KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

ZELEFT 100 mg film tablet

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Her bir film tablet,

Etkin madde:

Sertralin hidroklorür.....111.9 mg (100,0 mg sertralin'e eşdeğer)

Yardımcı maddeler:

Kroskarmeloz sodyum ..... 9.0 mg

Laktoz monohidrat .....39.6 mg

Yardımcı maddeler için 6.1 'e bakınız.

3. FARMASOTİK FORM

Film tablet

Beyaz veya beyazımsı renkte film kaplı, çentikli, bikonveks tabletler.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1 Terapötik endikasyonlar

ZELEFT, depresyon ile birlikte görülen anksiyete semptomları da dahil olmak üzere, depresyon tedavisinde, hastalarda mani hikayesi olsun veya olmasın, endikedir. Tatminkar bir cevabı takiben, ZELEFT tedavisine devam edilmesi, depresyonun başlangıç epizodunun nüksünün veya yeni depresyon epizodlarının oluşmasının engellenmesinde etkilidir.

ZELEFT, obsesif kompulsif bozukluk tedavisinde endikedir. Başlangıçtaki yanıtı takiben obsesif kompulsif bozukluğun uzun süreli tedavisinde, ZELEFT 'in, 2 yıla kadar devamlı etkililiği, güvenliliği ve tolerabilitesi gösterilmiştir.

ZELEFT, obsesif kompulsif bozukluğu olan 6 yaşından büyük pediyatrik hastaların tedavisinde de endikedir.

ZELEFT, agorafobi ile beraber seyreden panik bozukluğu dahil olmak üzere, panik bozukluğu tedavisinde endikedir.

ZELEFT, travma sonrası stres bozukluğu (TSSB) tedavisinde endikedir.

ZELEFT, sosyal fobinin (sosyal anksiyete bozukluğu) tedavisinde endikedir. Tatminkar bir cevabı takiben, ZELEFT tedavisine devam edilmesi, sosyal fobinin başlangıç epizodunun nüksünün engellenmesinde etkilidir.
ZELEFT, premenstrüel disforik bozukluk (PMDB) tedavisinde endikedir.

4.2 Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi:

ZELEFT, sabah veya akşam günde tek doz halinde verilmelidir.
Tedavinin Başlangıcı:
Depresyon ve Obsesif Kompulsif Bozukluk – ZELEFT tedavisine günde 50 mg dozla başlanmalıdır.
Panik Bozukluğu, Travma Sonrası Stres Bozukluğu ve Sosyal Fobi – Tedaviye günde 25 mg ile başlanmalıdır. Bu amaçla 50 mg'lık tablet, ikiye bölünebilir çentikli tablet formunda sunulmuştur. Bir hafta sonra doz, günde tek doz 50 mg'a yükseltilmelidir. Bu doz ayarlaması, panik bozukluğunda karakterize olan tedavinin erken dönemindeki beklenmedik yan etkilerin sıklığını azaltır. Maksimum doz 200 mg/gün olacak şekilde titrasyon yapılabilir.

Premenstrüel Disforik Bozukluk – ZELEFT tedavisi hekimin değerlendirmesine bağlı olarak menstrüel siklus boyunca her gün veya sadece menstrüel siklusun luteal fazında günde 50 mg ile başlamalıdır.
50 mg/gün doz ile yanıt alınamayan hastalar menstrüel siklus sırasında kullanımda günde 150mg'a kadar veya menstrüel siklusun yalnızca luteal fazı sırasındaki kullanımda günde 100 mg'a kadar olan doz artışından fayda sağlayabilirler (menstrüel siklus başına 50 mg'lık artışlar şeklinde). Eğer luteal faz sırasında kullanımda günde 100 mg'lık doz belirlenmişse, her luteal faz periyodunun başında 3 gün boyunca 50 mg/gün'lük bir titrasyon basamağı uygulanmalıdır. ZELEFT 'in eliminasyon yarılanma ömrünün 24 saat olduğu dikkate alınırsa, doz değişikliklerinin bir hafta içinde bir kereden daha sık olmaması gerekir.

Doz Artışı:
Doz değişimlerinin arasında en az bir hafta olmalıdır. Somnolans (uyku hali) görülürse dozun yatmadan önce alınması önerilir.
Terapötik etkinin başlaması 7 gün içinde görülebilir. Ancak, özellikle obsesif kompulsif bozukluğunda, terapötik cevabın ortaya çıkması için genellikle daha uzun süreler gerekmektedir.

İdame:
Tedavi süresinin uzatılması durumunda doz, en düşük etkili seviyesinde tutulmalı ve terapötik cevaba göre ayarlamalar yapılmalıdır.

Depresyon: Majör Depresif Bozukluğun tekrarlanmasını önlemek için daha uzun süreli tedavi uygun olabilir. Vakaların çoğunda, Majör Depresif Bozukluğun tekrarını önlemek için gereken doz süregelen epizodu engellemek için gerekenle aynıdır. Depresyonlu hastalar, semptomların tamamen geçtiğinden emin olunabilmesi için yeterli süre (en az 6 ay) tedavi edilmelidir.

Panik Bozukluğu ve Obsesif Kompulsif Bozukluk: Bu vakalarda relapsın önlenmesi gösterilemediği için tedavi düzenli olarak değerlendirilmelidir.

Premenstrüel Disforik Bozukluk:
ZELEFT ’in 3 menstrüel siklustan daha uzun süre kullanımının etkililiği kontrollü klinik araştırmalarda sistematik olarak değerlendirilmemiştir. Bu nedenle uzun dönemli tedaviye devam edilmesine gerek olup olmadığına karar verilmesi için hastalar periyodik olarak yeniden değerlendirilmelidirler.

Tedavinin bırakılmasıyla görülen yoksunluk sendromları: Tedavi aniden kesilmemelidir. Yoksunluk sendromu riskini en aza indirmek için sertralin tedavisi sonlandırılırken doz 1-2 haftalık bir süre boyunca kademeli olarak azaltılmalıdır. Dozun azaltılması veya tedavinin bırakılmasının ardından tahammül edilemez semptomlar ortaya çıkarsa, önceden kullanılan dozun tekrar kullanılmaya başlanması düşünülebilir. Bunu takiben, doz, daha düşük bir hızda azaltılmaya devam edilebilir.

Uygulama şekli:
ZELEFT tablet gıdalarla birlikte veya ayrı verilebilir.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:
Böbrek yetmezliği:
ZELEFT büyük oranda karaciğerde metabolize olur. İlacın değişmeden idrarla atılımı eliminasyonun minör bir yoludur. ZELEFT ’in düşük renal atılımından da beklendiği gibi

ZELEFT dozu, böbrek yetmezliğinin derecesine bağlı olarak ayarlanmak zorunda değildir (bkz bölüm 4.4 – Özel kullanım uyarıları ve önlemleri).

Karaciğer yetmezliği:

Sertralin büyük oranda karaciğerde metabolize olduğundan karaciğer bozukluğu olan hastalarda ZELEFT kullanımı esnasında dikkatli olunmalıdır. Karaciğer bozukluğu olan hastalarda, daha düşük doz veya daha seyrek dozlam aralığında kullanılmalıdır. Sertralin ciddi karaciğer hastalığı olan hastalarda kullanılmamalıdır. (bkz. bölüm 4.4 – Özel kullanım uyarıları ve önlemleri).

Pediyatrik popülasyon:

ZELEFT ’in etkililik ve güvenliliği, 6 - 17 yaş arasındaki obsesif kompulsif bozukluğu olan pediyatrik hastalarda ortaya konmuştur. 13 - 17 yaş arasındaki obsesif kompulsif bozukluğu olan pediyatrik hastalarda ZELEFT uygulamasına 50 mg/gün dozunda başlanmalıdır. 6 - 12 yaş arasındaki obsesif kompulsif bozukluğu olan pediyatrik hastalarda ZELEFT uygulamasına 25 mg/gün dozu ile başlanmalıdır. Bir hafta sonra 50 mg/gün dozuna yükseltilmelidir. Cevabın yetersiz olduğu durumlarda müteakip dozlar, ihtiyaca göre günlük dozda 50 mg'lık artışlarla 200 mg/gün'e kadar yükseltilebilir. ZELEFT ’in eliminasyon yarılanma ömrü 24 saattir; doz değişiklikleri bir haftadan kısa aralıklarla yapılmamalıdır.

Klinik bir çalışmada, 6 - 17 yaş arasındaki, depresyonlu veya obsesif kompulsif bozukluğu olan hastalarda, ZELEFT ’in farmakokinetiği, yetişkinlerdekine benzer olarak ortaya çıkmıştır. Ancak, doz 50 mg'ın üzerine çıkarılırken, çocukların yetişkinlere nazaran genellikle daha az vücut ağırlıkları olduğu düşünülmelidir.

Geriyatrik popülasyon:

Yaşlı hastalarda, daha genç hastalardaki doz aralığı kullanılabilir. ZELEFT ’in bu hasta popülasyonundaki etkililiğini gösteren klinik çalışmalara, 700’den fazla yaşlı (> 65 yaş) hasta katılmıştır. Yaşlı hastalardaki istenmeyen etkilerin tipi ve insidansı, daha genç hastalardakine benzer olmuştur. Hiponatremi riskinin daha yüksek olması nedeniyle yaşlı hastalarda doz belirlenirken dikkatli davranılmalıdır.

4.3 Kontrendikasyonlar

- ZELEFT, sertraline ya da ilacın içeriğindeki yardımcı maddelere karşı aşırı duyarlılığı olduğu bilinen hastalarda kontrendikedir.

- Monoamin oksidaz (MAO) inhibitörleri alan hastalarda, birlikte kullanım kontrendikedir (bkz. bölüm 4.4 – Özel kullanım uyarıları ve önlemleri ve bölüm 4.5 – Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri).
- ZELEFT beraberinde pimozid kullanan hastalarda kontrendikedir (bkz. bölüm 4.5 – Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri).

4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

Uzun QT sendromu/ Torsades de Pointes'e neden olabilen ilaçlar ile birlikte kullanıldığında uzun QT sendromu veya Torsades de Pointes oluşma riskini arttırabilir. Bu nedenle bu tür ilaçlarla birlikte kullanılmamalıdır.

Serotonin Sendromu (SS) veya Nöroleptik Malign Sendromu (NMS)

Sertralin dahil Serotonin Gerialım İnhibitörleri (SSRI) ile tedavi gören hastalarda Serotonin Sendromu (SS) veya Nöroleptik Malign Sendromu (NMS) gibi hayatı tehdit eden sendromlar görülmüştür. SSRI'lar, serotonin (5-HT) metabolizmasını zayıflatan (MAO inhibitörleri dahil) ilaçlar, antipsikotikler, serotonerjik ilaçlar (örn. Triptanlar ve fentanil ve analogları tramadol, dekstrometorfan, tapentadol, meperidin, metadon, pentazosin) ve diğer dopamin antagonistleriyle beraber kullanıldığında SS veya NMS riski artar. SS semptomları mental durum değişiklikleri (örn. ajitasyon, halüsinasyon, koma), otonom değişkenlik (örn. taşikardi, değişken kan basıncı, hipertermi) ve/veya gastrointestinal sendromlardır (örn. bulantı, kusma, diyare). Hipertermi, rajidite, vital bulgularda muhtemel hızlı dalgalanmalarla birlikte otonom değişkenlik ve mental durum değişiklikleri gibi SS'nin bazı bulguları NMS'ye benzer. Hastalar SS veya NMS sendromu bulguları açısından takip edilmelidir.

Monoamin Oksidaz İnhibitörleri:

Sertralin ile birlikte selektif MAO inhibitörü olan selejilin geri dönüşlü MAO inhibitörü olan moklobemid ve MAO inhibitörü linezolid alan hastalarda bazen fatal olabilen ciddi reaksiyonlar bildirilmiştir. Bazı hastalarda serotonin sendromuna benzer durumlar meydana gelmiştir. Bu durumun içerdiği semptomlar şunlardır: hipertermi, rijidite, miyokloni, vital bulgularda muhtemel hızlı dalgalanmalarla birlikte otonom değişkenlik, konfüzyon, irritabilite dahil mental durum değişiklikleri, deliryum ve komaya varabilen ileri derecede ajitasyon. Bu nedenle, sertralin MAO inhibitörleri ile kombine olarak veya MAO inhibitörü tedavisinin kesilmesinden sonraki 14 gün içinde kullanılmamalıdır. Benzer şekilde, MAO inhibitörü

tedavisi başlatılacaksa sertralinin en az 7 gün önce kesilmelidir. (bkz. bölüm 4.3 - Kontrendikasyonlar).

Diğer Serotonerjik İlaçlar:
Farmakodinamik etkileşim olasılığından dolayı, triptofan, fenfluramin, 5-HT agonistleri veya bitkisel bir ilaç olan St. John's Wort (*Hypericum perforatum*, sarı kantaron) gibi serotonerjik nörotransmisyonun etkilerini artıran ilaçlarla birlikte sertralin alınırken dikkatli olunmalı ve mümkünse bu kombinasyonlardan kaçınılmalıdır.

Selektif Serotonin Geri Alım İnhibitörleri (SSRI), Antidepresan veya Antiobsesif İlaçlardan Sertraline Geçiş:
SSRI'lardan, antidepresanlardan veya antiobsesif ilaçlardan sertraline geçiş yapılırken, en uygun zamanlama konusunda sahip olunan kontrollü deneyimler sınırlıdır. Özellikle fluoksetin gibi uzun etkili ajanlardan sertraline geçerken dikkatli ve titiz bir tıbbi değerlendirme yapılmalıdır. Bir SSRI'dan diğerine geçiş için gerekli bir arınma (wash out) zamanı belirlenmemiştir.

Mani/Hipomani Aktivasyonu:
Pazarlama öncesi çalışmalar sırasında sertralin ile tedavi edilen hastaların yaklaşık %0.4'ünde mani veya hipomani aktivasyonu görülmüştür. Bu nedenle mani/hipomani hikayesi olan hastalarda sertralin kullanılırken dikkatli olunmalıdır. Hastanın yakından takibi gereklidir. Manik durum oluşan hastalarda sertralin tedavisi kesilmelidir. Major afektif bozukluğu olan ve piyasadaki diğer antidepresanlarla ve antiobsesif ilaçlarla tedavi edilen hastaların küçük bir oranında da mani/hipomani aktivasyonu bildirilmiştir.

Şizofreni:
Şizofreni hastalarında psikotik semptomlar şiddetlenebilir.

Konvülsiyonlar:
Sertralin tedavisi sırasında konvülsiyonlar meydana gelebilir. Sertralinin, anstabil epilepsili hastalarda kullanımından kaçınılmalıdır ve epilepsisi kontrol altında olan hastalar dikkatle izlenmelidir. Hastada konvülsiyon gözlenirse sertralin tedavisi kesilmelidir.

İntihar/İntihar düşüncesi veya klinik kötüleşme:

Antidepresan ilaçların çocuklar ve 24 yaşına kadar olan gençlerdeki kullanımlarının intihar düşüncesi, girişimi ya da kendine zarar verme davranışlarını (intihar ile ilişkili olayları) arttırma olasılığı bulunmaktadır. Ayrıca geçmişinde intihar ile ilişkili olaylara ait öyküsü olan hastaların tedavi başlangıcında intihar düşüncesi veya girişimi açısından daha yüksek risk altında olduğu bilinmektedir. Bu nedenle özellikle tedavinin başlangıcı ve ilk aylarında, ilaç dozunun arttırılma/azaltılma ya da kesilme dönemlerinde hastanın gösterebileceği huzursuzluk, aşırı hareketlilik gibi beklenmedik davranış değişiklikleri ya da intihar olasılığı gibi nedenlerle hastanın gerek ailesi, gerekse tedavi ediciler tarafından yakinen izlenmesi gereklidir. ZELEFT, obsesif kompulsif bozukluğu olan 6 yaşından büyük pediyatrik hastaların tedavisinde endikedir. Bunun dışında pediyatrik hastalarda endikasyon onayı yoktur.

Sertralin ile tedavi gören tüm hastalar, özellikle yüksek risk gurubundakiler, uygun bir şekilde izlenmeli ve klinik kötüleşme veya intihara eğilimli olma konusunda yakinen gözlenmelidir. Özellikle tedaviye başlarken ya da ilaç dozunda veya doz rejiminde bir değişiklik yapıldığında, hastalar, aileleri ve hasta yakınları klinik kötüleşme, intihar girişimi/düşüncesi ve davranışlardaki değişiklikler açısından takip gerekliliği konusunda dikkatli olmaları için teşvik edilmelidirler. Özellikle depresyonlu hastalarda intihar girişimi riski değerlendirilmelidir. Doz aşımı riskini azaltmak için iyi hasta yönetimi ile uyumlu olacak şekilde en düşük miktarda ilaç sağlanmalıdır.

Anormal Kanama/Hemoraji:

SSRI'lar ile ekimoz ve purpuradan, yaşam tehdit edici hemorajiye kadar kanama anormallikleri bildirilmiştir. SSRI'lar, özellikle trombosit fonksiyonunu bozduğu bilinen ilaçlar (örn. atipik antipsikotikler ve fenotiyazinler, trisiklik antidepresanların (TSA) çoğu, aspirin ve nonsteroidal antienflamatuvar ilaçlar (NSAI ilaçlar)) ile birlikte kullanımda ve kanama bozukluğu hikayesi olanlarda dikkatli kullanılmalıdır (bkz. bölüm 4.5 Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri).

Hiponatremi:

Sertralin de dahil olmak üzere SSRI'lar ya da serotonin ve norepinefrin geri alım inhibitörleri (SNRI) ile tedavi sonucunda hiponatremi görülebilir. Birçok vakada hiponatremi, uygunsuz antidiüretik hormon sekresyonu sendromunun (SIADH) sonucu olarak görülmektedir. Serum

sodyum düzeylerinin 110 mmol/L'nin altında bulunduğu vakalar bildirilmiştir. SSRI ve SNRI kullanımıyla yaşlı hastalarda, hiponatremi gelişme riski daha yüksek olabilir. Ayrıca, diüretik kullanan ya da başka bir şekilde volüm kaybı oluşmuş hastalarda da risk artabilir. Semptomatik hiponatremi görülen hastalarda sertralin kullanımına son verilmesi düşünülmeli ve uygun tıbbi girişim yapılmalıdır. Hiponatremi belirti ve semptomları arasında baş ağrısı, konsantrasyon güçlüğü, hafıza bozukluğu, konfüzyon, güçsüzlük ve düşmelere yol açabilen dengesizlik yer almaktadır. Daha şiddetli ve/veya akut vakalarla ilişkili belirti ve semptomlar arasında, halüsinasyon, senkop, konvülsiyon, koma, solunum durması ve ölüm yer almıştır.

Obsesif kompulsif bozukluk ve depresyon, panik bozukluğu ve depresyon, travma sonrası stres bozukluğu ve depresyon, sosyal fobi ve depresyon ve de premenstrüel disforik bozukluk ve depresyon arasındaki komorbidite iyi şekilde ortaya konduğu için, depresyonlu hastaları tedavi ederken alınan önlemlerin aynısı, obsesif kompulsif bozukluğu, panik bozukluğu, travma sonrası stres bozukluğu, sosyal fobisi veya premenstrüel disforik bozukluğu olan hastaları tedavi ederken de dikkate alınmalıdır.

SSRI'lar (sertralin, sitalopram, paroksetin, fluoksetin ve fluvoksamin gibi) ve diğer yeni antidepresanların (venlafaksin, mirtazapin) gerek yetişkinlerde, gerekse çocuklarda kullanımında, tedavinin özellikle ilk haftalarında ajitasyon şeklinde zarar verici davranış değişiklikleri görülebilir.

Adı geçen ilaçların (fluoksetinde çok ender olarak) ani kesilmelerinde "kesilme belirtileri"ne neden olabileceklerinden ilaç kullanımına doz azaltılarak son verilmesi uygun olacaktır.

Sertralin tedavisi sonlandırıldığında görülen yoksunluk semptomları:
Tedavi aniden kesildiyse yoksunluk semptomları daha sık görülür (bkz. bölüm 4.2). Klinik çalışmalarda sertralinle tedavi edilen hastalarda, sertralin tedavisini bırakanlarda yoksunluk reaksiyonları %23 iken tedaviye devam edenlerde bu değer %12 olmuştur.

Yoksunluk semptomu riski tedavinin dozu ve süresi ile dozun azaltılma hızı dahil birçok faktöre bağlı olabilir. Sersemlik, duyularda bozukluk (parestezi dahil), uyku bozukluğu (uykusuzluk ve gergin rüyalar dahil), ajitasyon ve anksiyete, bulantı ve/veya kusma, tremor ve baş ağrısı en fazla rapor edilen reaksiyonlardır. Genellikle bu semptomlar hafif veya orta şiddetlidir, ancak bazı hastalarda daha şiddetli olabilir. Genellikle tedavinin sonlandırılmasını

takip eden ilk birkaç günde ortaya çıkarlar, ancak ilacının tek dozunu atlatmış hastalarda benzer semptomların görüldüğüne dair nadir vaka bildirimleri mevcuttur. Bu semptomlar çoğunlukla kendiliğinden sınırlıdır ve 2 hafta içinde geçer, ancak bazı vakalar daha uzun sürebilir (2 – 3 ay veya daha uzun). Bu nedenle tedavi sonlandırılacağı zaman sertralinin hastanın ihtiyaçlarına göre birkaç hafta veya ay süresince yavaş yavaş azaltılarak bırakılması önerilir.

Akatizi/psikomotor hareketlilik:
Sertralin kullanımı, subjektif olarak rahatsız edici ve sıkıntı verici şeklinde tanımlanan hareketlilik, oturma veya yerinde duramama davranışıyla görülen hareket isteği ile karakterize akatizi ile ilişkilendirilmiştir. Bu durum genellikle tedavinin ilk haftalarında ortaya çıkar. Bu semptomların görüldüğü hastalarda, dozu arttırmak zararlı olabilir.

Diyabet/ Glisemik kontrol kaybı
Sertralinin de içinde bulunduğu SSRI grubu ilaç kullanan hastalarda yeni başlayan diyabet vakaları bildirilmiştir. Daha önceden diyabeti bulunan veya bulunmayan hastalarda hiperglisemi ve hipoglisemi de dahil olmak üzere glisemik kontrol kaybı bildirilmiştir. Bu nedenle hastalar glukoz dalgalanmalarının belirti ve bulgularına karşı takip edilmelidir. Özellikle diyabetli hastaların glisemik kontrolleri, kullanılan insülin ve/veya birlikte kullanılan oral hipoglisemik ilaçların dozunun ayarlanması gerekebileceğinden, iyi izlenmelidir.

Laboratuar testleri:
Sertralin alan hastalarda, benzodiazepinler için idrarda hatalı pozitif immunoassay test sonucu bildirilmiştir. Bu sonuç, tarama testlerinin spesifik olmamasına bağlıdır. Hatalı pozitif test sonuçları, sertralin tedavisi sonlandırıldıktan birkaç gün sonra da gözlenebilir. Gaz kromatografisi/ kütle spektrometrisi gibi doğrulayıcı bir test ile sertralin, benzodiazepinlerden ayırt edilmelidir.

Kapalı açılı glokom:
Sertralinin de içinde bulunduğu SSRI grubu ilaçlar, midriyazis ile sonuçlanabilen gözbebeği boyutunda değişime neden olabilirler. Bu midriyatik etki, özellikle yatkın hastalarda, göz açısının daralması sonucu intraoküler basınç artışı ve kapalı açılı glokom ile sonuçlanabilir.

Bu nedenle sertralin kapalı açılı glokomlu hastalarda veya glokom hikayesi bulunanlarda dikkatli kullanılmalıdır.

Greyfurt Suyu:
Sertralinin greyfurt suyu ile birlikte alınması tavsiye edilmez (bkz. bölüm 4.5).

Kemik Kırığı:
Epidemiyolojik çalışmalarda, özellikle 50 yaş üstü hastalarda sertralinin de dahil olduğu serotonin geri alım inhibitörleri ve TSA'ları kullanan hastalarda kemik kırığı riskinde artış gözlenmiştir. Bu riske yol açan mekanizma tam olarak anlaşılamamıştır.

Karaciğer Yetmezliği:
Sertralin yoğun bir biçimde karaciğerde metabolize olur. Çok dozlu bir farmakokinetik çalışmada, normal kişilerle karşılaştırıldığında, hafif stabil sirozu bulunan hastalarda daha uzun eliminasyon yarılanma ömrü ve yaklaşık üç kat daha büyük EAA (Eğri Altı Alan) ve C_{maks} değerleri bulunmuştur. İki grup arasında plazma proteinlerine bağlanma bakımından önemli farklılıklar bulunmamıştır. Sertralin karaciğer hastalığı olan kişilerde ihtiyatla kullanılmalıdır. Karaciğer bozukluğu olan hastalarda, daha düşük doz veya daha seyrek dozlam aralığında kullanılmalıdır. Sertralin ciddi karaciğer hastalığı bulunan hastalarda kullanılmamalıdır (bkz. bölüm 4.2).

Böbrek Yetmezliği:
Sertralin büyük oranda karaciğerde metabolize olur. İdrarda değişmemiş ilacın atılımı eliminasyonun minör bir yoludur. Hafif ve orta şiddette böbrek bozukluğu olanlarda (kreatinin klerensi 30-60 ml/dak) ya da orta şiddette veya ciddi böbrek bozukluğu bulunanlarda (kreatinin klerensi 10-29 ml/dak) tekrarlanan doz farmakokinetik parametreleri (EAA_{0-24} veya C_{maks}) kontrol grubuyla belirgin fark göstermez. Çalışılan grupların tümünde yarılanma ömürleri benzerdir ve plazma proteinlerine bağlanmada hiçbir farklılık yoktur. Bu çalışma göstermiştir ki sertralinin düşük renal atılımından beklendiği gibi sertralin dozu, böbrek yetmezliğinin derecesine bağlı olarak ayarlanmak zorunda değildir.

Geriyatrik popülasyon:
Klinik çalışmalara 65 yaşın üstünde 700'den fazla hasta katılmıştır. Sertralinin yaşlılardaki etkililiği ile advers etkilerin tipi ve insidansı genç hastalardakine benzerdir.

Ancak SSRI ve SNRI grubu ilaçlar, yaşlı hastalarda klinik olarak önemli hiponatremi ile ilişkilendirilmiştir. Bu hastalar için bu advers olay daha yüksek risk teşkil edebilir.

Pediyatrik popülasyon:
6-17 yaş grubundaki depresyonlu veya obsesif kompulsif bozukluğu olan hastalarda sertralin yetişkinlerdekine benzer bir farmakokinetik profil gösterir.

ZELEFT laktoz içerir. Nadir kalıtımsal galaktoz intoleransı, Lapp laktaz yetmezliği ya da glukoz-galaktoz malabsorpsiyonu olan hastalar ZELEFT'i kullanmamalıdır.

Bu tıbbi ürün her dozunda 1 mmol (23 mg)'dan daha az sodyum ihtiva eder; bu dozda sodyuma bağlı herhangi bir yan etki beklenmemektedir.

4.5 Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

Sertralin ile birlikte MAO inhibitörleri kullanan hastalarda bazen fatal olabilen ciddi reaksiyonlar bildirilmiştir (bkz. bölüm 4.3 Kontrendikasyonlar ve Bölüm 4.4. – Özel kullanım uyarıları ve önlemleri). Sertralin, selejilin gibi geri dönüşsüz (non-selektif) MAO inhibitörleri ile birlikte kullanılmamalıdır. Geri dönüşsüz (non-selektif) MAO inhibitörü ile tedavinin kesilmesinden sonraki 14 gün içerisinde sertralin tedavisi başlatılmalıdır. Geri dönüşsüz (non-selektif) MAO inhibitörü ile tedavi başlatılacaksa, sertralin en az 7 gün önceden kesilmelidir.

Geri dönüşlü, selektif MAO inhibitörü (moklobemid)
Serotonin sendromu riski nedeniyle, sertralin ile birlikte moklobemid gibi geri dönüşlü, selektif MAO inhibitörlerinin kullanımı önerilmemektedir. Geri dönüşlü bir MAO inhibitörüyle tedaviyi takiben, sertralin tedavisine başlamadan önce 14 günden daha kısa bir süre beklenebilir. Geri dönüşlü bir MAO inhibitörü ile tedaviye başlamadan en az 7 gün önce sertralin tedavisinin kesilmesi önerilmektedir.

Geri dönüşlü, non-selektif MAO inhibitörü (linezolid)
Bir antibiyotik olan linezolid zayıf, geri dönüşlü ve non-selektif bir MAO inhibitörüdür. Linezolid ve metilen mavisi sertralin tedavisi alan hastalara verilmemelidir.
Yakın zamanda MAO inhibitörü tedavisini bırakıp sertralin tedavisine başlayan veya MAO inhibitörü tedavisine başlanmadan önce yakın zamanlara kadar sertralin kullanmış olan hastalarda ciddi advers reaksiyonlar rapor edilmiştir. Bu reaksiyonlar tremor, miyoklonus,

diaforez, bulantı, kusma, flushing (al basması), sersemlik ile nöroleptik malign sendrom, nöbet ve ölüm belirtilerine hipertermi dahildir.

Merkezi Sinir Sistemi (MSS) Depresanları ve Alkol:
Günde 200 mg sertralinin birlikte alınması, sağlıklı kişilerde alkolün, karbamazepinin, haloperidolün veya fenitoinin kognitif ve psikomotor performans üzerindeki etkisini artırmamıştır. Bununla birlikte sertralinin alkol ile birlikte kullanımı tavsiye edilmemektedir.

Lityum:
Sağlıklı gönüllülerde yürütülen plasebo kontrollü bir çalışmada, iki doz halinde kullanılan sertralin, renal klerenste veya kararlı durum lityum seviyelerinde anlamlı bir değişikliğe sebep olmamıştır. Ancak plaseboya göre tremorda artış olmuştur ki, bu muhtemel bir farmakodinamik etkileşmenin işareti olabilir. Böyle durumlarda sertralin tedavisine başlanmasını takiben lityum dozunun ayarlanması ve plazma seviyelerinin izlenmesi tavsiye edilir.

Fenitoin:
Normal gönüllülerde yapılan plasebo kontrollü bir çalışmada, günde 200 mg sertralinin kronik uygulamasıyla, fenitoin metabolizmasında klinik açıdan önemli bir inhibisyona yol açmadığı gösterilmiştir. Bununla birlikte sertralin tedavisine başlanmasının ardından, uygun fenitoin doz ayarlamaları ile plazma fenitoin konsantrasyonlarının izlenmesi tavsiye edilir. Birlikte fenitoin kullanılması sertralin plazma seviyelerinde düşüşe neden olabilir.

Triptanlar
Sertralin ve sumatriptan kullanımının ardından güçsüzlük, hiperrefleksi, koordinasyon bozukluğu, konfüzyon, anksiyete ve ajitasyon görülen hastalara dair seyrek pazarlama sonrası raporlar mevcuttur. Serotonerjik sendrom semptomları triptanlar grubuna dahil diğer ilaçlar ile de görülebilir. Sertralin ve sumatriptanın beraber kullanımı klinik açıdan gerekli ise, hastanın uygun şekilde gözlenmesi önerilir (bkz. bölüm 4.4. – Özel kullanım uyarıları ve önlemleri: Diğer Serotonerjik İlaçlar).

Diğer Serotonerjik İlaçlar (bkz. bölüm 4.4. – Özel kullanım uyarıları ve önlemleri):
SSRI ve SNRI grubu ilaçların, migren baş ağrısı olanlarda, 5-Hidroksitriptamin reseptör agonisti ile birlikte kullanımı serotonerjik sendroma neden olabilir.

Genel anestezide veya kronik ağrı tedavisinde kullanılan fentanil ile birlikte kullanımında dikkatli olunmalıdır.

Proteinlere Bağlanan İlaçlar:
Sertralin plazma proteinlerine bağlandığından, plazma proteinlerine bağlanan diğer ilaçlarla etkileşim potansiyeli bulunduğu akılda tutulmalıdır. Ancak sırasıyla diazepam, tolbutamid ve warfarin ile yapılan üç etkileşim çalışmasında, sertralinin, substratların proteinlere bağlanmasında önemli bir etkisi olmadığı gösterilmiştir (bkz. Warfarin ve Diğer İlaç Etkileşmeleri alt bölümleri).

Warfarin:
Warfarin ile birlikte günde 200 mg sertralin verilmesi, protrombin zamanında klinik önemi bilinmeyen, küçük ancak istatistiksel açıdan önemli bir artışa sebep olmuştur. Bu nedenle, sertralin tedavisi başlatıldığında veya kesildiğinde protrombin zamanı dikkatlice izlenmelidir.

Pimozid:
2 mg'lık düşük, tek doz pimozid kullanılan kontrollü bir klinik araştırmada pimozid düzeyleri yaklaşık %35 artmıştır. Fakat bu duruma EKG'de herhangi bir değişiklik eşlik etmemiştir. Bu etkileşmenin mekanizması bilinmemekle birlikte pimozidin dar terapötik indeksi ve pimozidin düşük dozunda görülen etkileşim nedeniyle sertralin ve pimozid birlikte kullanılmamalıdır (bkz. bölüm 4.3. – Kontrendikasyonlar)

Diğer İlaç Etkileşmeleri:
Sertralinin gerekli etkileşim çalışmaları yapılmıştır. Diazepam veya tolbutamidin günde 200 mg sertralin ile birlikte verilmesi, bazı farmakokinetik parametrelerde, küçük ancak istatistiksel açıdan önemli değişikliklere sebep olmuştur. Simetidin ile birlikte verilmesi, sertralin klerensinde önemli düşüşlere sebep olmuştur. Bu değişikliklerin klinik önemi bilinmemektedir. Sertralin, atenololün beta-adrenerjik blokaj aktivitesini etkilememiştir. Glibenklamid veya digoksin ile birlikte günde 200 mg sertralin verilmesiyle bir etkileşim gözlenmemiştir.

Trombosit Fonksiyonunu Etkileyen İlaçlar:
Trombosit fonksiyonu üzerinde etkili ilaçlarla (örn. non-steroidal antienflamatuvar ilaçlar, asetilsalisilik asit ve tiklopidin) veya kanama riskini artıran diğer ilaçlarla, sertralin dahil SSRI'ların birlikte kullanımı kanama riskini artırabilir.

Elektrokonvülsif Tedavi (EKT):
EKT ve sertralinin kombine kullanımının yarar ve risklerini gösteren klinik çalışmalar bulunmamaktadır.

Sitokrom P450 (CYP) 2D6 Tarafından Metabolize Edilen İlaçlar:
İlaç metabolize eden izoenzim CYP 2D6'nın aktivitesinin inhibisyona uğratılması bakımından antidepresanlar arasında farklılık vardır. Bu durumun klinik önemi, inhibisyonun derecesine ve beraber uygulanan ilacın terapötik indeksine bağlıdır. Dar terapötik indeksli CYP 2D6 substratları, trisiklik antidepresanları, propafenon ve flekainid gibi sınıf IC antiaritmikleri içerir. Etkileşim çalışmalarında sertralinin günde 50 mg kronik dozu ile CYP2D6 izoenzim aktivitesinin bir markeri olan desipraminin kararlı durum plazma düzeylerinde minimal bir yükselme (ortalama %23-37) görülmüştür.

Diğer CYP Enzimleri (CYP 3A3/4, CYP 2C9, CYP 2C19, CYP 1A2) Tarafından Metabolize Edilen İlaçlar:
CYP 3A3/4: Üç ayrı *in vivo* etkileşim çalışmasında sertralin, kararlı durumda sitokrom P450 3A4 substratları, terfenadin, karbamazepin veya sisaprid ile birlikte uygulanmıştır. Bu çalışmaların sonuçlarına göre sertralin, terfenadin, karbamazepin veya sisapridin plazma konsantrasyonlarını artırmamıştır. Ayrıca sertralinin günlük 50 mg dozlarında kronik kullanımı 3A3/4 kaynaklı alprazolam metabolizmasını inhibe etmemektedir. Bu sonuçlar sertralinin, CYP 3A3/4 inhibisyon aktivitesinin klinik olarak anlamlı olmadığını göstermektedir.

CYP 2C9: Sertralinin günlük 200 mg dozunda kronik olarak tolbutamid, fenitoin ve Warfarin ile birlikte uygulanmasıyla belirtilen ilaçların plazma konsantrasyonlarında belirgin şekilde klinik olarak anlamlı etkinin gözlenmemesi, sertralinin, CYP 2C9'un klinik olarak ilgili bir inhibitörü olmadığını düşündürmektedir.

CYP 2C19: Sertralinin günlük 200 mg dozunda kronik olarak diazepam ile birlikte uygulanmasıyla belirtilen ilacın plazma konsantrasyonunda belirgin şekilde klinik olarak anlamlı etkinin gözlenmemesi, sertralinin, CYP 2C19'un klinik olarak ilgili bir inhibitörü olmadığını düşündürmektedir.

CYP 1A2: *İn vitro* çalışmalarda sertralinin CYP 1A2 inhibisyon potansiyeli çok azdır ya da hiç yoktur.
Yiyeceklerle beraber alındığında sertralinin serum doruk konsantrasyonu artabilir.
8 sağlıklı Japon gönüllünün katıldığı bir çapraz çalışmada, günlük 3 bardak greyfurt suyu sertralinin plazma seviyesini yaklaşık %100 arttırmıştır. Diğer CYP3A4 inhibitörleri ile etkileşim belirlenmemiştir. Bu nedenle sertralin ile tedavi sırasında greyfurt suyu kullanımından kaçınılmalıdır (bkz bölüm 4.4)

4.6 Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye

Gebelik kategorisi: C
Sertralinin gebe kadınlarda kullanımına ilişkin yeterli ve kontrollü çalışmalar mevcut değildir. Hayvan deneyleri insan cevabı için her zaman bir kanıt olmadığından, sertralin gebelerde sadece beklenen yarar öngörülen riskten fazla ise kullanılmalıdır.

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)

Eğer hamilelikte ve/veya emzirme döneminde sertralin kullanılıyorsa, hekim, sertralini de içeren SSRI antidepresanları kullanan bazı annelerin yeni doğan bebeklerinde rapor edilen, aniden kesilme reaksiyonlarıyla uyumlu semptomların da dahil olduğu semptomların bildirildiğinin farkında olmalıdır.
Çocuk doğurma potansiyeli olan kadınlar, sertralin kullanıyorlar ise uygun bir doğum kontrol yöntemi uygulamalıdırlar.

Gebelik dönemi

Sıçanlarda ve tavşanlarda, günlük maksimum insan dozunun (mg/kg) sırasıyla yaklaşık 20 misli ve 10 misli dozlarla üreme çalışmaları yapılmıştır. Hiçbir doz seviyesinde teratojenite delillerine rastlanmamıştır. Bununla birlikte, günlük maksimum insan dozunun (mg/kg) yaklaşık 2.5 ila 10 misline karşılık gelen doz seviyesinde, sertralin muhtemelen gebe

hayvanlar üzerindeki sekonder etkiye bağlı olarak fetuslarda ossifikasyon gecikmesine yol açmıştır.

Sertralinin maksimum insan dozunun (mg/kg) takriben beş misli doz seviyelerinde ana hayvana uygulanmasını takiben, yeni doğanın sürveyi azalmıştır. Yeni doğan sürveyi üzerine benzer etkiler diğer antidepresan ilaçlar için de tanımlanmıştır. Bu etkilerin klinik önemi bilinmemektedir.

Gebeliğin ilerleyen dönemlerinde SSRI'lara maruz kalmak yeni doğanlarda dirençli pulmoner hipertansiyon (YDPH) riskini arttırabilir. Toplum genelinde her 1000 doğumdan 1-2'sinde YDPH görülür ve YDPH yeni doğanlarda mortalite ve morbiditeyle önemli derecede ilişkilidir. Bebeği YDPH ile doğan 377 kadın ile bebeği sağlıklı doğan 836 kadının karşılaştırıldığı retrospektif bir vaka-kontrol çalışmasında gebeliğin 20. haftasından sonra SSRI grubu ilaçlara maruz kalan yeni doğanlarda, antidepresanlara maruz kalmayanlara göre, yaklaşık 6 kat daha fazla YDPH gelişme riski görülmüştür. İsveç'te 1997-2005 yılları arasında doğan 831,324 bebekte yapılan bir çalışmada, hasta bildirimlerine göre gebeliğin "erken dönemlerinde" SSRI kullanımı ile ilişkili 2.4'lük YDPH risk oranı (%95 güven aralığı1.2-4.3) bulunmuştur. Aynı çalışmada hasta bildirimlerine göre hem gebeliğin "erken dönemlerinde" hem de doğum öncesi gebeliğin "son dönemlerinde" SSRI kullanımı ile ilişkili 3.6'lık YDPH risk oranı (%95 güven aralığı1.2-8.3) bulunmuştur.

Gebeliğin ilerleyen dönemlerinde, özellikle üçüncü trimesterde sertralin kullanımı devam ettiyse yenidoğanlar yakinen izlenmelidir. Gebeliğin ilerleyen dönemlerinde sertralin kullanımı sonucu yeni doğanlarda şu semptomlar görülmüştür: solunum yetmezliği, siyanoz, apne, nöbet, vücut sıcaklığında değişkenlik, beslenme güçlüğü, kusma, hipoglisemi, hipertoni, hipotoni, hiperrefleksi, tremor, sinirlilik, asabiyet, halsizlik, sürekli ağlama, somnolans ve uyku zorluğu. Bu semptomlar serotonerjik etkilere veya yoksunluk sendromuna bağlı olabilir. Vakaların çoğunda koplikasyonlar doğumdan hemen sonra veya çok kısa bir zamanda (24 saatten az) ortaya çıkar.

Laktasyon dönemi

Sertralin anne sütüne geçer. Az sayıdaki emziren annede ve çocuklarında yapılan izole çalışmalarda anne sütündeki sertralin seviyeleri annenin serumundakinden daha konsantre olduğu halde, bebeklerin serumundaki sertralin seviyelerinin ihmal edilebilir veya

saptanamayacak seviyelerde olduğu gösterilmiştir. Sadece bir vakada bebekteki serum seviyesi annedekinin %50'si olmuştur, ancak bebekte herhangi bir sağlık problemi görülmemiştir. Bugüne kadar sertralin kullanımı sırasında emziren annelerle ilgili herhangi bir advers etki bildirilmemiş olsa da, risk göz ardı edilemez. Doktor tarafından beklenen yararın öngörülen risklerden fazla olduğuna karar verilmediği sürece emziren annelerde kullanılması önerilmez.

Üreme yeteneği/Fertilite

Hayvan çalışmalarından elde edilen veriler sertralinin fertilite üzerine etkisi olduğunu göstermemektedir. (bkz. bölüm 5.3)

İnsan vaka raporları, bazı SSRI'ların sperm kalitesi üzerine etkisinin geri dönüşlü olduğunu göstermiştir.

İnsan fertilitesi üzerine bugüne kadar herhangi bir etki gözlenmemiştir.

4.7 Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

Klinik farmakoloji çalışmaları sertralinin psikomotor performans üzerine hiçbir etkisi olmadığını göstermiştir. Ancak psikotrop ilaçlar, vasıta sürme veya makine kullanma gibi potansiyel olarak tehlikeli işlerin yapılabilmesi için gerekli zihinsel veya fiziksel kabiliyetleri bozabileceğinden hasta bu konuda gereğince uyarılmalıdır.

4.8 İstenmeyen etkiler

Bulantı en sık görülen istenmeyen etkidir. Sosyal anksiyete bozukluğunda, erkeklerde cinsel disfonksiyon (ejakülasyon bozukluğu) sertralinde %14 oranında gerçekleşmişken bu oran plaseboda %0'dır. Bu istenmeyen etkiler genellikle doza bağlıdır ve tedavinin devamında geçici olmuştur.

Obsesif kompulsif bozukluk, panik bozukluğu, travma sonrası stres bozukluğu ve sosyal anksiyete bozukluğu hastalarında yapılan çift kör, plasebo kontrollü çalışmalarda sıklıkla görülen istenmeyen etki profili depresyonlu hastalarda görülene benzer olmuştur.

Aşağıda depresyon, obsesif kompulsif bozukluk, panik bozukluğu, travma sonrası stres bozukluğu ve sosyal anksiyete bozukluğunda, pazarlama sonrası deneyimlerde (sıklığı "bilinmiyor" olarak geçmektedir) ve plasebo kontrollü çalışmalarda (2542 sertralin ve 2145

plasebo alan hasta dahil edilmiştir) görülen advers etkiler verilmektedir. İstenmeyen etkiler sıklık ve sistem organ sınıfı açısından aşağıdaki şekilde sınıflandırılmıştır:

Çok yaygın (≥1/10); yaygın (≥1/100, < 1/10); yaygın olmayan (≥1/1.000, < 1/100); seyrek (≥1/10.000, < 1/1.000), çok seyrek (< 1/10.000), bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor).

Enfeksiyon ve enfestasyonlar

Yaygın: Farenjit

Yaygın olmayan: Üst solunum yolu enfeksiyonu, rinit

Seyrek: Divertikülit, gastroenterit, orta kulak iltihabı

İyi huylu ve kötü huylu neoplazmalar (kist ve polipler de dahil olmak üzere)

Seyrek: Neoplazma[a]

Kan ve lenf sistemi bozuklukları

Seyrek: Lenfadenopati

Bilinmiyor: Lökopeni[b], trombositopeni[b]

Bağışıklık sistemi bozuklukları

Bilinmiyor: Anafilaksi benzeri reaksiyon[b], alerjik reaksiyon[b], alerji[b]

Endokrin bozukluklar

Bilinmiyor: Hiperprolaktinemi[b], hipertiroidi[b] ve uygunsuz ADH salgılanması sendromu[b]

Metabolizma ve beslenme bozuklukları

Yaygın: Anoreksi, iştah artışı[b]

Seyrek: Hiperkolesterolemi, hipoglisemi[b]

Bilinmiyor: Hiponatremi[b], diyabetes mellitus[b], hiperglisemi[b]

Psikiyatrik bozukluklar

Çok yaygın: Uykusuzluk

Yaygın: Depresyon[b], depersonalizasyon, kabus görme, anksiyete[b], ajitasyon[b], gerginlik, libido azalması[b], diş gıcırdatma

Yaygın olmayan: Halüsinasyon[b], öfori[b], apati, anormal düşünce

Seyrek: Konversiyon bozukluğu, ilaç bağımlılığı, psikotik bozukluk[b], agresif reaksiyon[b], paranoya[b], intihar düşüncesi[d], uyurgezerlik, erken boşalma

Bilinmiyor: Aşırı rüya görme

Sinir sistemi bozuklukları

Çok yaygın: Sersemlik hali, somnolans, baş ağrısı[b]

Yaygın: Parestezi[b], tremor, hipertoni, disgezi, dikkat dağınıklığı

Yaygın olmayan: Konvülsiyon[b], istemsiz kas kasılması[b], koordinasyon bozukluğu, hiperkinezi, amnezi, hipoestezi[b], konuşma bozukluğu, postural baş dönmesi, migren[b]

Seyrek: Koma[b], koreoatetoz, diskinezi, hiperestezi, duyularda bozukluk

Bilinmiyor: Hareketlerde bozukluk[b] (hiperkinezi, hipertoni, dış gıcırdatma ve yürüyüşte anormallik gibi ekstrapiramidal semptomlar dahil), senkop[b]. Ayrıca serotonin sendromu ve nöroleptik malign sendromla ilişkili bulgu ve belirtiler bildirilmiştir[b]: bazı vakalarda serotonerjik ilaçların birlikte kullanılmasıyla ajitasyon, konfüzyon, diaforez, diyare, ateş, hipertansiyon, rijidite ve taşikardi, akatizi[b] ve psikomotor hareketlilik, serebrovasküler spazm[e] (geri dönüşlü serebral vazokonstriksiyon sendromu ve call-fleming sendromu (diffüz serebral vazokonstriksiyon) da içerecek şekilde), distoni[e]

Göz bozuklukları

Yaygın: Görme bozukluğu

Seyrek: Glokom, lakrimal bozukluk, skotom, diplopi, fotofobi, hifema, midriyazis[b]

Bilinmiyor: Anormal görüş[b]

Kulak ve labirent bozuklukları

Yaygın: Kulak çınlaması[b]

Yaygın olmayan: Kulak ağrısı

Kardiyak bozukluklar

Yaygın: Çarpıntı[b]

Yaygın olmayan: Taşikardi[b]

Seyrek: Miyokard infarktüsü, bradikardi, kardiyak bozukluk

Vasküler bozukluklar

Yaygın: Sıcak basması[b]

Yaygın olmayan: Hipertansiyon[b], al basması.

Seyrek: Periferik iskemi

Bilinmiyor: Anormal kanama (burun kanaması, gastrointestinal kanama ve hematüri dahil)[b]

Solunum, göğüs hastalıkları ve mediastinal bozukluklar

Yaygın: Esneme[b]

Yaygın olmayan: Bronkospazm[b], dispne, burun kanaması

Seyrek: Laringospazm, hiperventilasyon, hipoventilasyon, hırıltılı solunum, disfoni, hıçkırık

Gastrointestinal bozukluklar

Çok yaygın: Diyare, bulantı, ağız kuruluğu

Yaygın: Abdominal ağrı[b], kusma[b], kabızlık[b], dispepsi, gaz oluşumu

Yaygın olmayan: Özofajit, disfaji, hemoroid, aşırı tükürük salgısı, dilde bozukluk, geğirme

Seyrek: Melena, hematokezya, stomatit, dilde ülser, diş bozukluğu, glossit, ağızda ülser

Bilinmiyor: Pankreatit[b]

Hepato-bilier bozukluklar

Seyrek: Anormal karaciğer fonksiyonu

Bilinmiyor: Hepatit, sarılık ve karaciğer yetmezliği dahil ciddi karaciğer olayları[b]

Deri ve deri altı doku bozuklukları

Yaygın: Döküntü[b], aşırı terleme

Yaygın olmayan: Periorbital ödem[b], purpura[b], alopesi[b], soğuk terleme, cilt kuruluğu, ürtiker[b]

Seyrek: Dermatit, büllöz dermatit, foliküler döküntü, anormal saç dokusu, anormal deri kokusu

Bilinmiyor: Nadiren ciddi kütanöz advers reaksiyonlar bildirilmiştir[b] (örn. Stevens-Johnson Sendromu ve epidermal nekroliz, anjiyoödem, yüzde ödem, fotosensitivite, ciltte reaksiyon ve kaşıntı)

Kas-iskelet bozuklukları, bağ doku ve kemik hastalıkları

Yaygın: Miyalji

Yaygın olmayan: Osteoartrit, kas güçsüzlüğü, sırt ağrısı, kas seğirmesi

Seyrek: Kemik bozukluğu

Bilinmiyor: Artralji[b], kas krampları[b]

Böbrek ve idrar bozuklukları

Yaygın olmayan: Noktüri, üriner retansiyon[b], poliüri, sık idrara çıkma (pollakiüri), miksiyon bozukluğu

Seyrek: Oligüri, üriner inkontinans[b], kesik kesik idrar yapma, enürezis[e]

Üreme sistemi ve meme bozuklukları[c]

Çok yaygın: Ejakülasyon bozukluğu

Yaygın: Cinsel disfonksiyon, erektil disfonksiyon

Yaygın olmayan: Vajinal hemoraji, kadında cinsel disfonksiyon

Seyrek: Menoraji, atrofik vulvovajinit, balanopostit, genital akıntı, priapizm[b], galaktore[b]

Bilinmiyor: Jinekomasti[b], menstrüel düzensizlikler[b]

Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin bozukluklar

Çok yaygın: Yorgunluk[b]

Yaygın: Göğüs ağrısı[b]

Yaygın olmayan: Kırıklık[b], ürperme, ateş[b], asteni[b], susama

Seyrek: Herni, ilaç toleransının düşmesi, yürüme bozukluğu, değerlendirilemeyen olay.

Bilinmiyor: Periferik ödem[b]

Araştırmalar

Yaygın olmayan: Kilo kaybı[b], kilo artışı[b]

Seyrek: Alanin aminotransferazda artış[b], aspartat aminotransferazda artış[b], anormal semen

Bilinmiyor: Anormal klinik laboratuvar sonuçları[b], trombosit fonksiyonunun değişmesi[b], serum kolesterolünde artış[b]

Yaralanma ve zehirlenme

Seyrek: Yaralanma

Bilinmiyor. Kemik kırığı[e]

Cerrahi ve tıbbi prosedürler

Seyrek: Vazodilatasyon

Advers reaksiyon depresyon, obsesif kompulsif bozukluk, panik bozukluğu, travma sonrası stres bozukluğu veya sosyal anksiyete bozukluğunda ortaya çıktıysa, organ sınıfı depresyon çalışmalarındaki organ sınıfına göre gruplanmıştır.

a: Sertralin kullanan bir hastada neoplazm görülmesine karşılık plasebo kolunda hiçbir vakada görülmemiştir.

b: Bu advers reaksiyonlar aynı zamanda pazarlama sonrası deneyimlerde de görülmüştür

c: Sınıflandırma, o cinsiyet grubundaki hastaların toplam sayısını kullanarak yapılmıştır: sertralin (1118 erkek, 1424 kadın), plasebo (926 erkek, 1219 kadın).

Obsesif kompulsif bozukluk için, kısa dönemli, sadece 1-12 haftalık çalışmalar.

d: Sertralin tedavisi sırasında veya sertralin tedavisi bırakıldıktan sonraki erken dönemde intihar düşüncesi veya intihar davranışı görülen vakalar rapor edilmiştir.

e: Pazarlama sonrası deneyimlerde görülen yan etkiler

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Pediyatrik popülasyon:

Sertralin ile tedavi edilen 600'den fazla pediyatrik hastada görülen istenmeyen etkilerin profili, genel olarak yetişkin çalışmalarında görülenlere benzer olmuştur. Kontrollü klinik çalışmalarda (n = 281 sertralin tedavisi alan hasta) aşağıdaki advers reaksiyonlar bildirilmiştir:

Çok yaygın (≥1/10): Baş ağrısı, uykusuzluk, diyare ve bulantı

Yaygın (≥1/100 ila < 1/10): Göğüs ağrısı, mani, ateş, kusma, anoreksi, afekt değişkenliği, agresyon, ajitasyon, sinirlilik, dikkat dağınıklığı, sersemlik, hiperkinezi, migren, somnolans,

tremor, görme bozukluğu, ağız kuruluğu, dispepsi, kabus görme, yorgunluk, üriner inkontinans, döküntü, akne, burun kanaması, karında şişkinlik ve gaz oluşumu.
Yaygın olmayan (≥1/1000 ila < 1/100): EKG'de QT aralığının uzaması, intihar girişimi, ekstrapiramidal bozukluk, parestezi, depresyon, halüsinasyon, purpura, hiperventilasyon, anemi, karaciğer fonksiyonlarında anormallik, alanin aminotransferazda artış, sistit, herpes simpleks, dış kulak iltihabı, kulak ağrısı, göz ağrısı, midriyazis, kırıklık, hematüri, püstüler döküntü, rinit, yaralanma, kilo kaybı, kas seğirmesi, anormal rüya, apati, albuminüri, pollaküri, poliüri, meme ağrısı, menstrüel bozukluk, alopesi, dermatit, deri bozukluğu, deri kokusunda anormallik, ürtiker, diş gıcırdatma, flushing (al basması).
Bilinmiyor: Gece işemesi (enürezis)

Geriyatrik popülasyon:
SSRI ve SNRI grubu ilaçlar, yaşlı hastalarda klinik olarak anlamlı hiponatremi ile ilişkilendirilmiştir. Bu hastalar için bu advers olay daha yüksek risk teşkil edebilir. 50 yaş üstü hastalarda yapılan epidemiyolojik çalışmalar SSRI ve TSA kullanan hastalarda kemik kırıklarında artış olduğunu göstermiştir. Bu durumun mekanizması bilinmemektedir.

4.9 Doz aşımı ve tedavisi

Doz aşımı halinde sertralinin, geniş bir güvenlilik sınırı vardır. Sertralinin alınan tek ilaç olduğu 634 aşırı doz vakasından 8'i ölümle sonuçlanmıştır. Tek başına sertralinin 13.5 g'a kadar olan aşırı dozlarının kullanımı bildirilmiştir. Özellikle, aşırı dozda kullanılan sertralin alkol ve/veya diğer ilaçlarla birlikte alındığında ölüm vakaları bildirilmiştir. Bu nedenle, her türlü doz aşımı yoğun bir şekilde tedavi gerektirir. Doz aşımının semptomları, somnolans, gastrointestinal rahatsızlıklar (bulantı ve kusma gibi), taşikardi, titreme, ajitasyon ve sersemlik hali gibi serotonin aracılı yan etkileri içerir. Koma daha seyrek olarak bildirilmiştir.

Sertraline karşı spesifik bir antidot yoktur. Gerektiğinde havayolu açılır ve yeterli oksijenasyon ve ventilasyon sağlanır. Doz aşımı tedavisinde lavaj kadar veya daha etkili olması nedeniyle bir katartik ile birlikte kullanılabilen aktif kömür uygulaması düşünülmelidir. Kusturma tavsiye edilmez. Genel semptomatik ve destekleyici tedavi yanında kardiyak ve vital bulguların monitorize edilmesi önerilmektedir. Sertralinin büyük dağılım hacmi nedeni ile zorlu diürez, diyaliz, hemoperfüzyon ve değişim transfüzyonunun yararlı olması beklenmez.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1 Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup: Antidepresanlar; Selektif Serotonin Gerialım İnhibitörleri (SSRI'lar)
ATC kodu: N06AB06

Sertralin, nöronal 5-HT'nin *in vitro* güçlü ve spesifik bir gerialım inhibitörüdür ki bu hayvanlarda 5- HT'nin etkilerinin kuvvetlendirilmesi ile sonuçlanır. Norepinefrin ve dopamin nöronal gerialımı üzerinde sadece çok küçük bir etkisi vardır. Klinik dozlarda, sertralin trombositlere serotonin alımını bloke eder. Hayvanlarda stimulan, sedatif veya antikolinerjik aktivitesi ya da kardiyotoksisitesi yoktur. Sağlıklı gönüllülerde yapılan kontrollü klinik çalışmalarda sertralin sedasyon yapmamıştır ve psikomotor performansı etkilememiştir. 5-HT geri alımı üzerine yaptığı selektif inhibisyon ile uyumlu olarak, sertralin katekolaminerjik aktiviteyi artırmaz.

In vitro çalışmalar, sertralinin muskarinik (kolinerjik), serotonerjik, ($5\text{-}HT_{1A}$, $5\text{-}HT_{1B}$, $5\text{-}HT_2$) dopaminerjik, adrenerjik ($alfa_1$, $alfa_2$, beta), histaminerjik, GABA veya benzodiazepin reseptörlerine belirgin afinitesi olmadığını göstermiştir. Bu reseptörlerin diğer psikotrop ilaçlarla antagonizmasının çeşitli antikolinerjik, sedatif ve kardiyovasküler etkilere yol açabileceği öngörülmektedir. Hayvanlarda sertralinin kronik uygulanması, majör depresyon tedavisinde etkili diğer ilaçlarda gözlendiği gibi beyin norepinefrin reseptörlerinin azalması (*down-regülasyon*) ile ilişkilidir.

Kontrollü klinik çalışmalarda depresyon ve obsesif kompulsif bozukluk tedavisi sırasında kilo alma görülmemiştir; bazı hastalarda sertralin uygulamasıyla vücut ağırlığında azalma görülebilir.

Sertralinin suistimal edilme potansiyeli saptanmamıştır. İnsanlarda sertralin, alprazolam ve d-amfetaminin suistimal eğiliminin karşılaştırıldığı plasebo kontrollü, çift kör, randomize çalışmada, sertralin suistimal potansiyelinin pozitif subjektif etkilerinin belirtilerini göstermemiştir. Buna karşın, hem alprazolam hem de d-amfetamin ile değerlendirilen vakalarda ilaca eğilim, öfori ve suistimal potansiyeli plasebodan anlamlı şekilde daha fazla olarak ölçülmüştür. Sertralin, d-amfetamine eşlik eden anksiyete ve stimülasyon veya alprazolama eşlik eden sedasyon ve psikomotor bozukluklara yol açmamıştır. Sertralin, kendi kendine kokain almak için eğitilmiş rhesus maymunlarında bir pozitif pekiştirici gibi

fonksiyon göstermez, ayrıca rhesus maymunlarında d-amfetamin veya pentobarbital için ayırıcı stimulus yerine geçmez.

Klinik çalışmalar:

Majör Depresif Bozukluk

Başlangıç olarak 8 hafta süreli açık tedavi fazında, 50–200 mg/gün sertralin uygulamasına yanıt veren ve ayaktan tedavi alan hastaları içeren bir çalışma yürütülmüştür. Bu hastalar (n=295) rastgele olarak 44 hafta süreyle çift kör 50–200 mg/gün sertralin veya plasebo tedavisi gruplarına ayrılmıştır. Sertralin kullanan hastalarda, plasebo uygulanan hastalara kıyasla istatistiksel olarak anlamlı ölçüde daha düşük relaps oranı gözlenmiştir. Çalışmayı tamamlayan hastalar için ortalama doz 70 mg/gün olmuştur.

Obsesif-Kompulsif Bozukluk (OKB)

Uzun süreli bir çalışmada, 52 haftalık, tek kör, 50–200 mg/gün sertralin kullanımına yanıt alınmış olan ve OKB için DSM-III-R kriterlerini karşılayan hastalar (n=224), relaps veya yetersiz klinik yanıt nedeniyle çalışmadan ayrılmaların gözlenmesi için 28 hafta süreyle rastgele olarak sertraline devam veya plasebo ikamesi uygulamalarına ayrılmıştır. Sertralin tedavisine devam eden hastalarda, 28 haftalık süre boyunca, relaps veya yetersiz klinik yanıt nedeniyle çalışmadan ayrılma oranının, plasebo uygulanan hastalara göre anlamlı ölçüde düşük olduğu görülmüştür. Bu patern kadın ve erkek hastalarda gösterilmiştir.

Panik Bozukluğu

Uzun süreli bir çalışmada, 52 haftalık, açık etiketli, 50–200 mg/gün sertralin kullanımına yanıt alınmış olan ve Panik Bozukluğu için DSM-III-R kriterlerini karşılayan hastalar (n=183), relaps veya yetersiz klinik yanıt nedeniyle çalışmadan ayrılmaların gözlenmesi için 28 hafta süreyle rastgele olarak sertraline devam veya plasebo ikamesi uygulamalarına ayrılmıştır. Sertralin tedavisine devam eden hastalarda, 28 haftalık süre boyunca, relaps veya yetersiz klinik yanıt nedeniyle çalışmadan ayrılma oranının, plasebo uygulanan hastalara kıyasla anlamlı ölçüde düşük olduğu görülmüştür. Bu patern kadın ve erkek hastalarda gösterilmiştir.

Travma-Sonrası Stres Bozukluğu (TSSB)

Popülasyon genelinde TSSB üzerine yapılan 3 çalışmadan elde edilen veriler erkeklerde alınan yanıtın kadınlara göre daha düşük olduğunu göstermiştir. İki pozitif genel popülasyon

çalışmasında, erkek ve kadınlarda sertralin ve plaseboya verilen cevap oranı benzerdir (kadınlarda %57.2 sertraline karşılık %34.5 plasebo, erkeklerde %53.9 sertraline karşılık %38.2 plasebo). Derlenmiş toplam popülasyon çalışmalarında erkek ve kadın hasta sayıları sırasıyla 184 ve 430 olmuştur. Bu nedenle kadınlarda alınan sonuçlar daha sağlıklıdır ve erkekler, daha düşük etkiyi açıklayan farklı başlangıç değişkenleriyle (daha fazla madde kötüye kullanım, oranları hastalığın daha uzun süredir devam etmesi, travmanın kaynağı, vs.) ilişkilidir.

Uzun süreli bir çalışmada, 24 haftalık, açık etiketli, 50–200 mg/gün sertralin kullanımına yanıt alınmış olan ve TSSB için DSM-III-R kriterlerini karşılayan hastalar (n=96), relapsın gözlenmesi için 28 hafta süreyle rastgele olarak sertraline devam veya plasebo ikamesi uygulamalarına ayrılmıştır. Sertralin tedavisine devam eden hastalarda, 28 haftalık süre boyunca, relaps oranının, plasebo uygulanan hastalara kıyasla anlamlı ölçüde düşük olduğu görülmüştür. Bu patern kadın ve erkek hastalarda gösterilmiştir.

Pediyatrik Obsesif Kompulsif Bozukluk

50-200 mg/gün dozlarında sertralinin etkililiği ve güvenliliği, obsesif kompulsif bozukluğun ayaktan tedavisinde depresyonu olmayan çocuklarda (6-12 yaş arası) ve ergenlerde (13-17 yaş arası) incelenmiştir. Bir haftalık plasebo uygulamasından sonra, hastalar 12 haftalık plasebo veya sertralin esnek tedavisi olarak rasgele gruplara ayrılmıştır. 6-12 yaş arası çocuklarda günde 25 mg doz ile başlanmıştır. Sertralin grubuna dağıtılan çocuklar Çocuklar İçin Yale-Brown Obsesif Kompülsif Bozukluk Skalası(CY-BOCS) (p = 0.005), NIMH Global Obsesif Kompülsif Bozukluk Skalası (p = 0.019) ve CGI İyileşme (p = 0.002) ölçeklerine göre plaseboya oranla önemli ölçüde iyileşme göstermiştir. Buna ek olarak, CGI Hastalık Şiddeti (p = 0.089) ölçeğinde de sertralin grubunda plaseboya oranla iyileşme eğilimi görülmüştür. CY-BOCS ölçeğine göre plasebo grubu için başlangıç ortalaması 22.25 + 6.15 ve başlangıca göre değişim -3.4 + 0.82 olmuştur. Sertralin grubunda bu değerler başlangıç ortalaması için 23.36 + 4.56 ve başlangıca göre değişim için -6.8 + 0.87 olmuştur. Başlangıçtan sonlanım noktasına CY-BOCS’de (birincil etkililik ölçeği) %25 veya daha fazla azalma gösteren hastaların tedaviye yanıt veren olarak değerlendirildiği çalışma sonrası yapılan bir analizde, sertralin grubunda tedaviye yanıt verenler %53’ken plaseboda %37 olmuştur (p = 0.03).

Bu pediyatrik popülasyonda uzun süreli kullanım için güvenlilik ve etkililik verileri yeterli değildir.

6 yaşın altındaki çocuklar için veri mevcut değildir.

Sosyal Fobi (Sosyal Anksiyete Bozukluğu)

Sertralin (50-200 mg/gün) ve plasebonun karşılaştırıldığı çok merkezli, esnek dozlu bir sosyal fobi relaps önleme çalışmasında, 20 haftanın sonunda tedaviye yanıt veren hastalar rastgele olarak 24 haftalık ek bir süre boyunca, sertraline devam (50-200mg/gün doz sınırları içinde), veya plaseboya devam uygulamalarına ayrılmıştır, plaseboya yanıt veren hastalar ise plasebo ile çalışmaya devam etmiştir. 24 haftalık çalışmanın sonunda, sertralin ile tedaviye devam eden hastalar, sertralinin plasebo ile değiştirildiği hastalara göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde düşük relaps oranı göstermiştir.

5.2 Farmakokinetik özellikler

Genel özellikler

Emilim:

50-200 mg dozlarında sertralin doza bağlı bir farmakokinetik profil sergiler. Erkeklerde, 14 gün boyunca günde tek doz 50-200 mg uygulanmasını takiben, sertralin doruk plazma düzeylerine 4.5 – 8.4 saatte ulaşılır. Gıdalar ile beraber alınması sertralin tabletin biyoyararlanımını anlamlı ölçüde değiştirmez.

Dağılım:

Dolaşımdaki ilacın takriben %98'i plazma proteinlerine bağlıdır. Hayvan çalışmaları sertralinin büyük bir dağılım hacmi olduğunu göstermektedir. İnsanda, sertralinin 50-200 mg dozunun, 14 gün süresince, günde bir kez oral alınımından sonra doruk plazma konsantrasyonları (C_{maks}) dozdan sonraki yaklaşık 4.5 - 8.4'üncü (t_{maks}) saatlerde görülür.

Biyotransformasyon:

Sertralin, büyük oranda karaciğerde ilk geçiş metabolizmasına uğrar. Klinik ve *in vitro* verilerin ışığında, sertralinin karaciğerde çoklu biyotransformasyon yolakları (CYP3A4, CYP2C19 ve CYP2B6 dahil) aracılığıyla metabolize olduğu saptanmıştır. Sertralinin temel metabolizma yolağı N-demetilasyondur. Plazmadaki ana metaboliti olan N-desmetilsertralin, sertralinden *in vitro* olarak yaklaşık 20 kat daha az aktiftir ve *in vivo* depresyon modellerindeki aktiviteye dair hiçbir kanıt mevcut değildir. N-desmetilsertralin aynı zamanda p-glikoproteinin *in vitro* substratıdır. N-desmetilsertralinin yarılanma ömrü takriben 62-104 saattir. Hem sertralin hem de N-desmetilsertralin oksitatif deaminasyona ve bunu takiben redüksiyona, hidroksilasyona ve glukuronit konjügasyonuna uğrar.

Eliminasyon:

Farmakokinetik profil adolesan veya yaşlılarda 18-65 yaş arasındaki yetişkinlerden anlamlı şekilde farklı değildir. Genç ve yaşlı erkek ve kadınlarda ortalama sertralinin yarılanma ömrü 22-36 saattir. Terminal eliminasyon yarılanma ömrüne uygun olacak şekilde, bir haftalık günde tek doz uygulama ile elde edilen kararlı durum konsantrasyonlarının yaklaşık iki katına kadar birikim olabilir. Sertralin ve N-desmetilsertralin yoğun bir biçimde metabolize olur ve sonuçta oluşan metabolitler idrar ve feçesle eşit miktarlarda atılır. Sertralinin sadece çok az bir miktarı (< %0.2) değişmeden idrarla atılır.

Doğrusallık/Doğrusal olmayan durum:

Sertralin 50-200 mg doz aralığında, dozla orantılı farmakokinetik aktivite gösterir.

Hastalardaki karakteristik özellikler

Karaciğer yetmezliği:

Primer olarak metabolize edildiği yer olduğu için karaciğer yetmezliği sertralin eliminasyonunu etkileyebilir. 21 gün boyunca günde 50 mg sertralin uygulanan ve kronik hafif karaciğer yetmezliği (n=10, Child-Pugh skorları 5-6 arasında olan 8 hasta ve Child-Pugh skorları 7-8 arasında olan 2 hasta) olan hastalarda sertralin klerensi, karaciğer yetmezliği olmayan aynı yaştaki gönüllülere (n=10) göre yaklaşık 3 kat daha fazla maruziyet yaratacak şekilde azalmıştır. Desmetilsertraline maruziyet ise yaklaşık 2 kat daha fazla olmuştur. İki grup arasında plazma proteinlerine bağlanma oranı açısından belirgin bir fark görülmemiştir. Sertralinin orta ve ileri evre karaciğer yetmezliği hastalarındaki etkileri araştırılmamıştır. Sonuçlar karaciğer yetmezliği olan hastalarda sertralin kullanılacaksa dikkatli olunması, daha düşük doz veya daha seyrek doz aralığında uygulanması gerektiğini göstermektedir (bkz. bölüm 4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri).

Böbrek yetmezliği:

Orta ve ciddi böbrek yetmezliği olan hastalarda, önemli derecede sertralin birikimi olmamıştır.

Pediyatrik popülasyon:

Sertralin farmakokinetiği, OKB’si bulunan 6-12 yaş arası 29 pediyatrik hasta ile 13-17 yaş arası 32 ergen hastada çalışılmıştır. Hastalar, 25 mg’lık başlangıç dozu 25 mg’lık aralıklarla arttırılarak, ya da 50 mg’lık başlangıç dozu 50 mg’lık aralıklarla arttırılarak, 32 gün içinde

200 mg/gün dozuna yükseltilmiştir. 25 mg ve 50 mg'lık tedaviler benzer şekilde tolere edilmiştir. 200 mg'lık dozun kararlı durumunda, 6-12 yaş grubunda sertralin plazma seviyeleri, 13-17 yaş grubuna göre %35, erişkin gruba göre %21 daha yüksek olmuştur. Klerens bakımından erkek ve kız çocuklar arasında fark olmamıştır. Bu nedenle çocuklarda, özellikle düşük vücut ağırlığında olanlarda, 25 mg'lık başlangıç ve titrasyon aralığı dozu önerilmektedir.

Pediyatrik hastalar, sertralini biraz daha büyük oranda verimlilikle metabolize etseler de, pediyatrik OKB hastalarında, sertralinin farmakokinetiği yetişkinlerle karşılaştırılabilir durumdadır. Ancak, düşük vücut ağırlığına (özellikle 6 - 12 yaş arası hastalarda) bağlı olarak, aşırı plazma seviyelerinden kaçınmak için, pediyatrik hastalarda daha düşük dozlar önerilebilir. Sertralinin ergenlerdeki farmakokinetik profili 18-65 yaş arası erişkinlerden farklı değildir.

Geriyatrik popülasyon:
Sertralinin yaşlılardaki farmakokinetiği daha genç yetişkinlerdekine (18 – 65 yaş) benzer olmuştur.

5.3 Klinik öncesi güvenlilik verileri

Güvenlilik farmakolojisi, tekrarlanan doz toksisitesi, genotoksisite ve karsinogenez çalışmalarından elde edilen klinik öncesi veriler insanlar için özel bir tehlikeye işaret etmemektedir. Hayvanlar üzerinde yapılan üreme toksisitesi çalışmaları teratojenite veya erkek fertilitesi üzerinde advers etki göstermemiştir. Fötotoksisite muhtemelen maternal toksisite ile ilişkilidir. Köpek yavrularında doğum sonrası hayatta kalım oranı ve kilo sadece doğumdan sonraki ilk birkaç günde düşüktür. Erken doğum sonrası mortalitenin hamileliğin 15. günü sonrası rahim içi maruziyet nedenli olduğunu gösteren bulgular vardır. Tedavi uygulanan anne köpeklerin yavrularında doğum sonrası görülen gelişme geriliklerinin, anne köpeklerdeki etkilerden kaynaklandığı düşünülmektedir ve insandaki risklerle ilgili değildir.

Hayvanlar üzerinde yapılan geniş çaptaki kronik güvenlilik değerlendirme çalışmaları, sertralinin klinik açıdan etkili olduğu dozdan birkaç katı daha fazla verilmesi durumunda bile genellikle iyi tolere edildiğini göstermiştir. Ayrıca sertralinin mutajenik etkilerinin olmadığı gösterilmiştir.

Kemirgen veya kemirgen olmayan hayvan çalışmalarında fertilite üzerinde herhangi bir etki gözlenmemiştir.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1 Yardımcı maddelerin listesi

Kolloidal silika, susuz

Mikrokristalin selüloz

Kroskarmeloz sodyum

Kopovidon

Laktoz monohidrat

Magnezyum stearat

Film kaplama maddeleri:

Hidroksipropilmetil selüloz

Hidroksipropil selüloz

Titanyum dioksit

Polietilen glikol 400

6.2 Geçimsizlikler

Geçerli değil.

6.3 Raf ömrü

24 ay

6.4 Saklamaya yönelik özel tedbirler

25ºC'nin altındaki oda sıcaklığında saklayınız.

6.5 Ambalajın niteliği ve içeriği

Bir yüzü şeffaf PVC/PVDC diğer yüzü baskılı alüminyum folyo şeklindeki blister ambalajlarda sunulmaktadır.

Her bir kutu 14, 28 veya 56 film tablet içermektedir.

6.6 Beşeri tıbbi üründen arta kalan maddelerin imhası ve diğer özel önlemler

Kullanılmamış olan ürünler ya da atık materyaller "Tıbbi Atıkların Kontrolü Yönetmeliği" ve

“Ambalaj Atıklarının Kontrolü Yönetmeliği”ne uygun olarak imha edilmelidir.

7. RUHSAT SAHİBİ

DEVA HOLDİNG A.Ş.
Halkalı Merkez Mah.
Basın Ekspres Cad. No:1 34303
Küçükçekmece/İSTANBUL
Tel: 0212 692 92 92
Faks: 0212 697 00 24

8. RUHSAT NUMARASI(LARI)

224/25

9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 13.04.2010
Ruhsat yenileme tarihi:

10. KÜB’ÜN YENİLENME TARİHİ