

## Sažetak opisa svojstava lijeka

### 1. NAZIV LIJEKA

ZOLOFT 50 mg filmom obložene tablete

### 2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Svaka ZOLOFT tableta sadrži 50 mg sertralina u obliku sertralinklorida.  
Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

### 3. FARMACEUTSKI OBLIK

Filmom obložena tableta.

ZOLOFT 50 mg tableta (10,3 X 4,2 mm) je bijela, ovalna tableta s urezom i oznakama "ZLT-50" na jednoj i „VLE“ na drugoj strani. 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 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 reaguju 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.

### 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 treba redovito nadzirati, obzirom da prevencija relapsa nije potvrđena za ove poremećaje.

### Pedijatrijska populacija

#### *Djeca i adolescenti s OKP*

**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/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.).

#### *Stariji bolesnici*

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

#### *Bolesnici s oštećenjem jetre*

Sertralin treba pažljivo primjenjivati u bolesnika s oboljenjima jetre. U bolesnika s oštećenjem 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 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 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.

### 4.3. Kontraindikacije

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

Kontraindicirana je istodobna primjena s ireverzibilnim inhibitorima monoaminoooksidaze (MAOI), zbog rizika pojave serotoniniskog 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 modriilo), antipsihoticima i drugim antagonistima dopamina i opioidima. 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 bili su prijavljeni tijekom primjene sertralina u post-marketinškom periodu. 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

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

Ostala psihijatrijska stanja zbog kojih je propisan sertralin također mogu biti povezana s povećanim rizikom od 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 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 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 negovatelje) 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 detekcije pojava suicidalnih simptoma, osobito u ranim fazama liječenja. Dugotrajna sigurnost za kognitivno, emocionalno, fizičko i pubertetsko sazrijevanje u djece i adolescenata u dobi od 6 do 16 godina praćena je u dugotrajnom opservacijskom ispitivanju do 3 godine (vidjeti dio 5.1).. Nekoliko slučajeva usporenog rasta i odgođenog puberteta prijavljeno je iz post-marketinških izvora. Klinički značaj i povezanost s lijekom su još nejasni (vidjeti dio 5.3. za odgovarajuće nekliničke 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 (ekhimoze i purpura) te drugi hemoragijski događaji poput gastrointestinalnog ili ginekološkog krvarenja uključujući po život opasnih krvarenja. SSRI-ji/SNRI-ji mogu povećati rizik od postpartalnog krvarenja (vidjeti dijelove 4.6, 4.8). 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.).

### 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, 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 uzrokovani prekidom 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 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 *Simptomi ustezanja nakon prekida terapije sertralinom*; 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 razviju takvi 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 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 jetre. Sertralin se ne smije primijeniti u bolesnika s teškim oštećenjem 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 bubrega (klirens kreatinina 30-60 ml/min) ili umjerenim do teškim oštećenjem bubrega (klirens kreatinina 10-29 ml/min), farmakokinetički parametri ponovljenih doza (AUC<sub>0-24</sub> ili  $C_{max}$ ) nisu bili značajno

drugačiji od onih kontrolne skupine. Nije potrebna prilagodba doze sertralina na temelju stupnja oštećenja 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 iz mokraće

U bolesnika koji su uzimali sertralin, prijavljeni su lažno pozitivni imunološki testovi probira iz mokraće na benzodiazepine. Do toga dolazi zbog manjka specifičnosti testova probira. Lažno pozitivni rezultati testova mogu se očekivati nekoliko dana po prestanku uzimanja sertralina. Potvrdni 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 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.

#### Pomoćne tvari

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 monoaminoooksidaze (MAOI)*

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

Sertralin se ne smije primjenjivati 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 ukinuti najmanje 7 dana prije početka terapije s 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 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 modriilo) 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% prikazan je u ispitivanju jednokratnih niskih doza pimozida (2 mg). Povećane vrijednosti nisu bile povezane s bilo kakvim promjenama na 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 sertralinom:

##### Depresori središnjeg živčanog sustava (SŽS) 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, podnaslove *Serotoninski sindrom*, *Inhibitori monoamino oksidaze* i *Drugi serotonergični lijekovi*.

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

#### 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

Placebom 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 koncentracije fenitoina kod istodobne primjene sa sertralinom te se preporučuje praćenje koncentracije fenitoina u plazmi tijekom uvođenja sertralina u terapiju, uz primjerenu prilagodbu doze fenitoina. Nadalje, istodobna primjena fenitoina, poznatog induktora enzima CYP3A4, i sertralina može uzrokovati smanjenje razina sertralina u plazmi.

##### Metamizol

Istodobna primjena sertralina s metamizolom, koji je induktor metabolizirajućih enzima, uključujući CYP2B6 i CYP3A4, može dovesti do smanjenja koncentracija sertralina u plazmi uz moguću pad kliničke djelotvornosti. Stoga se preporuča oprez kod istodobne primjene metamizola i sertralina; prema potrebi treba se pratiti klinički odgovor i/ili razina lijeka.

### 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 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 (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 produljenja 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 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 indeksom 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 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 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.

Ne može se isključiti da induktori enzima CYP3A4, npr. fenobarbital, karbamazepin, gospina trava i rifampicin, mogu uzrokovati smanjenje razina sertralina u plazmi.



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, lansoprazol, pantoprazol, rabeprazol, fluoksetin i fluvoksamin.

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

##### Trudnoća

Ne postoje odgovarajuća dobro kontrolirana ispitivanja u trudnica. Međutim, značajna količina podataka nije ukazala na utjecaj sertralina na kongenitalne malformacije. Ispitivanja na životinjama ukazala su na učinak na reprodukciju zbog maternalne toksičnosti 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.

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. 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, dugotrajno plakanje, somnolencija i otežano spavanje. Ovi se simptomi mogu javiti zbog serotonergičkih učinaka ili simptoma ustezanja. U većini slučajeva, komplikacije je 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.

##### 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 odnosno 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 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 kliničkim 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 u praćenju nakon stavljanja lijeka u promet (nepoznate učestalosti) i placebo kontroliranim kliničkim ispitivanjima (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 placebo 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).

Klasifikacija organskih sustava	Vrlo često (≥1/10)	Često (≥1/100 i <1/10)	Manje često (≥1/1000 i <1/100)	Rijetko (≥1/10 000 i <1/1000)	Nepoznato (učestalost se ne može procijeniti iz dostupnih podataka)
Infekcije i infestacije		infekcija gornjih dišnih puteva, faringitis, rinitis	gastroenteritis, otitis media	divertikulitis <sup>§</sup> ,	
Dobročudne, zloćudne i nespecificirane novotvorine (uključujući ciste i polipe)			novotvorina		
Poremećaji krvi i limfnog sustava				limfadenopatija trombocitopenija <sup>*§</sup> , leukopenija <sup>*§</sup>	
Poremećaji imunološkog sustava			preosjetljivost <sup>*</sup> , sezonska alergija <sup>*</sup>	anafilaktoidna reakcija <sup>*</sup>	
Endokrini poremećaji			hipotireoza <sup>*</sup>	hiperprolaktinemija <sup>*§</sup> , sindrom neprikladnog lučenja antidiuretskog hormona <sup>*§</sup>	
Poremećaji metabolizma i prehrane		smanjeni apetit, povećani apetit <sup>*</sup>		hiperkolesterolemija, šećerna bolest <sup>*</sup> , hipoglikemija <sup>*</sup> , hiperglikemija <sup>*§</sup> , hiponatrijemija <sup>*§</sup>	
Psihijatrijski poremećaji	insomnija	anksioznost <sup>*</sup> , depresija <sup>*</sup> , agitacija <sup>*</sup> , smanjen libido <sup>*</sup> , nervoza, depersonalizacija, noćne more, bruksizam <sup>*</sup>	suicidalne misli/ ponašanje, psihotički poremećaj <sup>*</sup> , abnormalno razmišljanje, apatija, halucinacije <sup>*</sup> , agresija <sup>*</sup> , euforija <sup>*</sup> , paranoja	konverzivni poremećaj <sup>*§</sup> , paronirija <sup>*§</sup> , ovisnost o lijeku, hodanje u snu, preuranjena ejakulacija	
Poremećaji živčanog sustava	omaglica, glavobolja <sup>*</sup> , somnialencija	tremor, poremećaji kretanja (uključujući ekstrapiramidalne simptome poput hiperkineze, hipertonije, distonije, škrgranja zubima ili abnormalnog hodanja),	amnezija, hipoestezija <sup>*</sup> , nevoljne mišićne kontrakcije <sup>*</sup> , sinkopa <sup>*</sup> , hiperkinezija <sup>*</sup> , migrena <sup>*</sup> , konvulzije <sup>*</sup> , posturalna omaglica, poremećaj koordinacije, poremećaj govora	koma <sup>*</sup> , akatizija (vidjeti dio 4.4), diskinezija, hiperestezija, cerebrovaskularni spazam (uključujući sindrom reverzibilne cerebralne vazokonstrukcije i Call-Flemingov sindrom) <sup>*§</sup> , psihomotorički nemir <sup>*§</sup>	

Klasifikacija organskih sustava	Vrlo često (≥1/10)	Često (≥1/100 i <1/10)	Manje često (≥1/1000 i <1/100)	Rijetko (≥1/10 000 i <1/1000)	Nepoznato (učestalost se ne može procijeniti iz dostupnih podataka)
		parestezija*, hipertonija*, poremećaj pažnje, disgeuzija		(vidjeti dio 4.4), poremećaj osjeta, koreoatetoza§, zabilježeni su i znakovi i simptomi povezani sa serotoniniskim sindromom* ili malignim neuroleptičkim sindromom: u nekim slučajevima povezani s istodobnom primjenom serotonergičkih lijekova, a uključivali su agitaciju, konfuziju, dijforezu, proljev, vrućicu, hipertenziju, rigidnost i tahikardiju§	
Poremećaji oka		poremećaj vida*	midrijaza*	skotom, glaukom, diplopija, fotofobija, hifema*§, nejednake zjenice*§, abnormalni vid§, poremećaj suzenja	makulopatija*
Poremećaji uha i labirinta		tinitus*	bol u uhu		
Srčani poremećaji		palpitacije*	tahikardija*, srčani poremećaj	infarkt miokarda*§, <i>Torsade de Pointes</i> *§ (vidjeti dijelove 4.4. i 4.5.), bradikardija, produljenje QTc-intervala* (vidjeti dijelove 4.4 i 4.5)	
Krvožilni poremećaji		navale vrućine*	abnormalno krvarenje (poput, gastrointestinalnog krvarenja)*, hipertenzija*, navale crvenila, hematurija*	periferna ishemija	
Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja		zijevanje*	dispneja, epistaksa*, bronhospazam*	hiperventilacija, intersticijska bolest pluća*§, eozinofilna pneumonija*, laringospazam, disfonija, stridor*§,	

H A L M E D  
18 - 05 - 2024  
O D O B R E N O

Klasifikacija organskih sustava	Vrlo često (≥1/10)	Često (≥1/100 i <1/10)	Manje često (≥1/1000 i <1/100)	Rijetko (≥1/10 000 i <1/1000)	Nepoznato (učestalost se ne može procijeniti iz dostupnih podataka)
				hipoventilacija, štucanje	
Poremećaji probavnog sustava	mučnina, proljev, suha usta	dispepsija, opstipacija*, bolovi u abdomenu*, povraćanje*, nadutost	melena, poremećaj zuba, ezofagitis, glositis, hemoroidi, prekomjerno lučenje sline, 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		hiperhidroza, osip*	periorbitalni edem*, urtikarija*, alopecija*, pruritus*, purpura*, dermatitis, suha koža, edem lica, hladan znoj	rijetko su zabilježene teške nuspojave na koži (SCAR): npr. Stevens-Johnsonov sindrom* i epidermalna nekroliza*§, kožna reakcija*§, fotoosjetljivost§, angioedem, abnormalna struktura dlake, neprirodni miris kože, bulozni dermatitis, folikularni osip	
Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva		bol u leđima, artralgiya*, mialgiya	osteoarthritis, trzaji mišića, grčevi u mišićima*, mišićna slabost,	rabdomioliza*§, poremećaj kostiju	trizam*
Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava			polakisurija, poremećaj mokrenja, retencija urina*, urinarna inkontinencija*, poliurija, nokturija	problemi s početkom mokrenja*, oligurija	
Poremećaji reproduktivnog sustava i dojki	problemi s ejakulacijom	nepравilnosti menstrualnog ciklusa*, erektilna disfunkcija	seksualna disfunkcija, menoragija, vaginalno krvarenje, seksualna disfunkcija u žena,	galaktoreja*, atrofički vulvovaginitis, genitalni iscjedak, balanopostitis*§, ginekomastija*, prijavizam*	postpartalno krvarenje*†

Klasifikacija organskih sustava	Vrlo često (≥1/10)	Često (≥1/100 i <1/10)	Manje često (≥1/1000 i <1/100)	Rijetko (≥1/10 000 i <1/1000)	Nepoznato (učestalost se ne može procijeniti iz dostupnih podataka)
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	umor*	malaksalost*, bol u prsima*, astenija*, pireksija*	periferni edem*, zimica, poremećaj hoda*, žeđ	hernija, smanjena podnošljivost lijeka	
Pretrage		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*§	
Ozljede, trovanja i proceduralne komplikacije		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 iznenadnog prekida) obično dovodi do simptoma ustezanja. Najčešće zabilježene reakcije su omaglica, senzorički poremećaji (uključujući paresteziju), poremećaj spavanja (uključujući insomniju i intenzivno sanjanje), 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 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 (≥1/10):* glavobolja (22%), nesanica (21%), dijareja (11%) i mučnina (15%).

*Često (≥1/100 i <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 ( $\geq 1/1000$  i  $< 1/100$ ):* prolongiran QT interval na EKG-u (vidjeti dijelove 4.4., 4.5. i 5.1.), pokušaj suicida, konvulzije, ekstrapiramidalni 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, ozljeda, smanjenje tjelesne težine, trzanje mišića, neuobičajeni snovi, apatija, albuminurija, polakisurija, poliurija, bolnost dojki, menstrualni poremećaj, alopecija, dermatitis, kožni poremećaji, neprirodni miris kože, urtikarija, bruksizam, crvenilo lica.

*Nepoznato:* 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 traži se 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 zabilježena manje često.

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 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 potentan 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 kardiotskično djelovanje u životinja. U kontroliranim ispitivanjima u 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), serotoninergičkim, 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 antidepressiva i lijekova za liječenje OKP.

Sertralin nije pokazao potencijal za zlouporabu. U placebo kontroliranom dvostruko slijepom randomiziranom ispitivanju 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 potentnije u odnosu na placebo u mjerama kao što su euforija i potencijal za zlouporabu. Sertralin nije stvarao ni stimulaciju ni 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 slijepo liječenje 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 placebo.

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 placebo 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 odgovori žena i muškaraca na terapiju sertralinom u odnosu na placebo, su bili slični: (žene: 57,2% naspram 34,5%; muškarci: 53,9% naspram 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<sub>max</sub> (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 i djelotvornost 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 uvoda u ispitivanje u trajanju od jednog tjedna s 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 one randomizirane 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 bolesnika 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% ( $p=0,03$ ).

Ne postoje dugoročne kliničke studije o djelotvornosti sertralina u pedijatrijskoj populaciji.

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

### Postmarketinško sigurnosno ispitivanje SPRITES

Provedeno je opservacijsko ispitivanje nakon odobrenja na 941 bolesniku u dobi od 6 do 16 godina kako bi se procijenila dugoročna sigurnost liječenja sertralinom (sa i bez psihoterapije) u usporedbi s psihoterapijom na kognitivno, emocionalno, fizičko i pubertetsko sazrijevanje do 3 godine. Ova je studija provedena u kliničkoj praksi u djece i adolescenata s primarnom dijagnozom opsesivno kompulzivnog poremećaja, depresije ili drugih anksioznih poremećaja i procijenjenom kognicijom (procijenjenom testom Trails B i indeksom metakognicije iz Baze za ocjenu ponašanja izvršne funkcije (BRIEF), regulacije ponašanja/emocija (procijenjeni Indeksom regulacije ponašanja iz BRIEF-a) i fizičko/pubertetskog sazrijevanja (procijenjeno standardiziranim indeksom visine/težine/tjelesne mase (BMI) i Tannerovim stadijem). Sertralin je odobren u pedijatrijskoj populaciji samo za bolesnike u dobi od 6 godina i više s OKP-om (vidjeti dio 4.1).

Standardizacija svake mjere iz primarnog ishoda na temelju spolnih i dobnih normi pokazala je da su ukupni rezultati u skladu s normalnim razvojem. Nisu uočene statistički značajne razlike za primarne mjere ishoda, s izuzetkom težine. U usporednim analizama uočen je statistički značajan nalaz za standardiziranu težinu; međutim, promjena težine bila je mala (srednja (SD) promjena standardiziranih z-vrijednost  $<0,5$  SD). Uočen je odnos doze i povećanja težine.

## **5.2. Farmakokinetička svojstva**

### Apsorpcija

Farmakokinetička svojstva sertralina proporcionalna su primijenjenoj dozi u rasponu od 50 do 200 mg. Nakon peroralne primjene 50-200 mg tijekom 14 dana u ljudi, vršna koncentracija sertralina u plazmi se postiže za 4,5 – 8,4 sati. Hrana značajno ne mijenja bioraspodivnost lijeka Zoloft.

### Distribucija

Oko 98% lijeka u cirkulaciji je vezano za bjelančevine 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 do 36 sati). Sukladno s konačnim poluvijekom eliminacije, postoji otprilike dvostruka akumulacija do postizanja koncentracije 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 podjednako količini izlučuju fecesom i urinom. Samo se mala količina (<0,2%) izlučuje nepromijenjena urinom.

### Farmakokinetika u posebnih skupina bolesnika

#### Pedijatrijski bolesnici s OKP

Farmakokinetika sertralina proučavana je u 29 pedijatrijskih bolesnika u dobi od 6 do 12 godina te u 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 težine. U adolescenata se doza može prilagođavati kao u odraslih.

#### Adolescenti i stariji bolesnici

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

#### Oštećenje jetre

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

#### Oštećenje 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 ne ukazuju na poseban rizik za ljude na temelju konvencionalnih ispitivanja sigurnosne farmakologije, toksičnosti ponovljenih doza, genotoksičnosti i kancerogenosti. Ispitivanja reproduktivne toksičnosti kod životinja ne ukazuju na teratogenost ili nuspojave na fertilitet u mužjaka. Uočena fetotoksičnost vjerojatno je povezana s materničnom toksičnošću. Preživljenje štenadi nakon štenjenja i njihova tjelesna težina 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 značajan za kliničku primjenu.

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

#### *Ispitivanja u juvenilnih životinja*

Provedeno je juvenilno toksikološko ispitivanje na štakorima, u kojem je sertralin oralno primijenjen mužjacima i ženka postnatalno od 21. do 56. dana (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 ženki, a koji su se utvrđivali u ovom ispitivanju. 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**

Kalcijev hidrogenfosfat, dihidrat;  
Celuloza, mikrokristalična;  
Hidroksipropilceluloza;  
Natrijev škroboglikolat;  
Magnezijev stearat;  
Hipromeloza;  
Makrogol;  
Polisorbat 80;  
Titanijev dioksid (E 171).

### **6.2. Inkompatibilnosti**

Nisu poznate.

### **6.3. Rok valjanosti**

5 godina.

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

Nema posebnih uvjeta čuvanja.

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

ZOLOFT 50 mg tablete: 28 (2x14) filmom obloženih tableta u PVC/Al blisteru, u kutiji.

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

Nema posebnih zahtjeva.

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

Upjohn EESV  
Rivium Westlaan 142  
2909LD Capelle aan den IJssel  
Nizozemska

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

ZOLOFT 50 mg tablete: HR-H-153369585

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

Datum prvog odobrenja: 03. svibnja 1996.

Datum posljednje obnove odobrenja: 12. siječnja 2017.

**10. DATUM REVIZIJE TEKSTA**

2. travnja 2024.