

SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

1. Naziv gotovog lijeka

SONALIA 50 mg filmom obložene tablete

2. Kvalitativni i kvantitativni sastav

1 filmom obložena tableta sadržava 50 mg sertralina u obliku sertralinklorida.

Za cijeli popis pomoćnih tvari vidjeti Poglavlje 6.1.

3. Farmaceutski oblik

Filmom obložene tablete.

Bijele do kremaste, ovalne tablete s poprečnim usjekom na jednoj strani tablete i oznakom "50" na drugoj strani.

4. Klinički podaci

4.1. Terapijske indikacije

Sertralin je namijenjen liječenju:

- Velikih depresivnih epizoda. Prevenciji ponovne pojave velikih depresivnih epizoda.
- Napadaja panike sa ili bez agorafobije.
- Opsesivno kompulzivnog poremećaja (OKP) u odraslih i pedijatrijskih bolesnika u dobi od 6 do 17 godina.
- Socijalno anksioznog poremećaja.
- Posttraumatskog stresnog poremećaja (PTSP)

4.2. Doziranje i način primjene

Sertralin se primjenjuje jedanput na dan, ujutro ili navečer.

Sertralin tablete se mogu uzimati sa ili bez hrane.

Početno liječenje

Depresija i opsesivno kompulzivni poremećaj (OPK)

Liječenje sertralinom treba započeti dozom od 50 mg na dan.

Panični poremećaj, PTSP i socijalni anksiozni poremećaj

Liječenje treba započeti dozom od 25 mg na dan. Nakon jednog tjedna, dozu treba povećati na 50 mg jednom na dan. Ovakav režim doziranja dokazano smanjuje učestalost ranog nastupa nuspojave liječenja karakterističnih za napadaje panike.

Titracija

Depresija, opsesivno kompulzivni poremećaj (OKP), napadaj panike, socijalni anksiozni poremećaj i posttraumatski stresni poremećaj (PTSP)

Bolesnici koji ne reaguju na dozu od 50 mg mogu osjetiti poboljšanje kod povećanja doze. Dozu treba mijenjati postupno, po 50 mg u razmaku od najmanje tjedan dana do najviše 200 mg/dan. Promjene u doziranju ne smiju biti češće od jednom tjedno imajući u vidu poluvrijeme eliminacije sertralina od 24 sata.

Početak terapijskog učinka lijeka se može uočiti unutar sedam dana. Međutim, obično je potrebno dulje vremensko razdoblje da bi se primijetio terapijski učinak, posebno kod OKP.

Održavanje

Tijekom dugotrajnog liječenja, dozu treba održavati na najmanjoj učinkovitoj razini s naknadnim prilagođavanjem ovisno o terapijskom odgovoru bolesnika.

Depresija

Dugotrajno liječenje također može biti prikladno za prevenciju ponovnog nastupa velikih depresivnih epizoda (VDE). U većini slučajeva, preporučena doza za prevenciju ponovnog nastupa VDE jednaka je onoj koja se koristi tijekom trenutne epizode. Bolesnike s depresijom treba liječiti dovoljno dugo, najmanje 6 mjeseci, kako bi bili sigurni da su simptomi nestali.

Panični poremećaj i OKP

Kontinuirano liječenje napadaja panike i OKP treba redovito nadzirati, obzirom da prevencija relapsa nije potvrđena za ove poremećaje.

Pedijatrijski bolesnici

Djeca i adolescenti s OKP

U dobi od 13-17 godina: početna doza od 50 mg, jedanput dnevno

U dobi od 6-12 godina: početna doza od 25 mg, jedanput dnevno. Doza se može povisiti na 50 mg jedanput dnevno, nakon jednog tjedna.

Dozu treba postupno mijenjati u slučaju da nije postignut odgovarajući terapijski učinak, po 50 mg u razmaku od najmanje tjedan dana do najviše 200 mg/dan. Međutim, treba uzeti u obzir da je tjelesna masa pedijatrijskih bolesnika općenito manja od one u odraslih te tu činjenicu treba razmotriti prilikom povisivanja doze s 50 mg. Promjene u doziranju ne smiju biti češće od jednom tjedno.

Nije dokazana učinkovitost u djece s velikom depresijom.

Ne postoje podaci za djecu u dobi do 6 godina (**vidjeti poglavlje 4.4.**)

Stariji bolesnici

Treba pažljivo dozirati starijim bolesnicima, jer postoji veći rizik od pojave hiponatremije (**vidjeti poglavlje 4.4.**).

Bolesnici s oštećenjem bubrega

Nije potrebna prilagodba doziranja (**vidjeti poglavlje 4.4.**).

Bolesnici s oštećenjem jetre

Sertralin treba pažljivo primjenjivati u bolesnika s oboljenjima jetre. Bolesnicima s poremećajima jetre potrebno je primjenjivati niže ili manje često doziranje (**vidjeti poglavlje 4.4.**). Sertralin se ne smije koristiti u slučajevima teškog oboljenja jetre, jer nisu dostupni klinički podaci (**vidjeti poglavlje 4.4.**)

Simptomi ustezanja nakon prekida terapije sertralinom

Potrebno je izbjegavati nagli prekid terapije sertralinom. Prilikom razmatranja prekida terapije sertralinom dozu je potrebno postepeno smanjivati tijekom razdoblja od najmanje

jednog ili dva tjedna s ciljem smanjenja rizika od simptoma ustezanja (**vidjeti** poglavlja 4.4. i 4.8). Ukoliko se tijekom smanjivanja doze ili prekida terapije sertralinom pojave simptomi ustezanja, potrebno je primijeniti dozu koja je neposredno prije bila propisana. Nakon toga, liječnik može nastaviti sa postepenijim sniženjem doze.

4.3. Kontraindikacije

Preosjetljivost na sertralin ili bilo koji sastojak lijeka.

Kontraindicirana je istovremena primjena s ireverzibilnim inhibitorima monoamino oksidaze (MAOI), zbog rizika pojave serotoniniskig sindroma sa simptomima poput agitacije, tremora i hipertenzije.

Sertralin se ne smije primjenjivati najmanje 14 dana nakon prekida liječenja ireverzibilnim inhibitorima monoamino oksidaze (MAOI). Liječenje sertralinom mora se prekinuti najmanje 7 dana prije početka liječenja s ireverzibilnih MAOI (**vidjeti** poglavlje 4.5).

Kontraindicirana je istovremena primjena pimozida (**vidjeti** poglavlje 4.5.).

4.4. Posebna upozorenja i posebne mjere opreza pri uporabi

Serotoninski sindrom (SS) ili neuroleptički maligni sindrom (NMS)

Kod upotrebe selektivnih inhibitora ponovne pohrane serotonina (SSRI), uključujući liječenje sertralinom, zabilježen je razvoj po život opasnih sindroma kao što je serotoninski sindrom (SS) ili neuroleptički maligni sindrom (NMS). Rizik pojave serotoniniskog sindroma (SS) ili neuroleptičkog malignog sindroma (NMS) kod upotrebe SSRI povećava se s njihovom istovremenom primjenom sa serotonergičnim lijekovima (uključujući triptane), s lijekovima koji narušavaju metabolizam serotonina (uključujući inhibitore monoamino oksidaze; MAOI), antipsihoticima i drugim antagonistima dopamina. Bolesnike treba nadzirati zbog iznenadne pojave znakova i simptoma serotoniniskog sindroma (SS) ili neuroleptičkog malignog sindroma (NMS). (**vidjeti** poglavlje 4.3).

Prebacivanje sa selektivnih SSRI, ostalih antidepresiva ili lijekova protiv opsesivno kompulzivnog poremećaja

Postoje ograničena kontrolirana iskustva u vezi optimalnog vremena prebacivanja sa selektivnih inhibitora ponovne pohrane serotonina (SSRI), antidepresiva ili lijekova protiv opsesivno kompulzivnog poremećaja na sertralin. Potrebno je izvršiti pažljivu i opreznu medicinsku prosudbu pri prebacivanju s jednog lijeka na drugi, posebice s dugotrajno djelujućih sredstava poput fluoksetina.

Ostali serotoninergički lijekovi (triptofan, fenfluramin i 5-HT agonisti)

Treba biti oprezan kod istovremene primjene sertralina i drugih lijekova koji potiču učinke serotonergične neurotransmisije, kao što su triptofan, fenfluramin ili 5-HT agonisti, te biljni lijekovi kao npr. gospina trava (*Hypericum perforatum*), i kada je god to moguće, potrebno ih je izbjegavati zbog mogućih farmakodinamičkih interakcija.

Aktivacija manije/hipomanije

Kod malobrojnih bolesnika liječenih antidepresivima i lijekovima protiv opsesivno kompulzivnog poremećaja, uključujući sertralin, zabilježeni su manični/hipomanični simptomi. Stoga je sertralin potrebno primjenjivati s oprezom u bolesnika koji u anamnezi imaju podatke o maniji/hipomaniji. Sertralin je potrebno isključiti u svakog bolesnika koji manifestira maničnu fazu.

Shizofrenija

Psihotični simptomi mogu se pogoršati u shizofrenih bolesnika, za vrijeme liječenja sertralinom.

Napadaji

Prilikom liječenja sertralinom mogu se javiti napadaji: sertralin treba izbjegavati kod bolesnika s nestabilnom epilepsijom, a kod bolesnika s kontroliranom epilepsijom primjenu sertralina treba pažljivo nadzirati. Primjenu sertralina treba prekinuti kod svakog bolesnika koji razvije napadaje.

Suicid / suicidalne misli / kliničko pogoršanje simptoma

Depresija je povezana sa povećanim rizikom od razvoja suicidalnih misli, samoozljeđivanja i suicida (događaji povezani sa samoubojstvom). Ovaj rizik postoji sve do pojave značajne remisije. Budući da poboljšanje obično ne nastupa tijekom prvih nekoliko tjedana liječenja pa čak i dulje, bolesnike je potrebno pažljivo nadzirati sve dok ne dođe do poboljšanja. Kliničko iskustvo pokazuje da je rizik od suicida veći u ranom razdoblju oporavka.

Ostala psihijatrijska stanja zbog kojih je propisan sertralin također mogu biti povezana sa povećanim rizikom od razvoja događaja povezanih sa suicidom. Takva stanja mogu pratiti veliku depresiju. Stoga je potreban jednak oprez prilikom liječenja bolesnika s drugim psihijatrijskim poremećajima kao kod liječenja velike depresije.

Bolesnici koji imaju suicid-vezana stanja u svojoj povijest bolesti ili oni koji su imali visoki stupanj suicidalnih misli prije početka liječenja, pripadaju skupini visoko rizičnih bolesnika za pokušaj suicida i suicidalnih misli te moraju biti posebno praćeni tijekom liječenja. Meta analiza placebom kontroliranog kliničkog ispitivanja s antidepressivima, u odraslih bolesnika s psihijatrijskim poremećajima pokazala su povećan rizik suicidalnog ponašanja tijekom liječenja antidepressivima u odnosu na placebo, u bolesnika mlađih od 25 godina.

Strogi nadzor bolesnika, posebno onih s visokim rizikom treba provoditi za vrijeme početka liječenja i tijekom promjene doze lijeka. Bolesnike (ili njegovatelje bolesnika) treba upozoriti na potrebu praćenja stanja u cilju otkrivanja bilo kakvog kliničkog pogoršanja, suicidalnog ponašanja ili misli te neobičnih promjena u ponašanju kada je potrebno odmah potražiti medicinski savjet.

Djeca i adolescenti do 18 godina starosti

Sertralin se ne bi smio primjenjivati u liječenju djece i adolescenata mlađih od 18 godina, osim bolesnika, u dobi od 6 do 17 godina u odobrenoj indikaciji (opsesivno-kompulzivni poremećaj). Suicidalno ponašanje (pokušaj suicida i suicidalne misli) kao i neprijateljstvo (izražena agresivnost, protivljenje i bijes) uočeno je u kliničkim ispitivanjima u djece i adolescenata koji su dobivali antidepressive u odnosu na djecu i adolescente koji su dobivali placebo. Ako se liječnik u slučaju kliničke potrebe, ipak odluči za liječenjem ovim lijekom, bolesnika je potrebno pomno pratiti u smislu detekcije pojava suicidalnih simptoma. Podaci o dugotrajnoj neškodljivosti sertralina u djece i adolescenata u pogledu rasta, sazrijevanja i kognitivnog razvoja su nedostatni. Kod dugotrajnog liječenja, liječnici moraju promatrati pedijatrijske bolesnike u smislu detekcije pojava abnormalnosti u ovim tjelesnim sustavima.

Abnormalno krvarenje/hemoragija

Zabilježeni su slučajevi krvarenja u kožu (ekhimoza i purpura) i druga krvarenja kao što su probavna ili ginekološka tijekom liječenja SSRI -ima.

Oprez je potreban u bolesnika koji koriste SSRI osobito kada se koriste istodobno s drugim lijekovima koji utječu na funkciju trombocita (npr. antikoagulansi, atipični antipsihotici i fenotijazini, većina tricikličkih antidepresiva, acetilsalicilna kiselina i nesteroidni protuupalni lijekovi (NSAIL), kao i u bolesnika koji u anamnezi imaju krvarenja (*vidjeti poglavlje 4.5*).

Hiponatremija

Hiponatremija može nastati kao posljedica liječenja SSRI i SNRI (neselektivni inhibitor ponovne pohrane serotonina i noradrenalina). U mnogo se slučajeva hiponatremija pojavila kao posljedica sindroma neprikladnog lučenja antidiuretskog hormona (SIADH). Zabilježena je razina natrija niža od 110 mmol/l.

Stariji bolesnici imaju veći rizik za razvoj hiponatremije tijekom liječenja SSRI i SNRI-antidepresivima. Također, bolesnici koji koriste diuretike ili imaju smanjen volumen tekućine zbog nekog drugog uzroka također imaju veći rizik razvoja hiponatremije (*vidjeti poglavlje 4.2*).

Treba razmotriti prekid liječenja sertralinom u bolesnika sa simptomatskom hiponatremijom te je potrebno primijeniti odgovarajući medicinski postupak. Simptomi hiponatremije koji uključuju glavobolju, smetnje koncentracije, poremećaj pamćenja, smetenost, slabost i poremećaj ravnoteže mogu dovesti do pada. Simptomi koji su se javili kod težih i/ili akutnih slučajeva uključivali su halucinacije, sinkope, epileptičke napade, komu, respiratorni arrest i smrt.

Simptomi ustezanja nastali prekidom liječenja sertralinom

Često se jave simptomi sustezanja pri prekidu liječenja sertralinom, posebice ako se radi o naglom prekidu (*vidjeti poglavlje 4.8*).

U kliničkim ispitivanjima, kod pacijenata liječenih sertralinom, pojava zabilježenih reakcija ustezanja bila je 23% kod prekida primjene sertralina, u usporedbi s 12% kod onih koji su nastavili primati sertralin.

Rizik nastanka sindroma ustezanja može ovisiti o nekoliko faktora uključujući trajanje liječenja i visinu doze kao i stopu snižavanja doze. Najčešće su prijavljene nuspojave omaglica, poremećaji osjeta (uključujući paresteziju), poremećaj spavanja (uključujući insomniju i intenzivne snove), agitacija i anksioznost, mučnina i /ili povraćanje, tremor i glavobolja. Ovi poremećaji su najčešće blagi do umjereni iako u nekih bolesnika mogu biti teški. Nastupaju obično unutar nekoliko prvih dana od prekida terapije, iako postoje vrlo rijetke prijave istih simptoma u bolesnika koji su slučajno izostavili dozu lijeka. Obično se simptomi povuku spontano najčešće unutar dva tjedna, iako kod pojedinih bolesnika period može biti dulji (2-3 mjeseca ili dulje). Stoga se savjetuje kada se prekida liječenje sertralinom da se doza postepeno smanjuje tijekom razdoblja od nekoliko tjedana do nekoliko mjeseci, prema potrebama bolesnika, (*vidjeti poglavlje 4.2*).

Akatizija/Psihomotorički nemir

Upotreba sertralina povezana je sa razvojem akatizije koja je karakterizirana subjektivnim osjećajem neugodnog ili uznemiravajućeg nemira, potrebom za kretanjem često udruženom s nemogućnošću mirnog sjedenja ili stajanja. Ovaj poremećaj se najčešće javlja unutar prvih nekoliko tjedana liječenja. U bolesnika u kojih se razviju takvi simptomi, povećanje doze može biti štetno.

Oštećenje jetre

Sertralin se opsežno metabolizira u jetri. Farmakokinetička ispitivanja ponovljenih doza sertralina u bolesnika sa blagom ili stabilnom cirozom jetre pokazala su produljeno vrijeme poluizlučivanja i približno tri puta veći AUC i C_{max} u usporedbi s bolesnicima sa

urednom funkcijom jetre. Unutar ove dvije skupine nije zamijećena značajna razlika u afinitetu vezivanja lijeka za proteine plazme. Liječenju sertralinom u bolesnika s bolešću jetre treba pristupiti s oprezom. Potrebno je primijeniti nižu dozu ili povećati razmak između doza u bolesnika s oštećenjem jetre. Sertralin se ne smije koristiti u bolesnika s jakim oštećenjem jetre (**vidjeti poglavlje 4.2**).

Oštećenje bubrega

Sertralin se ekstenzivno metabolizira, a izlučivanje nepromijenjenog lijeka urinom je neznatan put eliminacije. U studijama pacijenata s blagim do umjerenim oštećenjem bubrega (klirens kreatinina 30-60 ml/min) ili umjerenim do jakim oštećenjem bubrega (klirens kreatinina 10-29 ml/min), farmakokinetički parametri ponovljenih doza (AUC_{0-24} ili C_{max}) nisu bili značajno drugačiji u usporedbi s onima u kontrolnoj skupini. Doziranje sertralina ne treba prilagođavati na temelju stupnja oštećenja bubrega.

Stariji bolesnici

Preko 700 starijih bolesnika (>65 godina) sudjelovalo je u kliničkim studijama. Obrazac i pojavnost nuspojava u starijih osoba bili su slični kao i kod mlađih bolesnika. Primjena SSRI ili SNRI uključujući sertralin međutim, povezana je sa slučajevima klinički značajne hiponatremije kod starijih bolesnika koji mogu imati povećan rizik nastanka ove nuspojave (**vidjeti poglavlje 4.4**).

Diabetes mellitus

Liječenje sa SSRI može promijeniti kontrolu glikemije bolesnicima s dijabetesom, vjerojatno zbog ublažavanja simptoma depresije. Kontrolu glikemije treba pažljivo nadzirati u bolesnika koji se liječe sertralinom, a dozu inzulina i/ili oralnih hipoglikemika prema potrebi prilagoditi.

Elektrokonvulzivno liječenje (ECT)

Ne postoje klinička ispitivanja o rizicima ili koristima kombinirane primjene ECT-a i sertralina.

4.5. Interakcije s drugim lijekovima i ostali oblici interakcija

Kontraindicirani lijekovi

Inhibitori monoamino-oksidaze (MAOI)

Ireverzibilni inhibitori monoaminooksidaze MAOI (npr. selegilin)

Sertralin se ne smije koristiti u kombinaciji s ireverzibilnim (neselektivnim) MAOI kao što je selegilin. Sertralin se ne smije primjenjivati najmanje 14 dana nakon prekida liječenja s ireverzibilnim (neselektivnim) inhibitorima monoaminooksidaze (MAOI). Liječenje sertralinom mora se prekinuti najmanje 7 dana prije početka terapije s ireverzibilnim (neselektivnim) inhibitorima monoaminooksidaze MAOI (**Vidjeti poglavlje 4.3**).

Reverzibilni, selektivni MAOI (moklobemid)

Zbog rizika od serotoninskog sindroma ne smije se istodobno primjenjivati sertralin i reverzibilni, selektivni MAOI (moklobemid).

Nakon terapije s reverzibilnim inhibitorom MAO može se koristiti period bez lijeka kraći od 14 dana, prije početka liječenja sertralinom. Preporuča se prekid liječenja sertralinom najmanje 7 dana prije početka terapije s reverzibilnim inhibitorima

monoaminooksidaze MAOI (*vidjeti poglavlje 4.3*).

Reverzibilni, ne selektivni MAOI (linezolid)

Antibiotik, linezolid je slab reverzibilni ne-selektivni MAOI i ne bi se trebao davati istodobno sa sertralinom (*vidjeti poglavlje 4.3*).

Ozbiljne nuspojave zabilježene su u bolesnika koji su nedugo nakon prekida liječenja MAOI, započeli liječenje sertralinom ili u onih koji su prekinuli liječenje sertralinom, a potom započeli liječenje MAOI. Zabilježeni su: tremor, mioklonus, diaforeza, mučnina, crvenilo lica, vrtoglavica i hipertermija s slikom nalik na neuroleptički maligni sindrom, napadaji i smrt.

Pimozid

Povišene koncentracije pimozida (za približno 35%) prikazane su u ispitivanju jednokratnih niskih doza pimozida (2 mg). Navedene povišene koncentracije nisu bile povezane s promjenama u EKG-u. Kako je mehanizam navedene interakcije nepoznat, a zbog uske terapijske širine pimozida, istodobna primjena pimozida i sertralina je kontraindicirana (*vidjeti poglavlje 4.3*).

Ne preporučuje se istodobno uzimanje sertralina sa:

Depresori središnjeg živčanog sustava (SŽS) i alkohol

Istovremena primjena sertralina u dozi od 200 mg dnevno nije potencirala učinke alkohola, karbamazepina, haloperidola ili fenitoina na kognitivne i psihomotoričke sposobnosti u zdravih ispitanika; međutim, istovremena primjena sertralina i alkohola se ne preporučuje (*vidjeti poglavlje 4.4*).

Ostali serotoninergički lijekovi

Vidjeti Poglavlje 4.4.

Posebne mjere opreza

Litij

U placebo kontroliranim studijama u zdravih dobrovoljaca, farmakokinetika litija nije se značajno promijenila kada se sertralin i litij istodobno primijenjivao. Međutim, bio je prisutan povećani tremor u odnosu na placebo skupinu, koji može govoriti u prilog farmakodinamskoj interakciji. Stoga bolesnike treba pomno pratiti tijekom istodobne primjene navedenih lijekova.

Fenitoin

Placebo kontrolirana ispitivanja u zdravih dobrovoljaca upućuju da dugotrajno uzimanje sertralina (200 mg na dan), ne izaziva klinički značajnu inhibiciju metabolizma fenitoina. U pojedinim slučajevima, zabilježene su visoke koncentracije fenitoina kod istodobne primjene sa sertralinom te se preporuča praćenje koncentracije fenitoina u plazmi tijekom uvođenja sertralina u terapiju uz odgovarajuću prilagodbu doze fenitoina. Nadalje, istodobna primjena fenitoina može izazvati smanjenje razine sertralina u plazmi.

Triptani

Nakon stavljanja lijeka u promet, prijavljivani su rijetki slučajevi slabosti, hiperrefleksije, nekoordiniranja, konfuzije, anksioznosti i agitacije u bolesnika koji su istodobno uzimali sertralin i sumatriptan. Simptomi serotoninergičkog sindroma mogu se

pojaviti i liječenjem ostalim pripadnicima skupine triptana. Ako je propisano istodobno liječenje sertralina i triptana, potreban je odgovarajući nadzor bolesnika (*vidjeti poglavlje 4.4*).

Varfarin

Istodobna primjena sertralina (200 mg) s varfarinom rezultirala je malim, statistički značajnim produljenjem protrombinskog vremena, koje može u rijetkim slučajevima uzrokovati nestabilnost INR vrijednosti. Prema tome, protrombinsko vrijeme treba pažljivo pratiti kada se sertralin uvodi u liječenje ili se prestaje s liječenjem sertralinom.

Ostale interakcije s drugim lijekovima, digoksinom, atenololom, cimetidinom

Istodobna primjena sa cimetidinom izazvala je značajno smanjenje klirensa sertralina. Klinički značaj ovih promjena nije poznat.

Sertralin ne utječe na učinak atenolola.

Nisu zapažene interakcije sertralina (200 mg na dan) s digoksinom.

Lijekovi koji utječu na funkciju trombocita

Rizik pojave krvarenja može se povećati kada se istovremeno sa SSRI (selektivnim inhibitorima ponovne pohrane serotonina), uključujući sertralin, primjenjuju lijekovi koji djeluju na funkciju trombocita (npr. nesteroidni protuupalni lijekovi (NSAID), acetilsalicilna kiselina i tiklopidin) ili drugi lijekovi koji mogu povećati rizik pojave krvarenja (*vidjeti poglavlje 4.4*).

Lijekovi koji se metaboliziraju putem P450

Sertralin se ponaša kao blagi do umjereni inhibitor CYP2D6. Dugotrajna primjena sertralina (50 mg dnevno) pokazala je umjereno povišenje (prosječno 23-37%) koncentracije desipramina u plazmi (marker enzimatske aktivnosti CYP2D6 izoenzima) u stanju dinamičke ravnoteže. Klinički značajne interakcije mogu nastati i među CYP 2D6 substratima s uskim terapijskim indeksom, kao što su antiaritmici skupine C1 (propafenon, flekainid), triciklički antidepresivi i tipični antipsihotici, osobito uz visoke doze sertralina.

Sertralin se ne ponaša kao klinički značajan inhibitor CYP 3A4, CYP 2C9, CYP 2C19 i CYP 1A2, što je dokazano *in-vivo* ispitivanjima interakcija sa CYP 3A4 supstratima (endogeni kortizol, karbamazepin, terfenadin, aprazolam), CYP 2C19 supstratom (diazepam), CYP 2C9 supstratima (tolbutamid, glibenklamid, fenitoin). *In vitro* ispitivanja pokazuju da sertralin ima mali ili nema inhibicijski učinak na CYP 1A2.

4.6. Trudnoća i dojenje

Trudnoća

Ne postoje dobro kontrolirana ispitivanja u trudnica. Dosadašnji podaci nisu dokazali povezanost između kongenitalnih malformacija i sertralina. Ispitivanja na životinjama pokazala su učinak na reprodukciju vjerojatno zbog toksičnosti na majku koja je uzrokovana farmakodinamičkim djelovanjem i/ili direktnim farmakodinamičkim djelovanjem na fetus (*vidjeti poglavlje 5.3*).

Opisano je da uporaba sertralina u majki tijekom trudnoće uzrokuje simptome u novorođenčadi nalik na simptome ustezanja. Taj fenomen također je primijećen i kod uporabe drugih SSRI antidepresiva. Ne preporuča se primjena sertralina za vrijeme trudnoće, osim ako se procijeni da moguća korist od lijeka za majku nadilazi mogući rizik za plod.

Potrebno je pratiti novorođenčad trudnica koje su uzimale sertralin do kasne faze trudnoće, posebno u trećem tromjesječju. Simptomi koji se mogu javiti u novorođenčadi čije su majke uzimale sertralin u kasnijim fazama trudnoće su: respiratorni distres, cijanoza, apneja, napadaji, hipoglikemija, oscilacije temperature, poteškoće u hranjenju, povraćanje, hipertonija/hipotonija, hiperrefleksija, tremor, nervoza, napetost, razdražljivost, letargija, učestalo plakanje, somnolencija, poteškoće spavanja. Ti simptomi mogu biti posljedica serotoninergičkog učinka ili simptoma ustezanja. U većini slučajeva simptomi počinju odmah nakon poroda ili unutar 24 sata.

Epidemiološki podaci pokazuju da uporaba SSRI u trudnoći posebice u kasnoj fazi može povećati rizik od perzistentne plućne hipertenzije u novorođenčadi. Opaženi rizik iznosi 5 slučajeva/1000 trudnoća. Inače, u općoj populaciji taj rizik iznosi 1-2 slučaja/1000 trudnoća.

Dojenje

Objavljeni podaci pokazuju da se male količine sertralina i njegovog metabolita N-dezmetilsertralina izlučuju u majčino mlijeko u ljudi. Općenito, količine koje su nađene u majčinom mlijeku bile su zanemarive ili se nisu mogle detektirati, s iznimkom u novorođenčeta u kojeg je nađen iznos koji je odgovarao 50%-toj vrijednosti sertralina izmjerenoj u majke (bez vidljivog utjecaja na zdravlje novorođenčeta). Do danas, nisu opisani neželjeni učinci na zdravlje novorođenčadi čije su majke uzimale sertralin, ali se postojeći rizik ne može isključiti. Sertralin se u dojilja ne propisuje, osim kada je očekivana dobrobit za majku veća od mogućeg rizika za plod.

4.7. Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada na strojevima

Farmakološka ispitivanja su pokazala da sertralin nema utjecaja na psihofizičke sposobnosti. Međutim, psihotropni lijekovi, mogu narušiti mentalne ili fizičke sposobnosti za obavljanje potencijalno opasnih zadataka kao što su vožnja ili rad na strojevima, na što treba upozoriti bolesnike.

4.8. Nuspojave

Mučnina je najčešća nuspojava.

U liječenju socijalnog anksioznog poremećaja sertralinom, u 14 % muškaraca javila se seksualna disfunkcija (poremećaj ejakulacije) u odnosu na 0% bolesnika koji su primali placebo. Nuspojave su ovisile o dozi, a povlače se nastavkom liječenja.

Najčešće zabilježene nuspojave tijekom dvostruko-slijepih placebo ispitivanja u bolesnika s opsesivno-kompuzivnim poremećajem, paničnim poremećajem, PTSP-om i anksioznim poremećajem, bile su slične onima zabilježenima u kliničkim ispitivanjima bolesnika s depresijom.

Prikazane su nuspojave zabilježene nakon što je lijek stavljen u promet, (nepoznate učestalosti) i one zabilježene tijekom kliničkih ispitivanja s placebo (u 2542 bolesnika na sertralinu i 2145 bolesnika na placebo) u bolesnika s depresijom, opsesivno-kompulzivnim poremećajem, paničnim poremećajem, PTSP-om i socijalno anksioznim poremećajem.

Intenzitet i učestalost određenih nuspojava navedenih u tablici mogu se smanjiti nastavkom liječenja i uglavnom ne zahtijevaju prekid liječenja.

Navedena je učestalost nuspojava u kliničkim ispitivanjima s placebom u bolesnika s depresijom, opsesivno-kompulzivnim poremećajem, paničnim poremećajem, PTSP-om i anksioznim poremećajem. Analizirani su podaci dobiveni ispitivanjima i podaci nakon što je lijek stavljen na tržište (nepoznate učestalosti).

Sljedeće su definicije učestalosti korištene:

vrlo često ($\geq 1/10$); često ($\geq 1/100$, $< 1/10$); manje često ($\geq 1/1000$, $< 1/100$); rijetko ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$); vrlo rijetko ($< 1/10000$), uključujući i nepoznatu učestalost.

Infekcije i infestacije

Često: faringitis.

Manje često: infekcije gornjih dišnih putova, rinitis.

Rijetko: divertikulitis, gastroenteritis, otitis media.

Dobročudne, zloćudne i nespecificirane novotvorine (uključujući ciste i polipe)

Rijetko: dobroćudne novotvorine.#

Poremećaji krvi i limfnog sustava

Rijetko: limfadenopatija.

Nepoznata učestalost: leukopenija, trombocitopenija.

Poremećaji imunološkog sustava

Nepoznata učestalost: anafilaktoidna reakcija, alergijska reakcija, alergija.

Endokrini poremećaji

Nepoznata učestalost: hiperprolaktinemija, hipotireoza, sindrom neodgovarajućeg lučenja antidiuretskog hormona.

Poremećaj metabolizma i prehrane

Često: anoreksija, povećani apetit*.

Rijetko: hiperkolesterolemija, hipoglikemija.

Nepoznata učestalost: hiponatremija.

Psijatrijski poremećaji

Vrlo često: nesanica (19%).

Često: depresija*, depersonalizacija, noćne more, anksioznost*, agitacija*, nervoza, smanjen libido*, bruksizam.

Manje često: halucinacije*, euforija*, apatija, neuobičajeno (abnormalno razmišljanje).

Rijetko: konverzijski poremećaj, ovisnost o lijekovima, psihotični poremećaj*, agresija*, paranoja, suicidalne misli/ponašanje***, hodanje u snu, preuranjena ejakulacija.

Nepoznata učestalost: neugodni snovi.

Poremećaji živčanog sustava

Vrlo često: Vrtoglavica (11%), pospanost (13%), galvobolja(21%).

Često: Parestezija*, tremor, hipertonija, disgeuzija, poremećaj pažnje.

Manje često: konvulzije*, nevoljne mišićne kontrakcije*, poremećaj koordinacije, hiperkinezija, amnezija, hipoestezija*, poremećaj govora, posturalna vrtoglavica, migrena*.

Rijetko: koma*, koreoatetoza, diskinezija, hiperestezija, osjetni poremećaji.

Nepoznata učestalost: poremećaji kretanja (uključujući ekstrapiramidalne simptome poput hiperkinezije, hipertonijske, škrgutanja ili poremećaja hoda), sinkopa. Zabilježeni su simptomi povezani sa serotoninim i neuroloptičkim malignim sindromom: u nekim su slučajevima bili povezani s istodobnom primjenom serotoninergičkih lijekova, a uzrokovali su agitaciju, zbunjenost, dijaforezu, dijareju, groznicu, hipertenziju, rigidnost i tahikardiju. Akatizija i psihomotorni nemir (*vidjeti poglavlje 4.4*).

Poremećaji oka

Često: poremećaj vida.

Rijetko: glaukom, poremećaj suzenja, skotomi, diplopija, fotofobija, hifema, midrijaza*.

Nepoznata učestalost: abnormalan vid.

Poremećaji uha i labirinta

Vrlo često: tinitus*.

Često: bol u uhu.

Srčani poremećaji

Često: palpitacije*.

Manje često: tahikardija.

Rijetko: infarkt miokarda, bradikardija, poremećaji srca.

Krvožilni poremećaji

Često: valunzi*.

Manje često: hipertenzija*, crvenilo lica.

Rijetko: periferna ishemija.

Nepoznata učestalost: poremećaj krvarenja (epistaksa, krvarenje u probavni sustav ili hematurija).

Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsta

Često: zijevanje*.

Manje često: bronhospazam*, dispneja, epistaksa.

Rijetko: laringospazam, hiper/hipoventilacija, stridor, disfonija.

Poremećaji probavnog sustava

Vrlo često: proljev (18%), mučnina (24%), suha usta (14%).

Često: bol u truhu*, povraćanje*, konstipacija*, dispepsija, nadutost.

Manje često: ezofagitis, disfagija, hemoroidi, pojačana salivacija, poremećaj (funkcije) jezika, eruktacija.

Rijetko: melena, hematohezijska, stomatitis, ulceracije na jeziku, poremećaji na zubima, glositis, ulceracije u ustima.

Nepoznata učestalost: pankreatitis.

Poremećaji jetre i žuči

Rijetko: poremećaj funkcije jetre.

Nepoznata učestalost: hepatitis, žutica, zatajenje jetre.

Poremećaji kože i potkožnog tkiva

Često: osip*, hiperhidroza.

Manje često: periorbitalni edem*, purpura, alopecija*, hladan znoj, suha koža, urtikarija*.

Rijetko: dermatitis, bulozni dermatitis, folikulni osip, abnormalna tekstura dlake, promijenjen miris kože.

Nepoznata učestalost: Stevens-Johnson sindrom, epidermalna nekroliza, angioedem, edem lica, fotoosjetljivost, kožne reakcije, svrbež.

Poremećaji mišićno-kožnog sustava i vezivnog tkiva

Često: mijalgija.

Manje često: osteoartritis, mišićna slabost, bol u leđima, nekontrolirano trzanje mišića.

Rijetko: poremećaj kosti.

Nepoznata učestalost: artralgiya, grčevi u mišićima.

Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava

Manje često: nokturija, retencija urina*, poliurija, polakizurija, poremećaji mokrenja.

Rijetko: oligurija, urinarna inkontinencija*, oklijanjepri mokrenju.

*Poremećaji reproduktivnog sustava i dojki***

Vrlo često: nedostatak ejakulacije (14%).

Često: seksualna disfunkcija, erektilna disfunkcija.

Manje često: vaginalna hemoragija, seksualna disfunkcija u žena.

Rijetko: menoragija, atrofični vulvovaginitis, balanopostitis, genitalni iscjedak, priapizam*, galaktoreja*.

Nepoznata učestalost: ginekomastija, nepravilnosti menstrualnog ciklusa.

Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene

Vrlo često: umor (10%).

Često: bol u prsima*

Manje često: klonulost*, zimica, pireksija*, astenija*, žeđanje

Rijetko: hernija, fibroza na mjestu injektiranja, smanjena podnošljivost lijeka, poremećaj hoda, neprocijenjene nuspojave.

Nepoznata učestalost: periferni edemi.

Pretrage

Manje često: smanjena/povećana tjelesna masa*

Rijetko: povećane vrijdnosti ALT* i AST*, promjene u analizi sjemena.

Nepoznata učestalost: abnormalni rezultati kliničkih laboratorijskih pretraga, promijenjena funkcija trombocita, povišena vrijednost kolesterola u serumu.

Ozlijede i trovanja

Rijetko: ozljede.

Operativni zaavati i ostale medicinske procedure

Rijetko: vazodilatacija.

U slučaju nuspojava kod liječenja depresije, opsesivno-kompulzivnog poremećaja, paničnog poremećaja, PTSP-a i anksioznog poremećaja, termini su izraženi u skladu s terminologijom iz ispitivanja depresije.

Jedan slučaj novotvorine zabilježen u bolesnika na sertralinu; dok u bolesnika na placebo nije bilo zabilježenih pojava novotvorina

*nuspojave su se javljale i nakon što je lijek stavljen na tržište.

**u nazivniku je broj bolesnika u toj dobnoj skupini kombinirano : sertralin (1118 muškaraca, 1424 žena) placebo (926 muškaraca, 1216 žena)
Za opsesivno-kompulzivni poremećaj, kratkotrajno ispitivanja u trajanju od 1-12 tjedana.
***slučajevi suicidalnih misli i ponašanja zabilježeni tijekom liječenja sertralinom ili odmah nakon prekida (*vidjeti poglavlje 4.4*).

Simptomi ustezanja povezani s prestankom primjene sertralina

Prilikom naglog prekida primjene sertralina, zabilježene su simptomi ustezanja. Uobičajeni simptomi su: omaglica osjetni poremećaji (uz parestezije), poremećaji spavanja (nesanica, intenzivni snovi), agitacija, ili anksioznost, glavobolja, mučnina ili povraćanje, tremor. Obično su simptomi blagi do umjereni i prolaze sami od sebe. Međutim, u nekih bolesnika mogu biti ozbiljni i/ili trajati dulje. Stoga, valja izbjegavati nagli prekid primjene sertralina. (*vidjeti poglavlja 4.2 i 4.4*).

Starija populacija

SSRI inhibitori ili selektivni inhibitori ponovne pohrane sertraline i norepinefrina povezani su sa slučajevima klinički značajne hiponatremije u starijih bolesnika u kojih rizik od ove nuspojave može biti veći (*vidjeti poglavlje 4.4*).

Pedijatrijska populacija

U više od 600 pedijatrijskih bolesnika liječenih sertralinom, cjelokupni profil nuspojava bio je uglavnom sličan onom u ispitivanjima u odraslih bolesnika. Nuspojave zabilježene u kontroliranim ispitivanjima (n=281):

Vrlo često ($\geq 1/10$): glavobolja (22%), nesanica (21%), dijareja (11%) i nauzea (15%).

Često ($\geq 1/100$ do $< 1/10$): bol u grudima, manija, pireksija, povraćanje, anoreksija, afektivna labilnost, agresija, agitacija, nervoza, poremećaj pažnje, omaglica, hiperkinezija, migrena, pospanost (somnolencija), tremor, poremećaj vida, suha usta, dispepsija, noćne more, umor, urinarna inkontinencija, osip, akne, epistaksa, nadutost.

Manje često ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$): produljen QT-interval, pokušaj suicida, konvulzije, ekstrapiramidni poremećaj, parestezije, depresija, halucinacije, purpura, hiperventilacija, anemija, poremećaj funkcije jetre, povećane vrijednosti ALT, cistitis, herpes simplex infekcija, upala zvukovoda, bol u uhu, bol u oku, midrijaza, klonulost, hematurija, pustularni osip, rinitis, ozljede, gubitak težine, nekontrolirano trzanje mišića, abnormalni snovi, apatija, albuminurija, učestalo mokrenje, poliurija, bol u dojčkama, menstrualni poremećaj, alopecija, dermatitis, kožni poremećaji, promijenjen miris kože, burksizam, urtikarija, crvenilo lica.

Nepoznata učestalost: enureza.

Učinci klase

Epidemiološka ispitivanja, uglavnom provedena u bolesnika starijih od 50 godina pokazala su povećani rizik od fraktura kostiju u bolesnika koji su primali SSRI i tricikličke antidepressive. Nije poznat mehanizam koji dovodi do tog rizika.

4.9. Predoziranje

Toksičnost

Na osnovi dostupnih podataka, sertralin ima širok raspon sigurnosti u slučaju predoziranja. Predoziranje je zabilježeno s dozama do 13,5 g. Zabilježeni su slučajevi

smrti u slučaju predoziranja sertralinom u kombinaciji s drugim lijekovima i/ili alkoholom. Svako predoziranje treba odgovarajuće liječiti.

Simptomi

Simptomi uključuju nuspojave povezane s učinkom serotonina poput pospanosti, probavnih smetnji (mučnina, povraćanje), tahikardije, tremora, agitacije, omaglice. Koma je rijetko zabilježena.

Liječenje

Specifičnog liječenja ni antidota nema.

Liječenje je simptomatsko uz uobičajene mjere za održavanje normalne funkcije organizma uz praćenje rada srca i vitalnih znakova.

Potrebno je uspostaviti i održavati disanje, osigurati odgovarajuću oksigenaciju i ventilaciju. Aktivni medicinski ugljen primijenjen sa sorbitolom može biti učinkovitiji od ispiranja želuca ili izazivanja povraćanja (ne preporuča se induciranje povraćanja). Zbog velikog volumena distribucije, forsirana diureza, hemodijaliza, hemoperfuzija i izmjena krvi nemaju većeg učinka.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1. Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina

Prema ATK klasifikaciji sertralin spada u skupinu antidepresiva, selektivni inhibitori ponovne pohrane serotonina, sa šifrom N06AB06.

Mehanizam djelovanja

Sertralin je snažan i specifičan inhibitor ponovne pohrane neuronskog serotonina (5-HT) *in vitro* što rezultira povećanjem učinka 5-HT kod životinja. Sertralin posjeduje vrlo mali afinitet prema ponovnoj pohrani norepinefrina i dopamina. U kliničkim dozama, sertralin blokira ponovnu pohranu serotonina u trombocitima. Sertralin ne djeluje stimulirajuće, sedativno ili antikolinergički i nema kardiotoksično djelovanje u životinja. U kontroliranim studijama kod zdravih dobrovoljaca, sertralin nije uzrokovao sedaciju i nije utjecao na psihomotornu aktivnost. Vezano na selektivnu inhibiciju ponovne pohrane 5-HT, sertralin ne povećava katekolaminergičku aktivnost.

Sertralin nema afiniteta prema muskarinskim (kolinergičkim), serotonergičkim, dopaminergičkim, adrenergičkim, histaminergičkim, GABA ili benzodiazepinskim receptorima. Dugotrajna primjena sertralina kod životinja je povezana sa sniženom regulacijom moždanih noradrenergičkih receptora kao što je primijećeno i kod drugih klinički učinkovitih antidepresiva i lijekova za liječenje OKP.

Nije dokazana mogućnost zlorabe sertralina.

U placebom kontroliranoj dvostruko slijepoj randomiziranoj studiji komparativne zlorabe setralina, alprazolama i d-amfetamina u ljudi, sertralin nije dovodio do pozitivnih subjektivnih učinaka indikativnih za potencijalnu zlorabu. Nasuprot tome, ispitanici su i alprazolam i d-amfetamin ocijenili kao značajno snažnije u odnosu na placebo u mjerama kao što su euforija i potencijal za zlorabu. Sertralin nije stvarao niti stimulaciju i tjeskobu povezanu s d-amfetaminom, niti sedaciju i slabljenje psihomotorike povezane s alprazolamom. Rezus majmuni naučeni da si sami daju kokain, nisu ponovno posezali za sertralinom, niti su ga koristili kao zamjenu za stimulanse potencirane od strane d-amfetamina ili pentobarbitala.

Klinička ispitivanja

Veliki depresivni poremećaj

Studija je uključivala ambulantno liječene depresivne bolesnike, koji su odgovorili na liječenje sertralinom u dozi od 50-200 mg/dan do kraja početnog perioda u trajanju od 8 tjedana. Ti su bolesnici (n=295) randomizirani na dvostruko slijepu terapiju sertralinom u dozi od 50-200 mg/dan ili placebo u trajanju od 44 tjedna. Statistički značajno niži udio relapsa bolesti uočen je u bolesnika liječenih sertralinom u odnosu na one liječene placebom.

Srednja doza iznosila je 70mg/dan. Postotak bolesnika koji je pozitivno odgovorio na liječenje (definiran kao bolesnici u kojih nije nastupio relaps) u skupini liječenoj sertralinom iznosio je 83.4%, a u skupini liječenoj placebom 60.8%.

Posttraumatski stresni poremećaj (PTSP)

Kombinacijom podataka dobivenih u 3 ispitivanja PTSP-a u općoj populaciji pronađeno je da je niži terapijski odgovor u muškaraca u odnosu na žene. U dva ispitivanja na pozitivnoj općoj populaciji, terapijski odgovor žena i muškaraca na terapiju sertralinom u odnosu na placebo, su bili slični: (žene: 57.2% vs 34.5%; muškarci: 53.9% vs 38.2%). Broj muških i ženskih bolesnika u općoj populaciji u ispitivanjima bio je 184, odnosno 430, te su stoga rezultati u žena robustniji, a muškarci su povezani sa drugim varijablama (više zlouporabe, dulje trajanje, izvori traume itd.) koji su korelirali sa smanjenim učinkom.

Pedijatrijski opsesivno-kompulzivni poremećaj

Sigurnost primjene i učinkovitost sertralina (50-200 mg/dan) ispitivane su u liječenju djece bez depresije u dobi od 6-12 godina i adolescente u dobi od 13-17 godina s opsesivno kompulsivnim poremećajem (OKP). Nakon uvoda u ispitivanje u trajanju od jednog tjedna sa jednostruko slijepom primjenom placeba, bolesnici su randomizirani u skupinu liječenu sertralinom ili placebom u fleksibilnoj dozi u trajanju od 12 tjedana. Djeca u dobi od 6-12 godina su započela liječenje dozom od 25 mg. Bolesnici randomizirani na sertralin su pokazali značajno poboljšanje u odnosu na onu randomiziranu na placebo prema dječjoj Yale-Brown opsesivno kompulsivnoj skali CY-BOCS ($p = 0.005$), NIMH globalnoj opsesivno kompulsivnoj skali ($p = 0.019$), i CGI Improvement ($p = 0.002$) skali. Dodatno je uočen trend prema većem poboljšanju u skupini liječenoj sertralinom u odnosu na placebo u CGI Severity skali ($p = 0.089$). Za CY-BOCs rezultati srednje početne vrijednosti i promjene u odnosu na srednju početnu vrijednost u skupini liječenoj placebom iznosila je 22.25 ± 6.15 i -3.4 ± 0.82 , dok su te vrijednosti u skupini liječenoj sertralinom iznosile 23.36 ± 4.56 and -6.8 ± 0.87 . U post-hoc analizi, bolesnici koji su pozitivno odgovorili na liječenje, a definirani su kao bolesnici sa 25% ili većim smanjenjem vrijednosti CY-BOCs (mjera primarnog ishoda) od početne vrijednosti, u skupini liječenoj sertralinom bilo ih je 53% u odnosu na skupinu liječenu placebom gdje ih je bilo 37% ($p = 0.03$).

Nisu dostupni dugoročni podaci o sigurnosti i učinkovitosti sertralina u pedijatrijskoj populaciji.

Nema dostupnih podataka o primjeni u djece mlađe od 6 godina.

5.2. Farmakokinetička svojstva

Apsorpcija

Farmakokinetička svojstva sertralina proporcionalna su primjenjenoj dozi u rasponu od 50-200 mg. Nakon peroralne primjene 50-200 mg tijekom 14 dana kod čovjeka, vršna koncentracija sertralina u plazmi se postiže za 4,5 – 8,4 sati. Hrana znatno ne utječe na bioraspoloživost sertralina.

Raspodjela

Oko 98% lijeka vezano je za proteine plazme.

Biotransformacija

Sertralin ima značajan prvi prolaz kroz jetru.

Izlučivanje

Prosječno je poluvrijeme eliminacije sertralina oko 26 sati (22-36 sati). Sukladno s konačnim poluživotom eliminacije, postoji otprilike dvostruka akumulacija do postizanja koncentracije u stanju ravnoteže, za koju je potrebno tjedan dana ako se doziranje vrši jednom dnevno.

Vrijeme poluživota N-desmetilsertralina u plazmi je 62 do 104 sata. Sertralin i N-desmetilsertralin se ekstenzivno metaboliziraju te se krajnji metaboliti u podjednakoj količini izlučuju fecesom i urinom. Samo se mala količina (<0,2%) izlučuje nepromijenjena urinom.

Farmakokinetika u posebnih skupina bolesnika

Pedijatrijski bolesnici s opsesivno-kompulzivnim poremećajem

Farmakokinetika sertralina proučavana je u 29 pedijatrijskih bolesnika u dobi od 6-12 godina te kod 32 adolescentna bolesnika u dobi od 13-17 godina. Bolesnicima je doza postupno titrirana do dnevne doze od 200 mg koja se postigla unutar 32 dana, s početnom dozom od 25 mg i postupnim povećanjem doze za 25 mg ili s početnom dozom od 50 mg i postupnim povećanjem doze za 50 mg. Režim doze od 25 mg i 50 mg podjednako su se tolerirali. Kod stabilizirane doze od 200 mg, razine sertralina u plazmi kod skupine ispitanika u dobi od 6-12 godina bile su približno 35% veće u usporedbi sa skupinom ispitanika u dobi od 13-17 godina i 21% veće u usporedbi s referentnom skupinom odraslih osoba. Nisu postojale znatne razlike između dječaka i djevojčica s obzirom na klirens. Niska početna doza i koraci titracije doze od 25 mg, stoga se preporučuju za djecu, osobito onu male tjelesne mase. Kod adolescenata se doza može prilagođavati kao kod odraslih.

Adolescenti i stariji

Farmakokinetički profil u adolescenata ili starijih bolesnika ne razlikuje se znatno od onog u odraslih između 18-65 godina.

Poremećaj funkcije jetre

U bolesnika s oštećenjem funkcije jetre, poluvrijeme eliminacije sertralina je produljeno, a koncentracije AUC-a trostruko su povećane (*vidjeti poglavlja 4.2 i 4.4.*).

Oštećenje funkcije bubrega

U bolesnika s umjerenim do teškim oštećenjem funkcije bubrega ne dolazi do znatnije akumulacije sertralina.

5.3. Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Neklinički podaci temeljeni na uobičajenim ispitivanjima neškodljivosti, toksičnosti opetovanih doza, genotoksičnosti, karcinogeneze i toksičnog učinka na reprodukciju, ne upućuju na posebnu opasnost za ljude.

Ispitivanja reproduktive toksičnosti u životinja pokazale su da ne postoji dokaz teratogenosti ili nuspojava na fertilitet mužkaraca. Uočena fetotoksičnost vjerojatno je povezana s materničnom toksičnošću. Preživljavanje štenadi nakon štenjenja i njihova tjelesna masa bili su smanjeni samo prvih dana od okota. Nađen je dokaz rane postnatalne smrtnosti zbog izlaganja unutar maternice nakon 15. dana trudnoće. Odgođeni postnatalni razvoj koji je uočen kod štenaca liječenih kuja, javio se vjerojatno zbog učinaka na kuje te stoga nije relevantan za rizik pojave kod ljudi.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Popis pomoćnih tvari

- laktoza hidrat
- celuloza, mikrokristalična
- karmelozanatrij, umrežena
- krospovidon
- silicijev dioksid, koloidni, bezvodni
- magnezijev stearat.

Ovojnica:

- hipromeloza 3cP,
- hidroksipropilceluloza,
- titanijev dioksid (E 171),
- makrogol 400,
- hipromeloza 50cP.

6.2. Inkompatibilnosti

Nisu zabilježene.

6.3. Rok valjanosti

3 godine.

6.4. Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Čuvati na temperaturi do 25°C, u originalnom pakovanju.

6.5. Vrsta i sadržaj unutarnjeg pakovanja (spremnika)

28 filmom obloženih tableta (2x14) u PVC/Al blisteru.

6.6. Upute za uporabu i rukovanje i posebne mjere za uklanjanje neiskorištenog lijeka ili otpadnih materijala koji potječu od lijeka

Neiskorišteni lijek zbrinuti sukladno propisima koji važe za postupanje s opasnim otpadom.

7. Naziv i adresa nositelja odobrenja za stavljanje gotovog lijeka u promet

JADRAN-GALENSKI LABORATORIJ d.d., Svilno 20, 51000 Rijeka, Hrvatska

- 8. Klasa rješenja o odobrenju za stavljanje gotovog lijeka u promet**
UP/I -530-09/11-02/230
- 9. Datum prvog odobrenja za stavljanje gotovog lijeka u promet/obnove odobrenja za stavljanje gotovog lijeka u promet**
27 srpnja 2006./20 rujna 2012.
- 10. Datum revizije Sažetka opisa svojstava lijeka**
Siječanj, 2014.