

REZIME KARAKTERISTIKA LIJEKA

1. NAZIV LIJEKA I INTERNACIONALNI NEZAŠTIĆENI NAZIV (INN)

Δ LISETRA
50 mg
100 mg
film tableta
sertralin

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV LIJEKA

LISETRA 50 mg: 1 film tableta sadrži 50 mg sertralina u obliku sertralin hidrohlorida.
LISETRA 100 mg: 1 film tableta sadrži 100 mg sertralina u obliku sertralin hidrohlorida.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Film tableta.

4. KLINIČKE POJEDINOSTI

4.1. Terapijske indikacije

Sertralin je namijenjen liječenju:

- velike depresivne epizode; prevenciji ponovne pojave velikih depresivnih epizoda
- napada panike sa ili bez agorafobije
- opsesivno kompulzivnog poremećaja (OKP) kod odraslih i pedijatrijskih bolesnika od 6 do 17 godina
- socijalnog anksioznog poremećaja
- posttraumatsko stresnog poremećaja (PTSP).

4.2. Doziranje i način primjene

LISETRA se može uzimati ujutro ili navečer sa ili bez hrane. Obično se uzima jedanput dnevno.

Početno liječenje

Depresija i opsesivno kompulzivni poremećaj (OKP)

Kod depresije i opsesivno kompulzivnog poremećaja (OKP) liječenje treba početi sa dozom od 50 mg na dan.

Napad panike, posttraumatsko stresni poremećaj (PTSP) i socijalni anksiozni poremećaj

Kod napada panike, posttraumatsko stresnog poremećaja (PTSP) i socijalnog anksioznog poremećaja liječenje treba početi sa dozom od 25 mg na dan. Nakon sedmice dana, dozu treba povećati na 50 mg na dan. Ovaj način doziranja pokazao je manju učestalost karakterističnih sporednih djelovanja u liječenju rane faze paničnih poremećaja.

Titracija

Depresija, opsesivno kompulzivni poremećaj (OKP), napad panike, socijalni anksiozni poremećaj i posttraumatski stresni poremećaj (PTSP).

Pacijenti koji ne reaguju na dozu 50 mg, povećanjem doze će osjetiti poboljšanje. Dozu treba titrirati sedmično u sedmičnim intervalima u koracima od 50 mg na dan do maksimalne doze od 200 mg na dan. Doze se ne smiju mijenjati u intervalima manjim od jedne sedmice, obzirom da poluživot eliminacije sertralina iznosi 24 sata.

Početak terapijskog djelovanja može nastupiti u roku od sedam dana. Međutim, duži period je obično potreban da bi nastupilo djelovanje, pogotovo kod opsesivno kompulzivnog poremećaja (OKP).

Održavanje

Pri dugotrajnom liječenju dozu bi trebalo održavati na najnižem učinkovitom nivou sa naknadnim prilagođavanjem doze ovisno o terapijskom odgovoru.

Depresija

Dugotrajno liječenje može biti prikladno za prevenciju povratnih velikih depresivnih epizoda (VDE). U većini slučajeva, preporučena doza u prevenciji povratnih velikih depresivnih epizoda (VDE) je ista kao ona korištena tokom trenutne epizode. Pacijente sa depresijom treba liječiti dovoljno dugo, najmanje 6 mjeseci, da bi bili sigurni da su simptomi nestali.

Napad panike i opsesivno kompulzivni poremećaj (OKP)

Kontinuirano liječenje napada panike i OKP treba pratiti, jer prevencija relapsa nije utvrđena za ove poremećaje.

Stariji pacijenti

Potrebno je pažljivo doziranje kod starijih pacijenata zbog mogućeg rizika od hiponatremije (vidjeti dio 4.4.).

Pacijenti sa jetrenom insuficijencijom

Sertralin treba pažljivo primjenjivati kod osoba sa jetrenom insuficijencijom. Potrebno je primijeniti niže ili manje učestale doze kod osoba sa jetrenom insuficijencijom (vidjeti dio 4.4.). Sertralin se ne bi trebao primjenjivati kod osoba sa teškom jetrenom insuficijencijom, jer klinički podaci nisu dostupni (vidjeti dio 4.4.).

Pacijenti sa bubrežnom insuficijencijom

Nije potrebno prilagođavanje doze kod pacijenata sa renalnom insuficijencijom (vidjeti dio 4.4.).

Pedijatrijski pacijenti

Djeca i adolescenti sa OKP

Pacijenti od 13 do 17 godina: početna doza 50 mg na dan.

Pacijenti od 6 do 12 godina: početna doza 25 mg na dan. Ova doza se može povećati na 50 mg na dan poslije jedne sedmice.

Dozu treba postepeno mijenjati u slučaju da nije postignut odgovarajući i terapijski efekat, po 50 mg na dan u razmaku od najmanje 7 dana do najviše 200 mg na dan. Međutim, treba uzeti u razmatranje nižu tjelesnu težinu djeteta u odnosu na tjelesnu težinu odraslih pri povećanju doze od po 50 mg. Doza se ne smije mijenjati u intervalu manjem od sedmicu dana.

Učinkovitost kod pedijatrijskih pacijenata pri liječenju velike depresije nije dokazana. Nema dostupnih podataka za djecu mlađu od 6 godina (vidjeti dio 4.4.).

Način primjene

Sertralin se uzima jednom dnevno, ujutro ili navečer.

Sertralin tableta se može uzimati uz obrok ili neovisno o njemu.

Simptomi ustezanja nakon prekida terapije sertralinom

Iznenadan prekid terapije treba izbjegavati. Pri prekidanju terapije sertralinom dozu treba postepeno smanjivati tokom jedne do dvije sedmice kako bi se smanjio rizik od pojave simptoma ustezanja (vidjeti dijelove 4.4. i 4.8.). Ako se tokom smanjivanja doze ili prekida terapije pojave nepodnošljivi simptomi, potrebno je razmotriti primjenu doze koja je neposredno prije bila napisana. Zatim, ljekar može nastaviti smanjivati dozu, ali što postupnije.

4.3. Kontraindikacije

Preosjetljivost na aktivnu supstancu ili bilo koju od pomoćnih supstanci navedenih u dijelu 6.1.

Istovremeno liječenje sa ireverzibilnim inhibitorima monoaminoooksidaze (MAOI) je kontraindicirano zbog rizika pojave serotoninskog sindroma sa simptomima poput agitacije, tremora i hipertermije.

Sertralin se ne smije koristiti najmanje 14 dana nakon prekida tretmana sa ireverzibilnim inhibitorima monoaminooksidaze (MAOI). Terapija sa sertralinom se mora prekinuti najmanje 7 dana prije početka tretmana sa ireverzibilnim inhibitorima monoaminooksidaze (vidjeti dio 4.5.).

Istovremena primjena pimozida je kontraindicirana (vidjeti dio 4.5.).

4.4. Specijalna upozorenja i mjere opreza pri upotrebi

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

Zabilježen je razvoj potencijalno životno ugrožavajućih sindroma kao što je serotoninski sindrom (SS) ili neuroleptički maligni sindrom, kod upotrebe selektivnih inhibitora ponovne pohrane serotonina (SSRI), uključujući liječenje sertralinom. Rizik pojave serotoninskog sindroma (SS) ili neuroleptičkog malignog sindroma (NMS) kod upotrebe selektivnih inhibitora ponovne pohrane serotonina (SSRI) povećava se sa njihovom istovremenom primjenom sa serotonergičkim lijekovima (uključujući triptane), sa lijekovima koji narušavaju metabolizam serotonina (uključujući MAOI, metilensko plavo), antipsihoticima i drugim antagonistima dopamina i sa opioidnim lijekovima. Pacijente treba nadzirati zbog iznenadne pojave znakova i simptoma serotoninskog sindroma (SS) ili neuroleptičkog malignog sindroma (NMS) (vidjeti dio 4.3.).

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

Postoje ograničena kontrolisana iskustva u pogledu optimalnog vremena prebacivanja sa selektivnih inhibitora ponovne pohrane serotonina, antidepresiva ili lijekova protiv opsesivno kompulzivnog poremećaja. Potreban je pažljiv i oprezan medicinski sud pri prebacivanju s jednog lijeka na drugi, posebno sa dugodjelujućih lijekova kao što je fluoksetin.

Drugi serotonergički lijekovi poput triptofana, fenfluramina i 5-HT agonista

Treba biti oprezan pri zajedničkoj upotrebi sertralina i drugih lijekova koji mogu povećati djelovanje serotonergične neurotransmisije poput triptofana ili fenfluramina ili 5-HT agonista, te biljnih lijekova kao npr. gospine trave (*Hypericum perforatum*) i kada je moguće, potrebno je izbjegavati ih zbog mogućih farmakodinamičkih interakcija.

Prolongirani Qt interval/Torsade de Pointes (TdP)

Slučajevi prolongiranog QT intervala i Torsade de Pointes zabilježeni su tokom postmarketinške upotrebe sertralina. Većina slučajeva je zabilježena kod pacijenata sa faktorima rizika prolongiranog QT intervala ili TdP. Efekat produžavanja QTc intervala je potvrđeno u QTc studiji na zdravim volonterima, sa statistički signifikantnim pozitivnim odnosom izlaganja i odgovora. Zbog toga sertralin treba koristiti sa oprezom kod pacijenata kod kojih postoje riziko faktori za razvoj prolongiranog QT intervala kao što su srčane bolesti, hipokalijemija, hipomagnezijemija, familijarna anamneza produžavanja QTc intervala, bradikardija i konkomitentna primjena sa lijekovima koji produžavaju QTc interval (vidjeti dijelove 4.5 i 5.1).

Aktivacija hipomanije ili manije

Simptomi manije ili hipomanije zabilježeni su kod malobrojnih pacijenata liječenih antidepresivima ili lijekovima protiv opsesivno kompulzivnog poremećaja, uključujući i sertralin. Stoga, sertralin treba sa oprezom koristiti kod pacijenata koji u anamnezi imaju podatke o maniji ili hipomaniji. Potreban je pažljiv ljekarski nadzor. Terapiju sertralinom treba obustaviti kod pacijenata koji pokazuju simptome manične faze.

Šizofrenija

Psihотиčni simptomi se mogu pogoršati kod pacijenata sa šizofrenijom.

Napadaji

Kod terapije sertralinom mogu se javiti napadaji: sertralin treba izbjegavati kod pacijenata sa nestabilnom epilepsijom, a kod pacijenata sa kontrolisanom epilepsijom terapiju sertralinom treba oprezno nadgledati. Terapiju sertralinom treba prekinuti kod pacijenata kod kojih se javi napad.

Suicid/suicidalne misli/pokušaj suicida ili klinička pogoršanja

Depresija je povezana sa povećanim rizikom pojave suicidalnih misli, samoozljeđivanjem ili suicidom (događaji povezani sa suicidom). Ovaj rizik postoji sve dok ne dođe do znatne remisije. S obzirom da

do poboljšanja neće doći u nekoliko prvih sedmica ili duže, pacijente treba strogo nadgledati do poboljšanja. Uopšteno je kliničko iskustvo da se rizik od suicida može povećati u prvoj fazi liječenja.

Druga psihijatrijska stanja za koja se propisuje sertralin, također se mogu povezati sa povećanim rizikom pojave događaja povezanim sa suicidom. Pored toga, ova stanja mogu biti u komorbiditetu sa velikim depresivnim epizodama. Iste mjere opreza se trebaju primjenjivati kod liječenja pacijenata sa velikim depresivnim poremećajima i kod liječenja drugih psihijatrijskih poremećaja.

Poznato je da pacijenti koji u anamnezi imaju podatke o suicidalnom ponašanju ili oni koji pokazuju znatan stepen suicidalnih ideja prije početka liječenja, mogu imati veći rizik suicidalnih misli ili pokušaja suicida i takvi pacijenti bi se trebali pažljivo nadgledati tokom liječenja. Meta analiza placebo kontrolisanog kliničkog ispitivanja upotrebe antidepresiva kod odraslih pacijenata sa psihijatrijskim poremećajima pokazala je povećani rizik suicidalnog ponašanja grupe na antidepresivima u poređenju sa placebo grupom koji su činili pacijenti mlađi od 25 godina.

Pažljiv nadzor pacijenata naročito onih visoko rizičnih potreban je pogotovo na početku liječenja, te prilikom promjene doze. Pacijente (i njegovatelje pacijenata) treba upozoriti da je potrebno pratiti eventualnu pojavu bilo kakvog kliničkog pogoršanja, suicidalnog ponašanja ili misli i neuobičajenih promjena ponašanja, te je potrebno odmah potražiti medicinsku pomoć ako su prisutni takvi simptomi.

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.

Pedijatrijski pacijenti

Lisetra se ne smije primjenjivati u terapiji kod djece i adolescenata do 18 godina, osim kod pacijenata sa 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) uočeno je u kliničkim ispitivanjima kod djece i adolescenata koji su dobivali antidepresive u odnosu na djecu i adolescente koji su dobivali placebo. Ako se ljekar u slučaju kliničke potrebe ipak odluči za liječenje ovim lijekom, pacijenata je potrebno pažljivo pratiti u smislu detekcije pojava suicidalnih simptoma. Podaci o dugotrajnoj neškodljivosti sertralina kod djece i adolescenata u pogledu rasta, sazrijevanja i kognitivnog razvoja su nedostadni. Nekoliko slučajeva zaostalog rasta i kasnog puberteta postmarketinški su pokazani. Klinički značaj i uzročnost su za sada nerazjašnjeni (vidjeti dio 5.3. koji predstavlja nekliničke sigurnosne podatke). Kod dugotrajnog liječenja ljekari moraju promatrati pedijatrijske bolesnike u smislu detekcije pojava abnormalnosti u rastu i razvoju.

Abnormalno krvarenje/hemoragija

Prilikom terapije SSRI-ima prijavljena su krvarenja na koži kao ehimoze i purpura te druga krvarenja poput gastrointestinalnog ili ginekološkog, uključujući krvarenja sa smrtnim ishodom. SSRI-ji/SNRI-ji mogu povećati rizik od postpartalnog krvarenja (vidjeti dijelove 4.6, 4.8).

Oprez je potreban kod pacijenata koji koriste SSRI, naročito kada se koriste istovremeno sa drugim lijekovima koji utiču na funkciju trombocita (npr. antikoagulansi, atipični antipsihotici i fenotijazini, većina tricikličkih antidepresiva, acetilsalicilna kiselina i nesteroidni protuupalni lijekovi (NSAIL)), kao i kod pacijenata koji u anamnezi imaju poremećaj krvarenja (vidjeti dio 4.5.).

Hiponatremija

Hiponatremija može nastati kao posljedica liječenja sa SSRI ili SNRI (neselektivni inhibitori 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 sa razinom natrija u serumu nižom od 110 mmol/l.

Stariji pacijenti imaju veći rizik razvoja hiponatremije povezane sa upotrebom SSRI i SNRI. Pacijenti koji koriste diuretike ili imaju smanjen volumen tekućine zbog nekog drugog uzroka također imaju veći rizik razvoja hiponatremije (vidjeti dio "Doziranje kod starijih osoba"). Treba razmotriti prekid liječenja sertralinom kod pacijenata sa simptomatskom hiponatremijom te je potrebno primijeniti odgovarajući medicinski postupak. Simptomi hiponatremije uključuju glavobolju, smetnje koncentracije, poremećaj pamćenja, smetenost, slabost i poremećaj ravnoteže koji može dovesti do padova. Simptomi koji su se javili kod težih i/ili akutnih slučajeva uključivali su halucinacije, sinkope, epileptičke napade, komu, respiratorni arrest i smrt.

Simptomi ustezanja nastali prekidom liječenja sertralinom

Simptomi ustezanja nakon prekida liječenja sertralinom su česti, naročito kada je prekid nagao (vidjeti dio 4.8.). U kliničkim ispitivanjima, kod pacijenata liječenih sertralinom, pojava zabilježenih reakcija ustezanja bila je 23% kod prekida primjene sertralina, u poređenju sa 12% kod onih koji su nastavili primati sertralin.

Rizik nastanka sindroma ustezanja može ovisiti o nekoliko faktora uključujući trajanje liječenja i visinu doze, kao i stopu snižavanja doze. Najčešće su prijavljene nuspojave 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 blagi do umjereni, iako kod nekih pacijenata mogu biti teški. Nastupaju obično unutar nekoliko prvih dana od prekida terapije, iako postoje vrlo rijetke prijave istih simptoma kod pacijenata koji su slučajno izostavili dozu lijeka. Obično se simptomi povuku spontano najčešće unutar dvije sedmice, iako kod pojedinih pacijenata period može biti duži (2-3 mjeseca ili duže). Stoga se savjetuje kada se prekida liječenje sertralinom da se doza postepeno smanjuje tokom razdoblja od nekoliko sedmica do nekoliko mjeseci, prema potrebama pacijenta (vidjeti dio 4.2.).

Akatizija/Psihomotorički nemir

Upotreba sertralina povezana je sa razvojem akatizije koja je karakterisana subjektivnim osjećajem neugodnog ili uznemiravajućeg nemira, potrebom za kretanjem često udruženom s nemogućnošću mirnog sjedenja ili stajanja. Ovaj poremećaj se najčešće javlja unutar prvih nekoliko sedmica liječenja. Kod pacijenata kod kojih se razviju takvi simptomi, povećanje doze može biti štetno.

Oštećenje jetre

Sertralin se opsežno metabolizira u jetri. Farmakokinetička ispitivanja ponovljenih doza sertralina kod pacijenata sa blagom ili stabilnom cirozom jetre pokazala su produženo vrijeme poluizlučivanja i približno tri puta veći AUC i Cmax u poređenju sa pacijentima sa urednom funkcijom jetre. Unutar ove dvije skupine nije zabilježena značajna razlika u afinitetu vezivanja lijeka za proteine plazme. Liječenje sertralinom kod pacijenata sa bolešću jetre treba pristupiti sa oprezom. Potrebno je primijeniti nižu dozu ili povećati razmak između doza kod pacijenta sa oštećenjem jetre. Sertralin se ne smije koristiti kod pacijenata sa teškim oštećenjem jetre (vidjeti dio 4.2.).

Oštećenje bubrega

Sertralin se ekstenzivno metabolizira, a izlučivanje nepromijenjenog lijeka urinom je neznatan put eliminacije. U studijama pacijenata sa 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 ponovljenih doza (AUC₀₋₂₄ ili Cmax) nisu bili značajno drugačiji u poređenju sa onima u kontrolnoj skupini. Doziranje sertralina ne treba prilagođavati na temelju stepena oštećenja bubrega.

Stariji pacijenti

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

Međutim primjena SSRI ili SNRI, uključujući sertralin, povezana je sa slučajevima klinički značajne hiponatremije kod starijih pacijenata koji mogu imati povećan rizik nastanka ovog neželjenog djelovanja (vidjeti "Hiponatremija" u dijelu 4.4.).

Dijabetes

Liječenje sa SSRI može promijeniti kontrolu glikemije pacijenata sa dijabetesom. Dozu inzulina i/ili oralnih hipoglikemika prema potrebi prilagoditi.

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.).

Interferencija sa skrining testovima urina

Lažno pozitivni skrining testovi imunoesejom na benzodiazepine su bili prijavljeni kod pacijenata koji su uzimali sertralin. Do toga dolazi zbog nedostatka specifičnosti testova. Lažno pozitivni rezultati testa mogu se očekivati u periodu od nekoliko dana nakon prekida liječenja sertralinom. Potvrdni testovi, kao što su testovi metodom plinske hromatografije/spektrometrija masa, sertralin će razlikovati od benzodiazepina.

Glaukom zatvorenog ugla

SSRI, uključujući i sertralin mogu imati uticaj na veličinu zjenica što rezultira midrijazom. Ovaj midrijatični efekat ima potencijal da suzi očni ugao što rezultira povećanjem očnog pritiska i uglom glaukoma, naročito kod pacijenata koji su predisponirani. Sertralin stoga treba koristiti sa oprezom kod pacijenata sa glaukomom zatvorenog ugla ili glaukomom u anamnezi. **Natrij**
Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po tableti, tj. zanemarljive količine natrija.

4.5. Interakcije sa drugim lijekovima i drugi oblici interakcije

Inhibitori monoaminooksidaze

Ireverzibilni inhibitori monoaminooksidaze MAOI (npr. selegilin)

Sertralin se ne smije koristiti u kombinaciji sa ireverzibilnim MAOI kao što je selegilin. Sertralin se ne smije primjenjivati najmanje 14 dana nakon prekida liječenja sa ireverzibilnim inhibitorima monoaminooksidaze (MAOI). Liječenje sertralinom mora se prekinuti najmanje 7 dana prije početka terapije s ireverzibilnim (neselektivnim) inhibitorima monoaminooksidaze 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 od pojave serotoninskog sindroma. Nakon terapije s reverzibilnim inhibitorom MAOI može se napraviti pauza kraća od 14 dana prije započinjanja liječenja sertralinom. Preporučuje se prekid liječenja sertralinom najmanje 7 dana prije početka terapije sa reverzibilnim inhibitorima monoaminooksidaze MAOI (vidjeti dio 4.3.).

Reverzibilni, neselektivni inhibitor monoaminooksidaze MAOI (linezolid)

Antibiotik linezolid je slab reverzibilan i neselektivan inhibitor monoaminooksidaze (MAOI), te se ne smije davati pacijentima liječenim sertralinom (vidjeti dio 4.3.). Zabilježena su ozbiljna neželjena djelovanja kod pacijenata koji su nedavno prestali primati MAOI i počeli terapiju sertralinom ili su nedavno prekinuli terapiju sertralinom prije početka primjene MAOI. Ove reakcije uključuju tremor, mioklonus, dijaforezu, mučninu, povraćanje, crvenilo lica, omaglicu i hipertermiju sa svojstvima sličnim neuroleptičkom malignom sindromu, napadaje i smrt.

Pimozid

Porast koncentracije pimozida za 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 mehanizam ove interakcije nije poznat, zbog uskog terapijskog indeksa pimozida kontraindicirana je istovremena primjena sertralina i pimozida (vidjeti dio 4.3.).

Ne preporučuje se istovremena primjena sa setralinom.

Depresori centralnog nervog sistema (CNS) i alkohol

Istovremena primjena sertralina u dozi od 200 mg dnevno nije potencirala učinke alkohola, karbamazepina, haloperidola ili fenitoina na kognitivne i psihomotoričke sposobnosti kod zdravih ispitanika; međutim, istovremena primjena sertralina i alkohola nije preporučljiva.

Drugi serotonergički lijekovi

Vidjeti dio 4.4.

Oprez se također preporučuje sa fentanilom koji se koristi u opštoj anesteziji ili u liječenju hroničnog bola, drugim serotonergičkim lijekovima (uključujući serotonergičke antidepresive, triptane) i drugim opioidnim lijekovima.

Posebne mjere opreza

Lijekovi koji produžavaju QT interval

Rizik produženja QT intervala i/ili ventrikularne aritmije može biti povećan (npr. TdP) ukoliko se sertralin istovremeno primijeni sa lijekovima koji produžavaju QT interval (npr. antipsihotici ili antibiotici) (vidjeti dio 4.4.).

Litij

U placebo kontrolisanim ispitivanjima kod zdravih dobrovoljaca, istovremena primjena sertralina i litija nije značajno promijenila farmakokinetiku litija, ali je dovela do povećanja tremora u odnosu na placebo, ukazujući na moguću farmakodinamičku interakciju. Tokom istovremene primjene sertralina i litija, pacijente je potrebno pažljivo pratiti.

Fenitoin

Placebo-kontrolisano ispitivanje kod zdravih dobrovoljaca upućuje da dugotrajna primjena 200 mg sertralina na dan ne uzrokuje klinički bitnu inhibiciju metabolizma fenitoina. Međutim, preporučuje se praćenje koncentracije fenitoina u plazmi tokom uvođenja sertralina u terapiju, uz primjerenu prilagodbu 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 rijetki izvještaji nakon stavljanja lijeka u promet, koja opisuju pacijente sa 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 istovremeno liječenje sertralinom i triptanima klinički opravdano, preporučeno je na odgovarajući način nadzirati pacijente (vidjeti dio 4.4.).

Protein-vezujući lijekovi

Budući da se sertralin veže na proteine plazme, potrebno je imati u vidu potencijal sertralina za interakcije s drugim lijekovima koji se vežu za proteina plazme.

Varfarin

Istovremena primjena sertralina od 200 mg dnevno i varfarina rezultira malim, ali statistički značajnim povećanjem protrombinskog vremena čiji je klinički značaj nepoznat. Stoga je potrebno pažljivo kontrolisati protrombinsko vrijeme ili INR kada se započinje ili prekida terapije sertralinom.

Interakcije sa drugim lijekovima, digoksinom, atenololom, cimetidinom

Istovremena primjena sa cimetidinom uzrokovala je značajno smanjenje klirensa sertralina. Klinički značaj ovih promjena nije poznat. Sertralin nema uticaj na beta-adrenergičnu aktivnost atenolola. Nisu uočene interakcije sertralina u dozi 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. nesteroidni protuupalni lijekovi (NSAID), acetilsalicilna kiselina i tiklopidin) ili drugi lijekovi koji mogu povećati rizik pojave krvarenja (vidjeti dio 4.4.).

Blokatori neuromuskulatornog sistema

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

Lijekovi koji se metaboliziraju putem citohroma P450

Sertralin može djelovati kao blagi-umjereni inhibitor CYP2D6. Dugotrajna primjena sertralina od 50 mg/dan, pokazala je umjereni porast (srednja vrijednost od 23%-37%) stabilnih razina desipramina u plazmi (marker CYP2D6 izoenzimske aktivnosti). Mogu se pojaviti klinički važne interakcije s drugim CYP2D6 supstratima s uskim terapijskim indeksom poput antiaritmika klase 1C kao što su propafenon i flekainid, TCA-a i tipičnih antipsihotika, naročito kod većih doza sertralina. Sertralin ne djeluje kao klinički značajan inhibitor CYP3A4, CYP2C9, CYP2C19 i CYP1A2. Ovo su potvrdila in vivo ispitivanja interakcija s CYP3A4 supstratima (endogeni kortizol, karbamazepin, terfenadin, alprazolam),

CYP2C19 supstratom diazepamom i CYP2C9 supstratom tolbutamidom, glibenklamidom i fenitoinom. In vitro ispitivanja ukazuju da sertralin ima mali potencijal ili nema potencijal inhibiranja CYP1A2.

Uzimanje 3 čaše soka od grejpa 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 (vidjeti dio 4.4.).

Na temelju istraživanja interakcije sa sokom od grejpa, ne može se isključiti mogućnost da će istovremena primjena sertralina i potentnih CYP3A4 inhibitora, npr. inhibitora proteaze, ketokonazola, itrakonazola, posakonazola, vorikonazola, klaritromicina, telitromicina i nefazodona, dovesti do još većeg povećanja u izloženosti sertralinu. To se također odnosi 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 povećan za oko 50% kod osoba koje su spori metabolizeri CYP2C19 u poređenju sa brzim metabolizerima (vidjeti dio 5.2.). Interakcije s jakim inhibitorima CYP2C19, npr. omeprazolom, lansoprazolom, pantoprazolom, rabeprazolom, fluoksetinom, fluvoksaminom ne mogu se isključiti.

4.6. Upotreba u trudnoći i za vrijeme laktacije

Trudnoća

Ne postoje odgovarajuće i dobro kontrolisane studije kod trudnica. Međutim, znatna količina podataka nije otkrila dokaze da sertralin uzrokuje kongenitalne malformacije.

Ispitivanja na životinjama su pokazala učinak na reproduktivnost zbog toksičnosti za majku uzrokovane farmakodinamičkim učinkom i/ili direktnog farmakodinamičkog učinka na fetus (vidjeti dio 5.3.).

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

Treba nadzirati novorođenčad ako se primjena sertralina kod majke nastavi u kasnijoj trudnoći, naročito u trećem tromjesečju. Kod novorođenčadi se mogu pojaviti sljedeći simptomi nakon primjene sertralina kod majke u kasnoj trudnoći: sindrom respiratornog distresa, cijanoza, apneja, napadaji, temperaturna nestabilnost, otežano hranjenje, povraćanje, hipoglikemija, hipertenzija, 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 se javljaju odmah ili nedugo (< 24 h) nakon poroda.

Epidemiološki podaci ukazuju da upotreba selektivnih inhibitora ponovne pohrane serotonina (SSRI) u trudnoći, a naročito 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 do 2 slučajaja PPHN na 1000 trudnoća.

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

Dojenje

Dostupni podaci o vrijednostima sertralina u majčinom mlijeku pokazuju da se male količine sertralina i njegovog metabolita N-dezmetilsertralina izlučuju u mlijeko. Uopšteno, izmjerene koncentracije u serumu dojenčeta su zanemarive, odnosno ispod granice detekcije, s jednim izuzetkom - dojenče s vrijednostima sertralina u serumu od oko 50% vrijednosti sertralina kod majke (ali 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 kod dojilja se ne preporučuje, osim, ako po procjeni ljekara, očekivana korist liječenja ne prevladava mogući rizik.

Plodnost

Podaci dobiveni iz ispitivanja na životinjama nisu pokazali učinak sertralina na plodnost (vidjeti dio 5.3.). Učinci 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 psihofizičku sposobnost

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

Farmakološka ispitivanja pokazala su da sertralin ne utiče na psihomotoričke sposobnosti. Međutim, psihotropni lijekovi mogu narušiti mentalne ili fizičke sposobnosti za obavljanje potencijano opasnih zadataka kao što su vožnja ili rad na mašinama, na što treba upozoriti pacijente.

4.8. Neželjena djelovanja

Najčešće neželjeno djelovanje je mučnina. U liječenju socijalnog anksioznog poremećaja, seksualna disfunkcija (nemogućnost ejakulacije) pojavila se kod 14% muškaraca liječenih sertralinom u odnosu na 0% muškaraca koji su primali placebo. Ova neželjena djelovanja ovise o dozi i često prolaze nastavkom liječenja.

Profil uobičajeno uočenih neželjenih djelovanja u dvostruko slijepim, placebo kontrolisanim kliničkim ispitivanjima kod pacijenata sa OKP, napadom panike, PTSP-om i socijalnim anksioznim poremećajem bio je sličan profilu uočenom u kliničkim ispitivanjima pacijenata sa depresijom.

Tabela 1 prikazuje neželjena djelovanja zabilježene u praćenju nakon stavljanja lijeka u promet, (nepoznate učestalosti) i placebo kontrolisanim kliničkim istraživanjima (na ukupno 2542 pacijenta koja su primala sertralin i 2145 pacijenata koji su primali placebo) depresije, OKP-a, napada panike, PTSP-a i socijalnog anksioznog poremećaja.

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

Tabela 1: neželjena djelovanja

Učestalost neželjenih djelovanja zabilježenih u placebo kontrolisanim kliničkim ispitivanjima depresije, OKP-a, napada panike, PTSP-a i socijalnog anksioznog poremećaja. Kombinovana (pooled) analiza i iskustvo nakon stavljanja lijeka u promet (učestalost nepoznata).

Vrlo često (≥1/10)	Često (≥1/100 do <1/10)	Manje često (≥1/1000 do <1/100)	Rijetko (≥1/10000 do <1/1000)	Vrlo rijetko (<1/10000)	Učestalost nije poznata
Infekcije i infestacije					
	Infekcija gornjeg respiratornog trakta, rinitis faringitis	gastroenteritis, otitis media	Divertikulitis+,		
Dobročudne, zloćudne novotvorine (uključujući ciste i polipe)					
		Dobročudne novotvorevine			
Poremećaji krvi i limfnog sistema					

			Limfadenopatija Leukopenija*+, trombocitopenija *+		
Poremećaji imunološkog sistema					
		Preosjetljivost *, Sezonska alergija *	Anafilaktoidna reakcija *		
Endokrini poremećaji					
		Hipotireoidizam*	Hiperprolaktinemija *+, sindrom neprimjerenog lučenja ADH *+		
Poremećaji metabolizma i prehrane					
	Anoreksija, povećani apetit*		Diabetes Melitus *, Hiperholesterolemija *, hipoglikemija * Hiponatremija *+, Hiperglikemija *+		
Psihijatrijski poremećaji					
Insomnija (19%)	Depresija*, depersonalizacija, noćne more, anksioznost*, agitacija*, nervoza, smanjenje libida*, bruksizam*	Suicidalne misli/ponašanje, Psihotički poremećaji * Halucinacija*, agresija*, euforija*, apatija, abnormalno razmišljanje, paranoja	Konverzivni poremećaj *+, Paronirija *+ ovisnost o lijeku, hodanje u snu, preuranjena ejakulacija		
Poremećaji živčanog sistema					

Vrtoglavica (11%), somnolencija (13%), glavobolja (21%)*	Parestezija*, tremor, hipertenzija*, disgeuzija, poremećaj pažnje poremećaji kretanja (uključujući ekstrapiramidalne simptome poput hiperkineze, hipertonije, distonije, škrutanja zubima ili abnormalnog hodanja)	Konvulzija*, nevoljne mišićne kontrakcije*, poremećaj koordinacije, Hiperkinezija*, amnezija, hipoestezija*, poremećaj govora, posturalna vrtoglavica, migrena* Sinkopa *	Koma*, koreoatetozna +, diskinezija, hiperestezija, Akatazija (vidjeti dio 4.4) cerebrovaskularni spazam (uključujući sindrom reverzibilne cerebralne vazokonstrukcije i CallFlemingov sindrom) *+, psihomotorički nemir*+, (vidjeti dio 4.4), poremećaj osjeta, zabilježeni su i znakovi i simptomi povezani sa serotoninskim sindromom* ili malignim neuroleptičkim sindromom: u nekim slučajevima povezani s istodobnom primjenom serotonergičkih lijekova, a uključivali su agitaciju, konfuziju, dijforezu, proljevanje, vrućicu, hipertenziju, rigidnost i tahikardiju +		
--	--	---	---	--	--

Poremećaji oka					
	Poremećaj vida*	Midrijaza*	Glaukom, lakrimalni poremećaj, skotoma, diplopija, fotofobija, hifema *+ Abnormalni vid +, Nejednakost zjenica *+		Makulopatija*
Poremećaji uha i labirinta					
	Tinitus*	Bolnost uha			
Srčani poremećaji					

	Palpitacije*	Tahikardija * srčani poremećaj	Infarkt miokarda *+, bradikardija, Torsade de Pointes*+, (vidjeti dijelove 4.4, 4.5 i 5.1), produženje QTc intervala* (vidjeti dijelove 4.4, 4.5 i 5.1)		
Krvožilni poremećaji					
	Valunzi*	Hipertenzija*, crvenilo lica Abnormalno krvarenje (poput gastrointestinalnog krvarenja)*, hematurija*	Periferna ishemija,		
Poremećaji dišnog sistema, prsišta i sredoprsja					
	Zijevanje*	Bronhospazam*, dispneja, epistaksa *	Laringospazam, hiperventilacija, hipoventilacija, Intersticijalna bolest pluća *+		

			Stridor *+, disfonija, štucanje		
Poremećaji probavnog sistema					
Dijareja (18%), mučnina (24%), suha usta (14%)	Bolovi u abdomenu* povraćanje*, konstipacija* dispepsija, flatulencije	Ezofagitis, disfagija, hemoroidi, salivarna hipersekreција, poremećaji jezika, eruktacija, melena, poremećaj zuba, glositis	hematohezija, stomatitis, ulceracija na jeziku, ulceracije u ustima, pankreatitis		Mikroskopski kolitis*
Poremećaji jetre i žuči					
			Abnormalna funkcija jetre, Ozbiljne bolesti jetre (uključujući hepatitis, žuticu i zatajenje jetre)		
Poremećaji kože i potkožnog tkiva					

	Osip*, hiperhidroza	Periorbitalni edem*, edem lica, purpura*, alopecija*, hladno znojenje, suha koža, urtikarija*, pruritus *, dermatitis	Rijetko su zabilježene ozbiljne nuspojave na koži (SCAR): npr. Steven-Johnsonov Sindrom * i epidermalna nekroliza *+, angioedem, fotoosjetljivost +, kožna reakcija *+ Dermatitis, bulozni folikularni osip, nenormalna tekstura kose, neprirodni miris kože		
--	---------------------	---	--	--	--

Poremećaji mišićno-koštanog sistema i vezivnog tkiva

	Artralgija *, Mijalgija, bol u leđima,	Osteoartritis, mišićna slabost, trzanje mišića, grč mišića *	Poremećaj kostiju, rabdomioliza *+		Trizam *
--	--	--	------------------------------------	--	----------

Poremećaji bubrega i mokraćnog sistema

		Nokturija, retencija urina*, poliurija, polakisurija, poremećaj mikturicije, urinarna inkontinencija *	Oligurija, urinarna hezitacija*		
--	--	--	---------------------------------	--	--

Poremećaji reproduktivnog sistema i dojki **

Nedostatak ejakulacije (14%)	erektilna disfunkcija, Nepravilnost menstrualnog ciklusa *	Seksualna disfunkcija (vidjeti dio 4.4) Vaginalna hemoragija, seksualna disfunkcija u žena, menoragija	, atrofični vulvovaginitis, balanopostitis *+, Ginekomastija *,		Postpartalno krvarenje*
------------------------------	--	--	---	--	-------------------------

			genitalni iscjedak, prijavizam*, galaktoreja*		
--	--	--	---	--	--

Opšti poremećaji i reakcije na mjestu primjene					
Umor (10%)*	Bol u prsima*, Pobolijevanje *, astenija *, pireksija *	Periferni edem *, zimica, , žeđ, poremećaj hoda *	Hernija, smanjena podnošljivost na lijek,		
Pretrage					
	povećana tjelesna težina*	Povećana razina alanin-aminotransferaze *, povećana razina aspartat-aminotransferaze *, Smanjena tjelesna težina*,	nenormalno sjeme, povećan holesterol u serumu *, Abnormalni klinički laboratorijski rezultati, promijenjena funkcija trombocita *+		
Ozljede i trovanja					
	Ozljede				
Operativni i medicinski postupci					
			Vazodilatacijski postupak		
<p>* 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).</p>					

Simptomi ustezanja nakon prekida liječenja sertralinom

Prekid primjene sertralina (posebno kod naglog prekida) obično dovodi do simptoma ustezanja. Najčešće zabilježene reakcije su omaglica, senzorički poremećaji (uključujući paresteziju), poremećaj spavanja (uključujući insomniju i intenzivne snove), agitacija ili anksioznost, mučnina i/ili povraćanje, tremor i glavobolja. Uopšteno su ova neželjena djelovanja blaga do umjerena i samoograničavajuća; međutim, kod nekih pacijenata one mogu biti ozbiljna i/ili prolongirana. Stoga se preporučuje postupno smanjivati dozu sertralina kada terapija sertralinom više nije potrebna (vidjeti dio 4.2. i 4.4.).

Starija populacija

Primjena SSRI ili SNRI uključujući sertralin povezana je sa slučajevima klinički značajne hiponatremije kod starijih pacijenata koji mogu imati povećan rizik nastanka ovih neželjenih djelovanja (vidjeti dio 4.4.).

Pedijatrijska populacija

Kod više od 600 pedijatrijskih pacijenata liječenih sertralinom, uopšteni profil neželjenih djelovanja bio je sličan onom u studijama s odraslim osobama. Zabilježena su sljedeća neželjena djelovanja u kontrolisanim kliničkim studijama (n=281 pacijenti liječeni sertralinom):

- vrlo često ($\geq 1/10$): glavobolja (22%), nesanica (21%), dijareja (11%) i mučnina (15%)
- često ($\geq 1/100$ do $< 1/10$): bol u prsima, manija, pireksija, povraćanje, anoreksija, labilnost, agresija, agitacija, nervoza, poremećaj pažnje, omaglica, hiperkinezija, migrena, somnolencija, tremor, poremećen vid, suha usta, dispepsija, noćne more, umor, urinarna inkontinencija, osip, akne, epistaksa, nadutost
- manje često ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$): prolongiran EKG QT, 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, pobolijevanje, 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

- nepoznata učestalost: enureza.

Učinci klase

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

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 lijeka direktno 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 našoj 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. 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).

4.9. Predoziranje

Toksičnost

Sigurnosna margina zavisi od samog pacijenta i/ili lijekova koji se uzimaju zajedno sa sertralinom. Zabilježeni su smrtni slučajevi kod predoziranja sertralinom, uzet sam ili u kombinaciji sa drugim lijekovima i/ili alkoholom. Stoga se svako predoziranje mora medicinski liječiti.

Simptomi

Simptomi predoziranja uključuju neželjena djelovanja serotoninskog tipa, kao što su somnolencija, gastrointestinalni poremećaji (npr. mučnina i povraćanje), tahikardija, tremor, agitacija i omaglice. Koma je bila rjeđe zabilježena. Produžen QT interval/Torsade de Pointes je prijavljen nakon predoziranja, stoga se praćenje EKG preporučuje kod predoziranja sa sertralinom.

Liječenje

Nema specifičnih antidota za sertralin. Potrebno je osigurati prohodnost disajnih puteva, osigurati odgovarajuću oksigenaciju i ventilaciju, ukoliko je potrebno. Aktivni ugljik, koji se može primijeniti i sa 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 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. FARMAKOLOŠKE OSOBINE

5.1. Farmakodinamičke osobine

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

Sertralin je farmakološki selektivan i jak inhibitor vezivanja serotonina za presinaptičku membranu. Nagomilavanjem serotonina se naglašava kateholaminska aktivnost koja preokreće depresivni sindrom u normalno rasuđivanje. Sertralin je efikasan antidepresiv bez sedativnih, antiholinergičkih i kardiotoksičnih neželjenih efekata i mogućnosti da izazove povećanje tjelesne mase.

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 antiholinergički i nema kardiotoksično djelovanje kod životinja. U kontrolisanim studijama kod zdravih dobrovoljaca, sertralin nije uzrokovao sedaciju i nije uticao na psihomotornu aktivnost. Vezano na selektivnu inhibiciju ponovne pohrane 5-HT, sertralin ne povećava kateholaminergičku aktivnost.

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

Sertralin nije pokazao potencijal za zloupotrebu. U placebo kontrolisanoj dvostrukoj slijepoj randomiziranoj studiji komparativne zloupotrebe sertralina, alprazolama i d-amfetamina kod ljudi, sertralin nije dovodio do pozitivnih subjektivnih učinaka indikativnih za potencijalnu zloupotrebu. Nasuprot tome, ispitanici su i alprazolam i d-amfetamin ocijenili kao značajno snažnije u odnosu na placebo u mjerama kao što su euforija i potencijal za zloupotrebu. Sertralin nije stvarao niti stimulaciju i tjeskobu povezanu sa d-amfetaminom, niti sedaciju i slabljenje psihomotorike povezane sa alprazolamom. Rezus majmuni naučeni da sami uzimaju kokain, nisu ponovno posezali za sertralinom, niti su ga koristili kao zamjenu za stimulanse potencirane od strane d-amfetamina ili fentobarbitala.

Kliničke studije

Velika depresija

Studija je uključivala ambulantno liječene depresivne pacijente, koji su odgovorili na liječenje sertralinom u dozi od 50-200 mg/dan do kraja početnog perioda u trajanju od 8 sedmica. Ti su pacijenti (n=295) randomizirani na dvostruko slijepu terapiju sertralinom u dozi od 50-200 mg/dan ili placebo u trajanju od 44 sedmica. Statistički značajno niži udio relapsa pacijenata uočen je kod pacijenata liječenih sertralinom u odnosu na one liječene placebom. Srednja doza iznosila je 70 mg/dan. Postotak pacijenata koji je pozitivno odgovorio na liječenje (definiran kao pacijenti u kojih nije nastupio relaps) u skupini liječenoj sertralinom iznosio je 83,4%, a u skupini liječenoj placebom 60,8%.

Postrauumatski stresni poremećaj (PTSP)

Kombinacijom podataka dobivenih u 3 ispitivanja PTSP-a u općoj populaciji pronađeno je da je niži terapijski odgovor kod muškaraca u odnosu na žene. U dva ispitivanja na pozitivnoj opštoj populaciji, terapijski odgovor žena i muškaraca na terapiju sertralinom u odnosu na placebo je bio sličan: (žene: 57,2% vs 34,5%; muškarci: 53,9% vs 38,2%). Broj muških i ženskih pacijenata 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 zloupotrebe, duže 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 tački 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 Cmax (86 ng/ml) nakon primjene najveće preporučene doze sertralina (200 mg na dan) (vidjeti dijelove 4.4, 4.5, 4.8 i 4.9).

Pedijatrijski OKP

Sigurnost primjene i učinkovitost sertralina (50-200 mg/dan) ispitivane su u liječenju djece bez depresije u dobi od 6-12 godina i adolescenata u dobi od 13-17 godina sa opsesivno kompulzivnim poremećajem (OKP). Nakon uvida u ispitivanje u trajanju od jedne sedmice sa jednostruko slijepom primjenom placeba, pacijenti su randomizirani u skupinu liječenu sertralinom ili placebom u fleksibilnoj dozi u trajanju od 12 sedmica. Djeca u dobi od 6-12 godina su započela liječenje dozom od 25 mg.

Pacijenti randomizirani na sertralin su pokazali značajno poboljšanje u odnosu na onu randomiziranu na placebo prema dječijoj 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 $23,36 \pm 4,56$ and $-6,8 \pm 0,87$. U post-hoc analizi, pacijenti koji su pozitivno odgovorili na liječenje, a definisani su kao pacijenti sa 25% ili većim smanjenjem vrijednosti CY-BOCs (mjera primarnog ishoda) od početne vrijednosti, u skupini liječenoj sertralinom bilo ih je 53% u odnosu na skupinu liječenu placebo gdje ih je bilo 37% ($p = 0,03$).

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

5.2. Farmakokinetičke osobine

Apsorpcija

Nakon oralne primjene 50-200 mg tokom 14 dana kod čovjeka, najveća koncentracija sertralina u plazmi se postiže za 4,5 - 8,4 sati. Hrana značajno ne mijenja bioraspodjelivost sertralina.

Raspodjela

Oko 98% lijeka u cirkulaciji je vezano za bjelančevine plazme.

Metabolizam

Sertralin se opsežno metabolizira tokom prvog prolaska kroz jetru.

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

Eliminacija

Prosječno vrijeme poluživota sertralina u plazmi je oko 26 sati (od 22-36 sati). U skladu sa konačnim poluživotom eliminacije, postoji otprilike dvostruka akumulacija do postizanja koncentracije u stanju ravnoteže, za koju je potrebno sedmica dana ako se doziranje vrši jednom dnevno. Vrijeme poluživota N-desmetilsertralina u plazmi je 62 do 104 sata. Sertralin i N-desmetilsertralin se ekstenzivno metaboliziraju te se krajnji metaboliti u podjednakoj količini izlučuju fecesom i urinom. Samo se mala količina ($< 0,2\%$) izlučuje nepromijenjena urinom.

Linearnost/nelinearnost

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

Farmakokinetika kod posebnih skupina pacijenata

Pedijatrijski pacijenti sa OKP

Farmakokinetika sertralina proučavana je kod 29 pedijatrijskih pacijenata u dobi od 6-12 godina te kod 32 pacijenta u dobi od 13-17 godina. Pacijentima 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 tolerisali. Kod stabilizirane doze od 200 mg, razine sertralina u plazmi kod skupine ispitanika u dobi od 6-12 godina bile su približno za 35% veće u poređenju sa skupinom ispitanika u dobi od 13-17 godina i za 21% veće u poređenju 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 se stoga preporučuju za djecu, naročito onu male tjelesne mase. Kod adolescenata se doza može prilagođavati kao kod odraslih.

Adolescenti i stariji pacijenti

Farmakokinetički profil sertralina kod adolescenata i starijih pacijenata sličan je onome kod odraslih osoba u dobi između 18 i 65 godina.

Poremećaj funkcije jetre

Kod pacijenata sa oštećenjem jetre vrijeme poluživota je produženo, a AUC je trostruko povećana (vidjeti dio 4.2. i 4.4.).

Oštećenje bubrega

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

Farmakogenomika

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

5.3. Prekliničke studije o bezbjednosti lijeka

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

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

Juvenilna animalna ispitivanja

Provedena su toksikološka ispitivanja na juvenilnim štakorima u kojima je sertralin primjenjivan oralnim putem mužjacima i ženka štakorima u period od 21. do 56. dana nakon rođenja (u dozama od 10, 40 ili 80 mg/kg/dan), pri čemu je faza oporavka bez primjene lijeka trajala do 196. postnatalnog dana. Zabilježena je pojava odgođenog polnog sazrijevanja i kod mužjaka i kod ženki, ali pri različitim dozama (mužjaci pri dozama od 80mg/kg, ženke pri dozama ≥ 10 mg/kg), međutim, pored ovog nalaza, nisu zabilježena nikakva druga djelovanja sertralina na bilo koji od procjenjivanih parametara muške ili ženske reproduktivnosti. U periodu od 21. do 56. dana od rođenja dodatno su primijećeni dehidracija, pojava obojenog iscjetka (ili sadržaja) iz nosa, te smanjenje prirasta u tjelesnoj masi. Sva ova djelovanja uzrokovana primjenom sertralina su se povukla u nekoj tački u toku faze oporavka. Klinički značaj ovih djelovanja zabilježenih kod štakora nakon primjene sertralina nije ustanovljen.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Lista pomoćnih supstanci

LISETRA film tablete 50 mg:

- Kalcijum hidrogenfosfat dihidrat
- Mikrokristalna celuloza
- Kroskarmeloza natrij
- Povidon
- Magnezij stearat

LISETRA film tablete 100 mg:

- Kalcijum hidrogenfosfat dihidrat
- Mikrokristalna celuloza
- Kroskarmeloza natrij
- Povidon
- Magnezij stearat

FILM: Opadry II green, purificirana voda

6.2. Inkompatibilnosti

Nema poznatih inkompatibilnosti.

6.3. Rok trajanja

Rok upotrebe 3 godine.

6.4. Posebne mjere pri čuvanju lijeka

LISETRA film tablete čuvati na temperaturi do 25°C u originalnom pakovanju, izvan pogleda i dohvata djece!

Ne postoje posebne mjere pri čuvanju lijeka.

6.5. Priroda i sadržaj pakovanja

Kutija lijeka sa 30 (3 x 10) film tableta, (ujednačene, ravne, bijele filmom obložene tablete) od 50 mg sertralina u obliku sertralin hidrohlorida.

Kutija lijeka sa 30 (3 x 10) film tableta, (ujednačene, ravne, zelene filmom obložene tablete) od 100 mg sertralina u obliku sertralin hidrohlorida.

6.6. Specijalna upozorenja za odlaganje neupotrebljenih lijekova ili otpadnih materija dobijenih iz lijekova

Postupak sa neupotrebljenim lijekovima i otpadnim materijama dobijenih iz ovih lijekova vrši se prema propisima za rukovanje i odlaganje farmaceutskog otpada.

6.7. Režim izdavanja lijeka

Lijek se izdaje uz ljekarski recept.

7. PROIZVOĐAČ (administrativno sjedište)

ZADA Pharmaceuticals d.o.o., Donji Bistarac, Lukavac, Bosna i Hercegovina.

PROIZVOĐAČ GOTOVOG LIJEKA (mjesto puštanja lijeka u promet)

ZADA Pharmaceuticals d.o.o., Donji Bistarac, Lukavac, Bosna i Hercegovina.

NOSILAC ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

ZADA Pharmaceuticals d.o.o., Donji Bistarac, Lukavac, Bosna i Hercegovina.

8. Broj i datum rješenja o stavljanju lijeka u promet:

Δ LISETRA, film tableta, 30 x 50 mg: 04-07.3-2-4442/21 od 04.07.2022.

Δ LISETRA, film tableta, 30 x 100 mg: 04-07.3-2-4443/21 od 04.07.2022.

9. Datum zadnje revizije uputstva

07/2022