

SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

1. NAZIV LIJEKA

Sonalia 50 mg filmom obložene tablete

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Svaka Sonalia filmom obložena tableta sadrži 50 mg sertralina u obliku sertralinklorida.

Pomoćna tvar s poznatim učinkom:

Jedna filmom obložena tableta sadrži 19,80 mg laktoza hidrata.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Filmom obložena tableta.

Bijele do kremaste filmom obložene tablete oko 4,6 mm širine i 10,7 mm duljine s urezom na jednoj strani tablete i oznakom "50" na drugoj strani.

Urez služi samo kako bi se olakšalo lomljenje tablete radi lakšeg gutanja, a ne da bi se podijelila na jednake doze.

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

Sertralin je namijenjen liječenju:

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

4.2. Doziranje i način primjene

Doziranje

Početno liječenje

Depresija i OKP

Liječenje sertralinom treba započeti dozom od 50 mg na dan.

Napadaj panike, PTSP i socijalno anksiozni poremećaj

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

Titracija

Depresija, OKP, napadaj panike, socijalno anksiozni poremećaj i PTSP

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

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

Održavanje

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

Depresija

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

Napadaj panike i OKP

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

Pedijatrijska populacija

Djeca i adolescenti s OKP

U dobi od 13 do 17 godina: početna doza iznosi 50 mg, jedanput dnevno.

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

Dozu treba postupno povećavati u slučaju da nije postignut odgovarajući terapijski učinak, po 50 mg u razdoblju od nekoliko tjedana, po potrebi, do najviše 200 mg/dan. Međutim, prilikom povećanja doze s 50 mg treba uzeti u obzir da je tjelesna masa pedijatrijskih bolesnika općenito manja od one u odraslih. Promjene u doziranju ne smiju biti češće od jednom tjedno.

Učinkovitost u liječenju pedijatrijskog velikog depresivnog poremećaja nije dokazana. Nisu dostupni podaci za djecu u dobi do 6 godina (vidjeti također dio 4.4.).

Stariji bolesnici

Potrebno je pažljivo doziranje lijeka starijim bolesnicima, jer postoji veći rizik razvoja hiponatremije (vidjeti dio 4.4.).

Bolesnici s oštećenjem funkcije jetre

Sertralin treba pažljivo primjenjivati u bolesnika s bolestima jetre. U bolesnika s oštećenjem funkcije jetre potrebno je primjenjivati niže doze ili rjeđe doziranje (vidjeti dio 4.4.). Sertralin se ne smije koristiti u slučajevima teškog oštećenja jetre jer nisu dostupni klinički podaci (vidjeti dio 4.4.).

Bolesnici s oštećenjem funkcije bubrega

Nije potrebna prilagodba doze u ovih bolesnika (vidjeti dio 4.4.).

Način primjene

Sertralin se primjenjuje jedanput na dan, ujutro ili navečer.

Sertralin tablete se mogu uzimati sa ili bez hrane.

Simptomi ustezanja nakon prekida terapije sertralinom

Potrebno je izbjegavati nagli prekid terapije sertralinom. Prilikom prekida terapije sertralinom dozu je potrebno postepeno smanjivati tijekom razdoblja od najmanje jednog ili dva tjedna s ciljem smanjenja rizika od simptoma ustezanja (vidjeti dijelove 4.4. i 4.8.). Ukoliko se tijekom

smanjivanja doze ili prekida terapije sertralinom pojave simptomi ustezanja, potrebno je primijeniti dozu koja je neposredno prije bila propisana. Nakon toga, liječnik može nastaviti sa postepenijim smanjivanjem doze.

4.3. Kontraindikacije

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

Kontraindicirana je istodobna primjena s ireverzibilnim inhibitorima monoaminooksidaze (MAOI), zbog rizika pojave serotoninskog sindroma sa simptomima poput agitacije, tremora i hipertermije.

Liječenje sertralinom se ne smije inicirati najmanje 14 dana nakon prekida liječenja ireverzibilnim MAOI. Liječenje sertralinom mora se prekinuti najmanje 7 dana prije početka liječenja s ireverzibilnim MAOI (vidjeti dio 4.5.).

Kontraindicirana je istodobna primjena pimozida (vidjeti dio 4.5.).

4.4. Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

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

Kod primjene selektivnih inhibitora ponovne pohrane serotonina (SSRI), uključujući liječenje sertralinom, zabilježen je razvoj po život opasnih sindroma kao što je serotoninski sindrom (SS) ili neuroleptički maligni sindrom (NMS). Rizik pojave serotoninskog sindroma (SS) ili neuroleptičkog malignog sindroma (NMS) uslijed primjene SSRI lijekova povećava se s njihovom istodobnom primjenom s drugim serotonergičnim lijekovima (uključujući druge serotonergične antidepresive, amfetamine, triptane), s lijekovima koji narušavaju metabolizam serotonina (uključujući MAOI npr. metilensko modrilo), antipsihoticima i drugim antagonistima dopamina te opioidnim lijekovima. Bolesnike treba nadzirati zbog iznenadne pojave znakova i simptoma SS-a ili NMS-a (vidjeti dio 4.3.).

Prebacivanje sa selektivnih inhibitora ponovne pohrane serotonina (SSRI), antidepresiva ili lijekova za opsesivno kompulzivne poremećaje

Postoje ograničena kontrolirana iskustva u vezi optimalnog trenutka prebacivanja sa SSRI lijekova, antidepresiva ili lijekova za opsesivno kompulzivne poremećaje na sertralin. Potrebno je izvršiti pažljivu i opreznu medicinsku prosudbu pri prebacivanju s jednog lijeka na drugi, posebice s dugotrajno djelujućih djelatnih tvari poput fluoksetina.

Ostali serotonergički lijekovi npr. triptofan, fenfluramin i 5-HT agonisti

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

Produljenje QTc intervala/Torsades de Pointes (TdP)

Slučajevi produljivanja QTc intervala bili su prijavljeni tijekom primjene sertralina u post-marketinškom periodu. Većina slučajeva je zabilježena u bolesnika koji imaju ostale rizične faktore za razvoj produljenja QT intervala/TdP-a. Učinak na produljenje QTc intervala potvrđen je u detaljnom QTc ispitivanju u zdravih dobrovoljaca, sa statistički značajnim pozitivnim odnosom izloženosti i odgovora.

Stoga je sertralin potrebno primijenjivati s oprezom u bolesnika s dodatnim faktorima rizika za produljenje QTc intervala kao što su: srčana bolest, hipokalemija ili hipomagnezemija, produljenje QTc intervala u obiteljskoj anamnezi, bradikardija i istodobna primjena lijekova koji produljuju QTc interval (vidjeti dijelove 4.5. i 5.1).

Aktivacija manije/hipomanije

Kod malog broja bolesnika liječenih antidepresivima i lijekovima za opsesivno kompulzivne poremećaje, uključujući sertralin, zabilježeni su manični/hipomanični simptomi. Stoga je sertralin potrebno primjenjivati s oprezom u bolesnika s anamnezom manije/hipomanije. Sertralin je potrebno ukinuti u svakog bolesnika u kojeg se manifestira manična faza.

Shizofrenija

U shizofrenih bolesnika mogu se pojačati psihotični simptomi.

Napadaji

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

Suicid / suicidalne misli /pokušaji suicida ili kliničko pogoršanje

Depresija je povezana s povećanim rizikom od razvoja suicidalnih misli, samoozljeđivanja i suicida (događaji povezani sa samoubojstvom).

Ovaj rizik postoji sve do pojave značajne remisije. Budući da poboljšanje obično ne nastupa tijekom prvih nekoliko tjedana liječenja pa čak i dulje, bolesnike je potrebno pažljivo nadzirati sve dok ne dođe do poboljšanja. Kliničko iskustvo pokazuje da je rizik od suicida veći u ranom razdoblju oporavka.

Ostala psihijatrijska stanja za koja se propisuje sertralin također mogu biti povezana s povećanim rizikom od pojave događaja povezanih sa suicidom. Dodatno, ta stanja mogu biti praćena velikim depresivnim poremećajem. Stoga je potreban jednak oprez prilikom liječenja bolesnika s drugim psihijatrijskim poremećajima kao kod liječenja velike depresije.

Poznato je da bolesnici koji prije početka liječenja u anamnezi imaju stanja povezana sa suicidom te oni u kojih je prisutan značajan stupanj suicidalnih misli, imaju povećan rizik od razvoja suicidalnih misli ili pokušaja suicida te ih je potrebno pomno nadzirati tijekom liječenja. Meta-analiza placebom kontroliranih kliničkih ispitivanja primjene antidepresiva u odraslih bolesnika s psihičkim poremećajima pokazala je povećan rizik suicidalnog ponašanja u bolesnika na antidepresivima u usporedbi sa skupinom koja je uzimala placebo u bolesnika mlađih od 25 godina.

Prilikom terapije sertralinom, posebno na početku liječenja i kod promjena doziranja, potrebno je pažljivo pratiti bolesnike, a posebice one s povećanim rizikom. Bolesnike (i njihove njegovatelje) treba upozoriti na potrebu praćenja stanja u cilju otkrivanja bilo kakvog kliničkog pogoršanja, suicidalnog ponašanja ili misli te neobičnih promjena u ponašanju, te ako se takvi simptomi pojave, da odmah potraže medicinski savjet.

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.

Pedijatrijska populacija

Sertralin se ne smije primjenjivati u liječenju djece i adolescenata mlađih od 18 godina, osim u bolesnika s opsesivno kompulzivnim poremećajem u dobi od 6 do 17 godina.

Suicidalno ponašanje (pokušaj suicida i suicidalne misli) kao i neprijateljstvo (izražena agresivnost, protivljenje i bijes) u kliničkim ispitivanjima uočeno je češće u djece i adolescenata koji su dobivali antidepresive u odnosu na djecu i adolescente koji su dobivali placebo. Ako se u slučaju kliničke potrebe, ipak donese odluka o liječenju, bolesnika je potrebno pažljivo pratiti u smislu detekcije pojava suicidalnih simptoma. Osim toga, dostupni su ograničeni podaci vezani

uz sigurnost dugoročne primjene u djece i adolescenata, uključujući utjecaj na rast, seksualno sazrijevanje te kognitivni i bihevioralni razvoj. Nekoliko slučajeva usporenog rasta i odgođenog puberteta prijavljeno je iz post-marketinških izvora. Klinički značaj i povezanost s lijekom još su nejasni (vidjeti dio 5.3 za odgovarajuće nekliničke podatke o sigurnosti). Kod dugotrajnog liječenja, liječnici moraju nadzirati pedijatrijske bolesnike u smislu detekcije pojava nepravilnosti rasta i razvoja.

Abnormalno krvarenje/hemoragija

Prilikom terapije SSRI-ima zabilježene su abnormalnosti u krvarenju uključujući krvarenja u koži (ekhimoze i purpura) te drugi hemoragijski događaji kao što su gastrointestinalna ili ginekološka krvarenja, uključujući krvarenja opasna po život.

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

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

Hiponatremija

Hiponatremija može nastati kao posljedica liječenja sa SSRI i SNRI (neselektivni inhibitor ponovne pohrane serotonina i noradrenalina), uključujući sertralin. U velikom broju slučajeva hiponatremija je bila posljedica sindroma neprikladnog lučenja antidiuretskog hormona (SIADH). Prijavljeni su slučajevi s razinom natrija u serumu nižom od 110 mmol/l. Stariji bolesnici imaju veći rizik razvoja hiponatremije povezane s primjenom SSRI i SNRI. Bolesnici koji uzimaju diuretike ili imaju smanjen volumen tekućine zbog nekog drugog uzroka također imaju veći rizik razvoja hiponatremije (vidjeti dio 4.2. i 4.4. „Stariji bolesnici“).

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

Simptomi ustezanja nakon prekida liječenja sertralinom

Simptomi ustezanja nakon prekida liječenja sertralinom su česti, osobito kada je prekid nagao (vidjeti dio 4.8.). U kliničkim ispitivanjima, u bolesnika liječenih sertralinom, incidencija zabilježenih reakcija ustezanja bila je 23% kod prekida primjene sertralina, u usporedbi s 12% u onih koji su nastavili primati sertralin.

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

Akatizija/Psihomotorički nemir

Primjena sertralina povezana je s razvojem akatizije, okarakterizirane subjektivnim osjećajem neugodnog ili uznemiravajućeg nemira i potrebom za čestim kretanjem popraćenom s nemogućnošću mirnog sjedenja ili stajanja. Ovo se najčešće javlja unutar prvih nekoliko tjedana liječenja. U bolesnika u kojih se razvijaju ovi simptomi, povećanje doze može biti štetno.

Oštećenje jetre

Sertralin se opsežno metabolizira u jetri. Farmakokinetička ispitivanja ponovljenih doza sertralina u bolesnika s blagom, stabilnom cirozom jetre pokazala su produženo poluvrijeme eliminacije i približno tri puta veći AUC i C_{max} u usporedbi s bolesnicima s urednom funkcijom jetre. Između ove dvije skupine nije zamijećena značajna razlika u afinitetu vezivanja lijeka za proteine plazme. Liječenje sertralinom u bolesnika s bolešću jetre treba pristupiti s oprezom. Potrebno je primijeniti nižu dozu ili povećati razmak između doza u bolesnika s oštećenjem jetre. Sertralin se ne smije koristiti u bolesnika s teškim oštećenjem funkcije jetre (vidjeti dio 4.2.).

Oštećenje bubrega

Sertralin se ekstenzivno metabolizira, a izlučivanje nepromijenjenog lijeka urinom je neznatan put eliminacije. U ispitivanjima u bolesnika s blagim do umjerenim oštećenjem funkcije bubrega (klirens kreatinina 30-60 ml/min) ili umjerenim do teškim oštećenjem bubrega (klirens kreatinina 10-29 ml/min), farmakokinetički parametri nakon ponovljenih doza (AUC₀₋₂₄ ili C_{max}) nisu bili značajno drugačiji u usporedbi s onima u kontrolnoj skupini. Nije potrebna prilagodba doze sertralina na temelju stupnja oštećenja funkcije bubrega.

Stariji bolesnici

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

Dijabetes

Liječenje sa SSRI može utjecati na kontrolu glikemije u bolesnika s dijabetesom. Može biti potrebna prilagodba doze inzulina i/ili oralnih hipoglikemika.

Elektrokonvulzivna terapija (ECT)

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

Sok od grejpa

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

Utjecaj na testove probira iz mokraće

U bolesnika koji su uzimali sertralin, prijavljeni su lažno pozitivni imunološki testovi probira iz mokraće na benzodiazepine. Do toga dolazi zbog nedostatka specifičnosti testova probira. Lažno pozitivni rezultati testova se mogu očekivati i nekoliko dana nakon prekida uzimanja sertralina. Potvrđni testovi, kao što su plinska kromatografija/masovna spektrometrija razlikovat će sertralin od benzodiazepina.

Glaukom zatvorenog kuta

SSRI lijekovi, uključujući sertralin, mogu utjecati na veličinu zjenice uzrokujući midrijazu. Ovaj midrijatični učinak može suziti očni kut izazvajući povećanje očnog tlaka i glaukom zatvorenog kuta, posebno u bolesnika koji su skloni toj pojavi. Stoga je potrebno uzimati sertralin s oprezom u bolesnika s glaukomom zatvorenog tipa ili s anamnezom glaukoma.

Sonalia sadrži laktozu

Bolesnici s rijetkim nasljednim poremećajem nepodnošljivosti galaktoze, potpunim nedostatkom laktaze ili malapsorpcijom glukoze i galaktoze ne bi smjeli uzimati ovaj lijek.

4.5. Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Kontraindicirani lijekovi

Inhibitori monoamino oksidaze (MAOI)

Ireverzibilni MAOI (npr. selegilin)

Sertralin se ne smije uzimati u kombinaciji s ireverzibilnim MAOI kao što je selegilin. Primjena sertralina se ne smije inicirati najmanje 14 dana nakon prekida liječenja s ireverzibilnim MAOI. Liječenje sertralinom mora se prekinuti najmanje 7 dana prije početka terapije s ireverzibilnim MAOI (vidjeti dio 4.3.).

Reverzibilni, selektivni inhibitor MAO-A (moklobemid)

Sertralin se ne smije primjenjivati istodobno s reverzibilnim i selektivnim inhibitorom MAOI kao što je moklobemid zbog rizika od pojave serotoniniskog sindroma. Nakon liječenja s reverzibilnim MAOI može se primijeniti period bez lijeka kraći od 14 dana, prije početka liječenja sertralinom. Preporuča se prekid liječenja sertralinom najmanje 7 dana prije početka liječenja s reverzibilnim MAOI (vidjeti dio 4.3.).

Reverzibilni, neselektivni MAOI (linezolid)

Antibiotik linezolid je slabi reverzibilni neselektivni MAOI te se ne smije davati bolesnicima liječenim sertralinom (vidjeti dio 4.3.).

Zabilježene su ozbiljne nuspojave u bolesnika koji su nedavno prestali uzimati MAOI (npr. metilensko modrilo) i počeli terapiju sertralinom ili su nedavno prekinuli terapiju sertralinom prije iniciranja primjene MAOI. Ove reakcije uključuju tremor, mioklonus, dijaforezu, mučninu, povraćanje, crvenilo uz osjećaj vrućine, omaglicu i hipertermiju sa svojstvima sličnim neuroleptičkom malignom sindromu, napadaje i smrt.

Pimozid

Porast koncentracije pimozida od približno 35% zabilježen je u ispitivanju jednokratnih niskih doza pimozida (2 mg). Navedene povišene koncentracije nisu bile povezane s bilo kakvim promjenama u EKG-u. Kako je mehanizam navedene interakcije nepoznat, zbog uske terapijske širine pimozida, istodobna primjena pimozida i sertralina je kontraindicirana (vidjeti dio 4.3.).

Istodobna primjena sa sertralinom se ne preporučuje:

Depresori središnjeg živčanog sustava (SZS) i alkohol

Istodobna primjena sertralina u dozi od 200 mg dnevno nije potencirala učinke alkohola, karbamazepina, haloperidola ili fenitoina na kognitivne i psihomotoričke sposobnosti u zdravih ispitanika; međutim, istodobna primjena sertralina i alkohola se ne preporučuje.

Drugi serotonergički lijekovi

Vidjeti dio 4.4. podnaslove *Serotoninski sindrom*, *Inhibitori monoamino oksidaze* i *Drugi serotonergični lijekovi*.

Također je potreban oprez prilikom primjene s fentanilom (koji se primjenjuje u općoj anesteziji ili u liječenju kronične boli), s drugim serotonergičnim lijekovima (uključujući druge serotonergične antidepressive, triptane) i s drugim lijekovima koji sadrže opijate.

Posebne mjere opreza

Lijekovi koji produljuju QTc interval

Istodobna primjena sertralina s drugim lijekovima koji produljuju QTc interval (npr. neki antipsihotici i antibiotici) može povećati rizik od pojave produljenja QTc intervala i/ili ventrikularnih aritmija (npr. TdP) (vidjeti dio 4.4. i 5.1).

Litij

U placebo kontroliranim ispitivanjima u zdravih dobrovoljaca, istodobna primjena sertralina i litija nije značajno promijenila farmakokinetiku litija, ali je rezultirala povećanjem tremora u odnosu na placebo skupinu, ukazujući na moguću farmakodinamičku interakciju. Tijekom istodobne primjene sertralina i litija, bolesnike je potrebno pažljivo pratiti.

Fenitoin

Placebo kontrolirano ispitivanje u zdravih dobrovoljaca upućuje da dugotrajna primjena 200 mg sertralina na dan ne uzrokuje klinički značajnu inhibiciju metabolizma fenitoina. Međutim, postoje slučajevi u kojima su zabilježene visoke koncentracije fenitoina kod istodobne primjene sa sertralinom te se preporučuje praćenje koncentracije fenitoina u plazmi tijekom uvođenja sertralina u terapiju uz odgovarajuću prilagodbu doze fenitoina. Nadalje, istovremena primjena fenitoina i sertralina može uzrokovati smanjenje razine sertralina u plazmi. Ne može se isključiti da i drugi CYP3A4 induktori, kao što su fenobarbital, karbamazepin, gospina trava i rifampicin mogu uzrokovati smanjenje razine sertralina u plazmi.

Triptani

Postoje rijetka izvješća nakon stavljanja lijeka u promet, koja opisuju bolesnike s osjećajem slabosti, hiperrefleksijom, poremećajem koordinacije, konfuzijom, anksioznošću i agitacijom nakon primjene sertralina i sumatriptana. Simptomi serotonergičnog sindroma mogu se također pojaviti pri primjeni drugih lijekova iste klase (triptani). Ako je istovremeno liječenje sertralinom i triptanima klinički opravdano, preporučeno je na odgovarajući način nadzirati bolesnika (vidjeti dio 4.4.).

Varfarin

Istodobna primjena sertralina od 200 mg dnevno s varfarinom rezultirala je malim, no statistički značajnim produljenjem protrombinskog vremena koje može u rijetkim slučajevima uzrokovati nestabilnost INR vrijednosti.

Stoga protrombinsko vrijeme treba pažljivo kontrolirati prilikom uvođenja ili prekida terapije sertralinom.

Interakcije s drugim lijekovima, digoksinom, atenololom, cimetidinom

Istodobna primjena s cimetidinom izazvala je značajno smanjenje klirensa sertralina. Klinički značaj ovih promjena nije poznat. Sertralin nema utjecaj na beta-adrenergičnu aktivnost atenolola. Nisu zapažene interakcije sertralina u dozi od 200 mg dnevno s digoksinom.

Lijekovi koji utječu na funkciju trombocita

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

Blokatori neuromuskularnog sustava

Inhibitori ponovne pohrane serotonina (SSRI) mogu smanjiti aktivnost kolinesteraze u plazmi što dovodi do produženja neuromuskularnog blokirajućeg učinka mivacuriuma ili drugih neuromuskularnih blokatora.

Lijekovi koji se metaboliziraju putem citokroma P450

Sertralin može djelovati kao blagi do umjereni inhibitor CYP2D6. Dugotrajna primjena sertralina od 50 mg dnevno, pokazala je umjereni porast (srednja vrijednost od 23-37%) stabilnih razina desipramina u plazmi (marker CYP2D6 izoenzimske aktivnosti). Mogu se pojaviti klinički značajne interakcije s drugim CYP2D6 substratima s uskim terapijskim indeksom, poput

antiaritmicka klase 1C poput propafenona i flekainida, TCA-a i tipičnih antipsihotika, osobito kod većih doza sertralina.

Sertralin ne djeluje kao klinički značajan inhibitor CYP3A4, CYP2C9, CYP2C19 i CYP1A2. Ovo su potvrdila *in-vivo* ispitivanja interakcija s CYP3A4 supstratima (endogeni kortizol, karbamazepin, terfenadin, aprazolam), CYP2C19 supstratom diazepamom i CYP 2C9 supstratima tolbutamidom, glibenklamidom i fenitoinom. *In vitro* ispitivanja pokazuju da sertralin ima mali ili nema inhibicijski učinak na CYP1A2.

Konzumacija tri čaše soka od grejpa dnevno povisila je razinu sertralina u plazmi za približno 100% u ukriženom kliničkom ispitivanju koje je uključivalo osam zdravih Japanaca. Stoga je potrebno izbjegavati konzumaciju soka od grejpa tijekom terapije sertralinom (vidjeti dio 4.4.).

Na temelju ispitivanja interakcija sa sokom od grejpa, ne može se isključiti da istodobna primjena sertralina i snažnih CYP3A4 inhibitora npr. inhibitora proteaze, ketokonazola, itrakonazola, posakonazola, varikonazola, klaritromicina, telitromicina i nefazodona, može uzrokovati čak i veću izloženost sertralinu. To se također odnosi i na umjerene inhibitore enzima CYP3A4, kao što su aprepitant, eritromicin, flukonazol, verapamil i diltiazem. Potrebno je izbjegavati uvođenje potentnih inhibitora CYP3A4 enzima tijekom liječenja sa sertralinom.

Razine sertralina u plazmi su se u slabih metabolizatora CYP2C19 enzima povećale za približno 50 % u odnosu na one u brzih metabolizatora (vidjeti dio 5.2.) Nije isključena interakcija s potentnim inhibitorima enzima CYP2C19, kao što su omeprazol, lanzoprazol, pantoprazol, rabeprazol, fluoksetin i fluvoksamin.

Farmakokinetička indukcija metabolizirajućih enzima

Istodobna primjena metamizola (snažan induktor metabolizirajućih enzima, uključujući CYP2B6 i CYP3A4) sa sertralinom može prouzročiti smanjenje koncentracije sertralina u plazmi te potencijalno smanjiti njegovu kliničku djelotvornost. Stoga se preporučuje oprez kada se istodobno primjenjuje metamizol; po potrebi treba pratiti klinički odgovor i/ili razinu lijeka.

4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Ne postoje odgovarajuće dobro kontrolirane studije u trudnica. Međutim, značajna količina podataka nije ukazala da sertralin uzrokuje kongenitalne malformacije. Ispitivanja na životinjama pokazala su učinak na reprodukciju zbog toksičnosti za majku koja je uzrokovana farmakodinamičkim učinkom i/ili direktnim farmakodinamičkim učinkom sertralina na fetus (vidjeti dio 5.3.).

Zabilježeno je da primjena sertralina tijekom trudnoće uzrokuje simptome nalik na simptome ustezanja kod neke novorođenčadi čije su majke bile liječene sertralinom. Ova pojava također je primjećena i s drugim SSRI antidepressivima. Ne preporučuje se primjena sertralina u trudnoći, osim ako je kliničko stanje žene takvo da je očekivana korist od liječenja veća od potencijalnog rizika.

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.).

Treba nadzirati novorođenčad ako se primjena sertralina u majke nastavi u kasnijoj trudnoći, osobito u trećem tromjesečju. Simptomi koji se mogu javiti u novorođenčadi čije su majke uzimale sertralin u kasnijim fazama trudnoće su: sindrom respiratornog distresa, cijanoza, apneja, napadaji, oscilacije temperature, poteškoće u hranjenju, povraćanje, hipoglikemija, hipertonija, hipotonija, hiperrefleksija, tremor, nervoza, razdražljivost, letargija, dugotrajno plakanje, somnolencija i otežano spavanje. Ovi simptomi mogu biti posljedica serotonergičkih učinaka ili

simptoma ustezanja. U većini slučajeva, komplikacije nastaju odmah ili vrlo brzo (<24 sata) nakon poroda.

Epidemiološki podaci pokazuju da primjena SSRI u trudnoći posebice u kasnoj trudnoći može povećati rizik od perzistentne plućne hipertenzije u novorođenčadi (PPHN). Opaženi rizik iznosio je približno 5 slučajeva na 1000 trudnoća. U općoj populaciji javlja se 1 do 2 slučaja PPHN na 1000 trudnoća.

Dojenje

Objavljeni podaci o vrijednostima sertralina u majčinom mlijeku pokazuju da se male količine sertralina i njegovog metabolita N-dezmetilsertralina izlučuju u mlijeko. Općenito, nađene razine u serumu dojenčeta su zanemarive odnosno ispod granice detekcije, s iznimkom jednog slučaja dojenčeta s koncentracijom sertralina u serumu koja je iznosila oko 50% koncentracije sertralina u majke (ali bez opaženog učinka na zdravlje dojenčeta). Do danas, nisu zabilježeni neželjeni učinci na zdravlje dojenčadi čije su majke uzimale sertralin, no rizik se ne može isključiti. Primjena sertralina se u dojilja ne preporučuje, osim ako prema procjeni liječnika, očekivana korist liječenja ne prevladava mogući rizik.

Plodnost

Ispitivanja na životinjama nisu ukazala na učinak sertralina na parametre plodnosti (vidjeti dio 5.3.)

U pojedinih bolesnika zabilježen je reverzibilan učinak pojedinih lijekova skupine SSRI na kvalitetu spermija.

Utjecaj sertralina na plodnost u ljudi dosad nije primijećen.

4.7. Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Farmakološka ispitivanja su pokazala da sertralin nema utjecaja na psihomotoričke sposobnosti. Sonalia ne utječe ili zanemarivo utječe na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima. Međutim, psihotropni lijekovi, mogu narušiti mentalne ili fizičke sposobnosti nužne za obavljanje potencijalno opasnih zadataka kao što su vožnja ili rad sa strojevima, na što treba upozoriti bolesnike.

4.8. Nuspojave

Mučnina je najčešća nuspojava. U liječenju socijalnog anksioznog poremećaja, seksualna disfunkcija (nemogućnost ejakulacije) pojavila se u 14% muškaraca liječenih sertralinom u odnosu na 0% muškaraca na placebo. Ove nuspojave su ovisne o dozi i često prolaze nastavkom liječenja.

Profil uobičajeno uočenih nuspojava u dvostruko slijepim, placebo kontroliranim kliničkim ispitivanjima u bolesnika s opsesivno-kompulzivnim poremećajem, napadajem panike, PTSP-om i socijalno anksioznim poremećajem, bio je sličan profilu uočenom u kliničkim ispitivanjima bolesnika s depresijom.

Tablica 1. prikazuje nuspojave uočene u postmarketinškom ispitivanju (učestalost nije poznata) i placebo kontroliranim kliničkim ispitivanjima (uspoređujući ukupno 2542 bolesnika na sertralinu i 2145 na placebo) u bolesnika s depresijom, opsesivno-kompulzivnim poremećajem, napadajem panike, PTSP-om i socijalno anksioznim poremećajem.

Intenzitet i učestalost određenih nuspojava navedenih u Tablici 1. mogu se smanjiti nastavkom liječenja te uglavnom ne dovode do prekida liječenja.

Tablica 1. Nuspojave

Učestalost nuspojava uočenih u placebo kontroliranim kliničkim ispitivanjima depresije, opsesivno-kompulzivnog poremećaja, napadaja panike, PTSP-a i socijalnog anksioznog poremećaja. Kombinirana (*pooled*) analiza i iskustvo nakon stavljanja lijeka u promet (učestalost nepoznata).

Klasifikacija organskih sustava	Vrlo često (≥ 1/10)	Često (≥ 1/100 do <1/10)	Manje često (≥ 1/1000 do <1/100)	Rijetko (≥ 1/10000 do <1/1000)	Nepoznato (učestalost se ne može procijeniti iz dostupnih podataka)
Infekcije i infestacije		infekcija gornjih dišnih puteva, faringitis, rinitis	gastroenteritis, otitis media	divertikulitis [§]	
Dobročudne, zloćudne i nespecificirane novotvorine (uključujući ciste i polipe)			novotvorina		
Poremećaji krvi i limfnog sustava				limfadenopatija, trombocitopenija* [§] , leukopenija* [§]	
Poremećaji imunološkog sustava			preosjetljivost sezonska alergija*	anafilaktoidna reakcija*	
Endokrini poremećaji			hipotireoidizam*	hiperprolaktinemijska* [§] , sindrom neprikladnog lučenja antidiuretskog hormona* [§]	
Poremećaji metabolizma i prehrane		smanjeni apetit, povećani apetit*		hiperkolesterolemija, šećerna bolest*, hipoglikemija*, hiperglikemija* [§] , hiponatrijemija* [§]	
Psihijatrijski poremećaji	insomnija	anksioznost*, depresija*, agitacija*, smanjen libido*, nervoza, depersonalizacija, noćne more, bruksizam*	suicidalne misli/ ponašanje, psihotički poremećaj*, abnormalno razmišljanje, apatija, halucinacije*, agresija*, euforija*, paranoja	konverzivni poremećaj* [§] , paronirija* [§] , ovisnost o lijeku, hodanje u snu, preuranjena ejakulacija	

Poremećaji živčanog sustava	omaglica, somnolencija, glavobolja*	poremećaji kretanja (uključujući ekstrapiramidalne simptome poput hiperkineze, hipertoniје, distonije, škrgutanja zubima ili abnormalnog hodanja), parestezija*, tremor, hipertoniја*, disgeuzija, poremećaj pažnje	amnezija, hipoesteziја*, konvulzije*, nevoljne mišićne kontrakcije*, poremećaj koordinacije, hiperkineziја*, poremećaj govora, posturalna omaglica, sinkopa*, migrena*	koma*, akatizija (vidjeti dio 4.4.), diskineziја, hiperesteziја, cerebrovaskularni spazam (uključujući sindrom reverzibilne cerebralne vazokonstrikcije i Call-Flemingov sindrom)* [§] , psihomotorički nemir* [§] (vidjeti dio 4.4.), poremećaj osjeta, koreoatetoza [§] , zabilježeni su i znakovi i simptomi povezani sa serotoninским sindromom* ili malignim neuroleptičkim sindromom: u nekim slučajevima povezani s istodobnom primjenom serotonergičkih lijekova, a uključivali su agitaciju, konfuziju, dijaforezu, proljev, vrućicu, hipertenziju, rigidnost i tahikardiju [§]	
Poremećaji oka		poremećaj vida*	midrijaza*	glaukom, poremećaj suženja, skotom, diplopiја, fotofobija, hifema* [§] , abnormalni vid, nejednake zjenice* [§]	makulopatija*
Poremećaji uha i labirinta		tinitus*	bol u uhu		

Srčani poremećaji		palpitacije*	tahikardija*, srčani poremećaji	infarkt miokarda* [§] , <i>Torsade de Pointes</i> * [§] (vidjeti dijelove 4.4. i 4.5.), bradikardija, produljenje QTc-interval* (vidjeti dijelove 4.4. i 4.5.)	
Krvožilni poremećaji		valunzi*	hipertenzija*, navale crvenila, abnormalno krvarenje (poput, gastrointestinalno krvarenja)*, hematurija*	periferna ishemija	
Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja		zijevanje*	bronhospazam*, dispneja, epistaksa*	laringospazam, hiperventilacija, hipoventilacija, stridor* [§] , disfonija, štucanje, intersticijska bolest pluća* [§]	
Poremećaji probavnog sustava	proljevi, mučnina, suha usta	bol u abdomenu*, povraćanje*, konstipacija*, dispepsija, nadutost, opstipacija*	melena, poremećaj zuba, ezofagitis, glositis, hemoroidi, prekomjerno lučenje slina, disfagija, eruktacija, poremećaji jezika	ulceracija usta, pankreatitis* [§] , hematohezija, ulceracija jezika, stomatitis	mikroskopski kolitis*
Poremećaji jetre i žuči				abnormalna funkcija jetre, ozbiljne bolesti jetre (uključujući hepatitis, žuticu i zatajenje jetre)	
Poremećaji kože i potkožnog tkiva		osip*, hiperhidroza	periorbitalni edem*, edem lica, purpura*, alopecija*, hladan znoj, suha koža, urtikarija*,	rijetko su zabilježene teške nuspojave na koži (SCAR): npr. Stevens-Johnsonov sindrom* i	

			pruritus*	epidermalna nekroliza* [§] , kožna reakcija* [§] , fotoosjetljivost [§] , angioedem, abnormalna struktura dlake, neprirodni miris kože, bulozni dermatitis, folikularni osip	
Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva		artralgija*, mijalgija, bol u leđima	osteoartritis, mišićna slabost, trzaji mišića, grčevi u mišićima*	poremećaj kostiju, rabdomioliza* [§]	trizam*
Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava			polakisurija, poremećaj mokrenja, retencija urina*, urinarna inkontinencija*, poliurija, nokturija	oligurija, problemi s početkom mokrenja*	
Poremećaji reproduktivnog sustava i dojki	problemi s ejakulacijom	erektilna disfunkcija, nepravilnosti menstrualnog ciklusa*	vaginalna hemoragija, seksualna disfunkcija, seksualna disfunkcija u žena, nepravilnosti menstrualnog ciklusa, menoragija	menoragija, atrofični vulvovaginitis, balanopostitis* [§] , genitalni iscjedak, prijavizam*, galaktoreja*, ginekomastija*	postpartalno krvarenje* [▪]
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	umor*	bol u prsima*, opća slabost*, astenija*, pireksija*	periferni edem*, zimica, poremećaj hoda*, žeđ	hernija, smanjena podnošljivost lijeka	
Pretrage			povećana razina alaninaminotransferaze (ALT)*, povećana razina aspartataminotransferaze (AST)*, smanjena tjelesna	poremećaji sjemena, povećanje kolesterola u krvi*, abnormalni klinički laboratorijski rezultati, promijenjena funkcija trombocita* [§]	

			težina*, povećana tjelesna težina*		
Ozljede i trovanja		ozljede			
Operativni i medicinski postupci				vazodilatacijski postupak	

* nuspojave zabilježene nakon stavljanja lijeka u promet

§ Učestalost nuspojava prikazana procijenjenom gornjom granicom intervala pouzdanosti od 95% primjenom "pravila 3 nuspojave".

- Ovaj je događaj prijavljen za terapijsku skupinu SSRI-ja/SNRI-ja (vidjeti dijelove 4.4., 4.6.).

Simptomi ustezanja nakon prekida liječenja sertralinom

Prekid primjene sertralina (posebno kod naglog prekida) obično dovodi do simptoma ustezanja. Najčešće zabilježene reakcije su omaglica, senzorički poremećaji (uključujući paresteziju), poremećaji spavanja (uključujući insomniju i intenzivne snove), agitacija ili anksioznost, glavobolja, mučnina i/ili povraćanje i tremor. Općenito su ove nuspojave blage do umjerene i samoograničavajuće; međutim, u nekih bolesnika one mogu biti ozbiljne i/ili prolongirane. Stoga se preporučuje postupno smanjivati dozu sertralina kada terapija sertralinom više nije potrebna (vidjeti dijelove 4.2. i 4.4.).

Starija populacija

Primjena SSRI ili SNRI sa sertralinom, povezana je sa slučajevima klinički značajne hiponatremije u starijih bolesnika koji mogu imati povećan rizik nastanka ove nuspojave (vidjeti dio 4.4.).

Pedijatrijska populacija

U više od 600 pedijatrijskih bolesnika liječenih sertralinom, opći profil nuspojava bio je sličan onom u ispitivanjima s odraslim osobama. Zabilježene su sljedeće nuspojave u kontroliranim kliničkim ispitivanjima (n=281 bolesnici liječeni sertralinom):

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

Često ($\geq 1/100$ do $< 1/10$): bol u prsima, manija, pireksija, povraćanje, anoreksija, labilnost, agresija, agitacija, nervoza, poremećaj pozornosti, omaglica, hiperkinezija, migrena, somnolencija, tremor, poremećen vid, 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 (vidjeti dijelove 4.4., 4.5. i 5.1.), pokušaj suicida, konvulzije, ekstrapiramidni poremećaj, parestezija, depresija, halucinacije, purpura, hiperventilacija, anemija, abnormalna funkcija jetre, povećana razina alaninaminotransferaze, cistitis, herpes simplex, otitis externa, bol u uhu, bol u oku, midrijaza, malaksalost, hematurija, pustularni osip, rinitis, ozljede, smanjenje tjelesne težine, trzanje mišića, neuobičajeni snovi, apatija, albuminurija, polakizurija, poliurija, bolnost dojki, menstrualni poremećaj, alopecija, dermatitis, kožni poremećaji, neprirodni miris kože, bruksizam, urtikarija, crvenilo lica.

Nepoznata učestalost: enureza.

Učinci cijele skupine lijekova (klase)

Epidemiološka ispitivanja, uglavnom provedena u bolesnika u dobi od 50 godina i starijih, pokazala su povećani rizik od fraktura kostiju u bolesnika koji uzimaju selektivne inhibitore ponovne pohrane serotonina (SSRI) i tricikličke antidepresive (TCA). 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

Sertralin ima faktor sigurnosti ovisan o populaciji bolesnika i/ili istodobnoj primjeni drugih lijekova. Zabilježeni su smrtni slučajevi kod predoziranja sertralinom, bilo samim sertralinom ili u kombinaciji s drugim lijekovima i/ili alkoholom. Prema tome, svako predoziranje treba intenzivno liječiti.

Simptomi

Simptomi predoziranja uključuju nuspojave serotoninskog tipa kao što su somnolencija, gastrointestinalni poremećaji (npr. mučnina, povraćanje), tahikardija, tremor, agitacija i omaglica. Koma je bila rjeđe zabilježena.

Produženje QT-intervalu/Torsade de Pointes su zabilježeni nakon predoziranja sertralinom te se stoga preporuča praćenje EKG-a kod svih slučajeva predoziranja sertralinom (vidjeti dijelove 4.4., 4.5. i 5.1.).

Liječenje

Nema specifičnih antidota za sertralin. Potrebno je osigurati prohodnost dišnih putova, osigurati odgovarajuću oksigenaciju i ventilaciju, ukoliko je potrebno. Aktivni ugljen, koji se može primijeniti i s katartičkim sredstvom, može biti jednako učinkovit ili čak učinkovitiji od ispiranja želuca te se treba uzeti u obzir kod liječenja predoziranja. Induciranje povraćanja se ne preporučuje. Preporučuje se nadzor srčanih (npr. EKG) i vitalnih znakova zajedno s općim simptomatskim i suportivnim mjerama. Zbog velikog volumena distribucije sertralina, vjerojatno neće biti korisna forsirana diureza, dijaliza, hemoperfuzija i izmjena krvi.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1. Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: antidepresivi, selektivni inhibitori ponovne pohrane serotonina (SSRI),

ATK oznaka: N06AB06

Mehanizam djelovanja

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

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

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

Klinička djelotvornost i sigurnost

Veliki depresivni poremećaj

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

Srednja doza iznosila je 70 mg/dan. Postotak bolesnika koji je pozitivno odgovorio na liječenje (definiran kao bolesnici u kojih nije nastupio relaps) u skupini liječenoj sertralinom iznosio je 83,4%, a u skupini liječenoj placebom 60,8%.

Posttraumatski stresni poremećaj (PTSP)

Kombinacijom podataka dobivenih u 3 ispitivanja PTSP-a u općoj populaciji pronađeno je da je niži terapijski odgovor u muškaraca u odnosu na žene. U dva ispitivanja na pozitivnoj općoj populaciji, terapijski odgovor žena i muškaraca na terapiju sertralinom u odnosu na placebo, su bili slični (žene: 57,2% u odnosu na 34,5%; muškarci: 53,9% u odnosu na 38,2%). Broj muških i ženskih bolesnika u općoj populaciji u ispitivanjima bio je 184, odnosno 430, te su stoga rezultati u žena robusniji, dok su na rezultate u muškarca više utjecali drugi čimbenici (češća zlouporaba, dulje trajanje, izvori traume itd.) koji su korelirali sa smanjenim učinkom.

Elektrofiziologija srca

U zasebnom detaljnom ispitivanju QTc-intervalu, provedenom izlaganjem zdravih dobrovoljaca suprat terapijskim dozama lijeka u stanju dinamičke ravnoteže (primjenom 400 mg na dan, što je dvostruko više od maksimalne preporučene dnevne doze), gornja granica dvostranog 90% CI za vremenski usklađenu srednju vrijednost razlike dobivene metodom najmanjih kvadrata QTcF-intervalu između sertralina i placeba (11,666 ms) bila je veća od unaprijed definiranog praga od 10 ms u vremenskoj točki 4 sata nakon primjene zadnje doze lijeka. Analiza odgovora u odnosu na izloženost lijeku pokazala je neznatno pozitivan odnos između QTcF-intervalu i koncentracija sertralina u plazmi [0,036 ms/(ng/ml); p<0,0001]. Na temelju modela izloženosti i odgovora na izloženost, prag za klinički značajno produljenje QTcF-intervalu (odnosno da bi predviđeni 90% CI premašio 10 ms) najmanje je 2,6 puta veći od prosječne vrijednosti C_{max} (86 ng/ml) nakon primjene najveće preporučene doze sertralina (200 mg na dan) (vidjeti dijelove 4.4., 4.5., 4.8. i 4.9.).

Pedijatrijski opsesivno-kompulzivni poremećaj (OKP)

Sigurnost primjene i učinkovitost sertralina (50-200 mg/dan) ispitivane su u liječenju djece bez depresije u dobi od 6 do 12 godina i adolescenata u dobi od 13 do 17 godina s opsesivno kompulzivnim poremećajem (OKP). Nakon uvida u ispitivanje u trajanju od jednog tjedna sa jednostruko slijepom primjenom placeba, bolesnici su randomizirani u skupinu liječenu sertralinom ili placebo u fleksibilnoj dozi u trajanju od 12 tjedana. Djeca u dobi od 6 do 12 godina su započela liječenje dozom od 25 mg. Bolesnici randomizirani na sertralin su pokazali značajno poboljšanje u odnosu na onu randomiziranu na placebo prema dječjoj Yale-Brown opsesivno kompulzivnoj skali CY-BOCS ($p=0.005$), NIMH globalnoj opsesivno kompulzivnoj skali ($p=0,019$), i CGI Improvement ($p=0,002$) skali. Dodatno je uočen trend prema većem poboljšanju u skupini liječenoj sertralinom u odnosu na placebo u CGI Severity skali ($p=0,089$). Za CY-BOCs rezultati srednje početne vrijednosti i promjene u odnosu na srednju početnu vrijednost u skupini liječenoj placebo iznosila je $22,25 \pm 6,15$ i $-3,4 \pm 0,82$, dok su te vrijednosti u skupini liječenoj sertralinom iznosile $23,36 \pm 4,56$ i $-6,8 \pm 0,87$. U post-hoc analizi, bolesnici koji su pozitivno odgovorili na liječenje, a definirani su kao bolesnici s 25% ili većim smanjenjem vrijednosti CY-BOCs (mjera primarnog ishoda) od početne vrijednosti, u skupini liječenoj sertralinom bilo ih je 53% u odnosu na skupinu liječenu placebo gdje ih je bilo 37% ($p=0,03$).

Nisu dostupni dugoročni podaci o sigurnosti i učinkovitosti sertralina u pedijatrijskoj populaciji. Nema dostupnih podataka o primjeni u djece mlađe od 6 godina.

5.2. Farmakokinetička svojstva

Apsorpcija

Farmakokinetička svojstva sertralina proporcionalna su primijenjenoj dozi u rasponu od 50 do 200 mg. Nakon oralne primjene sertralina u ljudi u dozi od 50 do 200 mg jednom dnevno tijekom 14 dana, vršne koncentracije sertralina u plazmi postignu se nakon 4,5 do 8,4 sata. Unos hrane ne mijenja značajno bioraspoloživost sertralina.

Distribucija

Oko 98% lijeka u cirkulaciji veže se za proteine plazme.

Biotransformacija

Sertralin se opsežno metabolizira tijekom prvog prolaska kroz jetru.

Na temelju kliničkih i *in-vitro* podataka, može se zaključiti da se sertralin metabolizira putem više enzimskih sustava, uključujući CYP 3A4, CYP 2C19 (vidjeti dio 4.5.) i CYP 2B6.

Sertralin i njegov glavni metabolit desmetilsertralin su također supstrati P-glikoproteina *in-vitro*.

Eliminacija

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

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

Farmakokinetika u posebnih skupina bolesnika

Pedijatrijski bolesnici s opsesivno-kompulzivnim poremećajem (OKP)

Farmakokinetika sertralina proučavana je u 29 pedijatrijskih bolesnika u dobi od 6 do 12 godina te kod 32 adolescentna bolesnika u dobi od 13 do 17 godina. Bolesnicima je doza postupno titrirana do dnevne doze od 200 mg koja se postigla unutar 32 dana, s početnom dozom od 25 mg i postupnim povećanjem doze za 25 mg ili s početnom dozom od 50 mg i postupnim povećanjem

doze za 50 mg. Režim doze od 25 mg i 50 mg podjednako su se tolerirali. Kod stabilizirane doze od 200 mg, razine sertralina u plazmi kod skupine ispitanika u dobi od 6 do 12 godina bile su približno 35% veće u usporedbi sa skupinom ispitanika u dobi od 13 do 17 godina i 21% veće u usporedbi s referentnom skupinom odraslih osoba. Nisu postojale znatne razlike između dječaka i djevojčica s obzirom na klirens. Niska početna doza i koraci titracije doze od 25 mg, stoga se preporučuju za djecu, osobito onu male tjelesne mase. Kod adolescenata se doza može prilagođavati kao kod odraslih.

Adolescenti i stariji bolesnici

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

Oštećenje funkcije jetre

U bolesnika s oštećenjem funkcije jetre, poluvrijeme sertralina je produljeno, a AUC je trostruko povećana (vidjeti dijelove 4.2. i 4.4.).

Oštećenje funkcije bubrega

U bolesnika s umjerenim do teškim oštećenjem funkcije bubrega, nije postojala značajna akumulacija sertralina.

Farmakogenomika

Plazmatske razine sertralina bile su u sporih metabolizatora CYP2C19 za približno 50% više u odnosu na one u brzih metabolizatora. Kliničko značenje ove razlike nije poznato i dozu lijeka treba titrirati ovisno o kliničkom odgovoru bolesnika.

5.3. Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Neklinički podaci ne ukazuju na poseban rizik za ljude na temelju konvencionalnih ispitivanja sigurnosne farmakologije, toksičnosti ponovljenih doza, genotoksičnosti, kancerogenog potencijala, reproduktivne i razvojne toksičnosti.

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

Istraživanja provedena na glodavcima i ne-glodavcima nisu ukazala na utjecaj lijeka na plodnost.

Ispitivanja u juvenilnih životinja

Provedeno je juvenilno toksikološko ispitivanja na štakorima u kojemu se sertralin oralno davao mužjacima i ženka postnatalno od 21. do 56. dana (u dozama od 10, 40 ili 80 mg/kg dnevno) s periodom oporavka do 196. dana nakon okota bez primjenjivanja sertralina. Zaostajanje u seksualnom sazrijevanju pojavilo se u mužjaka i ženki štakora pri različitim dozama (u mužjaka pri 80 mg/kg i u ženki pri ≥ 10 mg/kg). Usprkos spomenutim saznanjima nije bilo učinaka povezanih sa sertralinom na reproduktivne sustave mužjaka ili ženki a koji su se utvrđivali u ovom istraživanju. Također, od 21. do 56. dana nakon okota zapažena je dehidracija, pojava pigmentiranog sekreta iz nosa i gubitak tjelesne težine. Svi gore spomenuti učinci povezani s primjenom sertralina, reverzibilno su se povukli tijekom perioda oporavka bez primjene sertralina. Nije utvrđeno kliničko značenje ovih učinaka zapaženih u štakora koji su dobivali sertralin.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Popis pomoćnih tvari

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

Ovojnica:

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

6.2. Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

6.3. Rok valjanosti

3 godine.

6.4. Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Čuvati na temperaturi ispod 25°C, u originalnom pakiranju.

6.5. Vrsta i sadržaj spremnika

28 filmom obloženih tableta u PVC/Al blisteru.

6.6. Posebne mjere za zbrinjavanje

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

8. BROJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

HR-H-399436111

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 27 srpnja 2006.

Datum posljednje obnove odobrenja: 04 listopada 2017.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

18. kolovoza 2021.

