<b>Zelo pogosti</b> (≥ 1/10)	<b>Pogosti</b> (≥ 1/100 do < 1/10)	<b>Občasni</b> (≥ 1/1.000 do < 1/100)	<b>Redki</b> (≥ 1/10.000 do < 1/1.000)	<b>Zelo redki</b> (< 1/10.000)	<b>Pogostnost ni znana</b>
					hipotiroidizem in sindrom neustreznega izločanja antidiuretičnega hormona
<i>Presnovne in prehranske motnje</i>					
	anoreksija, večji apetit*		hiperholesterolemija, hipoglikemija		hiponatriemija, sladkorna bolezen, hiperglikemija
<i>Psihiatrične motnje</i>					
nespečnost (19 %)	depresija*, depersonalizacija, nočne more, anksioznost*, agitiranost*, živčnost, manjši libido*, bruksizem	halucinacije*, evforično razpoloženje*, apatija, nenormalno mišljenje	konverzivna motnja, odvisnost od zdravila, psihotična motnja*, agresivnost*, paranoja, samomorilno razmišljanje/vedenje***, hoja v spanju, prezgodnja ejakulacija		paronirija
<i>Bolezni živčevja</i>					
omotica (11 %), zaspanost (13 %), glavobol (21 %)*	parestezije*, tremor, hipertoniya, dizgevizija, motnja pozornosti,	konvulzije*, nehotne kontrakcije mišic*, nenormalna koordinacija, hiperkinezija, amnezija, hipestezija*, motnja govora, posturalna omotica, migrena*	koma*, horeoatetoza, diskinezija, hiperestezija, senzorična motnja		motnje gibanja (vključno z ekstrapiramidnimi simptomi, npr. hiperkinezijo, hipertoniyo, škrtanjem z zobmi ali nepravilnostmi hoje), sinkopa. Opisani so bili tudi znaki in simptomi, povezani s serotoniniskim sindromom: v nekaterih primerih med sočasno uporabo serotonergičnih zdravil; vključevali so agitiranost, zmedenost, znojenje, drisko, zvišano telesno temperaturo, hipertenzijo, rigidnost in tahikardijo.

<b>Zelo pogosti</b> (≥ 1/10)	<b>Pogosti</b> (≥ 1/100 do < 1/10)	<b>Občasni</b> (≥ 1/1.000 do < 1/100)	<b>Redki</b> (≥ 1/10.000 do < 1/1.000)	<b>Zelo redki</b> (< 1/10.000)	<b>Pogostnost ni znana</b>
					Akatizija in psihomotorični nemir (glejte poglavje 4.4). cerebrovaskularni spazem (vključno s sindromom reverzibilne cerebralne vazokonstrikcije in kliccev Fleming sindromom).
<i>Očesne bolezni</i>					
	motnja vida		glavkom, motnja solzenja, skotom, diplopija, fotofobija, hifema, midriaza*		nenormalen vid, neenaka velikost zenic
<i>Ušesne bolezni, vključno z motnjami labirinta</i>					
	tinitus*	bolečine v ušesu			
<i>Srčne bolezni</i>					
	palpitacije*	tahikardija	miokardni infarkt, bradikardija, bolezen srca		
<i>Žilne bolezni</i>					
	vročinski valovi*	hipertenzija*, zardevanje	periferna ishemija		nenormalna krvavitev (npr. epistaksa, gastrointestinalna krvavitev ali hematurija)
<i>Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora</i>					
	zehanje*	bronhospazem*, dispneja, epistaksa	laringospazem, hiperventilacija, hipoventilacija, stridor, disfonija, kolcanje		Intersticijska bolezen pljuč
<i>Bolezni prebavil</i>					
driska (18 %), navzea (24 %), suha usta (14 %)	bolečine v trebuhu*, bruhanje*, zaprtost*, dispepsija, flatulenca	ezofagitis, disfagija, hemoroidi, čezmerno izločanje sline, bolezen jezika, spahovanje	melena, hematohezijska, stomatitis, ulceracija jezika, zobne motnje, glositis, razjede v ustih		pankreatitis
<i>Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov</i>					
			nenormalno delovanje jeter		resni učinki na jetrih (vključno s hepatitisom, zlatenico in

<b>Zelo pogosti</b> (≥ 1/10)	<b>Pogosti</b> (≥ 1/100 do < 1/10)	<b>Občasni</b> (≥ 1/1.000 do < 1/100)	<b>Redki</b> (≥ 1/10.000 do < 1/1.000)	<b>Zelo redki</b> (< 1/10.000)	<b>Pogostnost ni znana</b>
					odpovedjo jeter)
<i>Bolezni kože in podkožja</i>					
	izpuščaj*, hiperhidroza	periorbitalni edemi*, purpura*, alopecija*, hladno znojenje, suha koža, urtikarija*	dermatitis, bulozni dermatitis, folikularni izpuščaj, nenormalna konzistenca las, nenormalni vonj kože		Redka poročila o hudih kožnih neželenih učinkih, npr. Stevens-Johnsonovem sindromu in epidermalni nekrolizi, 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 sečil</i>					
		nikturija, zastoj urina*, poliurija, polakisurija,, mikcijska motnja	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, zmanjšana toleranca za zdravilo, motnja hoje, neocenljiv učinek		periferni edemi
<i>Preiskave</i>					
		zmanjšanje telesne mase*, povečanje telesne mase*	zvišanje alanin-aminotransferaze*, zvišanje aspartat-aminotransferaze*, nenormalno seme		nenormalni klinični laboratorijski izvidi, spremenjeno delovanje trombocitov, zvišan holesterol v serumu
<i>Poškodbe in zastrupitve</i>					

Zelo pogosti ( $\geq 1/10$ )	Pogosti ( $\geq 1/100$ do < 1/10)	Občasni ( $\geq 1/1.000$ do < 1/100)	Redki ( $\geq 1/10.000$ do < 1/1.000)	Zelo redki ( $< 1/10.000$ )	Pogostnost ni znana
			poškodba		
<i>Kirurški in drugi medicinski posegi</i>					
<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 bolniku, ki je dobival sertralin, v primerjavi z nič primeri v kraku s placebom.</p> <p>* Ti neželeni učinki so se pojavili tudi v postmarketinškem obdobju.</p> <p>** Imenovalc 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 po prenehanju zdravljenja s sertralinom*

Prenehanje uporabe sertralina (zlasti če je nenadno) pogosto povzroči odtegnitvene simptome. Najpogosteje opisani 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 učinki blagi do zmerni in minejo sami, pri nekaterih bolnikih pa so lahko tudi hudi in/ali dolgotrajni. Če zdravljenje s sertralinom ni več potrebno, ga je zato priporočljivo polagoma opustiti s postopnim zmanjševanjem odmerka (glejte poglavji 4.2 in 4.4).

#### *Starejša populacija*

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

#### *Pediatrična populacija*

Pri več kot 600 pediatričnih bolnikih, zdravljenih s sertralinom, je bil celotni profil neželenih učinkov na splošno podoben kot v študijah pri odraslih. V kontroliranih 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, suhost ust, 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 vrednost alanin-aminotransferaze, cistitis, herpes simpleks, *vnetje zunanega ušesa*, bolečine v ušesu, bolečine v očeh, midriaza, splošno slabo počutje, hematurija, pustulozen izpuščaji, rinitis, poškodba, zmanjšanje telesne mase, trzanje mišic, nenormalne sanje, apatija, albuminurija, polakisurija, poliurija, bolečine v dojkah, menstruacijske motnje, alopecija, dermatitis, kožne motnje, nenormalen vonj kože, urtikarija, bruksizem, zardevanje.

*Pogostnost ni znana*: enureza

#### *Razredni učinki*

Epidemiološke študije, v glavnem opravljene pri bolnikih, starih 50 let in več, kažejo večje tveganje za zlome kosti pri bolnikih, ki dobivajo selektivne zaviralce privzema serotonina in triciklične antidepresive. Mehanizem, ki povzroči 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**

### *Toksični učinki*

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. Preveliko odmerjanje zato zahteva odločno zdravljenje.

### *Simptomi*

Med simptomi prevelikega odmerjanja so serotoninski neželeni učinki, npr. zaspanost, prebavne motnje (npr. navzea in bruhanje), tahikardija, tremor, agitiranost in omotica. Redkeje je bila opisana koma.

### *Zdravljenje*

Specifičnih antidotov za sertralin ni. Zagotoviti in vzdrževati je treba prehodne dihalne poti ter poskrbeti za ustrezno oksigenacijo in ventilacijo, če je potrebno. Aktivno oglje, ki ga lahko uporabite z odvajalom, je lahko enako učinkovito ali še učinkovitejše kot izpiranje želodca, zato pride v poštev pri zdravljenju prevelikega odmerjanja. Sprožitev bruhanja ni priporočljiva. Priporočljivi so nadziranje srčnega stanja in drugih vitalnih znakov ter splošni simptomatski in podporni ukrepi. Zaradi velikega volumna porazdelitve sertralina je malo verjetno, da bi forsirana diureza, dializa, hemoperfuzija ali izmenjevalna transfuzija koristile.

Preveliko odmerjanje sertralina lahko podaljša interval QT in v vseh primerih zaužitja prevelikih odmerkov sertralina je priporočljivo nadzirati EKG.

## **5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI**

### **5.1 Farmakodinamične lastnosti**

Farmakoterapevtska skupina: selektivni zaviralci privzema serotonina (SSRI). Oznaka ATC: N06 AB06 Sertralin *in vitro* močno in specifično zavira nevronske privzemprizem serotonina (5-HT), kar pri živalih stopnjuje učinke 5-HT. Le zelo šibko vpliva na ponovni nevronske privzem noradrenalina in dopamina. V kliničnih odmerkih sertralin zavre privzem serotonina v človeške trombocite. Pri živalih ne deluje stimulacijsko, sedativno ali antiholinergično in ni kardiotoksičen. V kontroliranih študijah pri zdravih prostovoljcih sertralin ni povzročil sedacije in ni vplival na psihomotorične sposobnosti. Sertralin skladno s svojim selektivnim zavrtjem privzema 5-HT ne povečuje kateholaminergičnega delovanja. Sertralin nima afinitete za muskarinske (holinergične), serotonergične, 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 antidepresivnih in antiobsesivnih zdravilih.

Sertralin ni pokazal potenciala za zlorabo. V dvojno slepi, randomizirani, s placebom kontrolirani študiji, ki je primerjala možnost za zlorabo sertralina, alprazolama in d-amfetamina pri človeku, sertralin ni povzročil 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 ni bil nadomestilo diskriminativnega stimulusa za d-amfetamin ali pentobarbital.

## Klinična preskušanja

### *Huda depresivna motnja*

Narejena je bila študija depresivnih ambulantnih bolnikov, ki so se do konca uvodne 8-tedenske odprte faze zdravljenja odzvali na sertralin v odmerku od 50 do 200 mg na dan. Te bolnike (n = 295) so randomizirali za 44-tedensko dvojno slepo nadaljevanje s sertralinom od 50 do 200 mg na dan ali placebo. Med bolniki, ki so jemali sertralin, je bil delež recidivov statistično značilno manjši kot med bolniki, ki so dobivali placebo. Povprečni odmerek pri bolnikih, ki so dokončali študijo, je bil 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 placebo 60,8 %.

### *Potravmatska stresna motnja (PTSM)*

Kombinirani podatki 3 študij PTSM v splošni populaciji so pri moških pokazali manjši delež odziva kot pri ženskah. V dveh pozitivnih preskušanjih v splošni populaciji so bili deleži odziva na sertralin v primerjavi s placebo pri moških in ženskah podobni (ženske: 57,2 % v primerjavi s 34,5 %, moški: 53,9 % v primerjavi z 38,2 %). V kumulativni 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 korelirajo z manjšim učinkom.

### *OKM pri pediatričnih bolnikih*

Varnost in učinkovitost sertralina (50–200 mg/dan) so raziskali pri ambulantnem zdravljenju nedeprativnih otrok (6–12 let) in mladostnikov (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 placebo. Otroci (stari od 6 do 12 let) so uvidoma dobili odmerek 25 mg. 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 s sertralinom v primerjavi s placebo opazili tudi trend k večjemu izboljšanju na lestvici CGI-S (*CGI Severity*;  $p = 0,089$ ). V skupini s placebo je bil izhodiščni seštevek CY-BOC  $22,25 \pm 6,15$  in sprememba od izhodišča  $-3,4 \pm 0,82$ , v skupini s sertralinom pa je bil izhodiščni seštevek CY-BOC  $23,36 \pm 4,56$  in sprememba od izhodišča  $-6,8 \pm 0,87$ . V analizi *post hoc* so bili kot odzivni opredeljeni tisti 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 % ( $p = 0,03$ ).

Podatkov o dolgoročni varnosti in učinkovitosti za to pediatrično populacijo ni.

Za otroke, mlajše od 6 let, ni nobenih podatkov.

## **5.2 Farmakokinetične lastnosti**

### *Absorpcija*

Sertralin ima v območju od 50 do 200 mg odmerku sorazmerno farmakokinetiko. Pri človeku se po peroralnem odmerjanju sertralina od 50 mg do 200 mg enkrat na dan 14 dni največja koncentracija ( $C_{max}$ ) sertralina pojavi okrog 4,5 do 8,4 ure po uporabi.

Hrana biološke uporabnosti tablet sertralina ne spremeni bistveno.

### *Porazdelitev*

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

### *Biotransformacija*

Sertralin je potrjen obsežni presnovi prvega prehoda v jetrih.

### *Izločanje*

Povprečni razpolovni čas sertralina je približno 26 ur (razpon od 22 do 36 ur). Skladno s terminalnim eliminacijskim razpolovnim časom se pojavi približno dvakratno kopičenje do koncentracije v stanju

dinamičnega ravnovesja, ki je dosežena po enem tednu odmerjanja enkrat na dan. Razpolovni čas N-dezmetilsertralina je od 62 do 104 ure. Sertralin in N-dezmetilsertralin se pri človeku izdatno presnovita, nastali presnovki pa se v enakih količinah izločijo v blatu in urinu. Le malo (< 0,2 %) nespremenjenega sertralina se izloči v urinu.

#### Farmakokinetika v specifičnih 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 odmere v 32 dneh postopoma povečali 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 shemo s 25 mg in 50 mg. 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 pri dečkih in deklicah se ni pomembno razlikoval. Zato je pri otrocih priporočljivo uporabiti majhen začetni odmerek in ga prilagajati v korakih po 25 mg; to še posebej velja pri otrocih z majhno telesno maso. Pri mladostnikih je mogoče uporabiti enako odmerjanje kot pri odraslih.

##### *Mladostniki in starejše osebe*

Farmakokinetične značilnosti pri mladostnikih in starejših osebah se ne razlikujejo bistveno od tistih pri odraslih med 18. in 65. letom.

##### *Okvarjeno delovanje jeter*

Pri bolnikih z okvaro jeter se razpolovni čas sertralina podaljša, AUC pa se trikrat poveča (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**

Podatki pri živalih (pri glodalcih in neglodalcih) ne kažejo vplivov na plodnost.

Predklinični podatki na osnovi običajnih študij farmakološke varnosti, toksičnosti pri ponavljajočih se odmerkih, genotoksičnosti in kancerogenega potenciala ne kažejo posebnega tveganja za človeka. Študije vpliva na sposobnost razmnoževanja pri živalih niso pokazale teratogenega delovanja ali neželenih učinkov na plodnost samcev. Opažena fetotoksičnost je 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**

#### Sertralin Actavis 50 mg filmsko obložena tableta

##### *Jedro tablete:*

laktoza monohidrat  
mikrokristalna celuloza  
povidon k30  
premreženi natrijev karmelozat  
magnezijev stearat

##### *Obloga tablete (Opadry belo 03H28403):*

hipromeloza 6



smukec  
propilenglikol  
titanov dioksid (E171)

Sertralin Actavis 100 mg filmsko obložena tableta

*Jedro tablete:*

laktoza monohidrat  
mikrokristalna celuloza  
povidon K30  
premreženi natrijev karmelozat  
magnezijev stearat

*Obloga tablete (Opadry belo 06H28410):*

hipromeloza 6  
hipromeloza 15  
smukec  
propilenglikol  
titanov dioksid (E171)

## **6.2 Inkompatibilnosti**

Navedba smiselno ni potrebna.

## **6.3 Rok uporabnosti**

4 leta.

## **6.4 Posebna navodila za shranjevanje**

Za shranjevanje zdravila niso potrebna posebna navodila.

## **6.5 Vrsta ovojnine in vsebina**

Pretisni omot iz PVC/PVCD/aluminija v škatli: 7, 10, 14, 15, 20, 28, 30, 50, 60, 98 in 100 tablet.

Pretisni omot iz PVC/PVDC/aluminija za enkratni odmerek v škatli: 28 x 1, 30 x 1, 50 x 1, 98 x 1 in 100 x 1 tableta.

Okrogle stekleničke iz HDPE z zaskočno zaporko iz LDPE in obročkom za zaščito pred poseganjem: 100, 250 in 100 tablet.

Na trgu ni vseh navedenih pakiranj.

## **6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje**

Ni posebnih zahtev.

## **7 Imetnik dovoljenja za promet**

Actavis Group PTC ehf.  
Reykjavíkurvegi 76-78  
IS-220 Hafnarfjörður  
Islandija

**8 Številka (številke) dovoljenja (dovoljenj) za promet**

50 mg: H/08/01409/001-019

100 mg: H/08/01409/020-038

**9 Datum pridobitve/podaljšanja dovoljenja za promet**

Datum prve odobritve: 04.12.2008

Datum zadnjega podaljšanja: 25.04.2014

**10 Datum zadnje revizije besedila**

16. 5. 2017