

1 IME ZDRAVILA

Sertralin Accord 50 mg filmsko obložene tablete

Sertralin Accord 100 mg filmsko obložene tablete

2 KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena tableta vsebuje sertralinijev klorid, ki ustreza 50 mg sertralina.

Ena tableta vsebuje sertralinijev klorid, ki ustreza 100 mg sertralina.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3 FARMACEVTSKA OBLIKA

filmsko obložena tableta

50 mg:

bele, obojestransko izbočene filmsko obložene tablete v obliki kapsule z vtisnjenima črkama „I“ in „C“ na vsaki strani razdelilne zareze in brez oznak na drugi strani. Tableta se lahko deli na enake odmerke.

Tableta je dolga približno 10,5 mm in široka približno 4,2 mm.

100 mg:

bele, obojestransko izbočene filmsko obložene tablete v obliki kapsule z vtisnjenima črkama „IJ“ na eni strani in brez oznak na drugi strani.

Tableta je dolga približno 13,3 mm in široka približno 5,2 mm.

4 KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo Sertralin Accord je indicirano za zdravljenje:

Hudih depresivnih epizod. Preprečevanje recidivov hudih depresivnih epizod.

Paničnih motenj z agorafobijo ali brez nje.

Obsesivno-kompulzivnih motenj (OKM) pri odraslih in otrocih, starih od 6 do 17 let.

Socialne anksiozne motnje.

Potravmatske stresne motnje (PTSM).

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Odmerjanje

Začetno zdravljenje

Depresija in OKM

Sertralin je treba jemati v odmerku po 50 mg na dan.

Panična motnja, PTSM in socialna anksiozna motnja

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

Titriranje

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

Bolnikom, ki se ne odzovejo na zdravljenje s 50 mg, lahko koristi povečanje odmerka. Med posameznimi spremembami odmerka mora miniti vsaj en teden, odmerek pa se lahko v korakih po 50 mg poveča do največ 200 mg na dan. Ker je razpolovni čas izločanja sertralina 24 ur, se odmerek lahko spremeni le enkrat na teden.

Terapevtski učinek je opazen v 7 dneh, ponavadi pa je potreben daljši čas, zlasti pri OKM.

Vzdrževanje

Med dolgotrajnim zdravljenjem je treba uporabljati najmanjši še učinkoviti odmerek, ki se lahko pozneje prilagaja glede na terapevtski odziv.

Depresija

Dolgotrajno zdravljenje je lahko primerno tudi za preprečevanje ponovitev hudih depresivnih epizod. Priporočeni odmerek za preprečevanje ponovitev 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 OKM

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

Pediatrična populacija

Otroci in mladostniki z obsesivno-kompulzivno motnjo

Starost od 13–17 let: začetni odmerek je 50 mg enkrat na dan.

Starost od 6–12 let: začetni odmerek je 25 mg enkrat na dan, ki se po enem tednu lahko poveča na 50 mg enkrat na dan.

Če se bolnik ne odzove zadostno, se odmerek lahko povečuje v korakih po 50 mg v obdobju nekaj tednov. Največji odmerek je 200 mg na dan. Pri povečanju odmerka nad 50 mg je treba upoštevati, da imajo otroci na splošno manjšo telesno maso kot odrasli. Odmerek se sme spremeniti le enkrat na teden.

Učinkovitost zdravila ni dokazana za hudo depresivno motnjo pri pediatrični populaciji.

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

Starejši bolniki

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

Bolniki z okvarjenim delovanjem jeter

Pri bolnikih z jetrno boleznijo je treba sertralin uporabljati previdno. Pri bolnikih z okvarjenim delovanjem jeter je treba uporabiti manjši odmerek ali pa ga odmerjati redkeje (glejte poglavje 4.4). Sertralina ne smete uporabljati pri bolnikih s hudo jetrno okvaro, saj ni na voljo kliničnih podatkov (glejte poglavje 4.4).

Bolniki z okvarjenim delovanjem ledvic

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

Način uporabe

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

Tablete sertralina lahko bolniki jemljejo s hrano ali brez nje.

Odtegnitveni simptomi, ki se pojavijo po prenehanju zdravljenja s sertralinom

Nenadnemu prenehanju zdravljenja s sertralinom se je treba izogniti. Pri ukinitvi zdravljenja s sertralinom je treba odmerek zmanjševati postopoma, najmanj 1 do 2 tedna, da tako zmanjšamo tveganje za pojav odtegnitvenih reakcij (glejte poglavji 4.4 in 4.8). Če se pri zmanjševanju odmerka ali pri ukinitvi zdravljenja pojavijo neznosni simptomi, je treba razmisliti o ponovni uvedbi zadnjega predpisanega odmerka. Zdravnik lahko kasneje nadaljuje z zmanjševanjem odmerka, vendar postopoma.

4.3 Kontraindikacije

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

Sočasno zdravljenje z ireverzibilnimi zaviralci monoaminoooksidaze (MAO) je kontraindicirano zaradi tveganja za serotoninski sindrom s simptomi, kot so agitiranost, tremor in hipertermija. Sertralin se ne sme uvesti vsaj 14 dni po prenehanju zdravljenja z ireverzibilnimi zaviralci MAO. Jemanje sertralina je treba prekiniti vsaj 7 dni pred začetkom zdravljenja s katerikoli ireverzibilnim zaviralcem MAO (glejte poglavje 4.5).

Kontraindicirano je tudi sočasno jemanje pimozida (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). Pri sočasnem zdravljenju s SSRI in drugimi serotoninergičnimi zdravili (vključno z drugimi serotoninergičnimi antidepresivi, amfetamini in triptani), ali zdravili, ki oslabijo metabolizem serotonina (vključno z zaviralci MAO, kot je metilensko modro), ali antipsihotiki in drugimi antagonistami dopamina, ali zdravili, ki vsebujejo opiate, je tveganje za SS in NMS povečano. Bolnike je treba spremljati glede pojava znakov in simptomov SS ali NMS (glejte poglavje 4.3).

Prehod s selektivnih zaviralcev ponovnega privzema serotonina (SSRI), antidepresivov ali antiobsesivnih zdravil

Nadzorovanih izkušenj o najprimernejšem času za prehod s SSRI in antidepresivnih ali antiobsesivnih zdravil na sertralin je malo. Skrbna in preudarna zdravniška presoja je potrebna pri prehodu, zlasti z dolgodelujočih zdravil, kakršno je npr. fluoksetin.

Druga serotoninergična zdravila, kakršna so npr. triptofan, fenfluramin in agonisti 5-HT

Pri sočasnem jemanju sertralina z drugimi zdravili, ki stopnjujejo učinke serotoninergičnega živčnega prenosa, npr. amfetaminov, triptofana, fenfluramina, agonistov 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.

Podaljšanje intervala QTc/Torsades de pointes (TdP)

Pri uporabi sertralina v obdobju trženja so poročali o podaljšanju intervala QTc in TdP. Večina primerov se je pojavila pri bolnikih z drugimi dejavniki tveganja za podaljšanje intervala QTc/TdP. Učinek na podaljšanje intervala QTc so potrdili v poglobljeni študiji intervala QTc pri zdravih prostovoljcih s statistično pomembnim pozitivnim razmerjem med izpostavljenostjo in odzivom. Previdnost je potrebna pri uporabi sertralina pri bolnikih z dodatnimi dejavniki tveganja za podaljšanje intervala QTc, kot so bolezni srca, hipokaliemija ali hipomagneziemija, podaljšanje intervala QTc v družinski anamnezi, bradikardija in sočasna uporaba zdravil, ki podaljšujejo interval QTc (glejte poglavji 4.5 in 5.1).

Sprožitev manije ali hipomanije

O sprožitvi manije ali hipomanije so poročali tudi pri majhnem številu bolnikov, zdravljenih z drugimi antidepresivnimi in antiobsesivnimi zdravili, ki so na trgu, vključno s sertralinom. Zato je treba sertralin pri bolnikih z anamnezo manije ali hipomanije uporabljati previdno. Potreben je natančen zdravniški nadzor. Jemanje sertralina je treba prekiniti, če bolnik prehaja v manično fazo.

Shizofrenija

Pri bolnikih s shizofrenijo se lahko psihotični simptomi poslabšajo.

Epileptični napadi

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

Samomor/samomorilne misli/poskusi samomora ali klinično poslabšanje

Depresija je povezana z večjim tveganjem za pojav samomorilnih misli, samopoškodovanja in samomorilnosti (s samomorom povezani dogodki). Takšno tveganje obstaja, vse dokler ne pride do znatnega izboljšanja zdravstvenega stanja. Ker se prvih nekaj tednov zdravljenja ali dlje zdravstveno stanje morda še ne bo izboljšalo, je treba bolnike skrbno spremljati, 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 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 pri bolnikih, ki pred uvedbo zdravljenja kažejo znatno stopnjo samomorilne miselnosti, 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, zaradi jemanja antidepresivov obstaja večje tveganje za pojav samomorilnega vedenja kot pri jemanju placeba.

Med zdravljenjem, še posebej po uvedbi zdravljenja in pri vsaki spremembi odmerka, je treba bolnike skrbno spremljati. Še posebej skrbno je treba spremljati bolnike z velikim tveganjem. Bolnike (in njihove skrbnike) je treba opozoriti, da morajo biti pozorni na kakršnokoli klinično poslabšanje, pojav samomorilnega vedenja, misli na samomor in pojav neobičajnih vedenjskih sprememb in da se morajo, če takšni simptomi ne minejo, nemudoma posvetovati z zdravnikom.

Pediatrična populacija

Sertralina ne smete uporabljati za zdravljenje otrok in mladostnikov, mlajših od 18 let, razen za zdravljenje bolnikov z OKM, 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 bili v kliničnih preskušanjih pogosteje opaženi pri otrocih in mladostnikih, ki so bili zdravljeni z antidepresivnimi zdravili, v primerjavi s tistimi, ki so jemali placebo. Če je takšno zdravljenje kljub temu klinično upravičeno, je treba pri bolniku skrbno spremljati pojave samomorilnih simptomov. Poleg tega so za otroke in mladostnike na voljo le omejeni klinični podatki o varnosti na dolgi rok, vključno z vplivi na rast, spolno dozorevanje ter kognitivni in vedenjski razvoj. V obdobju trženja zdravila so poročali o nekaj primerih zastoja rasti in zapoznele pubertete. Klinični pomen in vzročna zveza še nista jasna (za ustrezne predklinične podatke o varnosti glejte poglavje 5.3). Otroke in mladostnike, katerih zdravljenje je dolgotrajno, morajo zdravniki nadzorovati glede nepravilnosti z rastjo in razvojem.

Nenormalne krvavitve/hemoragija

Med jemanjem SSRI so opisani primeri krvavitev v koži (ekhimoz, purpura) in drugih krvavitev, npr. v prebavilih in ginekoloških krvavitev, ki so bile tudi smrtne. Previdnost je potrebna pri bolnikih, ki jemljejo SSRI, zlasti če sočasno jemljejo zdravila, ki vplivajo na delovanje trombocitov (npr. antikoagulant, atipični antipsihotiki in fenotiazini, večina tricikličnih antidepresivov, acetilsalicilna kislina in nesteroidna protivnetna zdravila (NSAID)), in pri bolnikih z motnjami v strjevanju krvi v anamnezi (glejte poglavje 4.5).

Zdravila SSRI/SNRI lahko povečajo tveganje poporodne krvavitve (glejte poglavji 4.6 in 4.8).

Hiponatriemija

Med zdravljenjem s SSRI ali z 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.

Pri starejših bolnikih se lahko med jemanjem SSRI in SNRI poveča tveganje za pojav hiponatriemije. Tveganje se prav tako lahko poveča pri bolnikih, ki jemljejo diuretike ali so hipovolemčni iz kakšnega drugega razloga (glejte poglavje „Uporaba pri starejših bolnikih“). Pri bolnikih s simptomatsko hiponatriemijo je treba ukiniti jemanje sertralina in uvesti ustrezno zdravljenje. Med znaki in simptomi hiponatriemije so glavobol, težave s koncentracijo, poslabšanje spomina, zmedenost, šibkost in negotovost pri gibanju, ki lahko povzroči padce. Med znaki in simptomi, ki so spremljali hujše in/ali akutne primere, so halucinacije, sinkopa, epileptični napadi, koma, zastoj dihanja in smrt.

Odtegnitveni simptomi po prenehanju zdravljenja s sertralinom

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

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, zelo 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, 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

Jemanje 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. Akatizija je najpogostejša v prvih tednih zdravljenja. Bolnikom, pri katerih se ti simptomi pojavijo, lahko povečanje odmerka škoduje.

Okvarjeno delovanje jeter

Večina sertralina se presnovi v jetrih. Farmakokinetična študija z več odmerki pri preiskovancih z blago, stabilno cirozo je pokazala, da je razpolovni čas izločanja pri njih podaljšan, obseg absorpcije (Area Under Curve, AUC) in povečanje največje koncentracije (C_{max}) pa sta približno trikrat večji kot pri zdravih preiskovancih. Pri vezavi na plazemske beljakovine med skupinama ni bilo pomembnih razlik. Pri bolnikih z jetrno boleznijo je treba sertralin uporabljati previdno. Če se sertralin predpiše bolnikom z okvarjenim delovanjem jeter, je treba razmisliti o manjšem odmerku ali redkejšem odmerjanju. Bolniki s hudo okvarjenim delovanjem jeter sertralina ne smejo jemati (glejte poglavje 4.2).

Okvarjeno delovanje ledvic

Večina sertralina se presnovi, izločanje nespremenjenega zdravila v urinu je manj pomembna pot odstranjevanja. V študijah pri bolnikih z blagim do zmerno okvarjenim delovanjem ledvic (očistek kreatinina je 30–60 ml/min) ali zmernim do hudim okvarjenim delovanjem ledvic (očistek kreatinina je 10–29 ml/min) se pri večjih odmerkih farmakokinetični parametri (AUC_{0–24} oz. C_{max}) niso pomembno razlikovali od oseb v kontrolni skupini. Odmerjanja sertralina ni treba prilagoditi stopnji ledvične okvare.

Uporaba pri starejših bolnikih

V kliničnih študijah pri starejših bolnikih je sodelovalo več kot 700 bolnikov (starih več kot 65 let). Vrsta in pojavnost neželenih reakcij sta bila pri starejših bolnikih podobna kot pri mlajših.

Med zdravljenjem s SSRI ali SNRI, vključno s sertralinom, so poročali o primerih klinično pomembne hiponatriemije pri starejših bolnikih, ki jih lahko ta neželeni učinek bolj ogroža (glejte razdelek „Hiponatriemija“ v poglavju 4.4).

Sladkorna bolezen

Zdravljenje s SSRI lahko pri sladkornih bolnikih vpliva na glikemijo. Morda je potrebna prilagoditev odmerka insulina in/ali antidiabetičnih zdravil.

Elektrokonvulzivno zdravljenje

Kliničnih študij o tveganjih ali koristih kombinacije elektrokonvulzivnega zdravljenja in jemanja sertralina ni.

Grenivkin sok

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

Motnje urinskih presejalnih testov

Pri bolnikih, ki so jemali sertralin, so poročali o lažno pozitivnih urinskih imunoloških presejalnih testih za benzodiazepine. Do tega pride zaradi premajhne specifičnosti presejalnih testov. Lažno pozitivne rezultate testov je lahko pričakovati še več dni po prenehanju

zdravljenja s sertralinom. Potrditveni testi, kot je plinska kromatografija/masna spektrometrija, bodo razlikovali sertralin od benzodiazepinov.

Glavkom z zaprtim zakotjem

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

Spolna disfunkcija

Selektivni zaviralci ponovnega privzema serotonina (SSRI)/zaviralci ponovnega privzema serotonina in noradrenalina (SNRI) lahko povzročijo simptome spolne disfunkcije (glejte poglavje 4.8). Poročali so o dolgotrajni spolni disfunkciji, pri kateri so se simptomi nadaljevali kljub prekinitvi zdravljenja s SSRI/SNRI.

Natrij

To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol (23 mg) natrija na tableto, kar v bistvu pomeni 'brez natrija'.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Kontraindicirana zdravila

Zaviralci MAO

Ireverzibilni zaviralci MAO (npr. selegilin)

Sertralina ne smete uporabljati sočasno z ireverzibilnimi zaviralci MAO, kot je selegilin. Sertralin se ne sme uvesti vsaj 14 dni po prenehanju zdravljenja z ireverzibilnimi zaviralci MAO. Jemanje sertralina je treba 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 serotoninški sindrom sertralina ne dajemo 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 reverzibilni neselektivni zaviralec MAO, zato ga ne smejo dobiti bolniki, ki jemljejo sertralin (glejte poglavje 4.3).

Opisani so bili hudi neželeni učinki pri bolnikih, ki so pred kratkim nehali dobivati zaviralec MAO (npr. metilensko modro) 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, diaforeza, navzea, bruhanje, zardevanje, omotica in hipertermija z značilnostmi, podobnimi nevroleptičnemu malignemu sindromu, epileptični napadi in smrt.

Pimozid

V študiji z majhnim enkratnim odmerkom pimozida (2 mg) so ugotovili povečanje koncentracije pimozida za približno 35 %. Tega povečanja koncentracije niso spremljale spremembe na EKG-ju. Mehanizem tega medsebojnega delovanja ni znan, a zaradi ozkega terapevtskega indeksa pimozida je sočasno jemanje sertralina in pimozida kontraindicirano (glejte poglavje 4.3).

Sočasna uporaba s sertralinom ni priporočljiva

Zaviralci osrednjega živčnega sistema in alkohol

Sočasno jemanje 200 mg sertralina na dan ni stopnjevalo učinkov alkohola, karbamazepina, haloperidola ali fenitoina na kognitivno in psihomotorično zmogljivost zdravih preiskovancev. Sočasno jemanje sertralina in pitje alkohola ni priporočljivo.

Druga serotoninergična zdravila

Glejte poglavje 4.4.

Pri sočasni uporabi s fentanilom (se uporablja za splošno anestezijo ali pri zdravljenju kronične bolečine), drugimi serotoninergičnimi zdravili (vključno z drugimi serotoninergičnimi antidepresivi, amfetamini in triptani) in drugimi zdravili, ki vsebujejo opiate, je potrebna previdnost.

Posebna previdnost

Zdravila, ki podaljšujejo interval QT

Tveganje za podaljšanje intervala QTc in/ali ventrikularne aritmije (npr. TdP) se lahko poveča s sočasno uporabo zdravil, ki podaljšajo interval QTc (npr. nekateri antipsihotiki in antibiotiki) (glejte poglavje 4.4).

Litij

V preskušanju, nadzorovanem s placebom, pri zdravih prostovoljcih sočasno jemanje sertralina in litija ni pomembno spremenilo farmakokinetike litija, je pa v primerjavi s placebom povečalo tremor, kar nakazuje možno farmakodinamično medsebojno delovanje. Med sočasnim jemanjem sertralina in litija je treba bolnike ustrezno nadzorovati.

Fenitoin

Preskušanje, nadzorovano s placebom, pri zdravih prostovoljcih je pokazalo, da dolgotrajno jemanje 200 mg sertralina na dan klinično pomembno ne zavre presnove fenitoina. Zaradi poročil o veliki izpostavljenosti fenitoinu pri bolnikih, ki so dobivali sertralin, je po začetku zdravljenja s sertralinom kljub temu priporočljivo spremljati plazemsko koncentracijo fenitoina in odmerek fenitoina ustrezno prilagoditi. Poleg tega lahko sočasno jemanje fenitoina povzroči zmanjšanje plazemske koncentracije sertralina. Ni pa mogoče izključiti, da drugi induktorji CYP3A4, kot so fenobarbital, karbamazepin, šentjanževka in rifampicin, ne povzročijo zmanjšanja plazemske koncentracije sertralina.

Triptani

V nekaj redkih poročilih iz obdobja trženja so bili opisani bolniki, pri katerih so se po jemanju sertralina in sumatriptana pojavile šibkost, hiperrefleksija, nekoordiniranost, zmedenost, anksioznost in agitiranost. Simptomi serotoninergičnega sindroma se lahko pojavijo tudi po jemanju drugih zdravil iz iste skupine (triptani). Če je sočasno jemanje sertralina in triptanov klinično potrebno, je treba bolnika ustrezno nadzorovati (glejte poglavje 4.4).

Varfarin

Sočasno jemanje 200 mg sertralina na dan z varfarinom je malo, a statistično pomembno podaljšalo 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 spremljati.

Medsebojno delovanje z drugimi zdravili, digoksin, atenolol, cimetidin

Sočasno jemanje s cimetidinom je bistveno zmanjšalo očistek sertralina. Klinični pomen teh sprememb ni znan. Sertralin ni vplival na betaadrenergično zaviralno zmožnost atenolola. Med jemanjem 200 mg digoksina na dan niso opažali medsebojnega delovanja s sertralinom.

Zdravila, ki vplivajo na delovanje trombocitov

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

Zaviralci živčno-mišičnega prenosa

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

Zdravila, ki se presnavljajo preko citokroma P450

Sertralin lahko deluje kot blag ali zmeren zaviralec CYP 2D6. Med dolgotrajno uporabo 50 mg sertralina na dan se je plazemska koncentracija dezipramina (ki označuje aktivnost izoencima CYP 2D6) v stanju dinamičnega ravnovesja zmerno povečala (povprečno za 23–37 %). Klinično pomembna medsebojna delovanja se lahko pojavijo z drugimi substrati CYP 2D6 z ozkim terapevtskim indeksom, npr. z antiaritmiki iz skupine 1C, kakršna sta propafenon in flekainid, s tricikličnimi antidepresivi in tipičnimi antipsihotiki, zlasti med uporabo večjih odmerkov sertralina.

Sertralin nima klinično pomembnega učinka kot zaviralec CYP 3A4, CYP 2C9, CYP 2C19 in CYP 1A2. To so potrdile študije medsebojnega delovanja *in vivo* s substrati CYP3A4 (endogeni kortizol, karbamazepin, terfenadin, alprazolam), substratom CYP2C19 diazepamom in substrati CYP2C9 tolbutamidom, glibenklamidom in fenitoinom. Študije *in vitro* kažejo, da sertralin zavira CYP 1A2 le malo ali sploh ne.

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

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

Plazemske koncentracije sertralina so se pri slabih presnavljalcih CYP2C19 zvišale za približno 50 % v primerjavi s hitrimi presnavljalci (glejte poglavje 5.2). Medsebojnega delovanja z močnimi zaviralci CYP2C19, kot so omeprazol, lansoprazol, pantoprazol, rabeprazol, fluoksetin in fluvoksamin, ne moremo izključiti.

Metamizol

Sočasna uporaba sertralina in metamizola, ki je induktor presnovnih encimov, med drugim CYP2B6 in CYP3A4, lahko povzroči zmanjšanje plazemske koncentracije sertralina s potencialnim zmanjšanjem klinične učinkovitosti. Zato je pri sočasni uporabi metamizola in sertralina potrebna previdnost; po potrebi je treba spremljati klinični odziv in/ali ravni zdravil.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Nosečnost

Pri nosečnicah niso bile opravljene ustrezne in dobro nadzorovane študije. Obsežni podatki niso razkrili dokazov, da bi sertralin povzročil prirojene malformacije. Študije na živalih so

pokazale učinke na reprodukcijo, verjetno zaradi toksičnih učinkov pri brejih samicah, ki jih je povzročilo farmakodinamično delovanje učinkovine in/ali neposredno farmakodinamično delovanje učinkovine na plod (glejte poglavje 5.3).

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

Novorojenčke je treba opazovati, če mati nadaljuje z jemanjem sertralina v poznejšem obdobju nosečnosti, zlasti v tretjem trimesečju. Če mati jemlje sertralin v poznejšem obdobju nosečnosti, se lahko pri novorojenčku pojavijo naslednji simptomi: dihalna stiska, cianoza, apneja, epileptični napadi, nestabilna temperatura, 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 serotonergičnih učinkov ali odtegnitvene reakcije. Zapleti se večinoma pojavijo takoj ali kmalu (manj kot 24 ur) po porodu.

Epidemiološki podatki kažejo, da lahko uporaba SSRI med nosečnostjo, zlasti v pozni nosečnosti, poveča tveganje za pojav perzistentne pljučne hipertenzije pri novorojenčku (PPHN). PPHN se je pojavila v približno 5 primerih od 1000 nosečnosti. Pri splošni populaciji se PPHN pojavi v 1 do 2 primerih od 1000 nosečnosti.

Podatki iz opazovanj kažejo na povečano tveganje (manj kot 2-kratno) za poporodne krvavitve po izpostavljenosti SSRI/SNRI v zadnjem mesecu pred porodom (glejte poglavji 4.4, 4.8).

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, čigar serumska koncentracija je znašala okrog 50 % materine koncentracije, vendar pri tem dojenčku ni bilo opaznih učinkov na njegovo zdravstveno stanje. Doslej ni opisanih neželenih učinkov na zdravje dojenčkov, ki so jih matere dojile med uporabo sertralina, vendar tveganja ni mogoče izključiti. Uporaba pri doječih materah ni priporočljiva, razen če koristi po zdravnikovi presoji odtehtajo tveganja.

Plodnost

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

Do sedaj niso opazili nobenega vpliva na plodnost pri ljudeh.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Klinične farmakološke študije so pokazale, da sertralin ne vpliva na psihomotorično zmogljivost. Psihotropna zdravila pa lahko poslabšajo duševne in telesne sposobnosti, ki so potrebne za potencialno nevarna opravila, npr. za vožnjo avtomobila in upravljanje strojev, na kar je treba bolnika 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 nobenem od moških, ki so dobivali placebo. Ti neželeni učinki so odvisni od odmerka in se v nadaljevanju zdravljenja pogosto izkažejo za prehodne.

Profil neželenih učinkov, ki so ga pogosto opazili 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 v obdobju trženja (pogostnost ni znana) in v kliničnih preskušanjih, nadzorovanih s placebom (skupaj so zajela 2542 bolnikov, ki so dobivali sertralin, in 2145, ki so dobivali placebo), pri depresiji, OKM, panični motnji, PTSM in socialni anksiozni motnji.

V nadaljevanju zdravljenja se lahko izrazitost in pogostnost nekaterih neželenih učinkov, navedenih v preglednici 1, zmanjšata. Zaradi teh učinkov zdravljenja ponavadi ni treba prekiniti.

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.					
Organski sistem	Zelo pogosti (≥ 1/10)	Pogosti (≥ 1/100 do < 1/10)	Občasni (≥ 1/1.000 do < 1/100)	Redki (≥ 1/10.000 do < 1/1.000)	Neznana pogostnost (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov)
Infekcijske in parazitske bolezni		okužba zgornjih dihal, faringitis, rinitis	gastroenteritis, otitis media	divertikulitis§	
Benigne, maligne in neopredeljene novotvorbe (vključno s cistami in polipi)			novotvorbe		
Bolezni krvi in limfatičnega sistema				limfadenopatija, trombocitopenija*§, levkopenija*§	
Bolezni imunskega sistema			preobčutljivost*, sezonska alergija*	anafilaktoidna reakcija*	
Bolezni endokrinega sistema			hipotiroidizem*	hiperprolaktinemija*§, neustrezno izločanje antidiuretičnega hormona*§	
Presnovne in prehranske motnje		zmanjšan apetit, povečan apetit*		hiperholesterolemija, sladkorna bolezen*, hipoglikemija*, hiperglikemija*§, hiponatriemija*§	

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

motnjami labirinta					
Srčne bolezni		palpitacije*	tahikardija*, bolezen srca	miokardni infarkt*§, Torsade de Pointes*§ (glejte poglavji 4.4 in 4.5), bradikardija, podaljšanje intervala QTc* (glejte poglavji 4.4 in 4.5)	
Žilne bolezni		vročinski oblivi*	nenormalna krvavitev (npr. gastrointestinalna krvavitev)*, hipertenzija*, zardevanje, hematurija*	periferna ishemija	
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora		zehanje*	dispneja, epistaksa*, bronhospazem*	hiperventilacija, intersticijska bolezen pljuč*§, laringospazem, disfonija, stridor*§, hipoventilacija, kolcanje	
Bolezni prebavil	navzea, driska, suha usta	dispepsija, zaprtje*, bolečine v trebuhu*, bruhanje*, flatulenca	melena, bolezni zob, ezofagitis, glositis, hemoroidi, čezmerno izločanje sline, disfagija, spahovanje, motnje okušanja	razjede v ustih, pankreatitis*§, hematohezija, ulceracija jezika, stomatitis	mikroskopski kolitis
Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov				nenormalno delovanje jeter, resni jetrni učinki (vključno s hepatitisom, zlatenico in jetrno odpovedjo)	
Bolezni kože in podkožja		hiperhidroza, izpuščaj*	periorbitalni edemi*, urtikarija*, alopecija*, srbenje*, purpura*, dermatitis, suha koža, edem obraza, hladno znojenje	redki primeri hudih neželenih učinkov na koži, npr. Stevens-Johnsonovega sindroma* in epidermalne nekrolize*§, kožna reakcija*§, fotosenzibilnost§, angioedem, nenormalna struktura las, nenormalen vonj kože, bulozni dermatitis, folikularni izpuščaj	

Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva		bolečine v hrbtu, artralgijska*, mialgijska	osteoartritis, trzanje mišic, mišični krči*, mišična šibkost	rabdomioliza*§, bolezen kosti	trizmus*
Bolezni sečil			polakisurija, motnja mikcije, zastoj urina, urinska inkontinenca*, poliurija, nikturija	zastajanje curka urina*, oligurija	
Motnje reprodukcije in dojk	nezmožnost ejakulacije	nepravilnosti menstruacije*, erektilna disfunkcija	spolna disfunkcija (glejte poglavje 4.4), menoragija, krvavitev iz nožnice, spolna disfunkcija pri ženskah (glejte poglavje 4.4)	galaktoreja*, atrofični vulvovaginitis, izcedek iz spolovil, balanopostitis*§, ginekomastija*, priapizem*	poporodna krvavitev**
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	utrujenost*	splošno slabo počutje*, bolečina v prsnem košu*, astenija*, pireksija*	periferni edemi*, mrzlica, motnja hoje*, žeja	hernija, zmanjšana toleranca za zdravilo	
Preiskave		povečanje telesne mase*	zvišana raven alanin-aminotransferaze*, zvišana raven aspartat-aminotransferaze*, zmanjšanje telesne mase*	zvišan holesterol v krvi*, nenormalni klinični laboratorijski izvidi, nenormalno seme, spremenjeno delovanje trombocitov*§	
Poškodbe in zastrupitve in zapleti pri posegih		poškodba			
Kirurški in drugi medicinski posegi				vazodilatacijski postopek	

* Neželjeni učinki, opaženi v obdobju trženja.
**O tem dogodku so poročali za zdravila iz skupine SSRI/SNRI (glejte poglavji 4.4 in 4.6).
§ Pogostnost neželenega učinka, ki ustreza ocenjeni zgornji meji 95 % intervala zaupanja pri uporabi "pravila treh".

Odtegnitveni simptomi po prenehanju zdravljenja s sertralinom

Po prekinitvi zdravljenja (predvsem pri nenadni) se lahko pojavijo odtegnitvene reakcije. V povezavi z odtegnitvenimi reakcijami so najpogosteje zabeležili naslednje: omotica, senzorične motnje (vključno s parestezijo), motnje spanja (vključno z nespečnostjo in intenzivnimi sanjami), agitiranost ali anksioznost, navzea in/ali bruhanje, tremor in glavobol. Ti dogodki so bili večinoma blagi do zmerni in so izzveneli sami, pri nekaterih bolnikih pa so bili tudi resni in/ali dolgotrajnejši. Da bi preprečili pojav takšnih simptomov, je treba ob prekinitvi zdravljenja odmerek zmanjševati postopoma (glejte poglavji 4.2 in 4.4).

Starejši bolniki

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

Pediatrična populacija

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

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

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

Občasni ($\geq 1/1.000$ do $< 1/100$): podaljšan interval QT na EKG-ju (glejte poglavja 4.4, 4.5 in 5.1), poskus samomora, konvulzije, ekstrapiramidna motnja, parestezije, depresija, halucinacije, purpura, hiperventilacija, anemija, nenormalno delovanje jeter, zvišana raven alanin-aminotransferaze, cistitis, herpes simpleks, otitis externa, 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, menstrualne motnje, alopecija, dermatitis, kožne motnje, nenormalen vonj kože, urtikarija, bruksizem, zardevanje.

Pogostnost neznana: enureza

Razredni učinki

Epidemiološke študije, v katere so bili vključeni predvsem bolniki, stari 50 let ali več, kažejo povečano tveganje za zlome kosti pri bolnikih, zdravljenih s SSRI in tricikličnimi antidepressivi. 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

Javna agencija Republike Slovenije za zdravila in medicinske pripomočke

Sektor za farmakovigilanco

Nacionalni center za farmakovigilanco

Slovenčeva ulica 22

SI-1000 Ljubljana

Tel: +386 (0)8 2000 500

Faks: +386 (0)8 2000 510

e-pošta: h-farmakovigilanca@jazmp.si

spletna stran: www.jazmp.si.

4.9 Preveliko odmerjanje

Toksičnost

Sertralin ima varnostno mejo, ki je odvisna od populacije bolnikov in/ali sočasnega zdravljenja. Poročali so o smrtnih primerih s prevelikimi odmerki sertralina samega ali v

kombinaciji z drugimi zdravili in/ali alkoholom. Zato je treba vsako preveliko odmerjanje odločno zdraviti.

Simptomi

Simptomi prevelikega odmerjanja vključujejo s serotoninom posredovane neželene učinke, npr. zaspanost, gastrointestinalne motnje (npr. navzeo in bruhanje), tahikardijo, tremor, agitiranost in omotico. Redkeje je bila opisana koma.

Pri prevelikem odmerjanju sertralina so poročali o podaljšanju intervala QTc in Torsades de pointes, zato se v vseh primerih prevelikega odmerjanja priporoča spremljanje EKG (glejte poglavja 4.4, 4.5 in 5.1).

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 tudi nadziranje stanja srca (npr. EKG) in vitalnih znakov, skupaj s splošnimi simptomatskimi in podpornimi ukrepi. Ker je volumen porazdelitve sertralina velik, je malo verjetno, da bi prisiljena diureza, dializa, hemoperfuzija in izmenjevalna transfuzija koristile.

5 FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: Selektivni zaviralci privzema serotonina (SSRI),
oznaka ATC: N06 AB06

Mehanizem delovanja

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

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

Klinična učinkovitost in varnost

Hude depresivne motnje

V študiji so sodelovali depresivni ambulantni bolniki, ki so bili odzivni na koncu začetnega 8-tedenskega zdravljenja odprte faze z odmerki od 50 do 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 na dan) ali placebom. Pri bolnikih, ki so jemali sertralin, so ugotovili statistično manjši delež ponovitev v primerjavi z bolniki na placebo. Srednji odmerek je na koncu zdravljenja pri bolnikih znašal 70 mg na dan. Odstotek odzivnih bolnikov (ti so bili opredeljeni kot bolniki brez ponovitev) je bil v kraku s sertralinom 83,4 % in v kraku s placebom 60,8 %.

Posttravmatska stresna motnja (PTSM)

Združeni podatki 3 študij PTSM na splošni populaciji so pri moških pokazali manjši odziv 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 s 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.

Elektrofiziologija srca

V poglobljeni namenski študiji intervala QTc, izvedeni v stanju dinamičnega ravnovesja pri supratrapevtski izpostavljenosti zdravih prostovoljcev (ki so prejeli 400 mg/dan, kar je dvakrat več od največjega priporočenega dnevnega odmerka), je bila zgornja meja dvostranskega 90-odstotnega IZ za časovno uravnano povprečno razliko najmanjših kvadratov intervala QTcF med sertralinom in placebom (11,666 ms) višja od predhodno določenega praga 10 ms na časovni točki 4 ure po odmerku. Analiza izpostavljenosti in odziva je pokazala rahlo pozitivno razmerje med intervalom QTcF in plazemskimi koncentracijami sertralina [0,036 ms/(ng/ml); p < 0,0001]. Na podlagi modela odziva na izpostavljenost je prag za klinično pomembno podaljšanje intervala QTcF (tj. da 90-odstotni IZ predvidoma preseže 10 ms) po največjem priporočenem odmerku sertralina (200 mg/dan) vsaj 2,6-krat višji od povprečne vrednosti C_{max} (86 ng/ml) (glejte poglavja 4.4, 4.5, 4.8 in 4.9).

OKM pri pediatričnih bolnikih

Varnost in učinkovitost sertralina (5–200 mg na dan) so raziskali pri ambulantno zdravljenih nedepresivnih otrocih (6–12 let) in mladostnikih (13–17 let) z OKM. Po enotedenskem enojno slepem obdobju uvajanja so bolnike naključno razvrstili na dvanajst tednov zdravljenja s prilagodljivim odmerkom sertralina ali placebom. Otroci (6–12 let) so začeli z odmerki po 25 mg. Pri bolnikih, ki so bili naključno razporejeni v prejetje sertralina, so v primerjavi z bolniki na placebo ugotovili značilno večje izboljšanje 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, ki je jemala sertralin, v primerjavi s skupino, ki je jemala placebo, opazili 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, sprememba od izhodišča pa -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, pri katerih se 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.

Pediatrična populacija

Za otroke do 6. leta starosti podatkov ni na voljo.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Absorpcija

Pri človeku se po peroralnem odmerjanju od 50 mg do 200 mg sertralina enkrat na dan v obdobju 14 dni največja koncentracija sertralina v plazmi pojavi okrog 4,5 do 8,4 ure po uporabi. Hrana ne povzroči pomembne spremembe biološke uporabnosti tablet sertralina.

Porazdelitev

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

Biotransformacija

Večina sertralina se presnovi pri prvem prehodu skozi jetra.

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

Izločanje

Povprečni razpolovni čas sertralina je približno 26 ur (oz. v območju od 22 do 36 ur). V skladu z razpolovnim časom izločanja se sertralin akumulira in po približno 1 tednu odmerjanja enkrat na dan, ko je v stanju dinamičnega ravnovesja, doseže dvakrat večje koncentracije. Razpolovni čas N-dezmetilsertralina je od 62 do 104 ure. Pri človeku se sertralin in N-dezmetilsertralin izdatno presnavljata; nastali presnovki se v enakih količinah izločijo v blatu in urinu. Le malo (<0,2 %) nespremenjenega sertralina se izloči v urinu.

Linearnost/nelinearnost

Sertralin ima v območju od 50 do 200 mg odmerka sorazmerno farmakokinetiko.

Farmakokinetika pri posebnih skupinah bolnikov

Pediatrični populacija z OKM

Farmakokinetiko sertralina so raziskali pri 29 pediatričnih bolnikih, starih od 6 do 12 let, in pri 32 mladostnikih, 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 z odmerki po 25 mg in 50 mg. V stanju dinamičnega ravnovesja z 200-mg odmerkom je bila koncentracija sertralina v plazmi v starostni skupini od 6 do 12 let približno 35 % višja kot v starostni skupini od 13 do 17 let ter 21 % višja 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 bolniki

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

Okvarjeno delovanje jeter

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

Okvarjeno delovanje ledvic

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

Farmakogenomika

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

5.3 Predklinični podatki o varnosti

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

Le prve dni po skotitvi sta bila postnatalno preživetje mladičev in njihova telesna masa manjša. 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 bili verjetno posledica učinkov na samice in torej niso pomembni za tveganje pri človeku.

Podatki pri glodalcih in neglodalcih ne kažejo vpliva na plodnost.

Študije na mladičih živali

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

6 FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

Jedro tablete:

kalcijev hidrogenfosfat dihidrat (E341)

mikrokristalna celuloza (E460)

hidroksipropilceluloza (E463)

natrijev karboksimetil škrob (vrsta A)

magnezijev stearat (E470b)

Filmska obloga:

Opadry belo vsebuje:

hipromeloza 2910 (5mPa.s) (E464)

makrogol 400 (E1521)

polisorb 80 (E433)

titanov dioksid (E171)

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

Pretisni omot: 3 leta

Plastenke: 24 mesecev

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Za shranjevanje zdravila niso potrebna posebna navodila.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Tablete sertralina so pakirane v bele neprozorne pretisne omote PVC-aluminij in HDPE plastenke.

Velikosti pakiranj:

Pretisni omot: 10, 14, 28, 30, 42, 50, 56, 84, 90 ali 100 tablet.

HDPE platenka: 50 mg – 250 tablet, 100 mg - 250 in 500 tablet (samo za bolnišnično uporabo).

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom

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

7 IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Accord Healthcare Polska Sp. z o.o.

ul. Taśmowa 7

Warszawa, 02-677

Poljska

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

H/17/02407/001-023

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 26. 10. 2017

10 DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

22.10.2021