

Sažetak opisa svojstava lijeka

1. NAZIV LIJEKA

Asentra 50 mg filmom obložene tablete
Asentra 100 mg filmom obložene tablete

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Svaka filmom obložena tableta sadrži 50 mg ili 100 mg sertralina u obliku sertralinklorida.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Filmom obložena tableta.

Asentra 50 mg: svijetlo žuta, okrugla, bikonveksna filmom obložena tableta s urezom na jednoj strani tablete i oznakom 3 na drugoj strani tablete. Tableta se može razdijeliti na jednake doze. Promjer tablete iznosi približno 8 mm.

Asentra 100 mg: narančasta, okrugla, bikonveksna filmom obložena tableta s urezom na jednoj strani tablete i oznakom 4 na drugoj strani tablete. Tableta se može razdijeliti na jednake doze. Promjer tablete iznosi približno 11 mm.

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

Sertralin je namijenjen liječenju:

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

4.2. Doziranje i način primjene

Doziranje

Početno liječenje

Depresija i opsesivno kompulzivni poremećaj (OKP)

Liječenje sertralinom treba započeti dozom od 50 mg na dan.

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

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

Titracija

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

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

Početak terapijskog učinka lijeka se može uočiti unutar 7 dana. Međutim, obično je potrebno dulje vremensko razdoblje da bi se primijetio terapijski učinak, osobito kod OKP-a.

Održavanje

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

Depresija

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

Napadaj panike i OKP

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

Pedijatrijska populacija

Djeca i adolescenti s OKP-om

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

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

Dozu treba postupno povećavati u slučaju da nije postignut odgovarajući odgovor na terapiju, po 50 mg tijekom razdoblja od nekoliko tjedana, po potrebi, do najviše 200 mg dnevno. Međutim, prilikom povećanja doze od 50 mg potrebno je uzeti u obzir da je tjelesna težina pedijatrijskih bolesnika općenito manja od tjelesne težine u odraslih. Promjene u doziranju ne smiju biti češće od jednom tjedno.

Učinkovitost u liječenju pedijatrijskog velikog depresivnog poremećaja nije dokazana.

Nisu dostupni podaci za djecu mlađu od 6 godina (također vidjeti dio 4.4.).

Stariji bolesnici

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

Bolesnici s oštećenjem funkcije jetre

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

Bolesnici s oštećenjem funkcije bubrega

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

Način primjene

Sertralin se primjenjuje jednom dnevno, ujutro ili navečer.

Sertralin tablete se mogu uzimati sa ili bez hrane.

Simptomi ustezanja nakon prekida terapije sertralina

Potrebno je izbjegavati nagli prekid terapije sertralinom. Pri prekidanju terapije sertralinom, dozu je potrebno postepeno smanjivati tijekom razdoblja od najmanje jednog ili dva tjedna kako bi se smanjio rizik pojave simptoma ustezanja (vidjeti dijelove 4.4. i 4.8.). Ako se tijekom smanjivanja doze ili prekida terapije sertralinom pojave simptomi ustezanja, potrebno je primijeniti dozu koja je bila propisana neposredno prije. Nakon toga, liječnik može nastaviti s postepenijim sniženjem doze.

4.3. Kontraindikacije

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

Kontraindicirana je istodobna primjena s ireverzibilnim inhibitorima monoaminooksidaze (MAOI), zbog rizika pojave serotoniniskog sindroma sa simptomima poput agitacije, tremora i hipertermije. 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 (MAOI) (vidjeti dio 4.5.).

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

4.4. Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

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

Kod primjene selektivnih inhibitora ponovne pohrane serotonina (SSRI), uključujući liječenje sertralinom, zabilježen je razvoj po život opasnih sindroma kao što je serotoniniski sindrom (SS) ili neuroleptički maligni sindrom (NMS). Rizik pojave oba sindroma uslijed primjene SSRI lijekova povećava se s njihovom istodobnom primjenom s drugim serotonergičnim lijekovima (uključujući druge serotonergičke antidepresive, amfetamine, triptane), s lijekovima koji narušavaju metabolizam serotonina (uključujući MAOI, npr. metilensko modrilo), antipsihoticima i drugim antagonistima dopamina i opioidnim lijekovima (uključujući buprenorfin). Bolesnike treba nadzirati zbog iznenadne pojave znakova i simptoma serotoniniskog 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 kontrolirana iskustva u vezi optimalnog vremena prebacivanja sa drugih SSRI lijekova, 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 djelatnih tvari poput fluoksetina.

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

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

Produljeni QTc interval/Torsades de pointes (TdP)

Tijekom primjene sertralina nakon stavljanja u promet zabilježeni su slučajevi produljenog QTc intervala. Većina slučajeva zabilježena je u bolesnika s drugim prisutnim faktorima rizika za produljenje QTc/TdP. Učinak na produljenje QTc intervala potvrđen je u temeljnom QTc ispitivanju na zdravim dobrovoljcima uz statistički značajan pozitivan odnos izloženosti i odgovora. Stoga je sertralin potrebno primjenjivati s oprezom u bolesnika koji imaju dodatne faktore rizika za produljenje QTc intervala kao što su srčana bolest, hipokalemija ili hipomagnezemija, obiteljska anamneza produljenja QTc intervala, bradikardija i istodobna primjena lijekova koji produljuju QTc interval (vidjeti dijelove 4.5. i 5.1.).

Aktivacija hipomanije ili manije

U malobrojnih bolesnika liječenih antidepresivima i lijekovima protiv opsesivno kompulzivnog poremećaja, uključujući sertralin, zabilježeni su manični/hipomanični simptomi. Stoga je sertralin potrebno primjenjivati s oprezom u bolesnika s anamnezom manije/hipomanije. Sertralin je potrebno ukinuti u svakog bolesnika u kojeg se manifestira manična faza.

Shizofrenija

Psihotični simptomi se mogu pojačati u bolesnika sa shizofrenijom.

Napadaji

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

Suicid/suicidalne misli/pokušaji suicida ili kliničko pogoršanje

Depresija je povezana s povećanim rizikom razvoja suicidalnih misli, samoozljeđivanja i suicida (događaji povezani sa samoubojstvom). Ovaj rizik postoji sve do pojave značajne remisije. S obzirom da poboljšanje obično ne nastupa tijekom prvih nekoliko tjedana liječenja pa čak i dulje, bolesnike je potrebno pažljivo nadzirati sve dok ne dođe do poboljšanja. Kliničko iskustvo pokazuje da je rizik od suicida veći u ranom razdoblju oporavka.

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

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

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

Pedijatrijska populacija

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

Suicidalno ponašanje (pokušaj suicida i suicidalne misli) kao i neprijateljstvo (izražena agresivnost, protivljenje i bijes) češće su se javljali u kliničkim ispitivanjima u djece i adolescenata liječenih antidepresivima u usporedbi s onima koji su dobivali placebo. Ako se u slučaju kliničke potrebe ipak donese odluka o liječenju, bolesnika 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.). Nakon stavljanja lijeka u promet zabilježeno je nekoliko slučajeva usporenog rasta i odgođenog puberteta. Klinički značaj i povezanost s lijekom su još nejasni (vidjeti dio 5.3. za odgovarajuće nekliničke podatke o sigurnosti). Kod dugotrajnog liječenja, liječnici moraju nadzirati pedijatrijske bolesnike u smislu nepravilnosti u rastu i razvoju.

Abnormalno krvarenje/hemoragija

Kod primjene SSRI zabilježeni su poremećaji krvarenja uključujući krvarenje kože (ekhimozna i purpura) te druga krvarenja poput gastrointestinalnog ili ginekološkog, uključujući po život opasna

krvarenja. SSRI-ji/SNRI-ji mogu povećati rizik od postpartalnog krvarenja (vidjeti dijelove 4.6. i 4.8.). Oprez je potreban u bolesnika koji uzimaju SSRI, posebno kada se koriste istodobno s drugim lijekovima koji utječu na funkciju trombocita (npr. antikoagulansi, atipični antipsihotici i fenotijazini, većina tricikličkih antidepresiva, acetilsalicilna kiselina i nesteroidni protuupalni lijekovi), kao i u bolesnika koji u anamnezi imaju krvarenja (vidjeti dio 4.5.).

Hiponatremija

Hiponatremija može nastati kao posljedica liječenja sa SSRI ili SNRI (selektivni inhibitor ponovne pohrane serotonina i noradrenalina), uključujući sertralin. U velikom broju slučajeva hiponatremija je bila posljedica sindroma neprimjerenog lučenja antidiuretskog hormona (SIADH). Zabilježeni su slučajevi s razinom natrija u serumu nižom od 110 mmol/l. Stariji bolesnici imaju veći rizik razvoja hiponatremije povezane s primjenom SSRI i SNRI. Povećan rizik postoji također i u bolesnika koji uzimaju diuretike ili imaju smanjen volumen tekućine zbog nekog drugog uzroka (vidjeti dio „Stariji bolesnici“). Potrebno je razmotriti prekid liječenja sertralinom u bolesnika sa simptomatskom hiponatremijom te primijeniti odgovarajući medicinski postupak. Znakovi i simptomi hiponatremije uključuju glavobolju, smetnje koncentracije, poremećaj pamćenja, smetenost, slabost i poremećaj ravnoteže što može dovesti do pada. Znakovi i simptomi koji su se javili kod ozbiljnijih i/ili akutnih slučajeva uključuju halucinacije, sinkopu, napadaje, komu, respiratorni arrest i smrt.

Simptomi ustezanja nakon prekida liječenja sertralinom

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

Rizik pojave simptoma ustezanja može ovisiti o nekoliko faktora uključujući trajanje liječenja i jačinu doze te učestalost smanjivanja doze. Najčešće zabilježene nuspojave su omaglica, poremećaji osjeta (uključujući paresteziju), poremećaj spavanja (uključujući insomniju i intenzivne snove), agitacija i anksioznost, mučnina i/ili povraćanje, tremor i glavobolja. Ovi poremećaji su najčešće blagog do umjerenog intenziteta; međutim, u nekih bolesnika mogu biti teški. Oni se obično pojavljuju prvih nekoliko dana od prekida liječenja, no vrlo su rijetko zabilježeni takvi simptomi u bolesnika koji su slučajno izostavili dozu lijeka. Obično se ovi simptomi povuku spontano najčešće unutar 2 tjedna, iako u nekih osoba period može biti prolongiran (2-3 mjeseca ili dulje). Stoga se preporučuje postepeno smanjivati dozu sertralina tijekom razdoblja od nekoliko tjedana do nekoliko mjeseci, prema potrebama bolesnika (vidjeti „Simptomi ustezanja nakon prekida terapije sertralinom“; dio 4.2.).

Akatizija/Psihomotorički nemir

Primjena sertralina povezana je s razvojem akatizije, karakterizirane subjektivnim osjećajem nelagode ili uznemirenosti te potrebom za kretanjem često popraćenom nemogućnošću mirnog sjedenja ili stajanja. Ovaj poremećaj se najčešće javlja unutar prvih nekoliko tjedana liječenja. U bolesnika u kojih se razviju takvi simptomi, povećanje doze može biti štetno.

Oštećenje funkcije jetre

Sertralin se opsežno metabolizira u jetri. Farmakokinetička ispitivanja ponovljenih doza sertralina u ispitanika s blagom, stabilnom cirozom jetre pokazala su produljeno poluvrijeme eliminacije i približno trostruko veći AUC i C_{max} u usporedbi s ispitanicima s urednom funkcijom jetre. Nisu postojale značajne razlike u afinitetu vezanja lijeka za proteine plazme između dvije skupine. Sertralin treba pažljivo primjenjivati u bolesnika s poremećajem funkcije jetre. Ako se sertralin daje bolesnicima s oštećenom funkcijom jetre, potrebno je primijeniti nižu dozu ili povećati razmak između doza. Sertralin se ne smije koristiti u bolesnika s teškim oštećenjem funkcije jetre (vidjeti dio 4.2.).

Oštećenje funkcije bubrega

Sertralin se ekstenzivno metabolizira, a izlučivanje nepromijenjenog lijeka urinom je neznan put eliminacije. U ispitivanjima u bolesnika s blagim do umjerenim oštećenjem funkcije bubrega (klirens kreatinina 30-60 ml/min) ili umjerenim do teškim oštećenjem funkcije bubrega (klirens kreatinina 10-29 ml/min), farmakokinetički parametri ponovljenih doza (AUC₀₋₂₄ ili C_{max}) nisu bili značajno

drugačiji u usporedbi s onima u kontrolnoj skupini. Nije potrebna prilagodba doze sertralina na temelju stupnja oštećenja funkcije bubrega.

Stariji bolesnici

Preko 700 starijih bolesnika (>65 godina) sudjelovalo je u kliničkim ispitivanjima. Obrazac i incidencija nuspojava u starijih osoba bili su slični onima mlađih bolesnika.

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

Dijabetes

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

Elektrokonvulzivna terapija (ECT)

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

Sok od grejpa

Uzimanje soka od grejpa tijekom liječenja sertralinom se ne preporučuje (vidjeti dio 4.5.).

Utjecaj na testove probira iz urina

Lažno pozitivni imunološki testovi probira iz urina na benzodiazepine zabilježeni su u bolesnika koji uzimaju sertralin. Uzrok tome je nedostatak specifičnosti testova probira. Lažno pozitivni rezultati testova mogu se očekivati nekoliko dana od prekida terapije sertralinom. Potvrđni testovi, kao što su plinska kromatografija/masena spektrometrija, razlikovat će sertralin od benzodiazepina.

Glaukom zatvorenog kuta

SSRI lijekovi, uključujući sertralin, mogu utjecati na veličinu zjenice uzrokujući midrijazu. Ovaj učinak može suziti kut oka što rezultira povećanjem očnog tlaka i glaukomom zatvorenog kuta, osobito u bolesnika koji su skloni toj pojavi. Sertralin je potrebno uzimati s oprezom u bolesnika s glaukomom zatvorenog kuta ili s glaukomom u anamnezi.

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.

Natrij

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

4.5. Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Kontraindicirano:

Inhibitori monoaminooksidaze (MAOI)

Ireverzibilni inhibitori monoaminooksidaze MAOI (npr. selegilin)

Sertralin se ne smije primjenjivati 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 MAOI (vidjeti dio 4.3.).

Reverzibilni, selektivni inhibitor MAO-A (moklobemid)

Sertralin se ne smije primjenjivati u kombinaciji s reverzibilnim i selektivnim inhibitorom MAOI, poput moklobemida, zbog rizika pojave serotoninskog sindroma. Nakon liječenja s reverzibilnim

MAOI može se primijeniti period bez lijeka kraći od 14 dana, prije početka liječenja sertralinom. Liječenje sertralinom mora se prekinuti najmanje 7 dana prije početka liječenja s reverzibilnim inhibitorima monoaminooksidaze (MAOI) (vidjeti dio 4.3.).

Reverzibilni, neselektivni MAOI (linezolid)

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

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

Pimozid

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

Istodobna primjena sa sertralinom se ne preporučuje:

Depresori središnjeg živčanog sustava (SŽS) i alkohol

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

Drugi serotonergični lijekovi

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

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

Posebne mjere opreza

Lijekovi koji produljuju QTc interval

Istodobna primjena s drugim lijekovima koji produljuju QTc interval (npr. neki antipsihotici i antibiotici) može povećati rizik produljenja QTc intervala i/ili ventrikularnih aritmija (npr. *Torsades de pointes*) (vidjeti dijelove 4.4. i 5.1.).

Litij

U placebom kontroliranim ispitivanjima u zdravih dobrovoljaca, istodobna primjena sertralina i litija nije značajno promijenila farmakokinetiku litija, ali je dovela do povećanja tremora u odnosu na placebo, ukazujući na moguću farmakodinamičku interakciju. Pri istodobnoj primjeni sertralina i litija, bolesnike je potrebno pažljivo pratiti.

Fenitoin

Placebom kontrolirano ispitivanje u zdravih dobrovoljaca upućuje da dugotrajna primjena sertralina od 200 mg/dan ne uzrokuje klinički važnu inhibiciju metabolizma fenitoina. Međutim, postoje slučajevi u kojima su zabilježene visoke koncentracije fenitoina kod istodobne primjene sa sertralinom, te se preporučuje praćenje koncentracije fenitoina u plazmi nakon početka terapije sertralinom uz odgovarajuće prilagođavanje doze fenitoina. Nadalje, istodobna primjena fenitoina i sertralina može uzrokovati smanjenje razina sertralina u plazmi. Nije isključeno da i drugi CYP3A4 induktori, npr. fenobarbital, karbamazepin, gospina trava i rifampicin, mogu uzrokovati snižavanje razine sertralina u

plazmi.

Triptani

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

Varfarin

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

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

Interakcije s drugim lijekovima, digoksinom, atenololom, cimetidinom

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

Lijekovi koji utječu na funkciju trombocita

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

Blokatori neuromuskularnog sustava

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

Lijekovi koji se metaboliziraju putem citokroma P450

Sertralin može djelovati kao blagi do umjereni inhibitor CYP 2D6. Dugotrajna primjena sertralina od 50 mg dnevno, pokazala je umjereni porast (srednja vrijednost od 23%-37%) stabilnih razina desipramina u plazmi (marker CYP 2D6 izoenzimske aktivnosti). Mogu se pojaviti klinički značajne interakcije s drugim CYP 2D6 supstratima s uskim terapijskim indeksom poput antiaritmika klase 1C kao što su propafenon i flekainid, TCA-a i tipičnih antipsihotika, posebno kod većih doza sertralina. Sertralin ne djeluje kao klinički značajan inhibitor CYP 3A4, CYP 2C9, CYP 2C19 i CYP 1A2. Ovo su potvrdila *in vivo* ispitivanja interakcija s CYP3A4 supstratima (endogeni kortizol, karbamazepin, terfenadin, alprazolam), CYP2C19 supstratom diazepamom i CYP2C9 supstratom tolbutamidom, glibenklamidom i fenitoinom. *In vitro* ispitivanja ukazuju da sertralin ima mali potencijal ili nema potencijal inhibiranja CYP 1A2.

U ukriženom kliničkom ispitivanju provedenom na osam zdravih Japanaca, konzumacija tri čaše soka od grejpa dnevno povisila je koncentraciju sertralina u plazmi za približno 100%. Zbog toga je potrebno izbjegavati konzumaciju soka od grejpa tijekom terapije sertralinom (vidjeti dio 4.4.).

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

U sporih CYP 2C19 metabolizatora, koncentracija sertralina u plazmi je bila približno 50% veća u

odnosu na brze metabolizatore (vidjeti dio 5.2.). Ne mogu se isključiti interakcije sa snažnim inhibitorima enzima CYP 2C19 kao što su omeprazol, lansoprazol, pantoprazol, rabeprazol, fluoksetin i fluvoksamin.

Istodobna 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 istodobnoj primjeni metamizola i sertralina; po potrebi treba pratiti klinički odgovor i/ili razine lijeka.

4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Nema odgovarajućih i dobro kontroliranih studija u trudnica. Međutim, značajna količina podataka nije ukazala da sertralin inducira kongenitalne malformacije. Ispitivanja na životinjama su pokazala učinke na reprodukciju vjerojatno zbog toksičnosti za maternicu uzrokovane farmakodinamičkim učinkom i/ili direktnog farmakodinamičkog učinka sertralina na fetus (vidjeti dio 5.3.).

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

Novorođenčad treba nadzirati ako se primjena sertralina u majke nastavi u kasnijoj trudnoći, posebno u trećem tromjesečju. U novorođenčadi se mogu pojaviti sljedeći simptomi nakon primjene sertralina u majke u kasnijoj trudnoći: sindrom respiratornog distresa, cijanoza, apneja, napadaji, temperaturna nestabilnost, otežano hranjenje, povraćanje, hipoglikemija, hipertoničnost, hipotoničnost, hiperrefleksija, tremor, nervoza, razdražljivost, letargija, konstantno plakanje, somnolencija i otežano spavanje. Ovi se simptomi mogu javiti zbog serotonergičnih učinaka ili simptoma ustezanja. U većini slučajeva, komplikacije nastaju odmah ili vrlo brzo (<24 sata) nakon poroda.

Epidemiološki podaci ukazuju da primjena selektivnih inhibitora ponovne pohrane serotonina (SSRI) u trudnoći, a osobito u kasnoj trudnoći, može povećati rizik od perzistentne plućne hipertenzije novorođenčadi (PPHN). Uočeni rizik iznosio je približno 5 slučajeva na 1000 trudnoća. U općoj populaciji javila su se 1 do 2 slučaja PPHN na 1000 trudnoća.

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

Dojenje

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

Plodnost

Rezultati ispitivanja provedenih na životinjama nisu ukazali na učinak sertralina na parametre plodnosti (vidjeti dio 5.3.).

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

Utjecaj sertralina na plodnost u ljudi do sada nije zapažen.

4.7. Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Farmakološka ispitivanja su pokazala da sertralin ne utječe na psihomotoričke sposobnosti. Međutim, bolesnika treba upozoriti da psihotropni lijekovi mogu narušiti mentalne ili fizičke sposobnosti potrebne za obavljanje potencijalno opasnih zadataka kao što su vožnja automobila ili rad sa strojevima.

4.8. Nuspojave

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

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

Tablica 1 prikazuje nuspojave zabilježene tijekom praćenja nakon stavljanja lijeka u promet (nepoznate učestalosti) i placebo kontroliranih kliničkih ispitivanja (na ukupno 2542 bolesnika liječenih sertralinom i 2145 bolesnika koji su primali placebo) depresije, OKP-a, napadaja panike, PTSP-a 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 zabilježenih u placebo kontroliranim kliničkim ispitivanjima depresije, OKP-a, napadaja panike, PTSP-a i socijalnog anksioznog poremećaja. Kombinirana (engl. *pooled*) analiza i iskustvo nakon stavljanja lijeka u promet (učestalost nepoznata).

Klasifikacija organskih sustava	Vrlo često (≥1/10)	Često (≥1/100 i <1/10)	Manje često (≥1/1000 i <1/100)	Rijetko (≥1/10000 do <1/1000)	Nepoznato (učestalost se ne može procijeniti iz dostupnih podataka)
Infekcije i infestacije		infekcija gornjih respiratornih puteva, faringitis, rinitis	gastroenteritis, otitis media	divertikulitis [§]	
Dobroćudne, zloćudne i nespecificirane novotvorine (uključujući ciste i polipe)			novotvorina		
Poremećaji krvi i limfnog sustava				limfadenopatija, trombocitopenija ^{*§} , leukopenija ^{*§}	
Poremećaji imunološkog sustava			preosjetljivost [*] , sezonske alergije [*]	anafilaktoidna reakcija	
Endokrini poremećaji			hipotireoza [*]	hiperprolaktinemija ^{*§} sindrom neodgovarajućeg lučenja antidiuretskog hormona ^{*§}	

<i>Poremećaji metabolizma i prehrane</i>		zmanjeni apetit, povećani apetit*		hiperkolesterolemija, diabetes mellitus*, hipoglikemija*, hiperglikemija*, hiponatremija*	
<i>Psihijatrijski poremećaji</i>	insomnija	anksioznost*, depresija*, agitacija*, smanjen libido*, nervoza, depersonalizacija, noćne more, bruksizam*	suicidalne misli/ponašanje, psihotični poremećaj*, abnormalno razmišljanje, apatija, halucinacija*, agresija*, euforija*, paranoja	konverzivni poremećaj*, paronirija*, ovisnost o lijeku, hodaње u snu, preuranjena ejakulacija	
<i>Poremećaji živčanog sustava</i>	omaglica, glavobolja*, somnolencija	tremor, poremećaji kretanja (uključujući ekstrapiramidalne simptome poput hiperkinezije, hipertoniје, distonije, škripanje zubima ili abnormalno hodaње), parestezija*, hipertoniја*, poremećaj pažnje, disgeuzija	amnezija, hipoestezija*, nevoljne mišićne kontrakcije*, sinkopa*, hiperkinezija*, migrena*, konvulzije*, posturalna omaglica, poremećaj koordinacije, poremećaj govora	koma*, akatizija (vidjeti dio 4.4.), diskinezija, hiperestezija, cerebrovaskularni spazam (uključujući sindrom reverzibilne cerebralne vazokonstrikcije i Call-Flemingov sindrom)*, psihomotorički nemir* (vidjeti dio 4.4.), poremećaj osjeta, koreoatetozas. Zabilježeni su i znakovi i simptomi povezani sa serotoninским sindromom* ili malignim neuroleptičkim sindromom: u nekim slučajevima povezani s istodobnom primjenom serotoninergičnih lijekova, a obuhvaćali su agitaciju, konfuziju, dijforezu, proljev, vrućicu, hipertenziju, rigidnost i	

				tahikardiju [§] .	
<i>Poremećaji oka</i>		poremećaj vida [*]	midrijaza [*]	skotom, glaukom, diplopija, fotofobija, hifema ^{*§} , nejednake zjenice ^{*§} , abnormalni vid [§] , poremećaj suzenja	makulopatija
<i>Poremećaji uha i labirinta</i>		tinitus [*]	bol u uhu		
<i>Srčani poremećaji</i>		palpitacije [*]	tahikardija [*] , srčani poremećaj	infarkt miokarda ^{*§} , <i>Torsades de pointes</i> ^{*§} (vidjeti dijelove 4.4. i 4.5.) bradikardija, produljenje QTc intervala [*] (vidjeti dijelove 4.4. i 4.5.)	
<i>Krvožilni poremećaji</i>		valunzi [*]	abnormalno krvarenje (poput gastrointestinalnog krvarenja) [*] , hipertenzija [*] , navale crvenila, hematurija [*]	periferna ishemija	
<i>Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja</i>		zijevanje [*]	dispneja, epistaksa [*] , bronhospazam [*]	hiperventilacija, intersticijska bolest pluća ^{*§} , eozinofilna pneumonija ^{*§} , laringospazam, disfonija, stridor ^{*§} , hipoventilacija, štucanje	
<i>Poremećaji probavnog sustava</i>	mučnina, dijareja, suha usta	dispepsija, konstipacija [*] , bolovi u abdomenu [*] , povraćanje [*] , nadutost	melena, poremećaj zubi, ezofagitis, glositis, hemoroidi, prekomjerno lučenje slina, disfagija, eruktacija, poremećaji jezika	ulceracije u ustima, pankreatitis ^{*§} , hematohezija, ulceracija na jeziku, stomatitis	mikroskopski i kolitis
<i>Poremećaji jetre i žuči</i>				abnormalna funkcija jetre, ozbiljne bolesti jetre (uključujući hepatitis, žuticu i zatajenje jetre)	
<i>Poremećaji kože i</i>		hiperhidroza, osip [*]	periorbitalni edem [*] ,	rijetko su zabilježene	

<i>potkožnog tkiva</i>			urtikarija*, alopecija*, pruritus, purpura*, dermatitis, suha koža, edem lica, hladan znoj	ozbiljne nuspojave na koži (SCAR): npr. Steven-Johnsonov sindrom* i epidermalna nekroliza [§] , kožna reakcija [§] , fotoosjetljivost [§] , angioedem, abnormalna struktura dlake, neprirodni miris kože, bulozni dermatitis, folikularni osip	
<i>Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva</i>		bol u leđima, artralgiya*, mijalgija	osteoartritis, trzanje mišića, grčevi u mišićima*, mišićna slabost	rabdomioliza [§] , poremećaj kostiju	trizmus*, poremećaj sličan multiplom nedostatku acil-koenzim A dehidrogenaze (MADD)*
<i>Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava</i>			polakizurija, poremećaj mokrenja, retencija urina*, urinarna inkontinencija*, poliurija, nokturija	problemi s početkom mokrenja*, oligurija	
<i>Poremećaji reproduktivnog sustava i dojki</i>	problemi s ejakulacijom	nepravilnosti menstrualnog ciklusa*, erektilna disfunkcija	seksualna disfunkcija, menoragija, vaginalna hemoragija, seksualna disfunkcija u žena	galaktoreja*, atrofični vulvovaginitis, genitalni iscjedak, balanopostitis [§] , ginekomastija*, prijavizam*	postpartalno krvarenje*
<i>Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene</i>	umor*	malaksalost*, bol u prsima*, astenija*, pireksija*	periferni edem*, zimica, poremećaj hoda*, žeđ	hernija, smanjena podnošljivost lijeka	
<i>Pretrage</i>		povećana tjelesna težina*	povišene vrijednosti ALT*, povišene vrijednosti AST*, smanjena tjelesna težina*	Povećanje kolesterola u krvi*, abnormalni klinički laboratorijski rezultati, poremećaj spermija, promijenjena funkcija	

				trombocita ^{*§}	
Ozljede, trovanja i proceduralne komplikacije		ozljede			
Operativni i medicinski postupci				vazodilatacijski postupak	
* nuspojave zabilježene nakon stavljanja lijeka u promet § učestalost nuspojava prikazana je 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. i 4.6.).					

Simptomi ustezanja nakon prekida liječenja sertralinom

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

Starija populacija

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

Pedijatrijska populacija

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

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

Često ($\geq 1/100$ i $< 1/10$): bol u prsima, manija, pireksija, povraćanje, anoreksija, labilnost, agresija, agitacija, nervoza, poremećaj pozornosti, omaglica, hiperkinezija, migrena, somnolencija, tremor, poremećen vid, suha usta, dispepsija, noćne more, umor, urinarna inkontinencija, osip, akne, epistaksa, nadutost.

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

Nepoznato: enureza

Učinci klase

Epidemiološka ispitivanja, provedena uglavnom na bolesnicima u dobi od 50 godina i starijih, pokazala su povećan rizik pojave prijeloma kostiju u bolesnika koji su uzimali selektivne inhibitore ponovne pohrane serotonina (SSRI) i tricikličke antidepressive (TCA). Nepoznat je mehanizam koji dovodi do tog rizika.

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da

prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: [navedenog u Dodatku V](#).

4.9. Predoziranje

Toksičnost

Sertralin ima terapijsku širinu ovisnu o populaciji bolesnika i/ili lijekovima koji se primjenjuju istodobno sa sertralinom. Smrtni slučajevi događaju se kao posljedica predoziranja sertralinom, kada je primijenjen sam ili u kombinaciji s drugim lijekovima i/ili alkoholom. Prema tome, svako predoziranje treba agresivno liječiti.

Simptomi

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

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

Liječenje

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

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1. Farmakodinamička svojstva

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

Mehanizam djelovanja

Sertralin je snažan i specifičan inhibitor ponovne pohrane neuronskog serotonina (5-HT) *in vitro* što rezultira povećanjem učinaka 5-HT u životinja. Sertralin posjeduje vrlo mali afinitet prema ponovnoj pohrani norepinefrina i dopamina. U kliničkim dozama sertralin blokira ponovnu pohranu serotonina u trombocitima. Sertralin ne djeluje stimulativno, sedativno ili antikolinergički i nema kardiotskično djelovanje u životinja. U kontroliranim studijama u zdravih dobrovoljaca, sertralin nije uzrokovao sedaciju i nije utjecao na psihomotoričku aktivnost. U skladu sa svojom selektivnom inhibicijom ponovne pohrane 5-HT, sertralin ne povećava katekolaminergičku aktivnost.

Sertralin nema afinitet za muskarinske (kolinergičke), serotonergičke, dopaminergičke, adrenergičke, histaminergičke, GABA ili benzodiazepinske receptore. Dugotrajna primjena sertralina u životinja je povezana sa smanjenom regulacijom norepinefrinskih receptora u mozgu, kao što je uočeno i kod drugih klinički učinkovitih antidepresiva i lijekova za liječenje OKP-a.

Sertralin nije pokazao potencijal za zlouporabu. U placebom kontroliranoj, dvostruko slijepoj randomiziranoj komparativnoj studiji o mogućoj zlouporabi sertralina, alprazolama i d-amfetamina u ljudi, sertralin nije dovodio do pozitivnih subjektivnih učinaka indikativnih za potencijalnu zlouporabu. Nasuprot tome, ispitanici su i alprazolam i d-amfetamin ocijenili kao značajno snažnije u odnosu na placebo u mjerama kao što su euforija i potencijal za zlouporabu. Sertralin nije stvarao niti stimulaciju ni tjeskobu povezanu s d-amfetaminom, niti sedaciju i slabljenje psihomotorike povezane s

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

Klinička djelotvornost i sigurnost

Veliki depresivni poremećaj

Provedena je studija koja je uključivala ambulantno liječene depresivne bolesnike koji su do kraja 8. tjedna početne faze liječenja odgovorili na liječenje sertralinom u dozi od 50-200 mg/dan. Ti su bolesnici (n=295) randomizirani na dvostruko slijepu terapiju sertralinom u dozi od 50-200 mg/dan ili placebo u trajanju od 44 tjedna. Statistički značajno niži udio relapsa bolesti uočen je u bolesnika liječenih sertralinom u usporedbi s onima koji su uzimali placebo.

Srednja doza bila je 70 mg/dan. Postotak bolesnika koji su pozitivno reagirali na terapiju (definirani kao bolesnici koji nisu imali relaps) u skupini liječenoj sertralinom bio je 83,4%, a u skupini koja je dobivala placebo 60,8%.

Posttraumatski stresni poremećaj (PTSP)

Kombinacijom podataka dobivenih u 3 ispitivanja PTSP-a u općoj populaciji pronađeno je da je niži terapijski odgovor u muškaraca u usporedbi sa ženama. U dva ispitivanja na pozitivnoj općoj populaciji, terapijski odgovor muškaraca i žena na terapiju sertralinom u odnosu na placebo su bili slični (žene: 57,2% u odnosu na 34,5%; muškarci: 53,9% u odnosu na 38,2%). Broj muških i ženskih bolesnika u općoj populaciji u ispitivanjima bio je 184, odnosno 430; zbog toga su rezultati u žena robusniji, a u muškaraca su povezani s drugim varijablama (više zlouporabe, dulje trajanje, izvori traume itd.) povezanim sa smanjenim učinkom terapije.

Elektrofiziologija srca

U zasebnom detaljnom ispitivanju QTc intervala, provedenom izlaganjem zdravih dobrovoljaca suprat terapijskim dozama lijeka u stanju dinamičke ravnoteže (primjenom 400 mg/dan, što je dvostruko veće od maksimalne preporučene dnevne doze), gornja granica dvostrukog 90% intervala pouzdanosti za vremenski usklađenu srednju vrijednost razlike dobivene metodom najmanjih kvadrata QTcF intervala između sertralina i placeba bila je veća (11,666 ms) od unaprijed definiranog praga od 10 ms, 4 sata nakon primjene zadnje doze lijeka. Analiza odgovora u odnosu na izloženost lijeku pokazala je neznatno pozitivan odnos između QTcF intervala i koncentracije 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 intervala (tj. da bi predviđeni interval pouzdanosti od 90% premašio 10 ms) je najmanje 2,6 puta veći od prosječne vrijednosti C_{max} (86 ng/mL) nakon primjene najveće preporučene doze sertralina (200 mg/dan) (vidjeti dijelove 4.4., 4.5., 4.8. i 4.9.).

Pedijatrijski OKP

Ispitivane su sigurnost i djelotvornost sertralina (50-200 mg/dan) u liječenju djece bez simptoma depresije u dobi od 6-12 godina i adolescenata u dobi od 13-17 godina s opsesivno kompulzivnim poremećajem (OKP). Nakon uvida u ispitivanje u trajanju od jednog tjedna s jednostruko slijepom primjenom placeba, bolesnici su randomizirani za liječenje fleksibilnom dozom sertralina ili placeba u trajanju od 12 tjedana. Djeca u dobi od 6-12 godina su primila početnu dozu od 25 mg. Bolesnici randomizirani za liječenje sertralinom pokazali su značajno poboljšanje od onih randomiziranih za placebo prema dječjoj Yale-Brown opsesivno kompulzivnoj ljestvici CY-BOCS ($p = 0,005$), NIMH globalnoj opsesivno kompulzivnoj ljestvici ($p = 0,019$) i CGI Improvement ($p = 0,002$) ljestvici. 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-BOCS, srednja početna vrijednost i promjena u odnosu na srednju početnu vrijednost u skupini koja je primala placebo bila je $22,25 \pm 6,15$ i $-3,4 \pm 0,82$, dok su te vrijednosti za skupinu liječenu sertralinom bile $23,36 \pm 4,56$ i $-6,8 \pm 0,87$. U post-hoc analizi, bolesnici koji su pozitivno odgovorili na liječenje definirani su kao bolesnici s 25% ili većim smanjenjem vrijednosti na ljestvici CY-BOCS (mjera primarnog ishoda) od početne vrijednosti, u skupini liječenoj sertralinom bilo ih je 53% u odnosu na skupinu koja je dobivala placebo gdje ih je bilo 37% ($p = 0,03$).

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

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

Postmarketinško sigurnosno ispitivanje SPRITES

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

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

5.2. Farmakokinetička svojstva

Apsorpcija

Farmakokinetička svojstva sertralina proporcionalna su primijenjenoj dozi u rasponu od 50 do 200 mg. Nakon peroralne primjene sertralina u dozi od 50 do 200 mg tijekom 14 dana, vršne koncentracije sertralina u plazmi postižu se nakon 4,5 do 8,4 sati. 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 temelju kliničkih i *in vitro* podataka, može se zaključiti da se sertralin metabolizira putem višestrukih enzimskih sustava, uključujući CYP3A4, CYP2C19 (vidjeti dio 4.5.) i CYP2B6. Sertralin i njegov glavni metabolit desmetilsertralin također su supstrati P-glikoproteina *in vitro*.

Eliminacija

Prosječno poluvrijeme sertralina u plazmi je oko 26 sati (u rasponu od 22 do 36 sati). U skladu s konačnim poluvijekom eliminacije, lijek se približno dvostruko akumulira dok se ne postignu koncentracije u stanju ravnoteže, za koju je potrebno tjedan dana uz doziranje jednom dnevno. Poluvrijeme N-desmetilsertralina u plazmi je u rasponu od 62 do 104 sati. I sertralin i N-desmetilsertralin se opsežno metaboliziraju, a krajnji metaboliti se izlučuju u stolici i urinu u podjednakim količinama. Samo se mala količina ($<0,2\%$) izlučuje nepromijenjena urinom.

Farmakokinetika u posebnih skupina bolesnika

Pedijatrijska populacija s OKP

Farmakokinetika sertralina istražena je u 29 pedijatrijskih bolesnika u dobi od 6 do 12 godina te u 32 adolescentna bolesnika u dobi od 13 do 17 godina. Bolesnicima je doza postupno titrirana do dnevne doze od 200 mg koja se postigla unutar 32 dana, s početnom dozom od 25 mg i postupnim povećanjem doze za 25 mg ili s početnom dozom od 50 mg i postupnim povećanjem doze za 50 mg. Režim doze od 25 mg i 50 mg podjednako su se tolerirali. Kod stabilizirane doze od 200 mg, razine sertralina u plazmi u skupine ispitanika u dobi od 6 do 12 godina bile su približno 35% veće u usporedbi sa skupinom ispitanika u dobi od 13 do 17 godina i 21% veće u usporedbi s referentnom

skupinom odraslih osoba. Nisu postojale znatne razlike između dječaka i djevojčica s obzirom na klirens. Niska početna doza i koraci titracije doze od 25 mg stoga se preporučuju za djecu, posebice u onih s malom tjelesnom težinom. U adolescenata se doza može prilagođavati kao u odraslih.

Adolescenti i starije osobe

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

Oštećenje funkcije jetre

U bolesnika s oštećenom funkcijom jetre, poluvrijeme je produljeno, a AUC se trostruko povećava (vidjeti dijelove 4.2. i 4.4.).

Oštećenje funkcije bubrega

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

Farmakogenomika

Razine sertralina u plazmi bile su približno 50% više u sporih metabolizatora CYP2C19 nego u brzih metabolizatora. Klinički značaj nije jasan te je u bolesnika potrebno titrirati dozu ovisno o kliničkom odgovoru.

5.3. Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Neklinički podaci ne ukazuju na poseban rizik za ljude na temelju konvencionalnih ispitivanja sigurnosne farmakologije, toksičnosti ponovljenih doza, genotoksičnosti i kancerogenog potencijala. Ispitivanja reproduktivne toksičnosti u životinja ne ukazuju na teratogenost ili nuspojave na fertilitet mužjaka. Uočena fetotoksičnost vjerojatno je povezana s materničnom toksičnošću. 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 u štenaca liječenih kuja javio se vjerojatno zbog učinaka na kuje te stoga nije relevantan za kliničku primjenu.

Ispitivanja provedena na glodavcima i drugim životinjskim vrstama nisu pokazala utjecaj lijeka na plodnost.

Ispitivanja na mladuncima životinja

Provedeno je toksikološko ispitivanje na mladuncima štakora u kojem se sertralin primjenjivao oralno, u mužjaka i ženki štakora postnatalno od 21. do 56. dana (u dozama od 10, 40 ili 80 mg/kg/dan) s razdobljem oporavka bez primjenjivanja doze do 196. postnatalnog dana. Zaostajanje u seksualnom sazrijevanju pojavilo se u mužjaka i ženki pri različitim dozama (u mužjaka pri 80 mg/kg, a u ženki pri ≥ 10 mg/kg), no unatoč tom nalazu nisu zamijećeni učinci na reproduktivni sustav mužjaka ili ženki koji bi bili povezani sa primjenom sertralina, a koji su se utvrđivali u ovom ispitivanju. Osim toga, u razdoblju od 21. do 56. postnatalnog dana, zamijećena je dehidracija, kromorinoreja (obojeni iscjedak iz nosa) i gubitak tjelesne težine. Svi su se gore navedeni učinci povezani s primjenom sertralina tijekom faze oporavka u kojoj nisu dobivali sertralin povukli. Klinički značaj tih učinaka sertralina uočenih u mladunaca štakora nije utvrđen.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Popis pomoćnih tvari

Jezgra

manitol

celuloza, mikrokristalična

natrijev škroboglikolat (vrste A)

hidroksipropilceluloza

askorbatna kiselina
željezov oksid, žuti (E172)
talk
magnezijev stearat

Film ovojnica
hipromeloza
titanijev dioksid (E171)
propilenglikol
talk
željezov oksid, žuti (E172)
željezov oksid, crveni (E172) – samo za 100 mg

6.2. Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

6.3. Rok valjanosti

2 godine

6.4. Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Lijek ne zahtijeva posebne uvjete čuvanja.

6.5. Vrsta i sadržaj spremnika

Blister (prozirni PVC//Al): 28 filmom obloženih tableta, u kutiji.

6.6. Posebne mjere za zbrinjavanje

Nema posebnih zahtjeva za zbrinjavanje.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

KRKA - FARMA d.o.o., Radnička cesta 48, 10 000 Zagreb

8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Asentra 50 mg filmom obložene tablete: HR-H-809836918
Asentra 100 mg filmom obložene tablete: HR-H-681228481

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 07. listopada 2005.
Datum posljednje obnove odobrenja: 31. srpnja 2017.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

03. rujna 2025.