

## SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

### 1. NAZIV LIJEKA

Sertralin Mylan 50 mg filmom obložene tablete  
Sertralin Mylan 100 mg filmom obložene tablete

### 2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna filmom obložena tableta sadrži 50 mg sertralina (u obliku sertralinklorida).  
Jedna filmom obložena tableta sadrži 100 mg sertralina (u obliku sertralinklorida).

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

### 3. FARMACEUTSKI OBLIK

Filmom obložena tableta (tableta).

Sertralin Mylan 50 mg:

Bijela do gotovo bijela, ovalna filmom obložena tableta s urezom i oznakama "50" i "ST" na jednoj strani tablete i oznakom "G" na drugoj strani tablete. Veličina tablete je otprilike 4 mm x 11 mm.

Sertralin Mylan 100 mg:

Bijela do gotovo bijela, ovalna filmom obložena tableta s urezom i oznakama "100" i "ST" na jednoj strani tablete i oznakom "G" na drugoj strani tablete. Veličine tablete je otprilike 5 mm x 13 mm.

Tableta se može razdijeliti 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, sa ili bez agorafobije.

Opsesivno kompulzivnog poremećaja (OKP) u odraslih i pedijatrijskih bolesnika u dobi od 6 do 17 godina.

Socijalno anksioznog poremećaja.

Posttraumatskog stresnog poremećaja (PTSP).

## **4.2 Doziranje i način primjene**

### 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 uslijed povećanja doze. Dozu treba mijenjati postupno, po 50 mg u razmaku od najmanje tjedan dana do maksimalno 200 mg/dan. Izmjene 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 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 se simptomi povukli.

##### *Napadaj panike i OKP*

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

##### *Stariji bolesnici*

Potrebno je pažljivo doziranje lijeka u starijih bolesnika jer postoji veći rizik od razvoja hiponatremije (vidjeti dio 4.4).

##### *Oštećenje 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 funkcije jetre, jer nisu dostupni klinički podaci (vidjeti dio 4.4).

##### *Oštećenje funkcije bubrega*

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

### *Pedijatrijska populacija*

Djeca i adolescenti s opsesivno kompulzivnim poremećajem

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

U dobi od 6-12 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 na dan. Međutim, prilikom povećanja doze s 50 mg potrebno je 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).

### Simptomi ustezanja nakon prekida terapije sertralinom

Potrebno je izbjegavati nagli prekid terapije sertralinom. Prilikom ukidanja liječenja sertralinom, dozu je potrebno postepeno smanjivati tijekom razdoblja od najmanje jednog ili dva tjedna s ciljem smanjenja rizika pojave 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 s postepenijim sniženjem doze.

### Način primjene

Za primjenu kroz usta

Sertralin se primjenjuje jedanput na dan, ujutro ili navečer.

Sertralin tablete se mogu uzimati sa ili bez hrane.

## **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 SS-a ili NMS-a 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, drugim antagonistima dopamina i buprenorfinom. 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.

#### Drugi serotonergični 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.

#### Produljivanje QTc/Torsade de Pointes (TdP)

Slučajevi produljivanja QTc intervala i TdP bili su prijavljeni tijekom primjene sertralina nakon stavljanja lijeka u promet. Većina slučajeva zabilježena je u bolesnika s drugim prisutnim faktorima rizika za produljenje QTc/ TdP. Učinak na produljenje QTc intervala potvrđen je u detaljnom QTc ispitivanju u zdravih dobrovoljaca, sa statistički značajnim pozitivnim odnosom izloženosti i odgovora. Stoga, sertralin treba primjenjivati 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 malobrojnih 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 razvoja suicidalnih misli, samoozljeđivanja i suicida (događaji povezani sa samoubojstvom). Ovaj rizik postoji sve do pojave značajne remisije. Budući da se poboljšanje ne mora dogoditi tijekom prvih nekoliko tjedana liječenja pa čak i dulje, bolesnike je potrebno pažljivo nadzirati sve dok ne dođe do poboljšanja. Kliničko iskustvo pokazuje da je rizik od suicida veći u ranom razdoblju oporavka.

Ostala psihijatrijska stanja zbog kojih je propisan sertralin također mogu biti povezana s povećanim rizikom razvoja događaja povezanih sa suicidom. Dodatno, takva stanja mogu biti

praćena velikim depresivnim poremećajem. Stoga je potreban jednak oprez prilikom liječenja bolesnika s drugim psihijatrijskim poremećajima kao kod liječenja velikog depresivnog poremećaja.

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 sa 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 kada je potrebno odmah potražiti 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 liječnik u slučaju kliničke potrebe ipak odluči za liječenje ovim lijekom, bolesnika je potrebno pomno pratiti u smislu primjećivanja pojava suicidalnih simptoma. Osim toga, dostupni su ograničeni klinički 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 nakon stavljanja lijeka u promet. Klinički značaj i povezanost s lijekom su još nejasni (vidjeti dio 5.3 za odgovarajuće podatke o sigurnosti). Kod dugotrajnog liječenja, liječnici moraju nadzirati pedijatrijske bolesnike u smislu nepravilnosti rasta i razvoja.

#### Abnormalno krvarenje/hemoragija

Prilikom terapije SSRI-ima prijavljene su abnormalnosti u krvarenju uključujući krvarenja u koži (ehimoze i purpure) te drugi hemoragijski događaji poput gastrointestinalnog ili ginekološkog krvarenja uključujući po život opasnih krvarenja. 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 ili SNRI (neselektivni inhibitor ponovne pohrane serotonina i noradrenalina), uključujući i 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 "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, poremećaj pamćenja, konfuziju, 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 uzrokovani prekidom liječenja sertralinom

Simptomi ustezanja nakon prekida liječenja sertralinom su česti, osobito kada je prekid nagao (vidi dio 4.8). U kliničkim ispitivanjima, u pacijenata 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 teški. Nastupaju obično unutar nekoliko prvih dana od prekida terapije, iako postoje vrlo rijetke prijave istih simptoma u bolesnika koji su slučajno izostavili dozu lijeka. Obično se simptomi povuku spontano najčešće unutar dva tjedna, iako kod pojedinih bolesnika period može biti dulji (2-3 mjeseca ili dulje). Stoga se savjetuje kada se prekida liječenje sertralinom da se doza postepeno smanjuje tijekom razdoblja od nekoliko tjedana do nekoliko mjeseci, prema potrebama bolesnika (vidjeti dio 4.2).

### Akatizija/psihomotorički nemir

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

### Oštećenje funkcije jetre

Sertralin se opsežno metabolizira u jetri. Farmakokinetička ispitivanja ponovljenih doza sertralina u bolesnika s blagom, stabilnom cirozom jetre pokazala su produljeno 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. Liječenju sertralinom u bolesnika s bolešću jetre treba pristupiti s oprezom. Potrebno je primijeniti nižu dozu ili povećati razmak između doza u bolesnika s oštećenjem funkcije jetre. Sertralin se ne smije primijeniti u bolesnika s teškim oštećenjem funkcije jetre (vidjeti dio 4.2).

### Oštećenje funkcije bubrega

Sertralin se ekstenzivno metabolizira, a neznatno se eliminira urinom u nepromijenjenom obliku. U ispitivanjima u pacijenata 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 ponovljenih doza ( $AUC_{0-24}$  ili  $C_{max}$ ) nisu bili značajno drugačiji od onih kontrolne skupine. 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 bili su slični onima mlađih bolesnika.

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

### Dijabetes

Liječenje SSRI lijekovima 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

Primjena sertralina sa sokom od grejpa se ne preporučuje (vidjeti dio 4.5).

### Utjecaj na testove probira mokraće

U bolesnika koji su uzimali sertralin, prijavljeni su lažno pozitivni imunološki testovi probira mokraće na benzodiazepine. Do toga dolazi zbog manjka specifičnosti testova probira. Lažno pozitivni rezultati testova mogu se očekivati nekoliko dana po prestanku uzimanja sertralina. Potvrđni testovi, kao što su plinska kromatografija/masena 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 uzrokujući 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.

### Natrij

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po tableti, tj. zanemarive količine natrija.

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

### **Kontraindicirano**

#### Inhibitori monoamino oksidaze

##### *Ireverzibilni MAOI (npr. selegilin)*

Sertralin se ne smije primjenjivati u kombinaciji s ireverzibilnim MAOI kao što je selegilin.



Primjena sertralina se ne smije započinjati najmanje 14 dana nakon prekida liječenja ireverzibilnim MAOI. Liječenje sertralinom mora se ukinuti najmanje 7 dana prije početka terapije ireverzibilnim MAOI (vidjeti dio 4.3).

*Reverzibilni, selektivni inhibitor MAO-A (moklobemid)*

Sertralin se ne smije primjenjivati u kombinaciji s reverzibilnim i selektivnim inhibitorom MAOI, poput moklobemida, zbog rizika pojave serotoninskog sindroma, stanja potencijalno opasnog po život. 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 modriilo) i počeli terapiju sertralinom ili su nedavno prekinuli terapiju sertralinom prije započinjanja primjene MAOI. Ove reakcije uključuju tremor, mioklonus, dijaforezu, mučninu, povraćanje, navale crvenila, omaglicu i hipertermiju sa svojstvima sličnim neuroleptičkom malignom sindromu, napadaje i smrt.

*Pimozid*

Porast razine pimozida od približno 35% prikazan je u ispitivanju jednokratnih niskih doza pimozida (2 mg). Povećane vrijednosti nisu bile povezane s bilo kakvim promjenama u EKG-u. Dok je mehanizam ove interakcije nepoznat, zbog uske terapijske širine pimozida, istodobna primjena sertralina i pimozida je kontraindicirana (vidjeti dio 4.3).

**Ne preporučuje se istodobna primjena sa setralinom**

*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 serotonergični lijekovi*

Vidjeti dio 4.4.

Također je potreban oprez s primjenom fentanila (koji se primjenjuje u općoj anesteziji ili u liječenju kronične boli), s drugim serotonergičnim lijekovima (uključujući druge serotonergične antidepresive, amfetamine, triptane) i s buprenorfinom.

**Posebne mjere opreza**

Lijekovi koji produljuju QTc interval

Rizik produljivanja QTc intervala i/ili ventrikularnih aritmija (npr. TdP) može biti povećan kod istodobne primjene ostalih lijekova koji produljuju QTc interval (npr. neki antipsihotici i antibiotici) (vidjeti dijelove 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 dovela do povećanja tremora u



odnosu na placebo, 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 bitnu inhibiciju metabolizma fenitoina. Međutim, postoje slučajevi u kojima su zabilježene visoke razine fenitoina kod istodobne primjene sa sertralinom te se preporučuje praćenje razine fenitoina u plazmi tijekom uvođenja sertralina u terapiju, uz primjerenu prilagodbu doze fenitoina. Nadalje, istodobna primjena fenitoina i sertralina može uzrokovati smanjenje razina sertralina u plazmi. Ne može se isključiti da i drugi CYP3A4 induktori, kao što su fenobarbital, karbamazepin, gospina trava i rifampicin, mogu uzrokovati redukciju razine sertralina u plazmi.

#### Metamizol

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

#### Triptani

Postoje rijetka izvješća nakon stavljanja lijeka u promet, koja opisuju bolesnike s osjećajem slabosti, hiper-refleksijom, poremećajem koordinacije, konfuzijom, anksioznošću i agitacijom nakon primjene sertralina i sumatriptana. Simptomi serotoninergičnog sindroma također se mogu pojaviti kod drugih lijekova iste klase (triptani). Ako je istodobno 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 i varfarina rezultirala je malim no statistički značajnim povećanjem protrombinskog vremena koje može u rijetkim slučajevima uzrokovati nestabilnost INR vrijednosti. Stoga je potrebno pažljivo kontrolirati protrombinsko vrijeme kod uvođenja ili prekida terapije sertralinom.

#### Interakcije s drugim lijekovima, digoksinom, atenololom, cimetidinom

Istodobna primjena sa cimetidinom uzrokovala je značajno smanjenje klirensa sertralina. Klinički značaj ovih promjena nije poznat. Sertralin nema utjecaj na beta-adrenergičnu aktivnost atenolola. Nisu uočene interakcije sertralina u dozi od 200 mg dnevno i digoksina.

#### 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 (NSAID), acetilsalicilna 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-umjereni inhibitor CYP 2D6. Dugotrajna primjena sertralina od 50 mg dnevno, pokazala je umjereni porast (srednja vrijednost od 23%-37%) stabilnih razina desipramina u plazmi (marker CYP 2D6 izoenzimske aktivnosti). Mogu se pojaviti klinički značajne interakcije s drugim CYP 2D6 supstratima s uskim terapijskim širinama poput antiaritmika klase 1C kao što su propafenon i flekainid, TCA-a i tipičnih antipsihotika, osobito kod većih doza sertralina.

Sertralin ne djeluje kao klinički značajan inhibitor CYP 3A4, CYP 2C9, CYP 2C19 i CYP 1A2. Ovo su potvrdila in-vivo ispitivanja interakcija s CYP3A4 supstratima (endogeni kortizol, karbamazepin, terfenadin, alprazolam), CYP2C19 supstratom diazepamom i CYP2C9 supstratom tolbutamidom, glibenklamidom i fenitoinom. In vitro ispitivanja ukazuju da sertralin ima mali potencijal ili nema potencijal inhibiranja CYP 1A2.

Konzumacija tri čaše soka od grejpa dnevno povisila je razinu sertralina u plazmi za približno 100% u ukriženom 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 s potentnim inhibitorima enzima CYP3A4, kao što su inhibitori proteaze, ketokonazol, itrakonazol, posakonazol, vorikonazol, klaritromicin, telitromicin i nefazodon, 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 enzima CYP3A4 za vrijeme liječenja 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 jakim inhibitorima CYP2C19, kao omeprazol, lanzoprazol, pantoprazole, rabeprazol, fluoksetin i fluvoksamin.

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

##### Trudnoća

Ne postoje odgovarajuće dobro kontrolirane studije u trudnica. Međutim, značajna količina podataka nije ukazala na utjecaj sertralina na kongenitalne malformacije. Ispitivanja na životinjama su pokazala učinak na reproduktivnost vjerojatno zbog toksičnosti za majku uzrokovane farmakodinamičkim učinkom i/ili direktnog farmakodinamičkog učinka sertralina na fetus (vidjeti dio 5.3).

Zabilježeno je da primjena sertralina tijekom trudnoće uzrokuje simptome kompatibilne s reakcijama ustezanja kod neke novorođenčadi čije su majke bile liječene sertralinom. Ova je pojava primijećena i s drugim SSRI antidepressivima. Sertralin se ne preporuča u trudnoći, osim ako je kliničko stanje žene takvo da je očekivana korist liječenja veća od potencijalnog rizika.

Treba nadzirati novorođenčad ako se primjena sertralina u majke nastavi u kasnijoj trudnoći, osobito u trećem tromjesečju. U novorođenčadi se mogu pojaviti sljedeći simptomi nakon primjene sertralina u majke u kasnoj trudnoći: sindrom respiratornog distresa, cijanoza, apneja, napadaji, temperaturna nestabilnost, otežano hranjenje, povraćanje, hipoglikemija,

hipertonija, hipotonija, hiperrefleksija, tremor, nervoza, razdražljivost, letargija, neprestano plakanje, somnolencija i otežano spavanje. Ovi se simptomi mogu javiti zbog serotonergičkih učinaka ili simptoma ustezanja. U većini slučajeva, komplikacije se javljaju odmah ili nedugo (<24 h) nakon poroda.

Epidemiološki podaci ukazuju da primjena selektivnih inhibitora ponovne pohrane serotonina (SSRI) u trudnoći, a osobito u kasnoj trudnoći, može povećati rizik od perzistentne plućne hipertenzije novorođenčeta (PPHN). Opažen rizik iznosio je približno 5 slučajeva na 1000 trudnoća. U općoj populaciji javljaju se 1-2 slučaja PPHN 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 o vrijednostima sertralina u majčinom mlijeku pokazuju da se male količine sertralina i njegovog metabolita N-desmetilsertralina izlučuju u mlijeko. Općenito, nađene razine u serumu dojenčeta su zanemarive pa do ispod granice detekcije, s jednom iznimkom – dojenče s vrijednosti sertralina u serumu od oko 50% vrijednosti sertralina u majke (no bez opaženog učinka na zdravlje djeteta). Do danas nisu zabilježeni neželjeni učinci na zdravlje dojenčadi majki koje uzimaju sertralin, iako se rizik ne može isključiti. Primjena u dojilja se ne preporuča, osim, ako po 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 iz skupine SSRI na kvalitetu spermija.

Utjecaj sertralina na plodnost u ljudi dosad nije zapažen.

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

Farmakološka ispitivanja pokazala su da sertralin ne utječe na psihomotoričke sposobnosti. 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**

Najčešća nuspojava je mučnina. U liječenju socijalno anksioznog poremećaja, seksualna disfunkcija (nemogućnost ejakulacije) pojavila se u 14% muškaraca liječenih sertralinom u odnosu na 0% muškaraca koji su primali placebo. Ove nuspojave ovise o dozi i često prolaze nastavkom liječenja.

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

Tablica 1 prikazuje nuspojave zabilježene nakon stavljanja lijeka u promet (nepoznate učestalosti) i placebo kontroliranim kliničkim istraživanjima (na ukupno 2542 bolesnika

koja su primala sertralin i 2145 bolesnika koji su primali placebo) depresije, OKP-a, napadaja panike, PTSP-a i socijalno anksioznog poremećaja.

Intenzitet i učestalost nekih nuspojava navedenih u tablici 1 mogu se smanjiti kontinuiranim liječenjem te općenito ne dovode do prekida terapije.

Tablica 1: Nuspojave

Učestalost nuspojava zabilježenih u placebom kontroliranim kliničkim ispitivanjima depresije, OKP-a, napadaja panike, PTSP-a i socijalno anksioznog poremećaja. Kombinirana (*pooled*) analiza i iskustvo nakon stavljanja lijeka u promet (učestalost nepoznata).

Vrlo često (≥ 1/10)	Često (≥1/100 do <1/10)	Manje često (≥1/1000 do <1/100)	Rijetko (≥1/10000 do <1/1000)	Vrlo rijetko (<1/10000)	Učestalost nepoznata (ne može se procijeniti na temelju dostupnih podataka)
<b>Infekcije i infestacije</b>					
	infekcija gornjih dišnih putova, faringitis, rinitis	gastroenteritis, otitis media	divertikulitis <sup>§</sup>		
<b>Dobročudne, zloćudne novotvorine (uključujući ciste i polipe)</b>					
		novotvorina			
<b>Poremećaji krvi i limfnog sustava</b>					
			limfadenopatija, trombocitopenija <sup>*§</sup> , leukopenija <sup>*§</sup>		
<b>Poremećaji imunološkog sustava</b>					
		preosjetljivost <sup>*</sup> , sezonska alergija <sup>*</sup>	anafilaktoidna reakcija <sup>*</sup>		
<b>Endokrini poremećaji</b>					
		hipotireoza <sup>*</sup>	hiperprolaktinemija <sup>*§</sup> , sindrom neprikladnog lučenja antidiuretskog hormona <sup>*§</sup>		
<b>Poremećaji metabolizma i prehrane</b>					
	smanjeni apetit, povećani apetit <sup>*</sup>		hiperkolesterolemija <sup>*</sup> , šećerna bolest <sup>*</sup> , hipoglikemija <sup>*</sup> , hiperglikemija <sup>*§</sup> , hiponatremija <sup>*</sup>		

Vrlo često (≥ 1/10)	Često (≥1/100 do <1/10)	Manje često (≥1/1000 do <1/100)	Rijetko (≥1/10000 do <1/1000)	Vrlo rijetko (<1/10000)	Učestalost nepoznata (ne može se procijeniti na temelju dostupnih podataka)
Psihijatrijski poremećaji					
insomnia	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, glavobolja*, somnolencija	tremor, poremećaji kretanja (uključujući ekstrapiramidalne simptome poput hiperkineze, hipertoniije, distonije, škrgutanja zubima ili abnormalnog hodanja), parestezija*, hipertoniija*, poremećaj pažnje, disgeuzija	amnezija, hipoestezija*, nevoljne mišićne kontrakcije*, sinkopa*, hiperkinezija*, migrena*, konvulzije*, posturalna omaglica, poremećaj koordinacije, poremećaj govora	koma*, akatizija (vidjeti dio 4.4), diskinezija, hiperestezija, cerebrovaskularni spazam (uključujući sindrom reverzibilne cerebralne vazokonstrukcije i Call-Flemingov sindrom)*§, psihomotorički nemir*§, (vidjeti dio 4.4), poremećaj osjeta, koreoatetozas*, zabilježeni su i znakovi i simptomi povezani sa serotoninским sindromom* ili malignim neuroleptičkim sindromom: u nekim		

Vrlo često (≥ 1/10)	Često (≥1/100 do <1/10)	Manje često (≥1/1000 do <1/100)	Rijetko (≥1/10000 do <1/1000)	Vrlo rijetko (<1/10000)	Učestalost nepoznata (ne može se procijeniti na temelju dostupnih podataka)
			slučajevima povezani s istodobnom primjenom serotonergičkih lijekova, a uključivali su agitaciju, konfuziju, dijaforezu, proljev, vrućicu, hipertenziju, rigidnost i tahikardiju <sup>§</sup>		
Poremećaji oka					
	poremećaj vida*	midrijaza*	skotomi, glaukom, diplopija, fotofobija, hifema <sup>*§</sup> , nejednake zjenice <sup>*§</sup> , abnormalni vid <sup>§</sup> , poremećaj suzenja		makulopatija*
Poremećaji uha i labirinta					
	tinitus*	bol u uhu			
Srčani poremećaji					
	palpitacije*	tahikardija*, srčani poremećaj	infarkt miokarda <sup>*§</sup> , <i>Torsade de Pointes</i> <sup>*§</sup> , (vidjeti dijelove 4.4, 4.5 i 5.1), bradikardija, produljenje QTc intervala* (vidjeti dijelove 4.4, 4.5 i 5.1)		
Krvožilni poremećaji					
	navale vrućine*	abnormalno krvarenje (poput, gastrointestinalna	periferna ishemija		

Vrlo često (≥ 1/10)	Često (≥1/100 do <1/10)	Manje često (≥1/1000 do <1/100)	Rijetko (≥1/10000 do <1/1000)	Vrlo rijetko (<1/10000)	Učestalost nepoznata (ne može se procijeniti na temelju dostupnih podataka)
		Inog krvarenja <sup>*</sup> , hipertenzija <sup>*</sup> , navale crvenila, hematurija <sup>*</sup>			
Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprja					
	zijevanje <sup>*</sup>	dispneja, epistaksa <sup>*</sup> , bronhospazam <sup>*</sup>	hiperventilacija, intersticijska bolest pluća <sup>*§</sup> , laringospazam, disfonija, stridor <sup>*§</sup> , hipoventilacija, štucanje		
Poremećaji probavnog sustava					
mučnina, proljev, suha usta	dispepsija, opstipacija <sup>*</sup> , bolovi u abdomenu <sup>*</sup> , povraćanje <sup>*</sup> , nadutost	melena, poremećaj zuba, ezofagitis, glositis, hemoroidi, prekomjerno lučenje sline, disfagija, eruktacija, poremećaji jezika	ulceracija usta, pankreatitis <sup>*§</sup> , hematokezija, 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					
	hiperhidroza, osip <sup>*</sup>	periorbitalni edem <sup>*</sup> , urtikarija <sup>*</sup> , alopecija <sup>*</sup> , pruritus <sup>*</sup> , purpura <sup>*</sup> , dermatitis, suha koža, edem lica, hladan znoj	rijetko su zabilježene teške nuspojave na koži (SCAR): npr. Steven-Johnsonov sindrom <sup>*</sup> i epidermalna nekroliza <sup>*§</sup> ,		



Vrlo često (≥ 1/10)	Često (≥1/100 do <1/10)	Manje često (≥1/1000 do <1/100)	Rijetko (≥1/10000 do <1/1000)	Vrlo rijetko (<1/10000)	Učestalost nepoznata (ne može se procijeniti na temelju dostupnih podataka)
			kožna reakcija <sup>*,§</sup> , fotoosjetljivost <sup>§</sup> , angioedem, abnormalna struktura dlake, neprirodni miris kože, bulozni dermatitis, folikularni osip		
Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva					
	bol u leđima, artralgija <sup>*</sup> , mijalgija	osteoartritis, trzaji mišića, grčevi u mišićima <sup>*</sup> , mišićna slabost	rabdomioliza <sup>*,§</sup> , poremećaj kostiju		trizam <sup>*</sup>
Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava					
		polakisurija, poremećaj mokrenja, retencija urina <sup>*</sup> , urinarna inkontinencija <sup>*</sup> , poliurija, nokturija	problemi s početkom mokrenja <sup>*</sup> , oligurija		
Poremećaji reproduktivnog sustava i dojki					
problemi s ejakulacijom	nepравilnosti menstrualnog ciklusa <sup>*</sup> , erektilna disfunkcija	seksualna disfunkcija (vidjeti dio 4.4), menoragija, vaginalno krvarenje, seksualna disfunkcija u žena (vidjeti dio 4.4)	galaktoreja <sup>*</sup> , atrofički vulvovaginitis, genitalni iscjedak, balanopostitis <sup>*</sup> <sup>§</sup> , ginekomastija <sup>*</sup> , prijapizam <sup>*</sup>		postpartalno krvarenje <sup>*</sup>
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene					
umor <sup>*</sup>	malaksalost <sup>*</sup> , bol u prsima <sup>*</sup> , astenija <sup>*</sup> , pireksija <sup>*</sup>	periferni edem <sup>*</sup> , zimica, poremećaj hoda <sup>*</sup> , žeđ	hernija, smanjena podnošljivost lijeka		
Pretrage					

Vrlo često (≥ 1/10)	Često (≥1/100 do <1/10)	Manje često (≥1/1000 do <1/100)	Rijetko (≥1/10000 do <1/1000)	Vrlo rijetko (<1/10000)	Učestalost nepoznata (ne može se procijeniti na temelju dostupnih podataka)
	povećana tjelesna težina*	povišene vrijednosti ALT-a*, povišene vrijednosti AST-a*, smanjena tjelesna težina*	povećanje kolesterola u krvi*, abnormalni klinički laboratorijski rezultati, abnormalna sperma, promijenjena funkcija trombocita*§		
Ozljeđe i trovanja					
	ozljeđe				
Operativni i medicinski postupci					
			vazodilacijski i 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 iznenadnog prekida) obično dovodi do simptoma ustezanja. Najčešće zabilježene reakcije su omaglica, senzorički poremećaji (uključujući parestezije), poremećaj spavanja (uključujući insomniju i intenzivne snove), agitacija ili anksioznost, mučnina i/ili povraćanje, tremor i glavobolja. Općenito su ove nuspojave blage do umjerene i samo-ograničavajuće; 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 odjeljke 4.2 i 4.4).

#### Starija populacija

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

#### Pedijatrijska populacija

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

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

*Često (≥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, flatulencija.

Manje često ( $\geq 1/1000$  do  $< 1/100$ ): prolongiran EKG QT (vidjeti dijelove 4.4, 4.5 i 5.1), pokušaj suicida, konvulzije, ekstrapiramidalni poremećaj, parestezije, depresija, halucinacije, purpura, hiperventilacija, anemija, abnormalna funkcija jetre, povećana razina alanin aminotransferaze, cistitis, herpes simplex, otitis externa, bol u uhu, bol u oku, midrijaza, malaksalost, hematurija, pustularni osip, rinitis, ozljeda, smanjenje tjelesne težine, trzanje mišića, neuobičajeni snovi, apatija, albuminurija, polakizurija, poliurija, bolnost dojki, menstrualni poremećaj, alopecija, dermatitis, kožni poremećaji, neprirodni miris kože, urtikarija, bruksizam, navale crvenila.

Nepoznata učestalost: enureza

### Učinci klase

Epidemiološka istraživanja, provedena uglavnom na bolesnicima u dobi 50 i više godina, pokazuju da je povećan rizik od fraktura kostiju u bolesnika koji uzimaju selektivne inhibitore ponovne pohrane serotonina (SSRI) i tricikličke antidepresive (TCA). Mehanizam koji dovodi do tog rizika nije poznat.

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. Smrtni ishod događa se kao posljedica predoziranja sertralinom, bilo samim sertralinom ili u kombinaciji s drugim lijekovima i/ili alkoholom. Prema tome, svako predoziranje treba agresivno liječiti.

### Simptomi

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

Predoziranje sertralinom može produžiti QT-interval/uzrokovati Torsade de Pointes 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 puteva, osigurati odgovarajuću oksigenaciju i ventilaciju, ukoliko je potrebno. Aktivni ugljen, koji se može primijeniti i s katartičkim sredstvom, može biti jednak ili čak učinkovitiji od ispiranja želuca i treba ga 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 za 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.

#### Farmakodinamički učinci

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. Rezus majmuni naučeni da si sami daju kokain, nisu ponovno posezali za sertralinom, niti su ga koristili kao zamjenu za stimulanse potencirane od strane d-amfetamina ili pentobarbitala.

#### Klinička djelotvornost i sigurnost

##### Veliki depresivni poremećaj

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

##### Post traumatski stresni poremećaj (PTSP)

Kombinacijom podataka dobivenih u 3 ispitivanja PTSP-a u općoj populaciji pronađeno je da je niži terapijski odgovor u muškaraca u odnosu na žene. U dva ispitivanja na pozitivnoj općoj populaciji, terapijski odgovor žena i muškaraca na terapiju sertralinom u odnosu na placebo, su bili slični: (žene: 57.2% vs 34.5%; muškarci: 53.9% vs 38.2%). Broj muških i ženskih bolesnika u općoj populaciji u ispitivanjima bio je 184, odnosno 430, te su stoga rezultati u

žena robusniji, a muškarci su povezani sa drugim varijablama (više zlouporabe, 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 OKP

Sigurnost primjene i učinkovitost sertralina (50-200 mg/dan) ispitivane su u liječenju djece bez depresije u dobi od 6-12 godina i adolescente u dobi od 13-17 godina s opsesivno kompulzivnim poremećajem (OKP). Nakon uvoda 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 6-12 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 sa 25% ili većim smanjenjem vrijednosti CY-BOCs (mjera primarnog ishoda) od početne vrijednosti, u skupini liječenoj sertralinom bilo ih je 53% u odnosu na skupinu liječenu placebo gdje ih je bilo 37% ( $p = 0,03$ ).

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

#### Pedijatrijska populacija

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

## **5.2 Farmakokinetička svojstva**

#### Apsorpcija

Nakon peroralne primjene 50-200 mg tijekom 14 dana kod čovjeka, vršna razina sertralina u plazmi se postiže za 4,5 – 8,4 sati. Hrana značajno ne mijenja bioraspoloživost lijeka.

#### Distribucija

Okolo 98% lijeka u cirkulaciji je vezano 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 višestrukih enzimskih sustava, uključujući CYP 3A4, CYP 2C19 (vidjeti dio 4.5) i CYP 2B6. Sertralin i njegov glavni metabolit desmetilsertralin su in-vitro također supstrati P-glikoproteina.

### Eliminacija

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

### Linearnost/nelinearnost

Sertralin pokazuje farmakokinetiku proporcionalnu dozi u rasponu od 50 do 200 mg.

### Farmakokinetika u posebnih skupina bolesnika

#### *Pedijatrijski bolesnici s OKP*

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

#### *Adolescenti i stariji bolesnici*

Farmakokinetički profil sertralina u adolescenata i starijih bolesnika nije značajno drugačiji od onoga kod odraslih osoba u dobi između 18 i 65 godina.

#### *Oštećenje funkcije jetre*

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

#### *Oštećenje funkcije bubrega*

U bolesnika s umjerenim do jakim oštećenjem 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. Klinički značaj je nejasan i bolesnici moraju biti titrirani ovisno o kliničkom odgovoru.

### 5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Neklinički podaci temeljeni na uobičajenim ispitivanjima neškodljivosti, toksičnosti ponovljenih doza, genotoksičnosti i karcinogeneze ne upućuju na posebnu opasnost za ljude. Ispitivanja reproduktivne toksičnosti u životinja pokazale su da ne postoji dokaz teratogenosti ili nuspojava na plodnost muškaraca. Uočena fetotoksičnost vjerojatno je povezana s toksičnim učinkom na majku. Preživljavanje štenadi nakon štenjenja i njihova tjelesna masa bili su smanjeni samo prvih dana od okota. Nađen je dokaz rane postnatalne smrtnosti zbog izlaganja unutar maternice nakon 15. dana trudnoće. Odgođeni postnatalni razvoj koji je uočen kod štenaca liječenih kuja, javio se vjerojatno zbog učinaka na kuje te stoga nije relevantan za rizik pojave u ljudi.

Ispitivanja na glodavcima i ne-glodavcima nisu ukazala na utjecaj na plodnost.

#### Ispitivanja u juvenilnih životinja

Provedeno je juvenilno toksikološko ispitivanje na štakorima u kojima je sertralin oralno primijenjen na mužjacima i ženka postnatalno 21. do 56. dan (u dozama 10, 40 ili 80 mg/kg/dan) s razdobljem oporavka bez primjenjivanja doze do postnatalno 196. dana. Kašnjenje u seksualnom sazrijevanju pojavilo se u mužjaka i ženki pri različitim dozama (u mužjaka pri 80 mg/kg i u ženki pri  $\geq 10$  mg/kg), no unatoč tim saznanjima, nije bilo učinaka povezanih sa sertralinom na reproduktivne sustave mužjaka ili ženka, a koji su se utvrđivali u ovom istraživanju. Nadalje, na postnatalni 21. dan do 56. dana uočena je dehidracija, pojava pigmentiranog sekreta iz nosa i gubitak tjelesne težine. Svi gore spomenuti učinci povezani s primjenom sertralina bili su reverzni tijekom faze oporavka u kojoj nisu dobivali sertralin. Nije utvrđen klinički značaj ovih učinaka zapaženih u štakora koji su dobivali sertralin.

## 6. FARMACEUTSKI PODACI

### 6.1 Popis pomoćnih tvari

#### *Jezgra tablete:*

Celuloza, mikrokristalična  
Kalcijev hidrogenfosfat, bezvodni  
Natrijev škroboglikolat, vrsta A  
Magnezijev stearat

#### *Film ovojnica:*

Hipromeloza (E464)  
Titanijev dioksid (E171)  
Polidekstroza (E1200)  
Triacetin  
Makrogol

### 6.2 Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

### 6.3 Rok valjanosti

3 godine



#### **6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka**

Ovaj lijek ne zahtijeva posebne uvjete čuvanja.

#### **6.5 Vrsta i sadržaj spremnika**

HDPE bočice s polietilenskim čepom u pakiranjima koja sadrže 14, 15, 20, 28, 30, 50, 60, 98, 100, 250, 300, 500 filmom obloženih tableta.

PVC/PVdC – blisteri od aluminijske folije koji sadrže 14, 15, 20, 28, 30, 50, 60, 90, 98, 100, 250, 300, 500 filmom obloženih tableta.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

#### **6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje**

Nema posebnih zahtjeva.

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

Mylan Pharmaceuticals Limited  
Damastown Industrial Park,  
Mulhuddart  
Dublin 15  
DUBLIN  
Irska

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

Sertralin Mylan 50 mg filmom obložene tablete - HR-H-471352918

Sertralin Mylan 100 mg filmom obložene tablete - HR-H-586945103

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

15. prosinca 2017./ 14. studenog 2022.

### **10. DATUM REVIZIJE TEKSTA**

14.11.2022.