

## SAŽETAK KARAKTERISTIKA LIJEKA

### 1. NAZIV GOTOVOG LIJEKA

- Asentra 50 mg filmom obložena tableta
- Asentra 100 mg filmom obložena tableta

### 2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Svaka filmom obložena tableta sadrži 50 mg ili 100 mg sertralina u obliku 55,95 mg ili 111,90 mg sertralin hlorida.

Cjeloviti popis pomoćnih supstanci naveden je u tački 6.1.

### 3. FARMACEUTSKI OBLIK

Filmom obložena tableta.

Bijele, okrugle tablete s razdjelnom crtom na jednoj strani. Tableta se može podijeliti na jednake polovice.

### 4. KLINIČKI PODACI

#### 4.1. Terapijske indikacije

Sertralin je namijenjen liječenju:

Velike depresivne epizode. 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.

Socijalnog anksioznog poremećaja.

Posttraumatskog stresnog poremećaja (PTSP).

#### 4.2. Doziranje i način primjene

##### Doziranje

##### Početno liječenje

*Depresija i opsesivno kompulzivni poremećaj (OKP)*

Liječenje sertralinom treba započeti dozom od 50 mg/dan.

*Napadaj panike, posttraumatski stresni poremećaj (PTSP) i socijalni anksiozni poremećaj*

Liječenje treba započeti s 25 mg/dan. Nakon jednog tjedna, dozu treba povećati na 50 mg jednom dnevno. Ovaj režim doziranja dokazano smanjuje učestalost karakterističnih nuspojava vezanih uz rano liječenje napadaja panike.

##### Titracija

*Depresija, opsesivno kompulzivni poremećaj (OKP), napadaj panike, socijalni anksiozni poremećaj i posttraumatski stresni poremećaj (PTSP)*

Bolesnici koji ne reaguju na dozu od 50 mg mogu osjetiti poboljšanje kod povećanja doze. Promjene doze trebaju biti u intervalima od 50 mg do maksimalno 200 mg/dan u razmaku od najmanje jednog tjedna. Doza se ne smije mijenjati češće od jednom sedmično, s vremenom poluživota eliminacije sertralina od 24 sata.

Početak terapijskog učinka može se vidjeti unutar 7 dana. Međutim, obično je potrebno duže vremensko razdoblje za prikaz reakcije na terapiju, posebice kod OKP-a.

##### Održavanje

Tokom dugotrajnog liječenja, dozu treba održavati na najmanjoj učinkovitoj razini s naknadnim prilagođavanjem doze ovisno o reakciji na terapiju.

##### *Depresija*

Dugotrajnije liječenje također može biti prikladno za prevenciju rekurencije velikih depresivnih epizoda (VDE). U većini slučajeva, preporučena doza za prevenciju rekurencije VDE ista je kao ona korištena tijekom trenutne epizode. Pacijente s depresijom treba liječiti dovoljno dugo, najmanje 6 mjeseci, kako bi bili sigurni da su simptomi nestali.

##### *Napadaj panike i OKP*

Kontinuirano liječenje kod napadaja panike i OKP treba redovito nadzirati, jer prevencija relapsa nije utvrđena za ove poremećaje.

#### *Stariji pacijenti*

Doza se treba pažljivo davati starijim osobama, jer oni imaju veći rizik pojave hiponatremije (pogledajte odjeljak 4.4).

#### *Pacijenti s oštećenjem jetre*

Sertralin treba pažljivo primjenjivati kod pacijenata s oboljenjima jetre. Kod pacijenata s oboljelom jetrom potrebno je primjenjivati niže ili manje učestale doze (pogledajte odjeljak 4.4). Sertralin se ne smije koristiti u slučajevima teškog oboljenja jetre, jer za njih nisu dostupni klinički podaci (pogledajte odjeljak 4.4).

#### *Pacijenti s oštećenjem bubrega*

Kod pacijenata s renalnom insuficijencijom nije potrebno prilagođavati dozu (pogledajte odjeljak 4.4).

#### *Pedijatrijska populacija*

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

Dob 13-17 godina: početna doza 50 mg, jedanput dnevno.

Dob 6-12 godina: početna doza 25 mg, jedanput dnevno. Doza se može povećati nakon jednog tjedna na 50 mg, jedanput dnevno.

Sljedeće doze mogu se po potrebi povećati za 50 mg tokom razdoblja od nekoliko sedmica, u slučaju nedovoljne reakcije na terapiju. Maksimalna doza je 200 mg dnevno. Međutim, pri povećavanju doze od 50 mg u obzir se treba uzeti manja tjelesna težina djece u usporedbi s tjelesnom težinom odraslih. Promjene doze ne smiju biti u intervalima manjim od jedne sedmice.

Nije prikazana učinkovitost kod velike depresije u pedijatrijskih pacijenata.

Nisu dostupni podaci za djecu mlađu od 6 godina (također pogledajte odjeljak 4.4).

#### Način primjene

Sertralin treba uzimati jednom dnevno, ujutro ili navečer.

Sertralin tableta može se uzimati sa ili bez hrane.

#### *Simptomi ustezanja nakon prekida primjene sertralina*

Iznenadan prekid terapije treba se izbjegavati. Pri prekidanju terapije sertralinom, dozu treba postepeno smanjivati tijekom najmanje jednog ili dva tjedna kako bi se smanjio rizik pojave simptoma reakcije ustezanja (pogledajte odjeljke 4.4 i 4.8). Ako se pojave nesnošljivi simptomi nakon smanjivanja doze ili prekida terapije, potrebno je ponovno razmotriti upotrebu prethodno propisane doze. Potom, liječnik može nastaviti smanjivati dozu, ali postepeno.

### **4.3. Kontraindikacije**

Preosjetljivost na aktivnu supstancu ili na bilo koju pomoćnu supstancu.

Kontraindicirano je istovremeno liječenje s ireverzibilnim inhibitorima monoamino oksidaze (MAOI) zbog rizika pojave serotoninskog sindroma sa simptomima poput agitacije, tremora i hipertermije. Sertralin se ne smije primjenjivati najmanje 14 dana nakon prekida liječenja s ireverzibilnim inhibitorima monoamino oksidaze (MAOI). Liječenje sertralinom mora se prekinuti najmanje 7 dana prije početka terapije s ireverzibilnim inhibitorima monoamino oksidaze MAOI (pogledajte odjeljak 4.5).

Kontraindicirana je istovremena upotreba pimozida (pogledajte odjeljak 4.5).

### **4.4. Posebna upozorenja i mjere opreza pri upotrebi**

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

Kod upotrebe selektivnih inhibitora ponovne pohrane serotonina (SSRI), uključujući liječenje sertralinom, zabilježen je razvoj potencijalno životno ugrožavajućih sindroma kao što je serotoninski sindrom (SS) ili neuroleptički maligni sindrom (NMS). Rizik pojave serotoninskog sindroma (SS) ili neuroleptičkog malignog sindroma (NMS) kod upotrebe SSRI povećava se s njihovom istovremenom primjenom sa serotonergičnim lijekovima (uključujući druge serotonergične antidepresive, amfetamine, triptane), s lijekovima koji narušavaju metabolizam serotonina (uključujući inhibitore monoamino oksidaze; MAOI, npr. metilensko plavo), antipsihoticima i drugim antagonistima dopamina, kao i s opijatnim lijekovima (uključujući buprenorfin). Pacijente treba nadzirati zbog iznenadne pojave znakova i simptoma serotoninskog sindroma (SS) ili neuroleptičkog malignog sindroma (NMS) (pogledajte odjeljak 4.3 - Kontraindikacije).

*Prebacivanje sa selektivnih inhibitora ponovne pohrane serotonina (SSRI), antidepresiva ili lijekova protiv opsesivno kompulzivnog poremećaja*

Postoje ograničena kontrolirana iskustva u vezi optimalnog vremena prebacivanja sa selektivnih inhibitora ponovne pohrane serotonina (SSRI), antidepresiva ili lijekova protiv opsesivno kompulzivnog poremećaja na sertralin. Potrebno je izvršiti pažljivu i opreznu medicinsku prosudbu pri prebacivanju s jednog lijeka na drugi, posebice s dugotrajno djelujućih sredstava poput fluoksetina.

*Drugi serotonergični lijekovi npr. triptofan, fenfluramin i 5-HT agonisti*

Treba biti oprezan kod istovremene 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.

*Produženje QT intervala /Torsade de Pointes (TdP)*

Slučajevi produženja QT intervala i TdP prijavljeni su tokom primjene sertralina nakon davanja odobrenja za promet. Većina prijavljenih slučajeva odnosila se na pacijente s drugim faktorima rizika za produženje QT intervala /TdP. Zbog toga se sertralin treba primjenjivati s oprezom kod pacijenata s dodatnim faktorima rizika za produženje QT intervala.

*Aktivacija hipomanije ili manije*

Kod malobrojnih pacijenata liječenih antidepresivima i lijekovima protiv opsesivno kompulzivnog poremećaja, uključujući sertralin, zabilježeni su manični/hipomanični simptomi. Stoga se sertralin treba oprezno koristiti kod pacijenata koji su u prošlosti imali maniju/hipomaniju. Detaljan nadzor potreban je od strane liječnika. Sertralin treba prekinuti primjenjivati kod pacijenata koji ulaze u fazu manije.

*Shizofrenija*

Psihotični simptomi mogu se pogoršati u pacijenata sa shizofrenijom.

*Napadi*

Prilikom liječenja sertralinom mogu se javiti napadi: sertralin treba izbjegavati kod bolesnika s nestabilnom epilepsijom, a kod bolesnika s kontroliranom epilepsijom primjenu sertralina treba pažljivo nadzirati. Primjenu sertralina treba prekinuti kod svakog bolesnika koji razvije napade.

*Suicid/suicidalne misli/pokušaji suicida ili klinička pogoršanja*

Depresija je povezana s povećanim rizikom pojave suicidalnih misli, samoozljeđivanjem i suicidom (događaji povezani sa suicidom). Ovaj rizik postoji do pojave znatne remisije. S obzirom da se poboljšanje možda neće pojaviti tijekom prvih nekoliko tjedana liječenja ili duže, pacijenti se trebaju strogo nadzirati do pojave remisije. Prema opštem kliničkom iskustvu, rizik pojave suicida može se povećati u ranim fazama oporavka.

Druga psihijatrijska stanja za koja se propisuje sertralin također se mogu povezati s povećanim rizikom pojave događaja povezanih sa suicidom. Nadalje, ta stanja mogu biti komorbiditetna s velikim depresivnim epizodama. Iste mjere opreza trebaju se stoga primjenjivati kod liječenja pacijenata s velikim depresivnim epizodama i kod liječenja drugih psihijatrijskih poremećaja.

Za pacijente s poviješću pojave događaja povezanih sa suicidom ili za one koji pokazuju znatan stupanj suicidalnih ideja prije početka liječenja, poznato je da imaju povećan rizik pojave suicidalnih misli ili pokušaja suicida, te se oni tijekom liječenja moraju pažljivo nadzirati. Meta-analiza placebo-kontroliranog kliničkog ispitivanja primjene antidepresiva u odraslih pacijenata s psihijatrijskim poremećajima pokazala je povećan rizik pojave suicidalnog ponašanja kod primjene antidepresiva, u usporedbi s placebom kod pacijenata mlađih od 25 godina.

Potreban je pažljivi nadzor rizičnih pacijenata tijekom liječenja, posebice na početku liječenja i nakon promjena doze. Pacijente (i njegovatelje pacijenata) treba upozoriti da je potrebno promatrati eventualnu pojavu bilo kakvog kliničkog pogoršanja, suicidalnog ponašanja ili misli i neuobičajenih promjena ponašanja, a ako su prisutni takvi simptomi, potrebno je odmah zatražiti medicinski savjet.

*Pedijatrijska populacija*

Sertralin se ne smije koristiti u liječenju djece i adolescenata mlađih od 18 godina, izuzev liječenja pacijenata s opsesivno kompulzivnim poremećajem u dobi od 6-17 godina. Suicidalno ponašanje (pokušaj suicida i suicidalne misli) i neprijateljstvo (izražena agresivnost, suparništvo i bijes) češće su se javljali u kliničkim ispitivanjima kod djece i adolescenata liječenih antidepresivima u usporedbi s

onima liječenih placebom. Ako se i pored toga, u slučaju kliničke potrebe, donese odluka o liječenju; pacijenta treba pažljivo nadzirati 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 kasnog puberteta prijavljeni su tako post-marketinškog ispitivanja. Klinički značaj i uzročnost još uvijek nisu jasni (vidjeti dio 5.3. za odgovarajuće predkliničke podatke o sigurnosti). Kod dugotrajnog liječenja, liječnici moraju promatrati pedijatrijske pacijente u smislu detekcije pojava abnormalnosti u ovim tjelesnim sistemima.

#### *Abnormalno krvarenje/hemoragija*

Kod primjene SSRI (selektivnih inhibitora ponovne pohrane serotonina) zabilježeni su poremećaji krvarenja na koži poput ehimoza i purpura te druga krvarenja poput gastrointestinalnog ili ginekološkog. SSRI/SNRI mogu povećati rizik od postporođajnog krvarenja (vidjeti dijelove 4.6, 4.8). Preporučuje se oprez kod pacijenata koji uzimaju SSRI, posebno kod njihove istovremene upotrebe s lijekovima koji dokazano utječu na funkciju trombocita (npr. antikoagulansi, atipični antipsihotici i fenotijazini, većina tricikličkih antidepresiva, acetilsalicilna kiselina i nesteroidni protuupalni lijekovi (eng. NSAID)), kao i kod pacijenata s povijesti poremećaja krvarenja (pogledajte odjeljak 4.5).

#### *Hiponatremija*

Hiponatremija se može pojaviti kao rezultat liječenja sa SSRI ili SNRI (selektivni inhibitor rekaptacije serotonina i noradrenalina) uključujući sertralin. U mnogo slučajeva, hiponatremija se pojavljuje kao rezultat sindroma neprimjerenog lučenja antidiuretičkog hormona (SIADH). Zabilježeni su slučajevi razina natrija u serumu niže od 110 mmol/l.

Stariji pacijenti mogu imati veći rizik razvijanja hiponatremije kod liječenja sa SSRI i SNRI. Povećan rizik postoji također i kod pacijenata koji uzimaju diuretike ili na drugi način gube tekućinu (pogledajte odjeljak "Upotreba u starijih osoba"). Prekid primjene sertralina i odgovarajuća medicinska intervencija trebaju se uzeti u obzir kod pacijenata sa simptomatskom hiponatremijom. Znakovi i simptomi hiponatremije uključuju glavobolju, otežanu koncentraciju, loše pamćenje, konfuziju, slabost i zanošenje u hodu što može dovesti do padanja. Znakovi i simptomi kod ozbiljnijih i/ili akutnih slučajeva uključuju halucinacije, sinkopu, napadaj, komu, respiratorni arrest i smrt.

#### *Simptomi ustezanja nakon prekida liječenja sertralinom*

Simptomi ustezanja uobičajeni su kod prekidanja terapije, posebno ako je prekid terapije iznenadan (pogledajte odjeljak 4.8). U kliničkim ispitivanjima, kod pacijenata liječenih sertralinom, pojava zabilježenih reakcija ustezanja bila je 23% kod prekida primjene sertralina, u usporedbi s 12% kod onih koji su nastavili primati sertralin.

Rizik pojave simptoma ustezanja može ovisiti o nekoliko faktora uključujući trajanje terapije i terapijsku dozu te učestalost smanjivanja doze. Najčešće zabilježene reakcije su vrtoglavica, senzorički poremećaji (uključujući paresteziju), poremećaj spavanja (uključujući insomniju i intenzivne snove), agitacija ili anksioznost, mučnina i/ili povraćanje, tremor i glavobolja. Općenito, ovi simptomi su blagi do umjereni; međutim, kod nekih pacijenata oni mogu biti jakog intenziteta. Oni se obično pojavljuju prvih nekoliko dana diskontinuiranog liječenja, no vrlo su rijetko zabilježeni takvi simptomi kod pacijenata koji su nehotično propustili uzeti dozu. Općenito, ovi simptomi su samoograničavajući i obično nestaju unutar 2 tjedna, iako kod nekih osoba mogu biti prolongirani (2-3 mjeseca ili duže). Stoga se preporučuje postepeno smanjivati dozu sertralina kod diskontinuiranog liječenja tijekom razdoblja od nekoliko tjedana ili mjeseci, prema potrebama pacijenta (pogledajte odjeljak 4.2).

#### *Akatizija/psihomotorički nemir*

Upotreba sertralina povezana je s razvojem akatizije, karakterizirane subjektivnim osjećajem nelagode ili uznemirenosti te potrebom za čestim kretanjama popraćenim nesposobnošću mirnog sjedenja ili stajanja. Ovo se najčešće javlja unutar prvih nekoliko tjedana liječenja. Kod pacijenata u kojih se razvijaju ovi simptomi, povećanje doze može biti štetno.

#### *Oštećenje jetre*

Sertralin se većinom metabolizira u jetri. Farmakokinetička studija višestruke doze kod ispitanika s blagom, stabilnom cirozom jetre pokazala je produženo vrijeme poluživota eliminacije i približno trostruko veći AUC i Cmax u usporedbi s uobičajenim ispitanicima. Nisu postojale značajne razlike u vezanju proteina plazme između dvije skupine. Sertralin treba pažljivo primjenjivati kod pacijenata s oboljenjem jetre. Ako se sertralin daje pacijentima s oštećenom jetrom, potrebno je razmotriti nižu dozu ili rjeđu primjenu doze. Sertralin se ne smije koristiti kod pacijenata s jakim oštećenjem jetre (pogledajte odjeljak 4.2).

### *Oštećenje bubrega*

Sertralin se većinom metabolizira, a izlučivanje nepromijenjenog lijeka urinom je neznatan put eliminacije. U studijama pacijenata s blagim do umjerenim oštećenjem bubrega (klirens kreatinina 30-60 ml/min) ili umjerenim do jakim oštećenjem bubrega (klirens kreatinina 10-29 ml/min), farmakokinetički parametri višestruke doze (AUC<sub>0-24</sub> ili C<sub>max</sub>) nisu bili značajno drugačiji u usporedbi s onima u kontrolnoj skupini. Doziranje sertralina ne treba prilagođavati na temelju stupnja oštećenja bubrega.

### *Upotreba u starijih osoba*

Preko 700 starijih pacijenata (>65 godina) sudjelovalo je u kliničkim studijama. Obrazac i pojavnost neželjenih reakcija u starijih osoba bili su slični kao i kod mlađih pacijenata.

Primjena SSRI ili SNRI uključujući sertralin međutim, povezana je sa slučajevima klinički značajne hiponatremije kod starijih pacijenata koji mogu imati povećan rizik nastanka ove nuspojave (pogledajte "Hiponatremija" u odjeljku 4.4).

### *Dijabetes*

Kod pacijenata s dijabetesom, liječenje sa SSRI može promijeniti kontrolu glikemije. Možda će biti potrebno prilagoditi dozu inzulina i/ili konkomitantnih oralnih hipoglikemičnih lijekova.

### *Elektrokonvulzivna terapija*

Ne postoje kliničke studije o rizicima ili koristima kombinirane upotrebe ECT i sertralina.

### *Sok od grejpa*

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

### *Interferiranje sa skrining testovima urina*

Lažno pozitivni skrining testovi imunoesejom na benzodiazepine su bili prijavljeno kod pacijenata koji uzimaju sertralin. Do toga dolazi zbog nedostatka specifičnosti testova. Lažno pozitivni rezultati testa mogu se očekivati i za nekoliko dana nakon prekida liječenja sertralinom. Potvrdni testovi, kao što su testovi metodom plinske kromatografije/spektrometrija mase, sertralin će razlikovati od benzodiazepina.

### *Glaukom zatvorenog ugla*

SSRI, uključujući i sertralin mogu imati uticaj na veličinu zjenica što rezultira midrijazom. Ovaj midrijatični učinak ima potencijal da suzi očni ugao što rezultira povećanjem očnog pritiska i uglom glaukoma, osobito u bolesnika koji su predisponirani. Sertralin stoga treba koristiti s oprezom u bolesnika s glaukomom zatvorenog ugla ili historijom glaukoma.

### *Seksualna disfunkcija*

*Selektivni inhibitori ponovne pohrane serotonina (SSRI) / inhibitori ponovne pohrane serotonina i noradrenalina (SNRI) mogu uzrokovati simptome seksualne disfunkcije (vidjeti dio 4.8). Zabilježena je pojava dugotrajne seksualne disfunkcije kod koje su se simptomi nastavili unatoč prekidu SSRI / SNRI*

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

### Kontraindicirano

#### *Inhibitori monoaminooksidaze*

##### *Ireverzibilni inhibitori monoaminooksidaze MAOI (selegilin)*

Sertralin se ne smije koristiti u kombinaciji s ireverzibilnim MAOI kao što je selegilin. Sertralin se ne smije primjenjivati najmanje 14 dana nakon prekida liječenja s ireverzibilnim inhibitorima monoaminooksidaze (MAOI). Liječenje sertralinom mora se prekinuti najmanje 7 dana prije početka terapije s ireverzibilnim inhibitorima monoaminooksidaze (pogledajte odjeljak 4.3).

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

Kombinacija sertralina s reverzibilnim i selektivnim inhibitorom MAOI, poput moklobemida, ne preporučuje se zbog rizika pojave serotoniniskog sindroma. Nakon terapije s reverzibilnim inhibitorom MAOI može se koristiti kraći period ustezanja od 14 dana, prije početka liječenja sertralinom. Liječenje sertralinom mora se prekinuti najmanje 7 dana prije početka terapije s reverzibilnim inhibitorima monoaminooksidaze MAOI (pogledajte odjeljak 4.3).

#### *Reverzibilni, neselektivni inhibitor monoamino oksidaze MAOI (linezolid)*

Antibiotik linezolid je slab reverzibilan i neselektivni inhibitor monoamino oksidaze (MAOI) te se ne smije davati pacijentima liječenim sertralinom (pogledajte odjeljak 4.3).

Zabilježene su ozbiljne nuspojave kod pacijenata koji su nedavno prestali dobivati terapiju s MAOI (npr. metilensko plavo) i počeli terapiju sertralinom ili su nedavno prekinuli terapiju sertralinom prije početka primjene MAOI. Ove reakcije uključuju tremor, mioklonus, dijaforezu, mučninu, povraćanje, crvenilo lica, vrtoglavicu i hipertermiju sa svojstvima sličnim neuroleptičkom malignom sindromu, napadaje i smrt.

#### *Pimozid*

Povećane razine pimozida od približno 35% prikazane su u studiji o jednokratnoj niskoj dozi pimozida (2 mg). Povećane razine nisu bile povezane s bilo kakvim promjenama na EKG-u. Dok mehanizam ove interakcije nije poznat, zbog uskog terapijskog indeksa pimozida kontraindicirana je istovremena primjena sertralina i pimozida (pogledajte odjeljak 4.3).

#### *Istovremena primjena sa sertralinom se ne preporučuje*

#### *Depresanti centralnog nervnog sistema (CNS) i alkohol*

Istovremena primjena sertralina od 200 mg dnevno nije potencirala učinke alkohola, karbamazepina, haloperidola ili fenitoina na kognitivno i psihomotoričko djelovanje zdravih ispitanika; međutim, istovremena upotreba sertralina i alkohola se ne preporučuje.

#### *Drugi serotonergični lijekovi*

Pogledajte odjeljak 4.4.

Oprez se također preporučuje sa fentanilom (koji se koristi u opštoj anesteziji ili u liječenju hronične boli), s drugim serotonergičnim lijekovima (uključujući druge serotonergične antidepresive, amfetamine, triptane) te s drugim opijatnim lijekovima (uključujući buprenorfin).

#### *Posebne mjere opreza*

#### *Lijekovi koji izazivaju produženje QT intervala*

Rizik produženja QT intervala i/ili ventrikularnih aritmija (npr. TdP) može biti povećan u slučaju istovremenog korištenja drugih lijekova koji izazivaju produženje QT intervala (npr. neki antipsihotici i antibiotici) (vidjeti odjeljke 4.4. i 5.1).

#### *Litij*

U placebo-kontroliranom istraživanju kod uobičajenih dobrovoljaca, istovremena primjena sertralina i litija nije znatno promijenila farmakokinetiku litija, ali je rezultirala povećanim tremorom s obzirom na skupinu tretiranu placebom, ukazujući na moguće farmakodinamičke interakcije. Pri istovremenoj primjeni sertralina i litija, pacijente treba nadzirati na odgovarajući način.

#### *Fenitoin*

Placebo kontrolirano istraživanje uobičajenih dobrovoljaca sugerira da dugotrajna primjena sertralina od 200 mg/dan ne stvara klinički važnu inhibiciju metabolizma fenitoina. Usprkos tome, budući da neki prikazi slučaja navode pojavu visoke razine fenitoina kod pacijenata koji koriste sertralin, preporučeno je nadzirati koncentracije fenitoina u plazmi nakon početka terapije sertralinom uz odgovarajuće prilagođavanje doze fenitoina. Nadalje, istovremena primjena fenitoina i sertralina može uzrokovati smanjenje razina sertralina u plazmi. Ne može biti isključeno da drugi CYP3A4 induktori, npr. fenobarbital, karbamazepin, gospina trava, rifampicin mogu dovesti do redukcije u plazma koncentracijama sertralina.

#### *Triptani*

Postoje rijetka post-marketingška izvješća koja opisuju pacijente s hiperrefleksijom, osjećajem slabosti, inkoordinacijom, konfuzijom, anksioznošću i agitacijom nakon upotrebe sertralina i sumatriptana. Simptomi serotonergičnog sindroma također se mogu pojaviti kod drugih lijekova iste klase (triptani). Ako je istovremeno liječenje sertralinom i triptanima klinički opravdano, preporučeno je na odgovarajući način nadzirati pacijenta (pogledajte odjeljak 4.4).

#### *Varfarin*

Istovremena 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.

Shodno tome, potrebno je pažljivo kontrolirati protrombinsko vrijeme kod uvođenja ili prekida terapije sertralinom.

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

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

#### *Lijekovi koji utiču na funkciju trombocita*

Rizik pojave krvarenja može se povećati kada se istovremeno sa SSRI (selektivnim inhibitorima ponovne pohrane serotonina), uključujući sertralin, primjenjuju lijekovi koji djeluju na funkciju trombocita (npr. eng. NSAID-nesteroidni protuupalni lijekovi, acetilsalicilna kiselina i tiklopidin) ili drugi lijekovi koji mogu povećati rizik pojave krvarenja (pogledajte odjeljak 4.4).

#### *Neuromuskularni blokatori*

SSRI mogu smanjiti aktivnost kolinesteraze u plazmi što produžava neuromuskularnu aktivnost blokiranja mivakuriuma ili drugih neuromuskularnih blokatora.

#### *Lijekovi metabolizirani pomoću citokroma P450*

Sertralin može djelovati kao blagi-umjereni inhibitor CYP 2D6. Dugotrajno doziranje sertralinom od 50 mg dnevno, pokazalo je umjereni porast (srednja vrijednost od 23%-37%) stabilnih razina desipramina u plazmi (marker CYP 2D6 izoenzimske aktivnosti). Mogu se pojaviti klinički važne interakcije s drugim CYP 2D6 substratima s uskim terapijskim indeksom poput antiaritmika klase 1C kao što su propafenon i flekainid, TCA i tipični antipsihotici, posebno kod većih doza sertralina.

Sertralin ne djeluje kao inhibitor CYP 3A4, CYP 2C9, CYP 2C19 i CYP 1A2 do klinički važnog stupnja. Ovo su potvrdile *in-vivo* interakcijske studije sa CYP3A4 supstratima (endogeni kortizol, karbamazepin, terfenadin, alprazolam), supstratom CYP2C19 diazepam i supstratom CYP2C9 tolbutamid, glibenklamid i fenitoin. *In vitro* studije navode da sertralin ima mali potencijal ili nema potencijal inhibiranja CYP 1A2.

Uzimanje 3 čaše soka od grejpa dnevno može povećati nivo sertralina i do 100%, pokazala je jedna unakrsna studija kod osam zdravih japanskih ispitanika. Zbog toga se uzimanje soka od grejpa treba izbjegavati za vrijeme terapije sa sertralinom (pogledajte poglavlje 4.4).

Na temelju istraživanja interakcije s sokom od grejpa, ne može se isključiti da istovremena primjena sertralina i potentnih CYP3A4 inhibitora, npr. inhibitora proteaze, ketokonazola, itrakonazola, posakonazola, vorikonazola, klaritromicina, telitromicina i nefazodona, će dovesti do još većeg povećanja u izloženosti sertralinom. To se također odnosi i na umjerene CYP3A4 inhibitore, npr. aprepitant, eritromicin, flukonazol, verapamil i diltiazem. Uzimanje jakih CYP3A4 inhibitora treba izbjegavati tokom liječenja sertralinom.

Nivo sertralina u plazmi je poboljšán za oko 50 % sa slabim metabolizerima CYP2C19 u poređenju s brzim metabolizerima (vidjeti dio 5.2). Interakcija s jakim inhibitorima CYP2C19, npr. omeprazolom, lanzoprazolom, pantoprazolom, rabeprazolom, fluoksetinom, fluvoksaminom ne može se isključiti.

Istovremena primjena sertralina s metamizolom, koji je induktor metabolizirajućih enzima (uključujući CYP2B6 i CYP3A4), može uzrokovati smanjenje koncentracije sertralina u plazmi te potencijalno smanjiti njegovu kliničku djelotvornost. Stoga se savjetuje oprez pri istovremenoj primjeni metamizola i sertralina; po potrebi treba pratiti klinički odgovor i/ili razine lijeka.

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

### *Trudnoća*

Nema dobrih kontroliranih studija na trudnicama. Međutim, znatna količina podataka nije dokazala da sertralin inducira kongenitalne malformacije. Studije na životinjama dokazale su učinke na reprodukciju vjerojatno zbog toksičnog učinka na maternicu uzrokovanog farmakodinamičkim djelovanjem sastojaka i/ili direktnim farmakodinamičkim djelovanjem tvari na fetus (pogledajte odjeljak 5.3).

Zabilježeno je da upotreba sertralina tijekom trudnoće uzrokuje simptome kompatibilne s reakcijama ustezanja kod neke novorođenčadi čije su majke bile liječene sertralinom. Ovaj fenomen također je

uočen s drugim SSRI antidepressivima. Sertralin se ne preporučuje u trudnoći, osim ako je kliničko stanje žene takvo da korist terapije očekivano pretegne nad potencijalnim rizikom.

Novorođenčad treba nadzirati ako se upotreba sertralina u majke nastavi u kasnijim stadijima trudnoće, posebno u trećem tromjesečju. Kod novorođenčadi se mogu pojaviti sljedeći simptomi nakon upotrebe sertralina u majke u kasnijim stadijima trudnoće: respiratorni distress sindrom, cijanoza, apneja, napadaji, temperaturna nestabilnost, otežano hranjenje, povraćanje, hipoglikemija, hipertoniya, hipotonija, hiperrefleksija, tremor, nervoza, iritabilnost, letargija, konstantno plakanje, somnolencija i otežano spavanje. Ovi simptomi mogu se javiti zbog serotonergičnih učinaka ili simptoma ustezanja. U većini slučajeva, komplikacije nastaju odmah ili vrlo brzo (<24 sata) nakon poroda.

Epidemiološki podaci navode da upotreba selektivnih inhibitora ponovne pohrane serotonina (SSRI) u trudnoći, posebice u kasnijoj fazi trudnoće, može povećati rizik pojave perzistentne pulmonalne hipertenzije novorođenčadi (PPHN). Uočeni rizik pojave bio je približno 5 slučajeva na 1000 trudnoća. U općoj populaciji javila su se 1 do 2 slučaja PPHN na 1000 trudnoća.

Podaci iz promatranja ukazuju na povećani rizik (manje od dvostrukog) postporodajnog krvarenja nakon izlaganja SSRI/SNRI u roku od mjesec dana prije poroda (vidjeti dijelove 4.4, 4.8).

#### *Dojenje*

Objavljeni podaci o razinama sertralina u majčinom mlijeku pokazuju da se male količine sertralina i njegovog metabolita N-dezmetil sertralina izlučuju u mlijeko. Općenito, nađene su zanemarive do neodredive razine u serumu novorođenčadi, s jednom iznimkom - novorođenče s razinama sertralina u serumu od oko 50% razine sertralina u majke (no bez opaženog učinka na zdravlje ovog novorođenčeta). Do danas nisu zabilježeni neželjeni učinci na zdravlje novorođenčadi njegovane od majki koje koriste sertralin, no rizik se ne može isključiti. Upotreba kod dojilja ne preporučuje se osim ako, prema procjeni ljekara, korist liječenja prevagne nad rizikom.

#### *Plodnost*

Podaci sa životinjama nisu pokazali efekat sertralina na parametre plodnosti (vidjeti poglavlje 5.3). Efekti na kvalitet sperme koji su zabilježeni prilikom primjene pojedinih SSRI kod pojedinaca su se pokazali reverzibilnim. Uticaj na ljudsku plodnost nije bio zabilježen.

#### **4.7. Uticaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada na mašinama**

Trigonik, lijek sa mogućim uticajem na psihofizičke sposobnosti (upozorenje prilikom upravljanja motornim vozilima i mašinama).

Kliničke farmakološke studije pokazale su da sertralin ne utječe na psihomotorički rad. Međutim, pacijenta treba upozoriti da psihotropni lijekovi mogu narušiti mentalne ili fizičke sposobnosti potrebne za obavljanje potencijalno opasnih zadataka kao što je vožnja automobila ili rad na mašinama.

#### **4.8. Nuspojave**

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

Profil uobičajeno uočenih nuspojava u dvostruko slijepim, placebo kontroliranim kliničkim studijama pacijenata s OKP, napadajem panike, PTSP-em i socijalnim anksioznim poremećajem bio je sličan profilu uočenom u kliničkim istraživanjima pacijenata s depresijom.

*Tablica 1* prikazuje nuspojave uočene u postmarketinškom ispitivanju (učestalost nije poznata) i placebo kontroliranom kliničkom istraživanju (s ukupno 2542 pacijenata liječenih sertralinom i 2145 liječenih placebo) depresije, OKP, napadaja panike, PTSP i socijalnog 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 uočenih u placebo kontroliranim kliničkim ispitivanjima depresije, OKP, napadaja**

**Odobreno  
ALMBIH  
31.10.2024.**

panike, PTSP i socijalnog anksioznog poremećaja. Kombinirana (pooled) analiza i postmarketinško iskustvo (učestalost nije poznata).

Klasa sistema organa	Vrlo često (≥1/10)	Često (≥1/100 do <1/10)	Manje često (≥1/1000 do <1/100)	Rijetko (≥1/10000 do <1/1000)	Učestalost nije poznata (ne može se procijeniti na osnovu raspoloživih podataka)
<i>Infekcije i infestacije</i>		Infekcija gornjeg respiratornog trakta, faringitis, rinitis	Gastroenteritis, otitis media	Divertikulitis <sup>§</sup>	
<i>Dobročudne, zloćudne novotvorine (uključujući ciste i polipe)</i>			Neoplazma		
<i>Poremećaji krvi i limfnog sistema</i>				Limfadenopatija, trombocitopenija* <sup>§</sup> , leukopenija* <sup>§</sup>	
<i>Poremećaji imunološkog sistema</i>			Preosjetljivost*, sezonska alergija*	Anafilaktoidna reakcija*	
<i>Endokrini poremećaji</i>			Hipotireoidizam*	Hiperprolaktinemija* <sup>§</sup> , sindrom neprimjerenog lučenja ADH* <sup>§</sup>	
<i>Poremećaji metabolizma i prehrane</i>		Anoreksija, povećani apetit*		Hiperkolesterolemija, Diabetes Melitus*, hipoglikemija*, hiperglikemija* <sup>§</sup> , hiponatremija* <sup>§</sup>	
<i>Psijhijatrijski poremećaji</i>	Insomnija	Anksioznost*, depresija*, agitacija*, smanjenje libida*, nervoza, depersonalizacija, noćne more, bruksizam	Suicidalne ideje/ponašanje, psihotični poremećaj*, abnormalno razmišljanje. apatija, halucinacija*, agresija*, euforija*, paranoja	Konverzivni poremećaj* <sup>§</sup> , paronirija* <sup>§</sup> , ovisnost o lijeku, hodanje u snu, preuranjena ejakulacija	
<i>Poremećaji živčanog sistema</i>	Vrtoglavica, glavobolja*, somnolencija	Tremor, poremećaji kretanja (uključujući ekstrapiramidalne simptome poput hiperkinezije, hipertonije, distonije, škripanje zubima ili abnormalno držanje), parestezija*,	Amnezija, hipoestezija*, nevoljne mišićne kontrakcije*, sinkopa*, hiperkinezija, migrena*, konvulzija*, posturalna vrtoglavica, poremećaj koordinacije, poremećaj govora	Koma*, akatizija (vidjeti odjeljak 4.4), diskinezija, hiperestezija, cerebrovaskularni spazam (uključuje sindrom reverzibilne cerebralne vazokonstrikcije i Call-Fleming sindrom)* <sup>§</sup> , psihomotorički nemir* <sup>§</sup> (pogledajte odjeljak 4.4), poremećaj	

		hipertonija*, poremećaj pažnje, disgeuzija		senzorike, koreoatetoza <sup>§</sup>  Također su zabilježeni znakovi i simptomi povezani sa serotoninskim sindromom* ili neuroleptičkim malignim sindromom: u nekim slučajevima povezani su s istovremenom upotrebom serotonergičnih lijekova koji su obuhvaćali agitaciju, konfuziju, dijaforezu, dijareju, vrućicu, hipertenziju, rigidnost i tahikardiju <sup>§</sup> .	
<i>Poremećaji oka</i>		Poremećaj vida*	Midrijaza*	Skotoma, glaukom, diplopija, fotofobija, hifema <sup>§</sup> , nejednokost zjenica <sup>§</sup> , abnormalni vid <sup>§</sup> , lakrimalni poremećaj	Makulopatija
<i>Poremećaji uha i labirinta</i>		Tinitus*	Bolnost uha		
<i>Srčani poremećaji</i>		Palpitacije*	Tahikardija*, srčani poremećaj	Infarkt miokarda <sup>§</sup> , Torsade de Pointes <sup>§</sup> (vidjeti odjeljke 4.4., 4.5.,5.1), bradikardija, QTc produženje (vidjeti odjeljke 4.4. i 4.5.)	
<i>Krvožilni poremećaji</i>		Valunzi*	Abnormalno krvarenje (poput gastrointestina lnog krvarenja)*, hipertenzija*, crvenilo lica, hematurija*	Periferna ishemija	
<i>Poremećaji dišnog sistema, prsišta i sredoprsja</i>		Zijevanje*	Dispneja, epistaksa*, bronhospazam	Hiperventilacija, Intersticijalna bolest pluća <sup>§</sup> , eozinofilna pneumonija <sup>§</sup> , laringospazam, disfonija, stridor <sup>§</sup> , hipoventilacija, štucanje	
<i>Poremećaji probavnog sistema</i>	Mučnina dijareja, suha usta	Dispepsija, konstipacija*, bolovi u abdomenu*,	Melena, poremećaj zubi, ezofagitis,	Ulceracije u ustima, pankreatitis <sup>§</sup> , hematohezija, ulceracija na jeziku.	Kolitis mikroskopski

		povraćanje*, flatulencije	glositis, hemoroidi, salivarna hipersekcija, disfagija, eruktacija, poremećaji jezika	stomatitis	
<i>Poremećaji jetre i žuči</i>				Abnormalna funkcija jetre, ozbiljne bolesti jetre (uključujući hepatitis, žuticu i zatajenje jetre)	
<i>Poremećaji kože i potkožnog tkiva</i>		Hiperhidroza, osip*	Periorbitalni edem*, urtikarija*, alopecija*, pruritus, purpura*, dermatitis, suha koža, edem lica, hladno znojenje	Rijetko su zabilježene ozbiljne nuspojave na koži (SCAR): npr. Steven-Johnsonov sindrom* i epidermalna nekroliza <sup>§</sup> , kožna reakcija <sup>§</sup> , fotoosjetljivost <sup>§</sup> , angioedem, nenormalna tekstura kose, neprirodni miris kože, bulozni dermatitis, folikularni osip	
<i>Poremećaji mišićno- koštanog sistema i vezivnog tkiva</i>		Bol u leđima, artralgija*, mijalgija	Osteoartritis, trzanje mišića, grč mišića*, mišićna slabost	Rabdomioliza <sup>§</sup> , poremećaj kostiju	Trismus*
<i>Poremećaji bubrega i mokraćnog sistema</i>			Polakisurija, poremećaj mikturicije, retencija urina, urinarna inkontinencija* , poliurija, nokturija	Urinarna hezitacija*, oligurija	
<i>Poremećaji reproduktivn og sistema i dojki</i>	Nedostatak ejakulacije	Nepravilnosti menstrualnog ciklusa*, erektalna disfunkcija	Seksualna disfunkcija, menoragija, vaginalna hemoragija, seksualna disfunkcija u žena	Galaktoreja*, atrofični vulvovaginitis, genitalni iscjedak, balanopostitis <sup>§</sup> , ginekomastija*, prijapizam*	postporođajno krvarenje **
<i>Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene Pretrage</i>	Umor*	Pobolijevanje*, bol u prsima*, astenija*, pireksija*	Periferni edem*, zimica, poremećaj držanja*, žeđ	Hernija, smanjena podnošljivost na lijek	
		Povećana tjelesna težina*	Povećana razina alanin- aminotransfer aze*, povećana	Povećan kolesterol u serumu*, abnormalni klinički laboratorijski rezultati,	

**Odobreno  
ALMBIH  
31.10.2024.**

			razina aspartat-aminotransferaze*, smanjena tjelesna težina*	nenormalno sjeme, promijenjena funkcija trombocita*§	
<i>Ozljede i trovanja</i>		Ozljede			
<i>Operativni i medicinski postupci</i>				Vazodilatacijski postupak	
<p>* ADR prijavljena u postmarketinškom periodu  § ADR učestalost je predstavljena estimacijom gornje granice 95% intervala pouzdanosti primjenjujući "Pravilo 3".  **  Ovaj je događaj zabilježen za terapijsku klasu SSRI/SNRI (vidjeti dijelove 4.4, 4.6).</p>					

#### *Simptomi ustezanja nakon prekida liječenja sertralinom*

Prekid primjene sertralina (posebno kod iznenadnog prekida) obično dovodi do simptoma ustezanja. Najčešće zabilježene reakcije su vrtoglavica, senzorički poremećaji (uključujući paresteziju), 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 samoograničavajuće; međutim, kod nekih pacijenata one mogu biti ozbiljne i/ili prolongirane. Stoga se preporučuje postepeno smanjivati dozu sertralina kada terapija sertralinom više nije potrebna (pogledajte odjeljke 4.2 i 4.4).

#### *Starija populacija*

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

#### *Pedijatrijska populacija*

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

*Vrlo često (≥1/10):* glavobolja (22%), nesanica (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, vrtoglavica, hiperkinezija, migrena, somnolencija, tremor, poremećen vid, suha usta, dispepsija, noćne more, umor, urinarna inkontinencija, osip, akne, epistaksa, flatulencije.

*Manje često (≥1/1000 do <1/100):* prolongiran EKG QT(vidjeti odjeljke 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, bolnost uha, bolnost oka, midrijaza, poboljšavanje, 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.

*Učestalost nije poznata:* eneureza

#### *Učinci klase*

Epidemiološke studije, uglavnom provedene kod pacijenata u dobi od 50 godina i starijih, pokazale su povećan rizik pojave prijeloma kostiju kod pacijenata koji su primali selektivne inhibitore ponovne pohrane serotonina (SSRI) i tricikličke antidepresive (TCA). Nepoznat je mehanizam koji dovodi do ovog rizika.

#### **Prijavljivanje sumnje na neželjena dejstva lijeka**

Prijavljivanje sumnje na neželjena dejstva lijekova, a nakon stavljanja lijeka u promet, je od velike važnosti za formiranje kompletnije slike o bezbjedonosnom profilu lijeka, odnosno za formiranje što bolje ocjene odnosa korist/rizik pri terapijskoj primjeni lijeka.

Proces prijave sumnji na neželjena dejstva lijeka doprinosi kontinuiranom praćenju odnosa

koristi/rizik i adekvatnoj ocjeni bezbjedonosnog profila lijeka. Od zdravstvenih stručnjaka se traži da prijave svaku sumnju na neželjeno dejstvo lijekodirektno ALMBIH. Prijava se može dostaviti:

- putem softverske aplikacije za prijavu neželjenih dejstava lijekova za humanu upotrebu (IS Farmakovigilansa) o kojoj više informacija možete dobiti u nasoj Glavnoj kancelariji za farmakovigilansu, ili
- putem odgovarajućeg obrasca za prijavljivanje sumnji na neželjena dejstva lijeka, koji se mogu naći na internet adresi Agencije za lijekove: [www.almbih.gov.ba](http://www.almbih.gov.ba). Popunjen obrazac se može dostaviti ALMBIH putem pošte, na adresu Agencija za lijekove i medicinska sredstva Bosne i Hercegovine, Veljka Mladenovica bb, Banja Luka, ili elektronske pošte (na e-mail adresu: [ndl@almbih.gov.ba](mailto:ndl@almbih.gov.ba)).

#### 4.9. Predoziranje

##### *Toksičnost*

U pogledu sigurnosti upotreba sertralina zavisi od samog pacijenta i/ili lijekova koji se uzimaju istovremeno sa sertralinom. Zabilježeni su smrtni slučajevi kod predoziranja sertralinom, primarno kod njegove kombinacije s drugim lijekovima i/ili alkoholom. Stoga se svako predoziranje mora medicinski liječiti.

##### *Simptomi*

Simptomi predoziranja uključuju nuspojave posredovane serotoninom kao što su pospanost, probavne smetnje (kao što je mučnina i povraćanje), tahikardija, tremor, agitacija i vrtoglavica. Koma je bila prijavljena iako manje često. Produženje QT intervala/Torsade de Pointes je bilo prijavljeno kod predoziranja sertralinom; zbog toga je potrebno EKG praćenje u svim slučajevim predoziranja sa sertralinom (vidjeti odjeljke 4.4, 4.5 i 5.1).

##### *Djelovanje*

Nema specifičnih antidota za sertralin. Preporučuje se održavati dišne puteve prohodnim i ako je neophodno osigurati adekvatnu oksigenaciju i ventilaciju. Aktivni ugljen, koji se može koristiti s purgativom, može biti jednako učinkovit ili učinkovitiji od lavaže te se treba uzeti u obzir kod liječenja predoziranja. Poticanje povraćanja se ne preporučuje. Kontrola srca (e.g. ECG) i drugih vitalnih znakova preporučuje se zajedno s općim simptomatskim i suportivnim mjerama. Zbog velikog volumena distribucije sertralina, forsirana diureza, dijaliza, hemoperfuzija i zamjenska transfuzija nisu od velike koristi.

## 5. FARMAKOLOŠKE KARAKTERISTIKE

### 5.1. Farmakodinamičke karakteristike

Farmakoterapijska skupina: selektivni inhibitori ponovne pohrane serotonina (SSRI),  
ATC kod: N06AB06

#### *Mehanizam djelovanja*

Sertralin je snažan i specifičan inhibitor preuzimanja neuronalnog serotonina (5 HT) *in vitro*, što rezultira potenciranjem učinaka 5-HT kod životinja. On vrlo slabo djeluje na preuzimanje neuronalnog norepinefrina i dopamina. Kod kliničkih doza, sertralin blokira preuzimanje serotonina u humanim trombocitima. Sertralin ne djeluje stimulatивно, sedativno ili antikolinergično niti kardiotoksično u životinja. U kontroliranim studijama uobičajenih dobrovoljaca, sertralin nije uzrokovao sedaciju te nije interferirao s psihomotoričkom performansom. U skladu sa svojom selektivnom inhibicijom unosa 5-HT, sertralin ne potiče kateholaminergične aktivnosti. Sertralin nema afinitet za muskarinske (kolinergične), serotonergične, dopaminergične, adrenergične, histaminergične, GABA ili benzodiazepinske receptore. Dugotrajna primjena sertralina kod životinja povezana je sa smanjenjem količine norepinefrinskih receptora u mozgu, kao što je uočeno i kod drugih klinički učinkovitih antidepresiva i lijekova protiv opsesivno kompulzivnog poremećaja.

Sertralin nije pokazao potencijal zlouporabe. U placebo kontroliranoj, dvostruko slijepoj randomiziranoj komparativnoj studiji o mogućoj zlouporabi sertralina, alprazolama i d-amfetamina u ljudi, sertralin nije proizveo pozitivne subjektivne učinke indikativne za potencijal zlouporabe. Nasuprot tome, ispitanici su pozicionirali i alprazolam i d-amfetamin na znatno više mjesto od placeba u mjerenjima naklonosti prema lijeku, pojave euforije i potencijala zlouporabe. Sertralin nije proizveo stimulaciju niti anksioznost kao d-amfetamin ili sedaciju i psihomotoričko oštećenje kao alprazolam. Sertralin ne djeluje kao pozitivan stimulans kod rebus majmuna koji su trenirani da samostalno uzimaju kokain, niti je nadomjestak kao diskriminativni stimulans za d-amfetamin ili pentobarbital u rebus majmuna.

## Klinička efikasnost i sigurnost

### *Veliki depresivni poremećaj*

Provedena je studija koja je obuhvaćala pacijente s depresijom koji nisu hospitalizirani i koji su do kraja 8. tjedna otvorene faze liječenja reagirali na sertralin od 50-200 mg/dan. Ovi pacijenti (n=295) su nasumično odabrani u dvostruko slijepoj studiji za produžetak terapije sertralinom od 50-200 mg/dan ili placeboom kroz 44 tjedna. Statistički značajna stopa relapsa uočena je kod pacijenata koji su uzimali sertralin u usporedbi s onima koji su uzimali placebo. Prosječna doza za one koji su dovršili terapiju bila je 70 mg/dan. Postotak pacijenata koji su reagirali na terapiju (definirani kao oni pacijenti koji nisu imali relaps) u skupinama liječenim sertralinom bio je 83,4%, a u skupini liječenoj placeboom 60,8%.

### *Posttraumatski stresni poremećaj (PTSP)*

Kombinirani podaci 3 studije o PTSP-u, u općoj su populaciji pokazali nižu stopu reakcije na terapiju kod muškaraca u usporedbi sa ženama. U dva pozitivna klinička ispitivanja opće populacije, stope reakcije kod muškaraca i žena na terapiju sertralinom u odnosu na placebo bile su slične (žene: 57,2% u odnosu na 34,5%; muškarci: 53,9% u odnosu na 38,2%). Broj muških i ženskih pacijenata u kliničkim ispitivanjima kombinirane opće populacije bio je 184 i 430; zbog toga su rezultati kod žena jasniji, a kod muškaraca su povezani s drugim početnim varijablama (više zlouporabe tvari, duže trajanje, izvor traume itd.) povezanim sa smanjenim učinkom terapije.

### *Pedijatrijski OKP*

Istražena je sigurnost i učinkovitost sertralina (50-200 mg/dan) kod liječenja djece bez simptoma depresije (u dobi od 6-12 godina) i adolescenata (u dobi od 13-17 godina) s opsesivno kompulzivnim poremećajem (OKP) koji nisu hospitalizirani. Nakon jednodnevne uvodne terapije placeboom, pacijenti su nasumično odabrani za liječenje fleksibilnom dozom ili sertralina ili placeboa kroz dvanaest tjedana. Djeca (u dobi od 6-12 godina) su primila početnu dozu od 25 mg. Pacijenti nasumično odabrani za liječenje sertralinom, pokazali su znatno veće poboljšanje od onih tretiranih placeboom na ljestvicama "Yale-Brown opsesivno kompulzivnoj ljestvici CY-BOCS (p =0,005), NIMH (globalna opsesivno kompulzivna ljestvica američkog nacionalnog instituta za mentalno zdravlje (p=0,019) i CGI Improvement (p =0,002)" ljestvica. Također je uočen trend većeg poboljšanja na ljestvici CGI Severity scale (p=0,089) u skupini liječenoj sertralinom nego u skupini koja je primala placebo. Na ljestvici CY-BOC, prosječna početna vrijednost i promjena s početne doze za placebo skupinu bila je  $22,25 \pm 6,15$  i  $-3,4 \pm 0,82$ , odnosno za skupinu liječenu sertralinom, prosječna početna vrijednost i promjena s početne doze bila je  $23,36 \pm 4,56$  i  $-6,8 \pm 0,87$ . U post-hoc analizi, pacijenti koji odgovaraju na terapiju, definirani su kao pacijenti s 25% ili većim smanjenjem na ljestvici CY-BOC (primarna mjera učinkovitosti) od početne vrijednosti do krajnje točke, gdje je bilo 53% pacijenata liječenih sertralinom u usporedbi s 37% pacijenata liječenih placeboom (p=0,03).

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

### *Pedijatrijska populacija*

Nisu raspoloživi podaci za djecu mlađu 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

## **5.2. Farmakokinetičke karakteristike**

### *Apsorpcija*

**Odobreno**  
**ALMBIH**  
**31.10.2024.**

Farmakokinetika sertralina proporcionalna je dozi u rasponu od 50 do 200 mg. Nakon oralne primjene sertralina jednom dnevno, u dozi od 50 do 200 mg tijekom 14 dana, vršne koncentracije u plazmi pojavljuju se nakon 4,5 do 8,4 sata poslije svakodnevne primjene lijeka. Unos hrane ne mijenja značajno bioraspoloživost tableta sertralina.

#### *Distribucija*

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

#### *Biotransformacija*

Sertralin se opsežno metabolizira tijekom prvog prolaza kroz jetru.

Na osnovu kliničkih i in vitro podataka, može se zaključiti da se sertralin metabolizira u nekoliko pravaca, uključujući CYP3A4, CYP2C19 (vidjeti poglavlje 4.5) i CYP2B6. Sertralin i njegov glavni metabolit desmetilsertralin su također supstrati P-glikoproteina in vitro.

#### *Eliminacija*

Prosječno vrijeme poluživota sertralina je oko 26 sati (u rasponu od 22-36 sati). U skladu s vremenom poluživota završne eliminacije, lijek se približno dvostruko akumulira dok se ne dostignu stalne koncentracije nakon jednog tjedna poslije doziranja jednom dnevno. Vrijeme poluživota N-dezmetil sertralina u rasponu je od oko 62-104 sati. I sertralin i N-dezmetil sertralin se opsežno metaboliziraju, a metaboliti se izlučuju u stolici i urinu u jednakim količinama. Samo mala količina (<0.2%) nepromijenjenog sertralina izlučuje se u urinu.

#### *Linearnost/nelinearnost*

Farmakokinetička svojstva sertralina proporcionalna su primjenjenoj dozi u rasponu od 50-200 mg.

#### Farmakokinetika u specifičnih skupina pacijenata

##### *Pedijatrijska populacija s OKP*

Farmakokinetika sertralina istražena je u 29 pedijatrijskih pacijenata u dobi od 6-12 godina te kod 32 adolescentna pacijenta u dobi od 13-17 godina. Pacijentima je doza postepeno titrirana do dnevne doze od 200 mg koja se postigla unutar 32 dana, s početnom dozom od 25 mg i koracima povećavanja doze od 25 mg ili s početnom dozom od 50 mg i koracima povećavanja doze od 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 starijih 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, posebice kod onih s malom tjelesnom težinom. Kod adolescenata se doza može prilagođavati kao kod odraslih.

##### *Adolescenti i starije osobe*

Farmakokinetički profil sertralina kod starijih bolesnika ili adolescenata sličan je kao kod odraslih osoba u dobi između 18 i 65 godina.

##### *Oštećenje funkcije jetre*

Kod pacijenata s oštećenom jetrom, vrijeme poluživota sertralina je produženo, a AUC se trostruko povećava (pogledajte odjeljke 4.2 i 4.4).

##### *Oštećenje bubrega*

Kod pacijenata s umjerenim do jakim oštećenjem bubrega, nije postojala značajna akumulacija sertralina.

##### *Farmakogenomika*

Plazma koncentracije su bile 50% veće kod osoba sa slabim metabolizmom CYP2C19 naspram onih sa jakim metabolizmom. Kliničko značenje ovoga nije razjašnjeno, stoga se kod pacijenta treba odrediti doziranje i terpija na osnovu kliničkog odgovora.

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

Pretklinički podaci ne navode bilo kakvu posebnu opasnost za ljude temeljem konvencionalnih studija sigurne farmakologije, toksičnosti ponovljenih doza, genotoksičnosti i karcinogeneze. Studije o reproduktivnoj toksičnosti u životinja pokazale su da ne postoji dokaz teratogenosti ili nuspojava na fertilitet muškaraca. Uočena fetotoksičnost vjerojatno je povezana s materničnom toksičnosti.

**Odobreno**  
**ALMBIH**  
**31.10.2024.**

Preživljavanje 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 relevantan za rizik pojave kod ljudi.

Podaci na životinjama iz reda glodavaca i ne-glodavaca nisu otkrili učinke na plodnost.

#### *Ispitivanja na juvenilnim životinjama*

Provedeno je ispitivanje toksičnosti lijeka na juvenilnim štakorima u kojem je sertralin primjenjivan peroralno kod mužjaka i ženki štakora od 21. do 56. dana nakon rođenja (u dozama od 10, 40 ili 80 mg/kg/dnevno) uz fazu oporavka bez doziranja 196. dana nakon rođenja. Odgađanje u polnom sazrijevanju dešavalo se kod mužjaka i ženki uz različite veličine doza (kod mužjaka pri 80 mg/kg i ženki pri  $\geq 10$  mg/kg), ali uprkos takvom rezultatu nije bilo efekata povezanih sa sertralinom na procjenjivane krajnje tačke reprodukcije kod mužjaka i ženki. Pored toga, u postnatalnom periodu od 21. do 56. dana zabilježena je dehidracija, rinoreja i smanjeno prosječno dobivanje na težini. Svi navedeni efekti pripisani primjeni sertralina su poništeni u nekoj tački za vrijeme faze oporavka bez doziranja tokom ispitivanja. Klinička relevantnost tih efekata uočenih kod štakora kojim je davan sertralin nije ustanovljena.

## **6. FARMACEUTSKI PODACI**

### **6.1. Popis pomoćnih supstanci**

#### *Jezgra*

kalcijev hidrogenfosfat dihidrat  
celuloza, mikrokristalična  
natrijev škroboglikolat  
hidroksipropilceluloza  
talk  
magnezijev stearat

#### *Film ovojnica*

hipromeloza  
titanijev dioksid (E171)  
propilenglikol  
talk

### **6.2. Inkompatibilnosti**

Nije primjenjivo.

### **6.3. Rok valjanosti**

5 godina.

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

Čuvajte na temperaturi do 30 °C.

### **6.5. Vrsta i sadržaj unutarnjeg pakovanja kontejnera**

Blistar (PVC//Al): 28 filmom obloženih tableta (4 blistera po 7 tableta), u kutiji.

Blistar (PVC//Al): 30 filmom obloženih tableta (3 blistera po 10 tableta), u kutiji.

### **6.6 Uputstva za upotrebu i rukovanje i posebne mjere za uklanjanje neiskorištenog lijeka ili otpadnih materijala koji potiču od lijeka**

Neiskorišten lijek ne treba odlagati u kućni otpad ili ga bacati u otpadne vode. Potrebno je pitati farmaceuta za najbolji način odlaganja neutrošenog lijeka, jer se na taj način čuva okolina.

### **6.7. Režim izdavanja**

Lijek se izdaje uz ljekarski recept.

## **7. PROIZVOĐAČ**

KRKA, tovarna zdravil, d.d.

Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Republika Slovenija

**Proizvođač gotovog lijeka**

**Odobreno**  
**ALMBIH**  
**31.10.2024.**

KRKA, tovarna zdravil, d.d.  
Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Republika Slovenija

**Nosilac dozvole za stavljanje lijeka u promet**

KRKA FARMA d.o.o. Sarajevo  
Džemala Bijedića 125 A, Sarajevo

**8. BROJ I DATUM RJEŠENJA O DOZVOLI ZA STAVLJANJE GOTOVOG LIJEKA U PROMET**

- Asentra 50 mg filmom obložena tableta 28x50 mg, broj: 04-07.3-2-9281/23 od 31.10.2024.
- Asentra 50 mg filmom obložena tableta 30x50 mg, broj: 04-07.3-2-9282/23 od 31.10.2024.
- Asentra 100 mg filmom obložena tableta 28x100 mg, broj: 04-07.3-2-9279/23 od 31.10.2024.
- Asentra 100 mg filmom obložena tableta 30x100 mg, broj: 04-07.3-2-9280/23 od 31.10.2024.

**9. DATUM REVIZIJE SAŽETKA:**

31.10.2024.

**Odobreno  
ALMBIH  
31.10.2024.**