

## Sažetak opisa svojstava lijeka

### 1. NAZIV LIJEKA

Luxeta 50 mg filmom obložene tablete

### 2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna filmom obložena tableta sadrži 50 mg sertralina u obliku sertralinklorida.  
Za cjelovit popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

### 3. FARMACEUTSKI OBLIK

Filmom obložena tableta.

Luxeta 50 mg filmom obložene tablete su svijetloplave, filmom obložene tablete eliptičnog oblika, dimenzija približno 12x6 mm, s razdjelnim urezom na jednoj strani tablete i oznakom „9“ s jedne strane i oznakom „3“ s druge strane razdjelnog ureza te oznakom „7176“ na drugoj strani tablete.

Tableta se može razdijeliti na jednake doze.

### 4. KLINIČKI PODACI

#### 4.1. Terapijske indikacije

Sertralin je indiciran za liječenje:

Velikih depresivnih epizoda. Prevencije ponavljanja velikih depresivnih epizoda.

Paničnog poremećaja s ili bez agorafobije.

Opsesivno-kompulzivnog poremećaja (OKP) kod odraslih, te kod djece u dobi od 6-17 godina.

Anksioznog poremećaja.

Posttraumatskog stresnog poremećaja (PTSP).

#### 4.2. Doziranje i način primjene

##### Doziranje

##### ***Početno liječenje***

##### ***Depresija i OKP***

Liječenje sertralinom treba započeti dozom od 50 mg/dan.

##### ***Panični poremećaj, PTSP i anksiozni poremećaj***

Liječenje treba započeti s 25 mg/dan. Nakon jednog tjedna treba povećati dozu na 50 mg/dan.

Pokazalo se da ovakav režim doziranja na samom početku liječenja smanjuje učestalost nuspojava karakterističnih za panični poremećaj.

##### ***Titracija***

##### ***Depresija, OKP, Panični poremećaj, anksiozni poremećaj i PTSP***

Kod bolesnika s nezadovoljavajućim odgovorom pri dozama od 50 mg, može se povećavati dnevna doza u intervalima od 50 mg tjedno do maksimalne doze od 200 mg dnevno. Promjena doziranja se ne bi smjela raditi češće od jednom tjedno imajući u vidu poluvrijeme eliminacije sertralina od 24 sata.

Terapijski učinak se može vidjeti već unutar 7 dana, iako je obično potreban dulji period za potpuni terapijski učinak, posebice kod OKP.

### ***Doza održavanja***

Tijekom terapije održavanja treba se držati najniže učinkovite doze s povremenim prilagodbama ovisno o terapijskom odgovoru.

### ***Depresija***

Dugotrajno liječenje može biti prikladno za prevenciju povratka depresivne epizode. U većini slučajeva preporučena doza koja se koristi za prevenciju povratka depresivne epizode je jednaka dozi koja se koristi tijekom liječenja depresivne epizode. Bolesnike s depresijom treba liječiti tijekom najmanje 6 mjeseci da bi se osigurao potpuni nestanak simptoma.

### ***Panični poremećaj i OKP***

Bolesnike s paničnim poremećajem i OKP koji su na kroničnoj terapiji treba redovito nadzirati jer kod tih poremećaja nije dokazana prevencija relapsa.

### **Primjena u starijih bolesnika**

Kod starijih bolesnika doziranje treba vršiti pažljivo zbog toga što postoji povećani rizik od hiponatremije (vidjeti dio 4.4.).

### **Primjena kod jetrene insuficijencije**

Prilikom uporabe sertralina kod bolesnika s bolestima jetre treba biti oprezan. Kod takvih bolesnika treba primjenjivati niže ili manje učestale doze (vidjeti dio 4.4.). Sertralin se ne smije primjenjivati kod bolesnika s teškim jetrenim oštećenjem budući da nisu dostupni klinički podaci (vidjeti dio 4.4.).

### **Primjena kod bubrežne insuficijencije**

Nije potrebna prilagodba doze kod bolesnika s bubrežnom insuficijencijom (vidjeti dio 4.4.).

### **Pedijatrijska populacija**

#### ***Djeca i adolescenti s opsesivno-kompulzivnim poremećajem***

Dob 13-17 godina; početna doza 50 mg jednom dnevno.

Dob 6-12 godina; početna doza 25 mg jednom dnevno. Doza se može povećavati do 50 mg jednom dnevno nakon jednog tjedna.

U slučaju nezadovoljavajućeg odgovora, naknadne doze se mogu povećavati u intervalima od 50 mg tijekom nekoliko tjedana. Maksimalna dnevna doza iznosi 200 mg dnevno. Međutim, treba uzeti u obzir nižu tjelesnu težinu u djece u usporedbi s odraslima prilikom povećavanja doze od 50 mg. Povećanje doze se ne bi smjelo raditi u intervalima kraćim od jednog tjedna.

Sertralin nije pokazao djelotvornost u liječenju djece s velikom depresivnom epizodom.

Ne postoje dostupni podaci za djecu mlađu od 6 godina (vidjeti dio 4.4.).

### **Način primjene**

Sertralin tablete valja uzimati jedanput na dan, ujutro ili uvečer.

Tablete se mogu uzimati uz obrok ili neovisno o jelu.

### ***Simptomi ustezanja prilikom prekida terapije***

Treba izbjegavati nagli prekid terapije. Prilikom prekida liječenja sa sertralinom doza se treba postupno smanjivati u periodu od najmanje jedan do dva tjedna kako bi se smanjio rizik od reakcija ustezanja (vidjeti dijelove 4.4. i 4.8.). Ako se jave nepodnošljivi simptomi nakon smanjenja doze ili prekida terapije, može se razmotriti ponovno vraćanje prethodne doze. Potom, liječnik može nastaviti sa smanjivanjem doze, ali postepenijom brzinom.

## **4.3. Kontraindikacije**

Preosjetljivost na djelatnu tvar ili na neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.

Istodobno liječenje s inhibitorima monoaminoooksidaze (MAO inhibitori) zbog rizika od nastanka serotoniniskog sindroma sa simptomima poput uznemirenosti, tremora i hipertermije.

Ne smije se započeti s liječenjem sertralinom najmanje 14 dana nakon prekida liječenja s ireverzibilnim MAO inhibitorima. Liječenje sertralinom treba prekinuti najmanje 7 dana prije početka liječenja s ireverzibilnim MAO inhibitorima (vidjeti dio 4.5.).

Istodobno uvođenje pimozida je kontraindicirano (vidjeti dio 4.5.).

#### **4.4. Posebna upozorenja i 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 ili neuroleptički maligni sindrom. Rizik pojave oba sindroma kod upotrebe SSRI povećava se s njihovom istovremenom primjenom sa serotonergičnim lijekovima (uključujući npr. buprenorfin, nalokson i triptane), s lijekovima koji narušavaju metabolizam serotonina (uključujući inhibitore monoaminoooksidaze; MAOI, primjerice metilensko modriilo), antipsihoticima i drugim antagonistima dopamina i opijatima. Bolesnike treba nadzirati zbog iznenadne pojave znakova i simptoma serotoniniskog sindroma ili neuroleptičkog malignog sindroma (vidjeti dio 4.3. i 4.5.).

##### Prelazak liječenja s inhibitora ponovne pohrane serotonina, antidepresiva ili lijekova koji se koriste u liječenju opsesivno-kompulzivnog poremećaja.

Postoji ograničeno kontrolirano iskustvo o optimalnom vremenu prelaska s inhibitora ponovne pohrane serotonina, antidepresiva ili lijekova koji se koriste u liječenju opsesivno-kompulzivnog poremećaja na liječenje sertralinom. Potrebna je ozbiljna medicinska prosudba tijekom prelaska liječenja, posebice kod dugodjelujućih lijekova kao npr. fluoksetin.

##### Drugi serotonergički lijekovi (triptofan, fenfluramin i 5-HT agonisti)

Istovremenu primjenu sertralina s drugim lijekovima koji pojačavaju učinak serotonergičke neurotransmisije kao što su triptofan ili fenfluramin ili 5-HT agonisti ili biljni pripravak Gospina trava (*Hypericum perforatum*) treba uzeti u obzir te izbjegavati uvijek kad je to moguće zbog mogućnosti farmakodinamičke interakcije.

##### Produljenje QTc intervala/Torsade de Pointes (TdP)

Slučajevi produljenja QTc intervala i Torsade de Pointes (TdP) prijavljeni su nakon stavljanja sertralina na tržište. Većinu su slučajeva prijavili bolesnici s drugim faktorima rizika za produljenje QTc intervala/TdP. Stoga je sertralin potrebno primjenjivati s oprezom u bolesnika s faktorima rizika za produljenje QTc intervala.

##### Aktivacija manije/hipomanije

Kod manjeg dijela bolesnika koji su uzimali antidepresive i lijekove za liječenje opsesivno-kompulzivnog poremećaja, uključujući sertralin, prijavljene su manija ili hipomanija. Stoga sertralin treba davati oprezno bolesnicima s manijom/hipomanijom u anamnezi. Liječnik ih mora pažljivo nadzirati. Sertralin treba obustaviti svakom bolesniku koji uđe u maničnu fazu.

##### Shizofrenija

U bolesnika sa shizofrenijom mogu se pogoršati psihotični simptomi.

##### Konvulzivni poremećaji

Epileptični su napadaji zabilježeni u bolesnika liječenih sertralinom: valja izbjegavati njegovo davanje bolesnicima s nestabilnom epilepsijom, a onima s nadziranom epilepsijom smije se davati samo uz pažljiv nadzor. Javi li se epileptični napadaj, sertralin treba obustaviti.

### Suicid /suicidalne misli / pokušaji suicida ili kliničko pogoršanje

Depresija je povezana s povećanim rizikom od suicidalnih misli, samoozljeđivanja i suicida (događaji povezani sa suicidom). Taj rizik postoji sve dok ne nastupi značajna remisija. Budući da poboljšanje možda neće nastupiti tijekom prvih nekoliko ili više tjedana liječenja, bolesnike treba pažljivo nadzirati sve dok se ne postigne poboljšanje. Prema općem kliničkom iskustvu, u ranim stadijima oporavka rizik od suicida može se povećati.

I druga psihijatrijska stanja za koja se propisuje sertralin mogu biti povezana s povećanim rizikom od događaja povezanih sa suicidom. Uz to, ta stanja mogu biti istovremeno prisutna s teškim depresivnim poremećajem. Stoga pri liječenju drugih psihijatrijskih poremećaja valja provoditi jednake mjere opreza kao i pri liječenju bolesnika s teškim depresivnim poremećajem.

Bolesnici sa suicidalnim ponašanjem ili mislima, te oni sa značajnim stupnjem suicidalne ideacije u anamnezi prije početka primjene lijeka, izloženi su većem riziku od suicidalnih misli ili pokušaja suicida te ih tijekom liječenja treba pažljivo nadzirati. Meta-analiza placebom nadziranih kliničkih ispitivanja antidepresiva u odraslih bolesnika s psihijatrijskim poremećajima pokazala je povećani rizik od suicidalnog ponašanja pri uzimanju antidepresiva u usporedbi s placebom u bolesnika mlađih od 25 godina.

Bolesnike koji uzimaju lijek, napose one izložene velikom riziku, valja pažljivo nadzirati, osobito na početku liječenja i nakon promjene doze. Bolesnike (i one koji skrbe o bolesnicima) treba upozoriti da obrate pozornost na moguća klinička pogoršanja, suicidalno ponašanje ili misli i neobične promjene u ponašanju i da odmah zatraže savjet liječnika, jave li se ti simptomi.

### Pedijatrijska populacija

Sertralin se ne smije davati djeci ni adolescentima mlađima od 18 godina, osim bolesnicima s opsesivno-kompulzivnim poremećajem u dobi od 6-17 godina. Ponašanja povezana sa suicidom (pokušaji suicida i suicidalne misli) te neprijateljstvo (pretežno agresija, opozicijsko ponašanje i bijes) u kliničkim su ispitivanjima bili češći u djece i adolescenata koji su uzimali antidepresive nego u onih koji su uzimali placebo. Ako se, na temelju kliničke potrebe, ipak donese odluka o primjeni sertralina, u bolesnika treba pažljivo pratiti moguću pojavu suicidalnih simptoma. Uz to, nema podataka o dugoročnoj sigurnosti primjene s obzirom na rast, sazrijevanje i kognitivni i bihevioralni razvoj djece i adolescenata, te je stoga potrebno posebno pratiti djecu koja uzimaju sertralin. Nekoliko slučajeva zastoja rasta i odgođenog puberteta prijavljeno je nakon stavljanja lijeka na tržište. Klinički značaj i uzročno-posljedične veze još nisu jasni (vidjeti dio 5.3. za odgovarajuće nekliničke podatke o sigurnosti primjene). Liječnici moraju pratiti pedijatrijske bolesnike na dugotrajnoj terapiji zbog mogućih poremećaja rasta i razvoja.

### Nenormalno krvarenje

Prijavljeni su slučajevi nenormalnih krvarenja, uključujući kožna krvarenja (ekhimozna i purpura), te druga krvarenja poput gastrointestinalnog ili ginekološkog, uključujući i krvarenja sa smrtnim ishodom. Savjetuje se oprez s bolesnicima koji uzimaju SSRI, napose ako istodobno uzimaju i, pripravke za koje se zna da utječu na funkciju trombocita (npr. antikoagulansi, atipični antipsihotici i fenotiazini, većina tricikličkih antidepresiva, acetilsalicilna kiselina i nesteroidni protuupalni lijekovi), te s bolesnicima s poremećajima krvarenja u anamnezi (vidjeti dio 4.5.).

SSRI-ji/SNRI-ji mogu povećati rizik od postpartalnog krvarenja (vidjeti dijelove 4.6, 4.8).

### Hiponatremija

Hiponatremija se može javiti kao rezultat liječenja sa SSRI ili SNRI uključujući sertralin. U mnogim slučajevima hiponatremija se javlja kao rezultat sindroma neprimjerenog lučenja antidiuretskog hormona (engl. *syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion* – SIADH). Opisani su slučajevi s razinama natrija manjim od 110 mmol/L.

Stariji bolesnici mogu imati veći rizik od razvoja hiponatremije prilikom liječenja sa SSRI i SNRI. Isto tako postoji povećani rizik kod bolesnika koji uzimaju diuretike ili kod onih s volumnom deplecijom

(vidjeti Primjena kod starijih bolesnika). U slučaju simptomatske hiponatremije treba uzeti u obzir prekid liječenja te primijeniti odgovarajuću medicinsku skrb. Simptomi i znakovi hiponatremije uključuju: glavobolju, poteškoće u koncentraciji, oslabljeno pamćenje, konfuziju, slabost, nestabilnost koja može dovesti do pada. Simptomi i znakovi koji se mogu javiti u akutnoj ili teškoj hiponatremiji uključuju: halucinacije, sinkopu, napadaje, komu, zastoj disanja i smrt.

#### Poremećaj seksualne funkcije

Selektivni inhibitori ponovne pohrane serotonina (SSRI-ovi) / inhibitori ponovne pohrane serotonina i noradrenalina (SNRI-ovi) mogu uzrokovati simptome poremećaja seksualne funkcije (vidjeti dio 4.8). Postoje izvješća o dugotrajnom poremećaju seksualne funkcije gdje su se simptomi nastavili unatoč prestanku liječenja SSRI-ovima/SNRI-om.

#### Simptomi ustezanja nakon obustave lijeka

Simptomi ustezanja pri obustavi lijeka su česti, osobito ako se lijek obustavi naglo (vidjeti dio 4.8.). U kliničkim studijama kod bolesnika koji su uzimali sertralin, incidencija simptoma ustezanja je bila 23% kod bolesnika koji su prestali uzimati sertralin uspoređujući s 12% bolesnika koji su nastavili liječenje sertralinom.

Rizik od simptoma ustezanja može ovisiti o nekoliko čimbenika, uključujući trajanje liječenja, dozu lijeka i brzinu smanjivanja njegove doze. Najčešće prijavljivane reakcije bile su omaglica, poremećaji osjetila (uključujući paresteziju), poremećaji sna (uključujući nesanicu i intenzivne snove), agitacija ili anksioznost, mučnina i/ili povraćanje, tremor i glavobolja. Ti su simptomi općenito blagi do umjereni, no u nekih bolesnika mogu biti i jaki. Obično se javljaju unutar prvih nekoliko dana nakon obustave lijeka, no bilo je vrlo rijetkih prijava tih simptoma i u bolesnika koji su nehotice propustili uzeti dozu. Ti su simptomi općenito samoograničavajući i obično prolaze unutar dva tjedna, premda u nekih osoba mogu trajati i duže (2-3 mjeseca i duže). Stoga se pri obustavi liječenja savjetuje dozu sertralina postupno smanjivati tijekom nekoliko tjedana ili mjeseci, ovisno o bolesnikovim potrebama (vidjeti dio 4.2.).

#### Akatizija/psihomotorni nemir

Primjena sertralina bila je povezana s razvojem akatizije, obilježene subjektivno neugodnim ili mučnim nemirom i potrebom za kretanjem, često praćenom nesposobnošću da se mirno sjedi ili stoji. Najveća vjerojatnost da se to dogodi postoji tijekom prvih nekoliko tjedana liječenja. U bolesnika koji razviju te simptome povećanje doze može biti pogubno.

#### Oštećenje funkcije jetre

Sertralin se opsežno metabolizira u jetri. Farmakokinetičko ispitivanje opetovanih doza u bolesnika s blagom i stabiliziranom cirozom pokazalo je produženo vrijeme polueliminacije i oko tri puta veću AUC i maksimalnu koncentraciju u plazmi ( $C_{max}$ ) u odnosu na bolesnike s urednom funkcijom jetre. Između tih skupina ispitanika nije bilo značajne razlike u vezanju na proteine plazme. Sertralin je u bolesnika s jetrenom bolešću potrebno primjenjivati s oprezom. Ako se sertralin primjenjuje u bolesnika s oštećenjem funkcije jetre, potrebno je razmotriti primjenu manje doze ili manje čestu primjenu. Sertralin ne treba davati bolesnicima s jako oštećenom funkcijom jetre (vidjeti dio 4.2.).

#### Oštećenje funkcije bubrega

Zbog opsežnog metabolizma, samo se neznatna količina sertralina uklanja u nepromijenjenu obliku putem bubrega. Pokazalo se da nije bilo značajnih razlika u farmakokinetičkim pokazateljima ( $AUC_{0-24}$  i  $C_{max}$ ) između bolesnika s blago do umjereno (klirens kreatinina 30 do 60 ml/min) i umjereno do jako (klirens kreatinina 10 do 29 ml/min) oštećenom funkcijom bubrega i onih s urednom funkcijom bubrega. Dozu sertralina ne treba prilagođavati u slučaju oštećenja funkcije bubrega.

#### Primjena kod starijih bolesnika

Preko 700 starijih bolesnika (>65 godina) su sudjelovali u kliničkim studijama. Nastup i incidencija nuspojava su bili jednaki kao kod mlađih bolesnika.

Ipak, kod starijih bolesnika koji su uzimali SSRI/SNRI lijekove uključujući i sertralin, opisana je pojava hiponatremije. Stoga stariji bolesnici imaju povećani rizik od nastanka hiponatremije (vidjeti dio 4.4.).

#### Dijabetes

U bolesnika s dijabetesom SSRI može oslabiti nadzor nad glikemijom. Dozu inzulina i/ili peroralnog hipoglikemika možda će trebati prilagoditi.

#### Elektrokonvulzivna terapija

Nema kliničkih studija koje bi potvrdile omjer koristi i rizika prilikom istodobnog liječenja sertralinom i elektrokonvulzivnom terapijom.

#### Sok od grejpa

Ne preporučuje se primjena sertralina sa sokom od grejpa (vidjeti dio 4.5.).

#### Interferencija s pretragama urina

Lažno-pozitivni nalazi urina na benzodiazepine prijavljeni su u bolesnika koji uzimaju sertralin, a uzrok je nedostatak specifičnosti tih pretraga. Lažno-pozitivni rezultati mogu se očekivati do nekoliko dana nakon prekida liječenja sertralinom. Potvrđnim se testovima, kao što su plinska kromatografija/masena spektrometrija, utvrđuje razlika između sertralina i benzodiazepina.

#### Glaukom zatvorenog kuta

Inhibitori ponovne pohrane serotonina (SSRI), uključujući sertralin, mogu djelovati na veličinu zjenice što dovodi do midrijaze. Taj učinak na midrijazu može suziti očni kut, što pak dovodi do porasta očnog tlaka i glaukoma zatvorenog kuta, posebno u bolesnika s odgovarajućom predispozicijom. Stoga je sertralin potrebno primjenjivati s oprezom u bolesnika s glaukomom zatvorenog kuta ili glaukomom u anamnezi.

### **4.5. Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija**

#### ***Kombinacije koje su kontraindicirane***

##### **Inhibitori monoamino oksidaze**

###### *Ireverzibilni MAO inhibitori (selegilin)*

Sertralin se ne smije koristiti u kombinaciji s ireverzibilnim MAO inhibitorima kao što je npr. selegilin. Također sertralin se ne smije davati najmanje 14 dana nakon prestanka liječenja ireverzibilnim MAO inhibitorima, te najmanje 7 dana prije početka liječenja ireverzibilnim MAO inhibitorima (vidjeti dio 4.3.).

###### *Reverzibilni, selektivni MAO inhibitori (moklobemid)*

Zbog rizika od serotoninskog sindroma, istovremeno liječenje sertralinom i reverzibilnim i selektivnim MAO inhibitorima kao što je moklobemid se ne smije primjenjivati. Nakon liječenja reverzibilnim MAO inhibitorima može se započeti s liječenjem sertralinom u periodu kraćem od 14 dana. Preporuča se prekinuti liječenje sertralinom najmanje 7 dana prije početka liječenja reverzibilnim MAO inhibitorima. (vidjeti dio 4.3.).

###### *Reverzibilni neselektivni MAO inhibitori (linezolid)*

Antibiotik linezolid je slabi reverzibilni neselektivni MAO inhibitor, te se ne smije davati bolesnicima koji uzimaju sertralin (vidjeti dio 4.3.).

Opisane su teške nuspojave kod bolesnika koji su prestali uzimati MAO inhibitore (npr. metilen plavo) i ubrzo započeli s liječenjem sertralinom, ili su prekinuli liječenje sertralinom i ubrzo započeli s uzimanjem MAO inhibitora. Te nuspojave uključuju; tremor, mioklonus, dijaforezu, mučninu, povraćanje, crvenilo praćeno osjećajem vrućine, omaglicu i hipertermiju sa značajkama neuroleptičkog malignog sindroma, napadaja i smrti.

### *Pimozid*

U kliničkom su ispitivanju uočene povišene razine pimozida (otprilike 35%) nakon njegove jednokratne doze (2 mg) primijenjene za vrijeme uzimanja sertralina. No te povišene razine nisu bile povezane s promjenama EKG-a. Mehanizam te interakcije nije poznat. Istodobna primjena pimozida i sertralina je kontraindicirana zbog uskog terapijskog indeksa pimozida (vidjeti dio 4.3.).

### ***Kombinacije koje se ne preporučuju***

#### *Depresori središnjeg živčanog sustava (SŽS) i alkohol*

Primjena 200 mg sertralina dnevno nije potencirala učinke alkohola, karbamazepina, haloperidola ili fenitoina na kongnitivna i psihomotorna svojstva u zdravih ljudi. Ipak se ne preporuča istovremena primjena sertralina i alkohola.

#### Drugi serotonergički lijekovi

Serotonergički lijekovi, poput buprenorfina i naloksone, koji se istodobno koriste sa sertralinom, mogu povećati rizik od serotoninskog sindroma, potencijalno po život opasnog stanja (Vidjeti dio 4.4.).

Oprez se savjetuje pri primjeni fentanila (koji se koristi u općoj anesteziji ili u liječenju kronične boli), drugih serotonergičkih lijekova (uključujući druge serotonergičke antidepresive, triptane) i drugih opijata.

### ***Kombinacije pri kojima je nužan oprez***

#### *Lijekovi koji produljuju QT interval*

Rizik od produljenja QTc intervala i/ili ventrikularnih aritmija (npr. TdP) može biti povećan uslijed istovremene primjene lijekova koji produljuju QTc interval (npr. određeni antipsihotici i antibiotici) (vidjeti dio 4.4.).

#### *Litij*

Pri istodobnoj primjeni litija i sertralina u placebo nadziranom ispitivanju u zdravih ispitanika nije bilo promjena farmakokinetike litija, iako se povećala pojavnost tremora u usporedbi s ispitanicima koji su uzimali placebo, što pokazuje da bi mogao postojati utjecaj na farmakodinamiku. Bolesnike koji istodobno primaju litij i sertralin treba na primjereni način pratiti.

#### *Fenitoin*

U placebo nadziranom ispitivanju u zdravih ispitanika nije bilo klinički značajne inhibicije metabolizma fenitoina kod dugotrajne primjene sertralina u dozi od 200 mg/dan. Ipak, budući da su prijavljeni određeni slučajevi visoke izloženosti fenitoinu u bolesnika koji uzimaju sertralin, savjetuje se pratiti koncentracije fenitoina u plazmi na početku liječenja sertralinom i bude li potrebno, prilagoditi dozu fenitoina. Pri istodobnoj primjeni s fenitoinom mogu se smanjiti razine sertralina u plazmi. Ne može se isključiti mogućnost da drugi induktori CYP3A4, npr. fenobarbital, karbamazepin, gospina trava, rifampicin, mogu uzrokovati sniženje razine sertralina u plazmi.

#### *Triptani*

Opisani su rijetki post marketinški slučajevi slabosti, hiperrefleksije, poremećaja koordinacije, konfuzije, tjeskobe i uzbuđenosti nakon istovremene primjene sertralina i sumatriptana. Simptomi serotoninskog sindroma se također mogu javiti s drugim lijekovima iz iste skupine (triptani). Ako je neophodna istovremena primjena sertralina i triptana, potrebno je odgovarajuće praćenje takvih bolesnika (vidjeti dio 4.4.).

#### *Varfarin*

Pri primjeni 200 mg na dan sertralina istodobno s varfarinom malo se, ali statistički značajno, produžilo protrombinsko vrijeme, što može u određenim rijetkim slučajevima dovesti do neravnoteže INR vrijednosti.

Stoga se na početku i po okončanju primjene sertralina savjetuje pažljivo praćenje protrombinskog vremena.

*Interakcije s drugim lijekovima; digoksin, atenolol, cimetidin*

Istovremena primjena s cimetidinom može uzrokovati smanjenje klirensa sertralina. Klinički značaj te pojave je nepoznat. Sertralin nema učinka na sposobnost beta-adrenergičke blokade atenolola. Nisu opažene interakcije između sertralina u dozi od 200 mg dnevno i digoksina.

*Lijekovi koji imaju učinak na funkciju trombocita*

Postoji povećani rizik od krvarenja tijekom istovremene primjene sertralina i lijekova koji mogu utjecati na funkciju trombocita (npr. nesteroidni protuupalni lijekovi, acetilsalicilna kiselina i tiklopidin) te lijekova koji mogu povećati rizik od krvarenja kad se istodobno uzimaju sa SSRI uključujući sertralin (vidjeti dio 4.4.).

*Neuromuskulatorni blokatori*

Primjena SSRI može dovesti do smanjene aktivnosti plazmatske kolinesteraze što rezultira produljenjem neuromuskulatorne blokade mivacuriuma ili drugih neuromuskulatornih blokatora.

*Lijekovi koji se metaboliziraju enzimima citokrom P450*

Sertralin može djelovati kao blagi inhibitor CYP 2D6. U ispitivanjima interakcija uočen je samo minimalan porast koncentracija dezipiramina u plazmi u ravnotežnom stanju (u prosjeku za 23-37 %) pri dugotrajnoj primjeni sertralina u dozi od 50 mg/dan. Dezipiramin je pokazatelj aktivnosti izoenzima CYP 2D6 citokroma P450. Postoji mogućnost klinički značajnih interakcija s drugim supstratima CYP 2D6 s uskim terapijskim indeksom, kao što su antiaritmici klase 1C poput propafenona i flekainida, tricikličkim antidepressivima i tipičnim antipsihoticima, posebno pri primjeni visokih doza sertralina.

Sertralin ne djeluje kao klinički značajan inhibitor CYP 3A4, CYP 2C9, CYP 2C19 i CYP 1A2, što je potvrđeno *in vivo* ispitivanjima interakcija sa supstratima CYP3A4 (endogeni kortizol, karbamazepin, terfenadin, alprazolam), supstratom CYP2C19 (diazepam) i supstratima CYP2C9 (tolbutamid, glibenklamid i fenitoin).

Ispitivanja *in vitro* pokazala su da sertralin slabo inhibira ili uopće ne inhibira CYP 1A2.

Tri čaše soka od grejpa na dan povećale su razinu sertralina u plazmi za približno 100% u križnom ispitivanju u osam japanskih zdravih ispitanika. Stoga je sok od grejpa potrebno izbjegavati tijekom liječenja sertralinom (vidjeti dio 4.4.).

Na osnovi ispitivanja interakcija sa sokom od grejpa, ne može se isključiti da bi istovremena primjena sertralina i snažnih inhibitora CYP3A4, npr. inhibitora proteaze, ketokonazola, itraconazola, posakonazola, vorikonazola, klaritromicina, telitromicina i nefazodona, mogla dovesti do još veće izloženosti sertralinu. To se također odnosi i na umjerene inhibitore CYP3A4, npr. aprepitant, eritromicin, flukonazol, verapamil i diltiazem. Unos snažnih inhibitora CYP3A4 potrebno je izbjegavati tijekom liječenja sertralinom.

Razine sertralina u plazmi povišene su za oko 50 % u osoba sa sporim metabolizmom CYP2C19 u odnosu na one s brzim metabolizmom (vidjeti dio 5.2.). Ne mogu se isključiti interakcije sa snažnim inhibitorima CYP2C19, npr. omeprazolom, lansoprazolom, pantoprazolom, rabeprazolom, fluoksetinom i fluvoksaminom.

Istodobna primjena sertralina s metamizolom, koji je induktor metabolizma enzima, uključujući CYP2B6 i CYP3A4, može prouzročiti smanjenje koncentracije sertralina u plazmi te potencijalno smanjiti njegovu kliničku djelotvornost. Stoga se preporučuje oprez kada se istodobno primjenjuju metamizol i sertralin; po potrebi treba pratiti klinički odgovor i / ili razinu lijeka.



#### **4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje**

##### Trudnoća

Ne postoje dobro kontrolirane studije koje su uključivale trudnice. Dosadašnji podaci pokazuju da sertralin nema utjecaja na kongenitalne malformacije. Studije na životinjama su pokazale učinak na reprodukciju vjerojatno zbog toksičnosti na majku koja je uzrokovana farmakodinamičkim djelovanjem i/ili direktnim djelovanjem na fetus (vidjeti dio 5.3.).

Opisano je da primjena sertralina kod majki tijekom trudnoće uzrokuje simptome u novorođenčadi koji su kompatibilni s reakcijama ustezanja. Taj fenomen je također primijećen i kod uporabe drugih SSRI antidepressiva. Primjena sertralina se ne preporučuje u trudnoći osim ako se ocijeni da će moguća korist od lijeka za majku nadmašiti moguće rizike za fetus koji se razvija.

Potrebno je pratiti novorođenčad trudnica koje su uzimale sertralin do kasnih stadija trudnoće, posebice u trećem trimestru. Sljedeći simptomi se mogu javiti kod novorođenčadi čije su majke uzimale sertralin u kasnim stadijima trudnoće: respiratorni distress, cijanoza, apneja, napadaji, hipoglikemija, oscilacije temperature, poteškoće u hranjenju, povraćanje, hipoglikemija, hipertoniya, hipotoniya, hiperrefleksija, tremor, nervoza (napetost), razdražljivost, letargija, učestalo plakanje, somnolencija i poteškoće spavanja. Ti simptomi mogu biti posljedica serotonergičkog učinka ili simptoma ustezanja. U većini slučajeva komplikacije počinju odmah ili unutar 24 sata nakon poroda.

Epidemiološki podaci pokazuju da primjena SSRI u trudnoći posebice u kasnom stadiju može povećati rizik od perzistentne plućne hipertenzije kod novorođenčadi. Opaženi rizik je iznosio otprilike 5 slučajeva na 1000 trudnoća. U općoj populaciji taj rizik iznosi 1 do 2 slučaja na 1000 trudnoća.

Opservacijski podaci upućuju na povećan rizik (manje nego dvostruk) od postpartalnog krvarenja nakon izloženosti SSRI-ju/SNRI-ju tijekom mjeseca koji prethodi rođenju (vidjeti dijelove 4.4, 4.8).

##### Dojenje

Objavljeni podaci govore da se male količine sertralina i njegovog metabolita N-desmetilsertralina izlučuju u majčino mlijeko kod ljudi. Općenito, količine koje su nađene u majčinom mlijeku su bile zanemarive ili se nisu mogle detektirati, s jednom iznimkom novorođenčeta koje je imalo 50 % majčinskih razina (bez vidljivog učinka na zdravlje novorođenčeta). Do danas nisu opisani neželjeni učinci na zdravlje novorođenčadi čije su majke uzimale sertralin ali ne možemo isključiti postojeći rizik. Primjena sertralina kod dojilja se ne preporuča osim ako liječnik ocijeni da će moguća korist od lijeka za majku nadmašiti moguće rizike.

##### Plodnost

Podaci iz ispitivanja na životinjama nisu pokazali djelovanje sertralina na parametre plodnosti (vidjeti dio 5.3.).

Izvješća o primjeni određenih inhibitora ponovne pohrane serotonina u ljudi pokazala su reverzibilnost utjecaja na kvalitetu sperme.

Do sada nije zamijećen utjecaj na plodnost u ljudi.

#### **4.7. Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima**

Klinička farmakološka ispitivanja pokazala su da sertralin ne djeluje na psihomotorne sposobnosti. Međutim, kako psihotropni lijekovi mogu oslabiti mentalne ili fizičke sposobnosti potrebne za obavljanje potencijalno opasnih aktivnosti, kao što su vožnja automobila ili rad na strojevima, bolesnika je na to potrebno upozoriti.

#### **4.8. Nuspojave**

Mučnina je najčešća nuspojava. U liječenju anksioznog poremećaja, u 14% muškaraca liječenih sertralinom javila se seksualna disfunkcija (poremećaj ejakulacije), u odnosu na 0% bolesnika koji su primali placebo. Te nuspojave ovise o dozi te se povlače tijekom nastavka liječenja.

Nuspojave najčešće zabilježene tijekom dvostruko-slijepih ispitivanja uz kontrolu placebom u bolesnika s opsesivno-kompulzivnim poremećajem, paničnim poremećajem, PTSP-om i anksioznim poremećajem bile su slične onima zabilježenima u kliničkim ispitivanjima u bolesnika s depresijom.

*Tablica 1.* prikazuje nuspojave zabilježene nakon što je lijek stavljen na tržište (nepoznata učestalost) i one zabilježene tijekom kliničkih ispitivanja uz kontrolu placebom (u 2542 bolesnika koji su primali sertralin i 2145 bolesnika koji su primali placebo) u bolesnika s depresijom, opsesivno-kompulzivnim poremećajem, paničnim poremećajem, PTSP-om i anksioznim poremećajem.

Intenzitet i učestalost određenih nuspojava navedenih u Tablici 1. mogu se smanjiti tijekom nastavka liječenja i uglavnom ne zahtijevaju prekid terapije.

*Tablica 1.: Nuspojave*

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

| <b>Vrlo često</b><br>( $\geq 1/10$ )                                  | <b>Često</b><br>( $\geq 1/100$ do<br><1/10) | <b>Manje često</b><br>( $\geq 1/1000$ do<br><1/100) | <b>Rijetko</b><br>( $\geq 1/10\ 000$ to<br><1/1000) | <b>Vrlo rijetko</b><br>(<1/10 000) | <b>Nepoznato</b> (ne<br>može se<br>procijeniti iz<br>dostupnih<br>podataka)                 |
|---|---|---|---|------------------------------------|---|
| <i>Infekcije i infestacije</i>  |   |   |   |                                    |   |
|   | Faringitis                                  | Infekcije<br>gornjih dišnih<br>putova, rinitis      | Divertikulitis,<br>gastroenteritis,<br>otitis media |                                    |   |
| <i>Dobročudne i zloćudne novotvorine (uključujući ciste i polipe)</i> |   |   |   |                                    |   |
|   |   |   | Novotvorine†  |                                    |   |
| <i>Poremećaji krvi i limfnog sustava</i>                              |   |   |   |                                    |   |
|   |   |   | Limfadenopatija                                     |                                    | Leukopenija,<br>trombocitopenija  |
| <i>Poremećaji imunološkog sustava</i>                                 |   |   |   |                                    |   |
|   |   | Preosjetljivost                                     | Anafilaktoidna<br>reakcija                          |                                    | Alergija  |
| <i>Endokrini poremećaji</i>   |   |   |   |                                    |   |
|   |   | Hipotireoza   |   |                                    | Hiperprolaktinemi<br>ja, sindrom<br>neodgovarajućeg<br>lučenja<br>antidiuretskog<br>hormona |
| <i>Poremećaji metabolizma i prehrane</i>                              |   |   |   |                                    |   |
|   | Smanjen apetit,<br>povećan apetit*          |   | Diabetes<br>mellitus,<br>Hiperkolesterole<br>mija,  |                                    | Hiponatremija,<br>hiperglikemija  |

|   |   |   |   |  |  |
|---|---|---|---|--|--|
|   |   |   | hipoglikemija   |  |  |
| <i>Psijatrijski poremećaji</i>                              |   |   |   |  |  |
| Insomnija<br>(19%)  | Depresija*,<br>depersonalizaci<br>ja, noćne more,<br>anksioznost*,<br>agitacija*,<br>nervoza,<br>smanjen<br>libido*,<br>bruksizam | Halucinacije*,<br>Agresija*,<br>euforično<br>raspoloženje *,<br>apatija,<br>abnormalno<br>(neuobičajeno)<br>razmišljanje  | Konverzijski<br>poremećaj,<br>ovisnost o<br>lijekovima,<br>psihotični<br>poremećaj*,<br>paranoja,<br>suicidalne<br>misli/ponašanje<br>***, hod u snu,<br>preuranjena<br>ejakulacija |  | Neugodni snovi   |
| <i>Poremećaji živčanog sustava</i>                          |   |   |   |  |  |
| Omaglica<br>(11%),<br>somnia (13%),<br>glavobolja<br>(21%)* | Parestezija*,<br>tremor,<br>hipertonija,<br>disgeuzija,<br>poremećaj<br>pažnje  | Konvulzije*,<br>nevoljne<br>mišićne<br>kontrakcije *,<br>poremećaj<br>koordinacije,<br>hiperkinezija,<br>amnezija,<br>hipoestezija*,<br>poremećaj<br>govora,<br>posturalna<br>omaglica,<br>sinkopa,<br>migrena* | Koma*,<br>koreoatetoz,<br>diskinezija,<br>hiperestezija,<br>senzorni<br>poremećaji  |  | Poremećaji<br>kretanja<br>(uključujući<br>ekstrapiramidalne<br>simptome poput<br>hiperkinezije,<br>hipertonije,<br>distonije,<br>škrgutanja ili<br>poremećaja hoda).<br>Zabilježeni su i<br>simptomi<br>povezani sa<br>serotoninskim i<br>neuroleptičkim<br>malignim<br>sindromom: u<br>nekim su<br>slučajevima bili<br>povezani s<br>istovremenom<br>primjenom<br>serotonergičkih<br>lijekova i<br>uzrokovali su<br>agitaciju,<br>zbunjenost,<br>dijforezu,<br>dijareju, vrućicu,<br>hipertenziju,<br>rigidnost i<br>tahikardiju.<br>Akatizija i<br>psihomotorički<br>nemir (vidjeti dio<br>4.4.).<br>Cerebrovaskularni<br>spazam |

|  |  |   |   |  |  |
|--|--|---|---|--|--|
|  |  |   |   |  | (uključujući sindrom reverzibilne cerebralne vazokonstrukcije i Call-Flemingov sindrom). |
| <i>Poremećaji oka</i>                                  |  |   |   |  |  |
|  | Poremećaj vida   | Midrijaza*  | Glaukom, poremećaj suzenja, skotoma, diplopija, fotofobija, hifema  |  | Poremećaji vida, nejednake zjenice, makulopatija   |
| <i>Poremećaji uha i labirinta</i>                      |  |   |   |  |  |
|  | Tinitus*   | Bol u uhu   |   |  |  |
| <i>Srčani poremećaji</i>                               |  |   |   |  |  |
|  | Palpitacije*   | Tahikardija   | Infarkt miokarda, bradikardija, poremećaji srca   |  | Produljenje QTc intervala, <i>Torsade de Pointes</i>                                     |
| <i>Krvožilni poremećaji</i>                            |  |   |   |  |  |
|  | Navala vrućine*  | Hipertenzija*, crvenilo uz osjećaj vrućine  | Periferna ishemija, hematurija  |  | Poremećaj krvarenja (poput krvarenja iz probavnog sustava)                               |
| <i>Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsla</i> |  |   |   |  |  |
|  | Zijevanje*   | Bronhospazam*, dispneja, epistaksa  | Laringospazam, hiperventilacija, hipoventilacija, stridor, disfonija, štučavica                               |  | Intersticijska plućna bolest   |
| <i>Poremećaji probavnog sustava</i>                    |  |   |   |  |  |
| Proljevanje (18%), mučnina (24%), suhoća usta (14%)    | Abdominalna bol*, povraćanje*, konstipacija*, dispepsija, nadutost | Ezofagitis, disfagija, hemoroidi, pojačana salivacija, poremećaji na jeziku, eruktacija | Melena, hematohezijska, stomatitis, ulceracije na jeziku, poremećaji na zubima, glositis, ulceracije u ustima |  | Pankreatitis, mikroskopski kolitis   |
| <i>Poremećaji jetre i žuči</i>                         |  |   |   |  |  |
|  |  |   | Poremećaj jetrene funkcije  |  | Ozbiljne jetrene nuspojave (uključujući  |

|   |                            |   |   |  |   |
|---|----------------------------|---|---|--|---|
|   |                            |   |   |  | hepatitis, žuticu i zatajenje jetre)  |
| <i>Poremećaji kože i potkožnog tkiva</i>                    |                            |   |   |  |   |
|   | Osip*, hiperhidroza        | Periorbitalni edem*, edem lica, purpura*, alopecija*, hladan znoj, suha koža, urtikarija *, pruritus    | Dermatitis, bulozni dermatitis, folikularni osip, abnormalna tekstura vlasi, promijenjen miris kože |  | Rijetko su zabilježene ozbiljne kožne nuspojave, primjerice. Stevens-Johnsonov sindrom i epidermalna nekroliza, angioedem, fotoosjetljivost, kožne reakcije |
| <i>Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva</i> |                            |   |   |  |   |
|   | Artralgija, mijalgija      | Osteoartritis, mišićna slabost, bol u leđima, nekontrolirano trzanje mišića                             | Poremećaji koštanog sustava   |  | Mišićni grčevi  |
| <i>Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava</i>               |                            |   |   |  |   |
|   |                            | Nokturija, retencija urina*, poliurija, učestalo mokrenje, poremećaj mokrenja, urinarna inkontinencija* | Oligurija, poteškoće izmokravanja   |  |   |
| <i>Poremećaji reproduktivnog sustava i dojki**</i>          |                            |   |   |  |   |
| Poremećaj ejakulacije (14%)                                 | Erektalna disfunkcija      | Vaginalno krvarenje, seksualna disfunkcija, ženska seksualna disfunkcija, menstrualni poremećaji        | Menoragija, atrofični vulvovaginitis, balanopostitis, genitalni iscjedak, prijavizam*, galaktoreja* |  | Ginekomastija   |
|   |                            |   |   |  | Postpartalno krvarenje****  |
| <i>Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene</i>        |                            |   |   |  |   |
| Umor (10%)*   | Bol u prsima*, malaksalost | Periferni edem, zimica, pireksija*, astenija*, žeđ  | Hernija, smanjena podnošljivost lijeka,   |  |   |

|   |  |   |  |  |   |
|---|--|---|--|--|---|
|   |  |   | poremećaj hoda,  |  |   |
| <i>Pretrage</i>   |  |   |  |  |   |
|   |  | Povišena razina alanin aminotransferaze*, povišena razina aspartat aminotransferaze* smanjena težina*, povećana težina* | Poremećaji sjemena, povišena razina kolesterola u krvi |  | Abnormalni rezultati kliničkih laboratorijskih pretraga, promijenjena funkcija trombocita |
| <i>Ozljede i trovanja</i>   |  |   |  |  |   |
|   |  |   | Ozljeda  |  |   |
| <i>Operativni i medicinski postupci</i>   |  |   |  |  |   |
|   |  |   | Vazodilatacija   |  |   |
| <p><i>U slučaju nuspojava kod liječenja depresije, OKP-a, paničnog poremećaja, PTSP-a i anksioznog poremećaja, termini izraženi u skladu s terminologijom iz ispitivanja depresije.</i></p> <p><i>† Jedan slučaj novotvorine zabilježen u jednog bolesnika koji je primao sertralin; nisu zabilježene novotvorine u bolesnika koji su primali placebo.</i></p> <p><i>* te su se nuspojave javile i nakon što je lijek stavljen na tržište</i></p> <p><i>** denominator koristi broj bolesnika u toj spolnoj skupini-kombinirano: sertralin (1118 muškaraca, 1424 žena) placebo (926 muškaraca, 1219 žena)</i></p> <p><i>Za OKP, kratkoročno, samo ispitivanja u trajanju od 1 do 12 tjedana</i></p> <p><i>*** slučajevi suicidalnih misli i ponašanja zabilježeni su tijekom terapije sertralinom ili odmah nakon njenog prekida (vidjeti dio 4.4.).</i></p> <p><i>**** Ovaj je događaj prijavljen za terapijsku skupinu SSRI-ja/SNRI-ja (vidjeti dijelove 4.4, 4.6).</i></p> |  |   |  |  |   |

#### *Simptomi ustezanja zabilježeni nakon prekida terapije sertralinom*

Prekid liječenja sertralinom (posebno ako je do prekida došlo naglo) obično uzrokuje simptome ustezanja. Omaglica, senzorni poremećaji (uključujući paresteziju), poremećaji spavanja (uključujući insomniju i intenzivne snove), agitacija ili anksioznost, mučnina i/ili povraćanje, tremor i glavobolja najčešće su zabilježene nuspojave. Obično su blage do umjerene i samo-ograničavajuće; međutim, u nekih bolesnika mogu biti ozbiljne i/ili trajati dulje. Stoga se, kad liječenje sertralinom više nije potrebno, preporučuje postupno povlačenje lijeka, odnosno postupno smanjivanje njegove doze (vidjeti dijelove 4.2. i 4.4.).

#### *Stariji bolesnici*

Selektivni inhibitori ponovne pohrane serotonina ili selektivni inhibitori ponovne pohrane norepinefrina povezani su sa slučajevima klinički značajne hiponatremije u starijih bolesnika u kojih i rizik od ove nuspojave može biti veći (vidjeti dio 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. Sljedeće nuspojave zabilježene su u kontroliranim ispitivanjima (n=281 bolesnika liječenih sertralinom):

*Vrlo često (≥ 1/10):* glavobolja (22%), insomnija (21%), proljev (11%) i mučnina (15%).

*Često (≥ 1/100 do <1/10):* bol u prsima, manija, pireksija, povraćanje, anoreksija, afektivna labilnost, agresija, agitacija, nervoza, poremećaj pažnje, omaglica, hiperkinezija, migrena, 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 na EKG-u, pokušaj suicida, konvulzije, ekstrapiramidalni poremećaj, parestezija, depresija, halucinacije, purpura, hiperventilacija, anemija, poremećena jetrena funkcija, povećane vrijednosti alanin aminotransferaze, cistitis, herpes simplex, otitis externa, bol u uhu, bol u oku, midrijaza, klonulost, hematurija, pustularni osip, rinitis, ozljeda, gubitak težine, nekontrolirano trzanje mišića, abnormalni snovi, apatija, albuminurija, učestalo mokrenje, poliurija, bol u dojka, menstrualni poremećaj, alopecija, dermatitis, kožni poremećaji, promijenjen miris kože, urtikarija, bruksizam, crvenilo uz osjećaj vrućine.

*Nepoznata učestalost:* enureza

*Učinci skupine lijekova*

Epidemiološka ispitivanja, uglavnom provedena u bolesnika starih 50 godina i više, pokazala su povećan rizik od fraktura kostiju u bolesnika koji su primali selektivne inhibitore ponovne pohrane serotonina i tricikličke antidepressive. Nije poznat mehanizam koji dovodi do tog rizika.

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka, važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: **navedenog u Dodatku V.**

#### **4.9. Predoziranje**

*Toksičnost*

Sigurnost primjene sertralina ovisi o populaciji bolesnika i/ili istovremeno primijenjenim lijekovima. Zabilježeni su i smrtni slučajevi uslijed predoziranja sertralinom, prvenstveno primijenjenim u kombinaciji s drugim lijekovima i/ili alkoholom. Stoga za liječenje predoziranja treba primijeniti agresivne medicinske metode.

*Simptomi*

Simptomi predoziranja uključuju nuspojave uzrokovane serotoninom, poput pospanosti, probavnih poremećaja (primjerice mučnine i povraćanja), tahikardije, tremora, agitacije i omaglice. Koma je zabilježena manje često.

Budući da su produljenje QTc intervala/Torsade de Pointes zabilježeni nakon predoziranja sertralinom, pri svakom peroralnom predoziranju sertralinom preporučuje se učiniti EKG.

*Liječenje*

Ne postoji specifični antidot za sertralin. Preporučeno je uspostaviti i održavati prohodnost dišnih putova i osigurati primjerenu oksigenaciju i ventilaciju, ako je potrebno. Aktivni ugljen, koji se može rabiti zajedno s laksativom, može biti jednako učinkovit ili učinkovitiji od ispiranja želuca i treba se razmotriti njegova primjena u liječenju predoziranja. Ne preporučuje se induciranje emeze. Preporučuje se praćenje srčanih (npr. EKG) i drugih vitalnih znakova te primjena općih simptomatskih i suportivnih mjera. Zbog velikog volumena raspodjele sertralina, korist forsirane diureze, dijalize, hemoperfuzije i transfuzije nije vjerojatna.

## **5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA**

### **5.1. Farmakodinamička svojstva**

Farmakoterapijska skupina: Psihoanaleptici; Selektivni inhibitori ponovne pohrane serotonina (SSRI);  
ATK oznaka: N06AB06

#### Mehanizam djelovanja

Sertralin je potentan i specifičan inhibitor ponovne pohrane serotonina u neuronima (5-HT) *in vitro*, što dovodi do pojačanog djelovanja 5-HT kod životinja. Tek vrlo slabo djeluje na ponovnu pohranu norepinefrina i dopamina u neuronima. U kliničkim dozama, sertralin blokira pohranu serotonina u humanim trombocitima. Kod životinja nije zabilježeno stimulacijsko, sedativno, antikolinergičko ili kardiotoksično djelovanje. U kontroliranim ispitivanjima u zdravih dobrovoljaca sertralin nije uzrokovao sedaciju niti interferirao s psihomotoričkim sposobnostima. U skladu sa selektivnom inhibicijom pohrane 5-HT, sertralin ne pojačava katekolaminergičnu aktivnost. Sertralin ne pokazuje afinitet za muskarinske (kolinergičke), serotonergičke, dopaminergičke, adrenergičke, histaminergičke i GABA receptore ili receptore benzodiazepina. Kao i u slučaju drugih klinički djelotvornih antidepresiva i antiopsesivnih lijekova, kronična primjena sertralina kod životinja povezana je sa smanjenim brojem moždanih receptora za norepinefrin.

Nije dokazana mogućnost zlouporabe sertralina. U dvostruko-slijepom randomiziranom ispitivanju, uz kontrolu placebom, u kojem je uspoređivana mogućnost zlouporabe sertralina, alprazolama i d-amfetamina u ljudi, sertralin nije proizveo pozitivne subjektivne učinke koji bi ukazivali na mogućnost njegove zlouporabe. Nasuprot tome, ispitanici su znatno više rangirali i alprazolam i d-amfetamin u odnosu na placebo s obzirom na kriterije kao što su dopadljivost lijeka, euforija i mogućnost zlouporabe. Sertralin nije uzrokovao niti stimulaciju niti anksioznost povezanu s d-amfetaminom, odnosno sedaciju ili oslabljene psihomotoričke sposobnosti povezane s alprazolamom. Sertralin ne djeluje kao pozitivni pojačivač u rebus majmuna koji su naučeni sami primjenjivati kokain niti ne zamjenjuje, kao diskriminirajući stimulans, d-amfetamin ili pentobarbital u rebus majmuna.

#### Klinička djelotvornost i sigurnost

##### *Veliki depresivni poremećaj*

Provedeno je ispitivanje u depresivnih izvanbolničkih ispitanika u kojih je do kraja početne osmotjedne otvorene faze ispitivanja zabilježen odgovor na sertralin primijenjen u dozi od 50-200 mg dnevno. Ti su bolesnici (n=295) randomizirani u trajanju od 44 tjedna u dvostruko-slijepom ispitivanju, u kojem su dobivali ili sertralin u dozi od 50-200 mg dnevno ili placebo. Statistički značajno niža stopa relapsa zabilježena je u bolesnika koji su uzimali sertralin u odnosu na one koji su uzimali placebo. Srednja doza za bolesnike koji su završili ispitivanje bila je 70 mg dnevno. Postotak ispitanika koji su odgovorili na terapiju (odnosno onih u kojih nije zabilježen relaps) bio je 83,4 % u skupini koja je primala sertralin, odnosno 60,8 % u skupini koja je primala placebo.

##### *Posttraumatski stresni poremećaj (PTSP)*

Kombinirani podaci iz tri ispitivanja PTSP-a u općoj populaciji pokazuju nižu stopu odgovora u muškaraca nego u žena. U dva pozitivna ispitivanja u općoj populaciji, stope odgovora bile su slične u muškaraca i žena koji su primali sertralin u odnosu na one koji su primali placebo (žene: 57,2% vs. 34,5%; muškarci: 53,9% vs. 38,2%). Broj muških bolesnika u ispitivanjima provedenima u općoj populaciji bio je 184, a ženskih 430, te su stoga rezultati dobiveni za žene robusniji, a oni dobiveni za muškarce povezani s drugim varijablama osnovne razine (veća zloupotreba supstancije, dulje trajanje, izvor traume), koje su povezane sa smanjenim učinkom.

##### *Pedijatrijski OKP*

Sigurnost i djelotvornost sertralina (50-200 mg dnevno) ispitane su u izvanbolničkom okruženju u liječenju nedeprativne djece (stare od 6 do 12 godina) te adolescenata (u dobi od 13 do 17 godina) s opsesivno-kompulzivnim poremećajem. Nakon početnog jednostruko-slijepog ispitivanja uz kontrolu placebom u trajanju od tjedan dana, bolesnici su randomizirani u skupine koje su dvanaest tjedana ili liječene fleksibilnim dozama sertralina ili dobivale placebo. Početna doza u djece (u dobi od 6 do 12 godina) bila je 25 mg. Značajno veće poboljšanje zabilježeno je u bolesnika randomiziranih u skupinu koja je primala sertralin nego u onih koja je primala placebo (mjereno Yale-Brownom ljestvicom opsesivno-kompulzivnih poremećaja u djece CY-BOCS ( $p = 0,005$ ), NIMH globalnom ljestvicom



opesivno kompulzivnih poremećaja ( $p=0,019$ ) i CGI ljestvicom poboljšanja ( $p=0,002$ ). Također, prema CGI ljestvici težine simptoma ( $p=0,089$ ), zabilježen je i trend prema znatnijem poboljšanju u skupini koja je primala sertralin u odnosu na onu koja je primala placebo. Za CY-BOCs, srednja osnovna linija bila je  $22,25 \pm 6,15$ , a promjena u odnosu na osnovnu liniju  $-3,4 \pm 0,82$  u skupini koja je primala placebo, dok je srednja osnovna linija u skupini koja je primala sertralin bila  $23,36 \pm 4,56$ , a promjena u odnosu na osnovnu liniju  $-6,8 \pm 0,87$ . U *post-hoc* analizi, postotak bolesnika koji su odgovorili na terapiju, a koji su definirani kao bolesnici u kojih je od osnovne linije do završne točke zabilježeno smanjenje CY-BOCs od 25% ili više (primarna mjera djelotvornosti), iznosio je 53% u bolesnika liječenih sertralinom u odnosu na 37% u onih koji su primali placebo ( $p=0,03$ ).

Nema podataka o dugoročnoj sigurnosti i djelotvornosti za tu pedijatrijsku populaciju.

#### Pedijatrijski populacija

Nisu raspoloživi podaci za djecu mlađu od 6 godina.

### **5.2. Farmakokinetička svojstva**

#### Apsorpcija

U ljudi, nakon oralne doze od 50 do 200 mg primijenjene jednom dnevno tijekom 14 dana, sertralin postiže vršne koncentracije u plazmi 4,5 do 8,4 sati nakon primjene lijeka. Hrana ne utječe znatno na bioraspoloživost tableta sertralina.

#### Distribucija

Oko 98% lijeka u krvotoku veže se na proteine plazme.

#### Biotransformacija

Sertralin prolazi ekstenzivni metabolizam prvog prolaska kroz jetru.

Na osnovi kliničkih i *in-vitro* podataka, može se zaključiti da postoji više putova metabolizma sertralina, uključujući CYP3A4, CYP2C19 (vidjeti dio 4.5.) i CYP2B6. Sertralin i njegov glavni metabolit desmetilsertralin također su supstrati P-glikoproteina *in-vitro*.

#### Eliminacija

Srednja vrijednost poluvremena života sertralina je otprilike 26 sati (raspon od 22 do 36 sati). U skladu s terminalnim poluvremenom života, akumulacija do koncentracija u stanju ravnoteže je otprilike dvostruka, a postiže se tjedan dana nakon primjene doza jednom dnevno. Poluvrijeme života N-desmetilsertralina kreće se u rasponu od 62 do 104 sati. Sertralin i N-desmetilsertralin ekstenzivno se metaboliziraju u ljudi, a njihovi metaboliti izlučuju stolicom i urinom u jednakim količinama. Samo manji dio ( $<0,2\%$ ) nepromijenjenog sertralina izlučuje se urinom.

#### Linearnost/nelinearnost

Farmakokinetika sertralina proporcionalna je dozi u rasponu od 50 do 200 mg.

#### Farmakokinetika u posebnih skupina bolesnika

##### *Pedijatrijski populacija s OKP-om*

Farmakokinetika sertralina ispitivana je u 29 pedijatrijskih bolesnika u dobi od 6 do 12 godina te u 32 adolescenta u dobi od 13 do 17 godina. Bolesnicima je postupno, unutar 32 dana, povećavana doza do 200 mg dnevno, bilo počevši s dozom od 25 ili 50 mg. Jednaka podnošljivost zabilježena je kod doze od 25 mg i one od 50 mg. U stanju dinamičke ravnoteže kod doze od 200 mg, koncentracije sertralina u plazmi bolesnika starih od 6 do 12 godina bile su oko 35% više u odnosu na skupinu staru od 13 do 17 godina te 21% više u odnosu na referentnu skupinu odraslih bolesnika. Nije bilo značajnih razlika u klirensu između dječaka i djevojčica. Stoga se u djece preporučuje niska početna doza i povećanje doze od po 25 mg, a posebno u djece s niskom tjelesnom težinom. Doza u adolescenata treba biti kao i u odraslih.

### *Adolescenti i stariji*

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

### *Oštećenje jetrene funkcije*

U bolesnika s oštećenjem jetrene funkcije, poluvrijeme života sertralina je produljeno, a koncentracije ispod krivulje trostruko povećane (vidjeti dijelove 4.2. i 4.4.).

### *Oštećenje bubrežne funkcije*

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

### Farmakogenomika

Razina sertralina u plazmi bila je oko 50 % viša u osoba sa sporim metabolizmom CYP2C19 u odnosu na one s brzim metabolizmom. Kliničko značenje nije jasno, a dozu je potrebno titrirati ovisno o kliničkom odgovoru.

## **5.3. Neklinički podaci o sigurnosti primjene**

Neklinički podaci ne pokazuju posebnu opasnost za ljude na temelju konvencionalnih ispitivanja sigurnosne farmakologije, toksičnosti ponovljenih doza, genotoksičnosti ili karcinogeneze. Ispitivanja reproduktivne toksičnosti kod životinja nisu dala dokaze o teratogenosti ili štetnim učincima na mušku plodnost. Zabilježena fetalna toksičnost vjerojatno je bila povezana s toksičnošću kod majke. Postnatalna stopa preživljavanja mladunaca i tjelesna težina bile su smanjene samo tijekom prvih dana nakon rođenja. Pronađeni su dokazi da je rani postnatalni mortalitet uzrokovan intrauterinom izloženošću nakon 15. dana trudnoće. Odgođeni postnatalni razvoj u mladunaca liječenih ženki vjerojatno je bio uzrokovan učincima na ženke i stoga nije relevantan za rizik u ljudi.

Podaci iz ispitivanja na glodavcima i drugim životinjama (neglodavcima) ne pokazuju učinke na plodnost.

### *Ispitivanja na juvenilnim životinjama*

Provedeno je ispitivanje juvenilne toksikologije na štakorima u kojem je sertralin primjenjivan peroralno mužjacima i ženka od 21. do 56. dana postnatalno (u dozama od 10, 40 ili 80 mg/kg/dan), s fazom oporavka bez primjene lijeka do 196. dana postnatalno. Odgoda spolnog sazrijevanja kod mužjaka i ženki nastupila je pri primjeni različitih doza (kod mužjaka u dozi od 80 mg/kg, a ženki u dozi od  $\geq 10$  mg/kg), ali usprkos tom nalazu nisu procijenjeni učinci povezani sa sertralinom na reproduktivne sposobnosti niti mužjaka niti ženki. Također, od 21. do 56. dana postnatalno, primijećeni su dehidracija, kromorinoreja i smanjen prosječni porast tjelesne težine. Svi su ti ranije spomenuti učinci pripisani primjeni sertralina reverzibilni u neko vrijeme tijekom faze oporavka bez primjene lijeka. Nije utvrđen klinički značaj tih učinaka zamijećenih u štakora koji su dobivali sertralin.

## **6. FARMACEUTSKI PODACI**

### **6.1. Popis pomoćnih tvari**

#### Jezgra tablete:

Celuloza, mikrokristalična  
Kalcijev hidrogenfosfat dihidrat  
Povidon  
Karmelozanatrij, umrežena

Magnezijev stearat

Ovojnica tablete – Opadry:

Hipromeloza

Titanijev dioksid (E171)

Makrogol

Polisorbat 80

Boja Indigo Carmine (E132)

**6.2. Inkompatibilnosti**

Nije primjenjivo.

**6.3. Rok valjanosti**

2 godine.

**6.4. Posebne mjere pri čuvanju lijeka**

Čuvati na temperaturi ispod 25°C.

**6.5. Vrsta i sadržaj spremnika**

30 (3x10) filmom obloženih tableta u (Al//PVC/PVdC prozirnom ili Al//PVC/PVdC neprozirnom) blisteru, u kutiji.

**6.6. Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom**

Ne postoje posebne upute o uporabi/rukovanju.

**7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

PLIVA Hrvatska d.o.o.

Prilaz baruna Filipovića 25

10 000 Zagreb

**8. BROJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

HR-H-954820609

**9. DATUM PRVOG ODOBRENJA /DATUM OBNOVE ODOBRENJA**

Datum prvog odobrenja: 8.12.2010.

Datum obnove odobrenja: 17.05.2016.

**10. DATUM REVIZIJE**

08. listopada 2021.