1.3.1	Sertraline
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

1. IME ZDRAVILA

Asentra 50 mg filmsko obložene tablete
Asentra 100 mg filmsko obložene tablete

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 50 mg sertralina v obliki 55,95 mg sertralinijevega klorida ali 100 mg sertralina v obliki 111,90 mg sertralinijevega klorida.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

filmsko obložena tableta

Asentra 50 mg filmsko obložene tablete
Svetlo rumene, okrogle, bikonveksne filmsko obložene tablete z razdelilno zarezo na eni strani tablete in oznako "3" na drugi strani tablete. Tableta se lahko deli na enake odmerke. Velikost tablete: premer približno 8 mm.

Asentra 100 mg filmsko obložene tablete
Oranžne, okrogle, bikonveksne filmsko obložene tablete z razdelilno zarezo na eni strani tablete in oznako "4" na drugi strani tablete. Tableta se lahko deli na enake odmerke. Velikost tablete: premer približno 11 mm.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo Asentra je indicirano pri odraslih za:
- zdravljenje hudih depresivnih epizod,
- preprečevanje relapsov ali recidivov hudih depresivnih epizod,
- zdravljenje paničnih motenj z agorafobijo ali brez nje,
- zdravljenje obsesivno-kompulzivnih motenj (OKM),
- zdravljenje socialne anksiozne motnje,
- zdravljenje posttravmatske stresne motnje (PTSM).

Zdravilo Asentra je indicirano pri otrocih in mladostnikih starih od 6 do 17 let za:
- zdravljenje obsesivno-kompulzivnih motenj.

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 pogostost neželenih učinkov, ki so značilni za panično motnjo in se pojavijo na začetku zdravljenja.

Titriranje

Depresija, OKM in panična motnja ter PTSM in socialna anksiozna motnja
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 vzdrževalnim 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.

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 okvaro jeter
Pri bolnikih z jetrno boleznijo je treba sertralin uporabljati previdno. Pri bolnikih z jetrno okvaro 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 okvaro ledvic
Pri bolnikih z ledvično okvaro odmerka zdravila ni treba prilagajati (glejte poglavje 4.4).

Pediatrična populacija

Otroci in mladostniki z OKM
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, po enem tednu se lahko odmerek poveča na 50 mg enkrat na dan.

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

Učinkovitost za zdravilo ni dokazana za hudo depresivno motnjo pri otrocih in mladostnikih.

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

Način uporabe

Sertralin je treba jemati 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 monoaminooksidaze (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 katerimkoli 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 antagonisti dopamina, ali zdravili, ki vsebujejo opiate (vključno z buprenorfinom), je tveganje za SS in NMS povečano. Bolnike je treba spremljati glede pojava znakov in simptomov serotoninskega sindroma ali nevroleptičnega malignega sindroma (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, kot so npr. amfetamini, triptofan, fenfluramin, agonisti 5-HT, ali zdravila rastlinskega izvora, ki vsebujejo šentjanževko (*Hypericum perforatum*), je potrebna previdnost; če je le mogoče, se je uporabi zaradi možnih farmakodinamičnih interakcij treba izogniti.

Podaljšanje intervala QTc /Torsades de pointes (TdP)
Pri uporabi sertralina v obdobju trženja so poročali o podaljšanju intervala QTc in TdP. Vpliv na podaljšanje intervala QTc je bil v poglobljeni študiji intervala QTc pri zdravih prostovoljcih potrjen s

statistično pomembnim pozitivnim razmerjem med izpostavljenostjo in odzivom. Zato se mora sertralin pri bolnikih z dodatnimi dejavniki tveganja za podaljšanje intervala QTc, kot so: srčna bolezen, hipokaliemija ali hipomagneziemija, družinska anamneza podaljšanja intervala QTc, bradikardija in sočasna uporaba zdravil, ki podaljšajo interval QTc (glejte poglavji 4.5 in 5.1), uporabljati previdno.

Sprožitev manije ali hipomanije
O 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 morate sertralin pri bolnikih z anamnezo manije ali hipomanije uporabljati previdno. Potreben je natančen zdravniški nadzor. Jemanje sertralina morate 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 te 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 preizkušanj 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.

<u>Pediatrična populacija</u>
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, nasprotovalno vedenje in jeza) so bili v kliničnih preizkušanjih 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, zlasti v zgodnji fazi zdravljenja. Dolgoročno varnost za kognitivno,

čustveno, telesno in pubertetno dozorevanje pri otrocih in mladostnikih, starih od 6 do 16 let, so ocenjevali v dolgotrajni opazovalni študiji v obdobju do 3 let (glejte poglavje 5.1). V obdobju trženja zdravila so poročali o nekaj primerih zastoja rasti in zapoznele pubertete. Klinični pomen in vzročna zveza še nista jasna (za ustrezne predklinične podatke o varnosti glejte poglavje 5.3). 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, npr. ekhimoz, purpure in drugih krvavitev, npr. v prebavilih in ginekoloških krvavitev, ki so bile tudi smrtne. Zdravila iz skupine SSRI/SNRI lahko povečajo tveganje za poporodno krvavitev (glejte poglavji 4.6 in 4.8). Previdnost je potrebna med sočasnim jemanjem SSRI in zdravil, ki vplivajo na delovanje trombocitov (npr. antikoagulanti, atipični antipsihotiki in fenotiazini, večina tricikličnih antidepresivov, acetilsalicilna kislina in nesteroidna protivnetna zdravila /NSAIDs/), in pri bolnikih z motnjami v strjevanju krvi (glejte poglavje 4.5).

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 hipovolemični iz kakšnega drugega razloga (glejte Uporaba pri starejših). 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 preizkušanjih je bila pogostost 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.

Okvara jeter
Večina sertralina se presnovi pri prvem prehodu skozi jetra. 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 biti previden. Če se sertralin predpiše bolnikom z jetrno okvaro, je treba razmisliti o manjšem odmerku ali redkejšem odmerjanju. Bolniki s hudo jetrno okvaro sertralina ne smejo jemati (glejte poglavje 4.2).

Okvara ledvic
Večina sertralina se presnovi pri prvem prehodu, izločanje nespremenjenega zdravila v urinu je manj pomembna pot odstranjevanja. V študijah na bolnikih z blago do zmerno ledvično okvaro (očistek kreatinina je 30–60 ml/min oz. 0,5–1 ml/s) ali zmerno do hudo ledvično okvaro (očistek kreatinina je 10–29 ml/min oz. 0,167–0,483 ml/s) 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.

Starejši bolniki
V kliničnih študijah na starejših bolnikih je sodelovalo več kot 700 bolnikov (starih več kot 65 let). Vrsta in pogostost 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 poglavje 4.4: Hiponatriemija).

Sladkorna bolezen
Zdravljenje s SSRI lahko pri sladkornih bolnikih vpliva na glikemijo. Morda je potrebna prilagoditev odmerka inzulina in/ali antidiabetičnih zdravil, ki jih bolnik jemlje sočasno.

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

Kontraindicirano

Zaviralci MAO
Ireverzibilni (neselektivni) zaviralci MAO (selegilin)
Sertralina ne smete uporabljati sočasno z ireverzibilnimi (neselektivnimi) zaviralci MAO, kakršen je selegilin. Sertralina ne smete uvesti vsaj 14 dni po prenehanju zdravljenja z ireverzibilnimi (neselektivnimi) zaviralci MAO. Sertralin morate ukiniti vsaj 7 dni pred začetkom zdravljenja s katerimkoli ireverzibilnim (neselektivnim) zaviralcem MAO (glejte poglavje 4.3).

Reverzibilni selektivni zaviralci MAO-A (moklobemid)
Zaradi tveganja za serotoninski 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 in 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 (vključno z buprenorfinom), je potrebna previdnost.

Posebna previdnost

Zdravila, ki podaljšujejo interval QT
Tveganje za podaljšanje intervala QTc in/ali ventrikularne aritmije (npr. Torsades de pointes) se lahko

poveča s sočasno uporabo zdravil, ki podaljšajo interval QTc (npr. nekateri antipsihotiki in antibiotiki) (glejte poglavji 4.4 in 5.1).

Litij
V preizkušanju, 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 zdravil, kakršno je litij, je treba bolnike ustrezno nadzorovati.

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

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. nesteroidni antirevmatiki, 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, itrakonazol, posakonazol, vorikonazol, klaritromicin, telitromicin in nefazodon, ne bi povzročila še večjih zvečanj izpostavljenosti sertralinu. To zadeva tudi zmerne zaviralce CYP3A4, kot so aprepitant, eritromicin, flukonazol, verapamil in diltiazem. Vnosu močnih zaviralcev CYP3A4 se je med zdravljenjem s sertralinom treba izogniti.

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.

Pri sočasni uporabi sertralina in metamizola, ki je induktor presnovnih encimov, vključno s CYP2B6 in CYP3A4, se lahko zmanjša plazemska koncentracija sertralina, kar ima lahko za posledico zmanjšano klinično učinkovitost. Pri sočasnem dajanju metamizola in sertralina je zato priporočljiva previdnost; spremljati je treba klinični odziv in/ali koncentracijo zdravila.

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 antidepresivih iz skupine selektivnih zaviralcev ponovnega privzema serotonina. Sertralina med nosečnostjo ni priporočljivo predpisati, razen če je klinično stanje ženske takšno, da pričakovane koristi zdravljenja odtehtajo možno tveganje.

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

Novorojenčke je treba opazovati, če 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 serotoninergičnih učinkov ali odtegnitvene reakcije. Zapleti se večinoma pojavijo takoj ali kmalu (manj kot 24 ur*)* po porodu.

Epidemiološki podatki kažejo, da lahko uporaba selektivnih zaviralcev ponovnega privzema serotonina (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.

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 selektivnih zaviralcev ponovnega privzema serotonina pri ljudeh so pokazala, 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 preizkušanjih pri bolnikih z depresijo.

Preglednica 1 prikazuje neželene učinke, zabeležene v obdobju trženja (pogostost ni znana) in v kliničnih preizkušanjih, 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 pogostost nekaterih neželenih učinkov, navedenih v preglednici 1, zmanjšata. Zaradi teh učinkov zdravljenja ponavadi ni treba prekiniti.

Preglednica 1: Neželeni učinki
Pogostost neželenih učinkov, zabeležena v kliničnih preizkušanjih, 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** (≥ 1/1000 do < 1/100)	**Redki** (≥ 1/10 000 do < 1/1000)	**Neznana pogostnost (pogostnosti iz razpoložljivih podatkov ni mogoče oceniti)**
Infekcijske in parazitske bolezni		okužba zgornjih dihal, faringitis, rinitis	gastroenteritis, otitis media	divertikulitis§	
Benigne, maligne in neopredeljene novotvorbe (vključno s cistami in polipi)			neoplazme		
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*,	samomorilno razmišljanje/vedenje, psihotična	konverzivna motnja*§, paronirija*§,	

Preglednica 1: Neželeni učinki

Pogostost neželenih učinkov, zabeležena v kliničnih preizkušanjih, 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** (≥ 1/1000 do < 1/100)	**Redki** (≥ 1/10 000 do < 1/1000)	**Neznana pogostnost (pogostnosti iz razpoložljivih podatkov ni mogoče oceniti)**
		zmanjšanje libida*, nervoznost, depersonalizacija, nočne more, bruksizem*	motnja*, nenormalno mišljenje, apatija, halucinacije*, agresivnost*, evforično razpoloženje*, paranoja	odvisnost od zdravila, hoja med spanjem, prezgodnja ejakulacija	
Bolezni živčevja	omotica, glavobol*, somnolenca	tremor, motnje gibanja (vključno z ekstrapiramidnimi simptomi, npr. hiperkinezijo, hipertonijo, distonijo, škrtanjem z zobmi ali nepravilnostmi hoje), parestezije*, hipertonija*, motnja pozornosti, dizgevzija	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 vazokonstrikcijskim 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	

Preglednica 1: Neželeni učinki

Pogostost neželenih učinkov, zabeležena v kliničnih preizkušanjih, 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** (≥ 1/1000 do < 1/100)	**Redki** (≥ 1/10 000 do < 1/1000)	**Neznana pogostnost (pogostnosti iz razpoložljivih podatkov ni mogoče oceniti)**
				sindromom, v nekaterih primerih povezani s sočasno uporabo serotoninergičnih zdravil, ki so vključevali agitiranost, zmedenost, diaforezo, diarejo, zvišano telesno temperaturo, hipertenzijo, rigidnost in tahikardijo[§]	
Očesne bolezni		motnja vida*	midriaza*	skotom, glavkom, diplopija, fotofobija, hifema*[§], različna velikost zenic*[§], nenormalen vid[§], motnja solzenja	makulopatija
Ušesne bolezni, vključno z motnjami labirinta		tinitus*	bolečine v ušesu		
Srčne bolezni		palpitacije*	tahikardija*, bolezen srca	miokardni infarkt*[§], torsade de pointes*[§]	

Preglednica 1: Neželeni učinki
Pogostost neželenih učinkov, zabeležena v kliničnih preizkušanjih, 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** (≥ 1/1000 do < 1/100)	**Redki** (≥ 1/10 000 do < 1/1000)	**Neznana pogostnost (pogostnosti iz razpoložljivih podatkov ni mogoče oceniti)**
				(glejte poglavja 4.4, 4.5 in 5.1), bradikardija, podaljšanje intervala QTc* (glejte poglavja 4.4, 4.5 in 5.1)	
Žilne bolezni		vročinski obliv*	nenormalna krvavitev (npr. gastrointestinalna krvavitev)*, hipertenzija*, zardevanje, hematurija	periferna ishemija	
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora		zehanje*	dispneja, epistaksa*, bronhospazem*	hiperventilacija, intersticijska bolezen pljuč*§, eozinofilna pljučnica*§, laringospazem, disfonija, stridor*§, hipoventilacija, kolcanje	
Bolezni prebavil	navzea, diareja, suha usta	dispepsija, zaprtje*, bolečine v trebuhu*, bruhanje*, flatulenca	melena, bolezni zob, ezofagitis, glositis, hemoroidi, čezmerno izločanje sline, disfagija, spahovanje, motnje okušanja	razjede v ustih, pankreatitis*§, hematohezija, ulceracija jezika, stomatitis	mikroskopski kolitis
Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov				nenormalno delovanje jeter, resni jetrni učinki	

Preglednica 1: Neželeni učinki
Pogostost neželenih učinkov, zabeležena v kliničnih preizkušanjih, 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** (≥ 1/1000 do < 1/100)	**Redki** (≥ 1/10 000 do < 1/1000)	**Neznana pogostnost (pogostnosti iz razpoložljivih podatkov ni mogoče oceniti)**
				(vključno s hepatitisom, zlatenico in odpovedjo jeter)	
Bolezni kože in podkožja		hiperhidroza, izpuščaj*	periorbitalni edemi*, urtikarija*, alopecija*, pruritus*, purpura*, dermatitis, suha koža, edem obraza, hladno znojenje	redki primeri hudih neželenih učinkov na koži, npr. Stevens-Johnsonovega sindroma* in epidermalne nekrolize*§, kožna reakcija*§, fotosenzibilnost§, angioedem, nenormalna struktura las, nenormalen vonj kože, bulozni dermatitis, folikularni izpuščaj	
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva		bolečine v hrbtu, artralgija*, mialgija	osteoartritis, trzanje mišic, mišični krči*, mišična šibkost	rabdomioliza*§, bolezen kosti	trismus*, motnja, podobna pomanjkanju multiplih acil-koencim A dehidrogenaz*
Bolezni sečil			polakisurija, motnja mikcije, zastoj urina, urinska inkontinenca*, poliurija, nokturija	zastajanje curka urina*, oligurija	

Preglednica 1: Neželeni učinki
Pogostost neželenih učinkov, zabeležena v kliničnih preizkušanjih, 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** (≥ 1/1000 do < 1/100)	**Redki** (≥ 1/10 000 do < 1/1000)	**Neznana pogostnost (pogostnosti iz razpoložljivih podatkov ni mogoče oceniti)**
Motnje reprodukcije in dojk	nezmožnost ejakulacije	nepravilnosti menstruacije*, erektilna disfunkcija	spolna disfunkcija, menoragija, krvavitev iz nožnice, spolna disfunkcija pri ženskah	galaktoreja*, atrofični vulvovaginitis, izcedek iz spolovila, balanopostitis*§, ginekomastija*, priapizem*	poporodna krvavitev*†
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	utrujenost*	splošno slabo počutje*, bolečina v prsnem košu*, astenija*, pireksija*	periferni edemi*, mrzlica, motnja hoje*, žeja	hernija, zmanjšana toleranca za zdravilo	
Preiskave		zvečanje telesne mase*	zvečanje alaninaminotransferaze*, zvečanje aspartataminotransferaze*, zmanjšanje telesne mase*	zvečan holesterol v krvi*, nenormalni klinični laboratorijski izvidi, nenormalno seme, spremenjeno delovanje trombocitov*§	
Poškodbe in zastrupitve		poškodba			
Kirurški in drugi medicinski posegi				vazodilatacijski postopek	

* Neželeni učinki, opaženi v obdobju trženja zdravila.
§ Pogostnost neželenega učinka, ki ustreza ocenjeni zgornji meji 95 % intervala zaupanja pri uporabi "pravila treh".

Preglednica 1: Neželeni učinki
Pogostost neželenih učinkov, zabeležena v kliničnih preizkušanjih, 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** (≥ 1/1000 do < 1/100)	**Redki** (≥ 1/10 000 do < 1/1000)	**Neznana pogostnost (pogostnosti iz razpoložljivih podatkov ni mogoče oceniti)**
[†]O tem dogodku so poročali za zdravila iz skupine SSRI/SNRI (glejte poglavji 4.4 in 4.6).					

Odtegnitveni simptomi, ki se pojavijo po prenehanju zdravljenja s sertralinom
Po prekinitvi zdravljenja (predvsem pri nenadni) se lahko pojavijo 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 bile 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).

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

Pediatrična populacija
Pri več kot 600 otrocih in mladostnikih, zdravljenih s sertralinom, je bil celotni profil neželenih reakcij na splošno podoben kot v študijah pri odraslih. V nadzorovanih preizkušanjih (n = 281 bolnikov, zdravljenih s sertralinom) so bili opisani v nadaljevanju našteti neželeni učinki.
Zelo pogosti (≥ 1/10): glavobol (22 %), nespečnost (21 %), driska (11 %) in navzea (15 %).
Pogosti (≥ 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, izpuščaj, akne, epistaksa, flatulenca.
Občasni (≥ 1/1000 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 izpuščaj, rinitis, poškodba, zmanjšanje telesne mase, trzanje mišic, nenormalne sanje, apatija, albuminurija, polakisurija, poliurija, bolečine v dojkah, menstrualne motnje, alopecija, dermatitis, kožne motnje, nenormalen vonj kože, urtikarija, bruksizem, zardevanje.
Pogostnost ni znana: enureza

Razredni učinki
Epidemiološke študije, v katere so bili vključeni predvsem bolniki, stari 50 let ali več, kažejo povečano tveganje za zlome kosti pri bolnikih, zdravljenih s selektivni zaviralci ponovnega privzema serotonina (SSRI) in tricikličnimi antidepresivi (TCA). 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 serotoninske neželene učinke, npr. zaspanost, gastrointestinalne motnje (npr. navzeo in bruhanje), tahikardijo, tremor, agitiranost in omotico. Redkeje so poročali o komi.
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. Priporočljivo je, da se zagotovi in vzdržuje prehodnost dihalnih poti ter da se, če je treba, poskrbi za zadostno oksigenacijo in ventilacijo. Aktivno oglje, ki se lahko uporabi z odvajalom, utegne biti enako učinkovito ali učinkovitejše kot izpiranje želodca, zato je treba pri zdravljenju prevelikega odmerjanja razmisliti o njegovi uporabi. Sprožitev bruhanja ni priporočljiva. Priporočljivo je tudi nadziranje stanja srca (npr. EKG) in vitalnih znakov, skupaj s splošnimi simptomatskimi in podpornimi ukrepi. Ker je volumen porazdelitve sertralina velik, je malo verjetno, da bi prisiljena diureza, dializa, hemoperfuzija in izmenjevalna transfuzija koristile.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: psihoanaleptiki, selektivni zaviralci privzema serotonina (SSRI), oznaka ATC: N06AB06.

Mehanizem delovanja

Sertralin *in vitro* močno in specifično zavira ponovni nevronski privzem serotonina (5-HT), kar pri živalih stopnjuje učinke 5-HT. Le zelo šibko vpliva na ponovni nevronski privzem noradrenalina in dopamina. V kliničnih odmerkih sertralin zavre privzem serotonina v človeške trombocite. Pri živalih ne deluje stimulativno, 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 placebu. Sertralin ni povzročil niti stimulacije in anksioznosti, ki spremljata D-amfetamin, niti sedacije in psihomotoričnega zavrtja, ki spremljata alprazolam. Pri opicah rhesus, ki so bile naučene, da si same dajejo kokain, sertralin ni deloval kot pozitiven ojačevalec; poleg tega pri opicah rhesus tudi ni bil nadomestilo diskriminativnega stimulusa za D-amfetamin ali pentobarbital.

Klinična učinkovitost in varnost

Hude depresivne motnje
V nadzorovani študiji so sodelovali depresivni ambulantni bolniki, ki so bili odzivni na koncu začetnega 8-tedenskega zdravljenja odprte faze z odmerki od 50 do 200 mg sertralina na dan. Ti bolniki (n = 295) so bili randomizirani za nadaljnih 44 tednov v dvojno slepi študiji, bodisi s sertralinom (50–200 mg na dan) ali placebom. Pri bolnikih, ki so jemali sertralin, so ugotovili statistično manjši delež ponovitev v primerjavi z bolniki na placebu. 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 treh študij PTSM na splošni populaciji so pri moških pokazali manjši odziv kot pri ženskah. V dveh pozitivnih preizkušanjih na splošni populaciji so bili deleži odziva na sertralin v primerjavi s placebom pri moških in ženskah podobni (ženske: 57,2 % v primerjavi s 34,5 %, moški: 53,9 % v primerjavi z 38,2 %). V skupni splošni populaciji je bilo 184 bolnikov in 430 bolnic. Zato so rezultati pri ženskah bolj robustni, moški pa so imeli druge izhodiščne spremenljivke (več zlorabe substanc, daljše trajanje, vir travme idr.), ki se ujemajo z manjšim učinkom.

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

OKM pri pediatričnih bolnikih
Varnost in učinkovitost sertralina (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 dobivali sertralin, so v primerjavi z bolniki na placebu 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 jamala sertralin, v primerjavi s skupino, ki je jemala placebo, opazili težnjo 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).

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

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

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

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

5.2 Farmakokinetične lastnosti

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

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

Biotransformacija
Večina sertralina se presnovi pri prvem prehodu skozi jetra.
Na podlagi kliničnih in in-vitro podatkov lahko sklepamo, da se sertralin presnavlja po več poteh, ki vključujejo CYP3A4, CYP2C19 (glejte poglavje 4.5) in CYP2B6. Sertralin in njegov glavni presnovek dezmetilsertralin sta in-vitro tudi substrata za P-glikoprotein.

Izločanje
Povprečni razpolovni čas sertralina je približno 26 ur (oz. v območju od 22 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

Pediatrična 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. Začetni odmerek po 25 mg oziroma 50 mg so v 32 dneh postopoma povečevali po 25 mg oziroma 50 mg do 200 mg na dan. 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 % večja kot v starostni skupini od 13 do 17 let ter 21 % večja kot v referenčni skupini odraslih. Očistek se pri dečkih in deklicah ni pomembno razlikoval. Zato je pri otrocih, še zlasti pri otrocih z majhno telesno maso, priporočljivo uporabiti majhen začetni odmerek in ga prilagajati v korakih po 25 mg. Pri mladostnikih je mogoče uporabiti enako odmerjanje kot pri odraslih.

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

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

Okvara 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 kateregakoli od preučevanih opazovanih dogodkov, povezanih s sposobnostjo razmnoževanja. Poleg tega so od 21. do 56. dne po skotitvi opazili tudi dehidracijo, kromorinorejo in zmanjšanje povprečnega zvečanja telesne mase. Vsi od navedenih učinkov, ki jih pripisujejo dajanju sertralina, so bili na neki točki v obdobju študije, v katerem podgane niso

prejemale sertralina, reverzibilni. Klinični pomen teh učinkov, opaženih pri podganah, ki so prejemale sertralin, ni znan.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

Jedro tablete:
manitol
mikrokristalna celuloza (E460)
natrijev karboksimetilškrob (vrsta A)
hidroksipropilceluloza (E463)
askorbinska kislina
rumeni železov oksid (E172)
smukec (E553b)
magnezijev stearat (E470b)

Filmska obloga:
hipromeloza (E464)
titanov dioksid (E171)
smukec (E553b)
propilenglikol (E1520)
rumeni železov oksid (E172)
rdeči železov oksid (E172) – *samo za 100 mg*

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

2 leti

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Za shranjevanje zdravila niso potrebna posebna navodila.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Asentra 50 mg filmsko obložene tablete
Pretisni omot (prozorna PVC-folija, Al-folija): 28 filmsko obloženih tablet (2 pretisna omota po 14 tablet), v škatli.
Pretisni omot (prozorna PVC-folija, Al-folija): 84 filmsko obloženih tablet (6 pretisnih omotov po 14 tablet), v škatli.

Asentra 100 mg filmsko obložene tablete
Pretisni omot (prozorna PVC-folija, Al-folija): 28 filmsko obloženih tablet (4 pretisni omoti po 7 tablet), v škatli.
Pretisni omot (prozorna PVC-folija, Al-folija): 84 filmsko obloženih tablet (12 pretisnih omotov po 7 tablet), v škatli.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

1.3.1	Sertraline
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje

Ni posebnih zahtev za odstranjevanje.
Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavrzite v skladu z lokalnimi predpisi.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

KRKA, tovarna zdravil, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Slovenija

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

H/01/00217/001–004

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 19. 3. 2001
Datum zadnjega podaljšanja: 28. 5. 2012

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

19. 8. 2026