SAŽETAK KARAKTERISTIKA LIJEKA

## 1. NAZIV LIJEKA

Δ SIDATA, 50 mg, film tableta
*sertralin*

## 2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Δ *SIDATA, 50 mg, film tablete:*
1 film tableta sadrži:
sertralin 50 mg (u obliku sertralin-hidrohlorida)

*Za potupunu listu pomoćnih supstanci vidjeti poglavlje 6.1.*

## 3. FARMACEUTSKI OBLIK

Film tablete (okrugle, bikonveksne film tablete, svijetlo žute boje, sa podionom crtom sa jedne strane).

## 4. KLINIČKI PODACI

### 4.1. Terapijske indikacije
Sertralin je indikovan za liječenje:
- Velikih depresivnih epizoda. Sprječavanje ponovnog javljanja velikih depresivnih epizoda,
- Paničnih poremećaja, sa ili bez agorafobije.
- Opsesivno kompulsivnog poremećaja (OKP) kod odraslih i pedijatrijskih pacijenata starosti od 6 do 17 godina.
- Socijalno anksioznog poremećaja.
- Posttraumatskog stresnog poremećaja (PTSP).

### 4.2. Doziranje i način primjene
*Preporučeno početno doziranje*
*Depresija i OKP*
Početna doza sertralina u terapiji depresije i opsesivno kompulsivnog poremećaja je 50 mg/dnevno.

*Panični poremećaj, posttraumatski stresni poremećaj i socijalno anksiozni poremećaj*
Početna doza sertralina u terapiji je 25 mg/dnevno. Poslije jedne sedmice povećati dozu lijeka na 50 mg/jednom dnevno. Ovaj režim doziranja je pokazao da smanjuje učestalost pojava neželjenih dejstava u ranoj fazi terapije karakterističnih za panični poremećaj.

*Titracija*
*Depresija, OKP, panični poremećaj, socijalno anksiozni poremećaj i PTSP*
Pacijenti koji ne reaguju na dozu od 50 mg/dnevno možda neće imati koristiti od povećavanje doze. Promjena doze lijeka treba se povećava za 50 mg/dnevno u intervalima od najmanje jedne sedmice razmaka, do maksimalnih 200 mg/dnevno. Promjene doziranja ne bi smjele biti češće od jednom sedmično zbog 24-satne eliminacije poluživota sertralina.
Početak terapeutskog dejstva može biti vidljiv u roku od 7 dana. Međutim, potrebni su duži periodi da bi se vidio terapeutski odgovor na lijek, posebno kod OKP.

*Održavanje*
Doziranje za vrijeme dugotrajne terapije treba se održavati na najnižoj efektivnoj dozi, uz naknadno prilagođavanje zavisno od terapeutskog odgovora.

*Depresija*



Odobreno
ALMBIH
14.12.2021.

Dugotrajna terapija bi mogla biti odgovarajuća da bi se spriječile rekurentne epizode velike depresije (MDE, eng. *major depressive episode*), U većini slučajeva, preporučena doza za sprijeđavanje rekurentnih epizoda velike depresije je ista kao što se koristi za vrijeme trenutne epizode, Pacijenti koji boluju od depresije bi se trebali liječiti dovoljno dug period vremena od najmanje 6 mjeseci da bi se otklonili simptomi.

*Panični poremećaj i OKP*
Nastavak liječenja kod paničnog napada i OKP se treba redovno procjenjivati, pošto nije ustanovljeno sprijeđavanje relapsa za ove poremećaje.

*Oacijenti starije životne dobi*
Doziranje kod pacijenta starije životne dobi treba vršiti pažljivo, pošto osobe starije životne dobi mogu biti u riziku od nastanka hiponatremije (vidjeti poglavlje 4.4).

*Pacijenti sa oštećenom funkcijom jetre*
Primjeni sertralina kod pacijenata sa oštećenom funkcijom jetre treba pristupiti pažljivo. Niže ili manje učestale doze se trebaju koristiti kod paijenata sa oštećenom funkcijom jetre (vidjeti poglavlje 4.4). Sertralin se ne bi smio koristiti kod teškog oštećenja funcije jetre pošto nema kliničkih podataka (vidjeti poglavlje 4.4).

*Pacijenti sa oštećenom funkcijom bubrega*
Nije potrebno podešavanje doziranja kod pacijenata sa oštećenom funkcijom bubrega (vidjeti poglavlje 4.4).

*Pedijatrijska populacija*
*Djeca i adolescenti sa opsesivno kompulsivnim poremećajem*
Adolescenti starosti 13-17 godina: početna doza 50 mg/jednom dnevno
Djeca starosti 6-12 godina: početna doza 25 mg/jednom dnevno. Ova doza može da se poveća na 50 mg/dnevno poslije jednosedmične terapije.
Naknadno doziranje se može povećati u slučaju da nije bilo željenog terapijskog odgovora pri 50 mg inkrementalno poslije određenog broja sedmica, kao što je potrebno. Maksimalna doza je 200 mg/dnevno. Međutim, generalno treba uzeti u obzir manju težinu djece u poređenju sa odraslim osobama kada se povećava doza sa 50 mg. Izmjenu doze ne bi trebalo vršiti u intervalima kraćim od sedmicu dana.
Efikasnost nije dokazana u pedijatrijskim velikim depresivnim poremećajima.
Nema podataka za djecu mlađu od 6 godina (vidjeti poglavlje 4.4).

Način primjene
SIDATA film tablete se primjenjuju jednom dnevno, ili ujutro ili uveče.
SIDATA film tablete mogu se uzimati uz obrok ili nezavisno od obroka.

*Simptomi opijatnog povlačenja nakon prekida uzimanja lijeka SIDATA*
Naglo prekidanje lijeka SIDATA se treba izbjegavati. Kad se prekida liječenje mora se postepeno smanjivati doza narednih nekoliko sedmica od najmanje jedne do dvije sedmice da bi se smanjio rizik od simptoma opijatnog povlačenja (vidjeti poglavlja 4.4 i 4.8). Ukoliko se jave nepodnošljivi simptomi prilikom smanjivanja doza ili po prekidu liječenja, onda se treba razmatrati uvođenje prethodno prepisane doze. Nakon toga, ljekar može nastaviti sa smanjivanjem doze, ali postepenije.

## 4.3. Kontraindikacije

- pacijenti sa poznatom preosjetljivošću na sertralin ili bilo koji drugi sastojak preparata navedenih u poglavlju 6.1.
- istovremena primjena sa ireverzibilnim inhibitorima monoaminooksidaze (MAOI) je kontraindikovana zbog rizika od serotoninskog sindroma kao što su agitacija, tremor i hipertermija. Terapija sertralinom se ne smije početi primjenjivati najmanje 14 dana po prekidu terapije sa ireverzibilnim MAOI. Terapija sertralinom se mora prekinuti najmanje 7 dana prije nego se počne sa terapijom ireverzibilnim MAOI (vidjeti poglavlje 4.5).
- istovremena primjena sa pimozidom je kontraindikovana (vidjeti poglavlje 4.5).

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

Serotoninski sindrom (SS) ili Neuroleptički maligni sindrom (NMS)



Odobreno
ALMBIH
14.12.2021.

Razvoj sindroma koji potencijalno ugrožavaju život kao što su serotoninski sindrom (SS) ili neuroleptički maligni sindrom (NMS) je zabilježen prilikom primjene selektivnih inhibitora preuzimanja serotonina (SSRI), uključujući terapiju sertralinom. Rizik od SS ili NMS prilikom primjene SSRI je povećan istovremenom primjenom sa drugim serotoninergičkim lijekovima (uključujući druge serotoninergičke antidepresive, amfetamine, triptane), sa lijekovima koji oštećuju metabolizam serotonina (uključujući MAOI npr. metilen modro), antipsihoticima i ostalim antagonistima dopamina, i sa opijatnim lijekovima. Pacijente je potrebno pažljivo pratiti u slučaju javljanja znakova ili simptoma SS ili NMS sindroma (vidjeti poglavlje 4.3).

Prelaz sa selektivnog inhibitora preuzimanja serotonina (SSRI), antidepresiva ili antiopsesivnih lijekova
Za sada nije utvrđen period koji je potreban da prođe prije prelaska sa jednog antidepresiva, odnosno, selektivnog inhibitora preuzimanja serotonina, na drugi. Savjetuje se poseban oprez i dobra ljekarska procjena pri prelasku sa jednog vida terapije na drugi, naročito kod prethodnog korišćenja dugodjelujućih lijekova poput fluoksetina.

Ostali serotoninergički lijekovi npr. triptofan, fenfluramin i agonisti 5-HT receptora
Istovremena primjena sertralina sa drugim lijekovima koji pojačavaju efekte serotoninergičke neurotransmisije kao što su triptofan, fenfluramin ili agonisti 5-HT receptora, biljni lijekovi, kantarion (*Hypericum perforatum*), zahtijeva poseban oprez i savjetuje se izbjegavanje ove kombinacije kad god je to moguće, obzirom na mogućnost farmakodinamičke interakcije između njih.

Produženje QT-intervala/Torsade de Pointes (TdP)
Slučajevi produženja QT-intervala i Torsade de Pointes su zabilježeni u vrijeme postmarketinške primjene sertralina. Većina izvještaja su se javila kod pacijenata sa drugim faktorima rizika za produženje QT-intervala i Torsade de Pointes. Uticaj na produženje QT intervala je potvrđen detaljnim QT ispitivanjem zdravih dobrovoljaca sa statistički značajnim pozitivnim odnosom reakcije na izlaganje. Zbog toga sertralin se treba pažljivo koristiti kod pacijenata sa faktorom rizika za produženje QT-intervala kao što su srčana bolest, hipokalemija ili hipomagnezemija, porodična istorija produženja QT intervala, bradikardija i istovremeno uzimanje lijekova koji produžuju QT interval (vidjeti odjeljke 4.5 i 5.1).

Aktiviranje manične/hipomanične faze
Prijavljena je pojava maničnih/hipomaničnih simptoma kod malog broja pacijenata koji su liječeni antidepresivom ili antiopsesivnim lijekovima, uključujući sertralin. Zbog toga sertralin treba sa oprezom primjenjivati kod pacijenata koji u anamnezi imaju podatke o postojanju manije/hipomanije. Potrebno je da ljekar pažljivo prati pacijente. Dalju primjenu lijeka treba prekinuti kod svakog pacijenta koji uđe u maničnu fazu bolesti.

Šizofrenija
Psihotični simptomi se mogu pogoršati kod šizofreničnih pacijenata.

Epileptični napadi/konvulzije
Epileptični napadi se mogu javiti u sertralin terapiji: sertralin se treba izbjegavati kod pacijenata sa nestabilnom epilepsijom a pacijenti sa kontrolisanom epilepsijom se trebaju pažljivo pratiti. Dalju primjenu sertralina treba obustaviti kod svakog pacijenta kod koga dođe do pojave epileptičnog napada/konvulzija.

Samoubistvo/suicidalne misli/pokušaj od samoubistva ili kliničko pogoršanje
Depresija je povezana sa povećanim rizikom od pojave suicidalnih misli, samopovređivanja i suicida (događaji povezani sa suicidom). Rizik postoji sve dok ne dođe do značajne remisije bolesti. Imajući u vidu da do poboljšanja zdravstvenog stanja dolazi nakon nekoliko nedjelja terapije, neophodno je redovno praćenje pacijenta sve dok ne dođe do poboljšanja. Prema opštem kliničkom iskustvu rizik od suicida je veći u ranoj fazi oporavka.
Ostala psihijatrijska stanja, za koje je sertralin indikovan, takođe mogu da budu povezana sa većim rizikom od suicida - događaja povezanih sa suicidom. Isto tako, ova stanja mogu biti u komorbiditetu sa velikim depresivnim poremećajem. Upozorenja koja važe za pacijente sa velikim depresivnim poremećajem, važe i za pacijenta sa drugim psihijatrijskim poremećajima.
Pacijenti sa događajima povezanim sa suicidom u anamnezi, kao i oni kod kojih su se ispoljile suicidalne ideje u znatnom stepenu prije početka terapije imaju veći rizik od suicidalnih misli ili pokušaja, te ih je neophodno pažljivo pratiti u toku terapije. Meta analiza placebo kontrolisanih



Odobreno
ALMBIH
14.12.2021.

kliničkih studija primjene antidepresiva kod pacijenata sa psihijatrijskim poremećajima je pokazala da kod pacijenata mlađih od 25 godina na terapiji antidepresivima postoji veći rizik od suicidalnog ponašanja u odnosu na grupu koja je primala placebo.
Potrebno je pažljivo praćenje pacijenata posebno onih sa povišenim rizikom u toku terapije sertralinom, naročito u ranim fazama liječenja i nakon promjena doze. Pacijente i osobe koje ih njeguju treba savjetovati da prate zdravstveno stanje i da, ukoliko primijete bilo koje kliničko pogoršanje, suicidalno ponašanje, suicidalne misli ili neuobičajene promjene u ponašanju, odmah potraže medicinsku pomoć.

Poremećaj seksualne funkcije
Selektivni inhibitori ponovnog preuzimanja serotonina (SSRI-ovi) mogu uzrokovati simptome poremećaja seksualne funkcije (vidjeti dio 4.8). Postoje izvještaji o dugotrajnom poremećaju seksualne funkcije gdje su se simptomi nastavili uprkos prestanku liječenja SSRI-ovima.

Pedijatrijska populacija
Sertralin se ne bi trebao koristiti kod djece i adolescenata mlađim od 18 godina, osim kod pacijenata koji imaju opsesivno kompulzivni poremećaj starosti 6-17 godina. Suicidalno ponašanje (pokušaj samoubistva ili suicidalne misli), neprijateljstvo (uglavnom agresivnost, oprečno ponašanje i bijes) su češće praćene u kliničkim studijama kod djece i adolescenata koji su liječeni antidepresivima u odnosu na one koju su primali placebo. Ukoliko, zasnovano na kliničkoj potrebi, se odluči na liječenje sertralinom, pacijent se treba pažljivo pratiti zbog pojava suicidalnih simptoma. Pored toga, dostupni su ograničeni klinički podaci vezani za dugotrajnu bezbjednosti primjene kod djece i adolescenata uključujući efekte koji se odnose na rast, seksualno sazrijevanje i kognitivni razvoj i ponašanje. Nekoliko slučajeva usporenog rasta i kasnog puberteta je zabilježeno u postmarketinškom periodu. Klinička relevantnost i uzročnost su još nejasni (vidjeti poglavlje 5.3 Pretklinički podaci o bezbjednosti lijeka). Ljekari moraju pratiti pedijatrijske pacijente na dugotrajnom liječenju zbog abnormalnosti u rastu i razvoju.

Abnormalno krvarenje/Hemoragija
Bilo je prijava o abnormalnim krvarenjima prilikom primjene selektivnog inhibitora preuzimanja serotonina (SSRI) uključujući i kožno krvarenje (ekhimoza i purpura) i ostali hemoragični događaji kao što su gastrointestinalno i ginekološko krvarenje, uključujući fatalne hemoragije.
SSRI/SNRI mogu povećati rizik od pojave postporođajnog krvarenja (pogledajte odjeljak 4.6 i 4.8). Posebna pažnja se treba obratiti na pacijente koji uzimaju selektivni inhibitor preuzimanja serotonina, posebno kod istovremene primjene sa lijekovima poznatim da utiču na funkciju trombocita (npr. antikoagulanti, atipični antipsihotici i fenotiazini, većina tricikličnih antidepresiva, acetilsalicilna kiselina i nesteroidni antiinflamatorni lijekovi (NSAID) kao i kod pacijenta sa anamnezom poremećaja krvarenja (vidjeti poglavlje 4.5).

Hiponatremija
Hiponatremija se može javiti kao rezultat liječenja sa selektivnim inhibitorom preuzimanja serotonina (SSRI) ili inhibitorima preuzimanja serotonina i norepinefrina (SNRI), uključujući sertralin. U mnogim slučajevima, hiponatremija se javlja kao rezultat sindroma neadekvatne sekrecije antidiuretske sekrecije (SIADH). Zabilježeni su slučajevi kod kojih je nivo natrijuma u serumu bio niži od 110 mmol/l. Pacijenti starije životne dobi su u većem riziku od razvoja hiponatremije sa SSRI i SNRI. Takođe pacijenti koji uzimaju diuretike ili oni koji s druge strane imaju depleciju volumena mogu biti u većem riziku (vidjeti Primjena kod pacijenata starije životne dobi). Potrebno je prekinuti liječenje sertralinom kod pacijenata sa simptomatskom hiponatremijom i uvesti odgovarajuću medicinsku interveniciju. Znakovi i simptomi hiponatremije su glavobolja, poteškoća u koncentraciji, oštećena memorija, konfuzija, slabost i nestabilnost koja može dovesti do padova. Znakovi i simptomi povezani sa teškim i/ili akutnim slučajevima su uključivali halucinacije, sinkopu, epileptične napade, komu, respiratorni arest i smrt.

Reakcije opijatnog povlačenja po prekidu terapije sertralinom
Neželjena dejstva povezana sa prestankom liječenja su uobičajena, posebno ako se liječenje prekinuto iznenada (vidjeti poglavlje 4.8). U kliničkim studijama, među pacijentima liječenim sertralinom, incidencije o prijavljenim reakcijama opijatnog povlačenja je bilo 23% kod onih koji su prekinuli terapiju sertralinom u odnosu na 12% kod onih koji su nastavili primati terapiju sertralinom.
Rizik simptoma opijatnog povlačenja zavise od dužine liječnja, doziranja i brzine kojom se smanjivala doza. Najuobičajenije prijavljene reakcije su vrtoglavica, poremećaj senzibiliteta (uključujući paresteziju), poremećaj sna (uključujući insomniju i intezivne snove), agitacija ili anksioznost, mučnina



Odobreno
ALMBIH
14.12.2021.

i/ili povraćanje, tremor i glavobolja. Generalno, ovakvi simptomi su blagi do umjereni. Međutim, kod nekih pacijenata mogu biti teški u intenzitetu. Obično se javljaju u prvih nekoliko dana poslije prestanka terapije, ali je bilo veoma malo prijava ovakvih simptoma kod pacijenata koji su slučajno propustili uzeti dozu lijeka. Uopšteno, ovakvi simptomi se povuku sami od sebe i postepeno nestanu u roku od 2 sedmice, iako kod nekih pacijenata mogu trajati duže (2-3 mjeseca ili duže). Zbog toga se savjetuje da se kod prekida terapije sertralinom postepeno smanjuje doza u periodu od nekoliko sedmica i mjeseci, prema potrebama pacijenta (vidjeti poglavlje 4.2).

Akatisija/psihomotorni nemir
Primjena sertralina je povezana sa razvojem akatisije, koju karakteriše subjektivno neprijatan i uznemiravajući nemir i potrebu da se krećete, često u nemogućnosti da sjedite ili stojite mirno. Najvjerovanije je moguće da se javi za vrijeme prve dvije sedmice liječenja. Kod pacijenata koji dobiju ove simptome, povećanje doze može biti štetno.

Oštećena funkcija jetre
Sertralin se ekstenzivno metaboliše u jetri. U farmakokinetičkim studijama nakon primjene višestrukih doza kod pacijenata sa blagom i stabilnom cirozom jetre uočen je produžen poluživot eliminacije lijeka, kao i 3 puta veći PIK i $C_{max}$ u poređenju sa zdravim dobrovoljcima. Nisu uočene značajne razlike u pogledu vezivanja lijeka za proteine plazme između ove dvije grupe. Primjena sertralina kod pacijenata sa bolesti jetre mora se pristupiti sa pažnjom. Ukoliko se sertralin primjenjuje kod pacijenata sa oštećenom funkcijom jetre, potrebna je manja doza ili manje učestalo doziranje. Sertralin se ne bi trebao primjenjivati kod pacijenata sa teškim oštećenjem funkcije jetre (vidjeti poglavlje 4.2).

Oštećena funkcija bubrega
Sertralin se ekstenzivno metaboliše, i ekskrecija lijeka u nepromijenjenom obliku u urinu je minoran put eliminacije. U studijama kod pacijenata sa blagim do umjerenim stepenom oštećenja funkcije bubrega (klirens kreatinina 30-60 ml/min), ili kod pacijenata sa umjerenim do teškim stepenom oštećenja funkcije bubrega (klirens kreatinina 10-29 ml/min), farmakokinetički parametri višestrukih doza ($PIK_{0-24}$ ili $C_{max}$) nisu bili značajno različiti u poređenju sa kontrolama. Doziranje sertralina nije potrebno podešavati prema stepenu oštećenja funkcije bubrega.

Primjena kod pacijenata starije životne dobi
Preko 700 pacijenata starije životne dobi (>65 godina) su učestvovali u kliničkim studijima. Tip i incidence neželjenih dejstava kod pacijenata starije životne dobi su bili slični kao kod pacijenata mlađe životne dobi.
Selektivni inhibitor preuzimanja serotonina (SSRI) ili inhibitor preuzimanja serotonina i norepinefrina (SNRI), uključujući sertralin su međutim povezani sa slučajevima klinički značajne hiponatremije kod starijih pacijenata, koji mogu biti u velikom riziku zbog ovog neželjenog događaja (vidjeti Hiponatremiju u poglavlju 4.4).

Dijabetes
Kod pacijenata sa dijabetesom, liječenje selektivnim inhibitorom preuzimanja serotonina (SSRI) mogu promijeniti glikemijsku kontrolu. Inzulin i/ili oralno hipoglikemijsko doziranje će se možda morati prilagođavati.

Elektrokonvulzivna terapija
Nema kliničkih studija koje pokazuju rizike i benefite kombinovane primjene elektrokonvulzivne terapije i sertralina.

Sok od grejpfruta
Ne preporučuje se uzimanje sertralina u kombinaciji sa sokom od grejpfruta (vidjeti poglavlje 4.5).

Interferencija sa skrining testovima za urin
Kod pacijenata koji su uzimali sertralin je potvrđeno imunološki skrining testovima urina da su lažno pozitivni na benzodiazepine. To je zbog nedostatka specifičnosti skrining testova. Lažno pozitivni rezultati testa se mogu očekivati nekoliko dana nakon prekidanja terapije sertralinom. Konfirmatorni testovi, kao što su gasna hromatografija/masena spektrometrija, će razlikovati sertralin od benzodiazepina.



Odobreno
ALMBIH
14.12.2021.

Glaukom zatvorenog ugla
Selektivni inhibitor preuzimanja serotonina (SSRI) uključujući sertralin mogu imati efekat na veličinu zjenica rezultirajući midrijazu. Midrijatični efekat ima potencijal da suzi ugao oka rezultirajući povećanje intraokularnog pritiska i glaukoma zatvorenog ugla, posebno kod predisponiranih pacijenata. Sertralin se treba sa pažnjom primjenjivati kod pacijenata sa glaukomom zatvorenog ugla ili anamnezom glaukoma.

**4.5. Interakcije sa drugim lijekovima i druge vrste interakcija**
Kontraindikovani
Inhibitori monoaminooksidaze
*Ireverzibilni MAOI (npr. selegilin)*
Sertralin se ne smije koristiti u kombinaciji sa ireverzibilnim MAOI kao što je selegilin. Terapija sertralinom se ne smije početi najmanje 14 dana nakon prekida terapije sa ireverzibilnim MAOI. Terapija sertralinom se mora prekinuti 7 dana ranije prije nego se počne sa terapijom ireverzibilnim MAOI (vidjeti 4.3).
*Reverzibilni. selektivni MAO-A inhibitor (moklobemid)*
Zbog rizika od serotoninskog sindroma, kombinacija sa reverzibilnim i selektivnim MAO-inhibitorom, kao što je moklobemid, se ne bi trebala primjenjivati. Sljedeća terapija sa reverzibilnim MAO-inhibitorom, kraće trajanje opijatnog povlačenja od 14 dana se može koristiti prije uvođenja terapije sertralinom. Preporučuje se da se sertralin terapija mora prekinuti 7 dana prije nego se počne sa terapijom reverzibilnim MAOI (vidjeti 4.3).
*Reverzibilni. neselektivni MAOI (linezolid)*
Antibiotik linezolid je slab reverzibilan i neselektivan MAO-inhibitor i ne bi se trebao davati pacijentima koji su na terapiji sertralinom (vidjeti poglavlje 4.3).
Teška neželjena dejstva su prijavljena kod pacijenata koji su nedavno prekinuli terapiju sa MAOI (npr. metilen modro) i započeli terapiju sertralinom, ili su nedavno prekinuli terapiju sertralinom prije samog početka terapije sa MAOI. Ove reakcije obuhvataju tremor, mioklonus, dijaforezu, mučnina, povraćanje, crvenilo, vrtoglavicu i hipertermiju sa oblicima sličnim neurološkom malignom sindromu, epileptičnim napadima i smrću.

*Pimozid*
Povećan nivo pimozida za oko 35% je dokazan u studiji pojedinačne niske doze pimozida (2 mg) zajedno sa sertralinom. Ovi povećani nivoi nisu bili povezani sa bilo kojim promjenama na EKG. Dok je mehanizam ove interakcije nepoznat, zbog uske terapeutske širine pimozida, istovremena primjena sertralina i pimozida je kontraindikovana (vidjeti poglavlje 4.3).

*Istovremena primjena sertralina nije preporučena*
*Lijekovi sa centralnim djelovanjem CNS i alkohol*
Istovremena primjena 200 mg sertralina dnevno ne dovodi do potenciranja efekata alkohola, karbamazepina, haloperidola ili fenitoina na kognitivne i psihomotorne funkcije kod zdravih osoba; bez obzira na to, istovremena primjena sa alkoholom se ne preporučuje.

*Ostali serotoninergički lijekovi*
Vidjeti poglavlje 4.4.
Savjetuje se pažnja kod primjene sa fentanilom (koristi se za opštu anesteziju ili liječenje hroničnih bolova), ostalim serotoninergičkim lijekovima (uključujući ostale serotoninergičke antidepresive, amfetamine, triptane). I sa ostalim opijatnim lijekovima.

Posebne mjere opreza
*Lijekovi koji produžuju QT-interval*
Rizik od produžavanja QT-intervala i/ili ventrikularnih aritmija (npr. TdP) može se povećati istovremenom primjenom drugih lijekova koji produžuju QT-interval (npr. neki antipsihotici i antibiotici) (vidjeti poglavlje 4.4).
*Litijum*
U placebo kontrolisanom ispitivanju na zdravim dobrovoljcima, istovremena primjena sertralina i litijuma nije dovela do značajnih izmjena u farmakokinetici litijuma, ali jeste rezultirao u povećanju tremora u odnosu na placebo, ukazujući na moguću farmakodinamičku interakciju. Prilikom uvođenja litijuma u terapiju sa sertralinom, preporučuje se odgovarajuće praćenje pacijenata.
*Fenitoin*
Placebo kontrolisana ispitivanja na zdravim dobrovoljcima ukazuju da hronična primjena sertralina u dozi od 200 mg/dan, ne dovodi do klinički značajne inhibicije metabolizma fenitoina. Bez obzira na to,



Odobreno
ALMBIH
14.12.2021.

pošto su se pojavili neki slučajevi visokog nivoa fenitoina otkrivenog kod pacijenata koji koriste sertralin, savjetuje se da po uvođenju sertralina u terapiju, se prati koncentracija fenitoina u plazmi uz adekvatno podešavanje doze fenitoina. Treba imati u vidu i to da, istovremena primjena ova dva lijeka, može dovesti do smanjenja nivoa sertralina u plazmi. Ne može se isključiti da ostali induktori CYP3A4 npr. fenoarbitaon, karbamazepin, kantarion, rifampicin ne mogu uzrokovati smanjenje nivoa sertralina u plazmi.

*Triptani*

Bilo je rijetkih slučajeva u postmarketinškom periodu gdje se opisuju pacijenti sa simptomima kao što su slabost, hiperrefleksija, nekordinisanost, konfuzija, anksioznost i agitacija praćene primjenom sertralina i sumatriptana. Simptomi serotoninergičkog sindroma se mogu javiti sa preparatima iste klase (triptani). Ukoliko je istovremena primjena sertralina i triptana klinički opravdana, savjetuje se odgovarajuće praćenje pacijenta (vidjeti poglavlje 4.4).

*Varfarin*

Istovremena primjena sertralina u dozi od 200 mg/dnevno i varfarina, može dovesti do malog, ali statistički značajnog porasta protrombinskog vremena, koji može u rijetkim slučajevima dovesti do neravnoteže vrijednosti INR. Prema tome, savjetuje se pažljivo praćenje protrombinskog vremena po uvođenju ili isključivanju sertralina iz terapije.

*Ostale interakcije lijekova, digoksin, atenolol, cimetidin*

Istovremena primjena sa cimetidinom može uzrokovati značajno smanjenje klirensa sertralina. Klinički značaj ovih promjena je nepoznat. Sertralin nije imao nikakav efekat na beta-adrenergičko svojstvo blokatora atenolola. Nije primjećena interakcija sertralina 200 mg/dnevno sa dikoksinom.

*Lijekovi koji utiču na funkciju trombocita*

Rizik od krvarenja se može povećati kad lijekovi djeluju na funkciju trombocita (npr. NSAIL, acetilsalicilna kiselina i tiklopidin) ili ostali lijekovi koji bi mogli povećati rizik od krvarenja prilikom istovremene primjene sa SSRI, uključujući sertralin (vidjeti poglavlje 4.4).

*Neuromuskularni blokatori*

SSRI može smanjiti aktivnost holinesteraze u plazmi rezultirajući produženje djelovanja neuromuskularnog blokiranja mivakurijuma ili ostalih neuromuskularnih blokatora.

*Lijekovi koje metaboliše citohrom P450*

Sertralin može djelovati kao blagi do umjereni inhibitor CYP 2D6. Hronična primjena sertralina u dozi od 50 mg/dnevno pokazala je umjerenu elevaciju (prosječno 24% - 37%) ravnoteže koncentracije desipramina u plazmi (marker CYP 2D6 izozim aktivnosti). Klinički relevantne interakcije se mogu javiti sa ostalim CYP 2D6 supstratima sa uskom teraputskom širinom kao klasa 1C antiaritmitici kao što su propafenon i flekainid, TCA i tipični antipsihotici, posebno pri višim dozama sertralina.

Sertralin ne djeluje kao inhibitor CYP 3A4, CYP 2C9, CYP 2C19, i CYP 1A2 do klinički značajnog nivoa. Ovo je potvrđeno u *in-vivo* studijama interakcije sa CYP 3A4 supstratima (endogeni kortizol, karbamazepin, terfenadin, alprazolam), CYP 2C19 supstratom diazepama, i CYP 2C9 supstratima tolbutamid, glibenklamid i fenitoin. *In vitro* studije pokazuju da sertralin ima mali ili nikakav potencijal za inhibiranje CYP 1A2.

Uzimanje tri čaše soka od grejfruta je povećao nivo sertralina u plazmi za oko 100% u *crossover* studiji kod osam zdravih dobrovoljaca u Japanu. Zbog toga, uzimanje grejpfruta se treba izbjegavati u terapiji sertralinom (vidjeti poglavlje 4.4).

Zasnovano na studiji interakcije sa grejpfrutom, ne može se isključiti da istovremena primjena sertralina i potentnih inhibitora CYP 3A4, npr. inhibitori proteaze, ketokonazol, itrakonazol, posakonazol, vorikonazol, klaritromicin, telitromicin i nefazodon, ne bi mogli rezultirati u još većem povećanju izlaganju sertralina. Isto važi i za umjerene inhibitore CYP3A4, npr. aprepitant, eritromicin, flukonazol, verapamil i diltiazem. Uzimanje potentnih inhibitora CYP 3A4 treba izbjegavati za vrijeme terapije sertralinom.

Vrijednosti sertralina u plazmi su bile povećane za oko 50% kod sporih metabolizera CYP 2C19, u odnosu na brze metabolizere (vidjeti poglavlje 5.2). Interakcija sa jakim inhibitorima CYP 2C19, npr. omeprazol, lansoprazol, pantoprazol, rabeprazol, fluoksetin, fluvoksamin se ne može isljučiti.

## 4.6. Primjena u periodu trudnoće i dojenja

Trudnoća

Nema dobro kontrolisanih studija kod trudnica. Međutim, znatna količina podataka nije otkrila dokaz o indukciji kongenitalnih malformacija sertralinom. Studije na životinjama pokazuju dokaz o efektu na



Odobreno
ALMBIH
14.12.2021.

reprodukciju možda zbog majčine toksičnosti uzrokovane farmakodinamičkim djelovanjem sastojka i/ili direktnim farmakodinamičkim djelovanjem sastojka na fetus (vidjeti 5.3).
Pilikom primjene sertralina u periodu trudnoće prijavljeni su simptomi, kompatibilni sa opijatnim povlačenjem, kod neke novorođenčadi, čije majke su bile na terapiji sertralinom. Ovaj fenomen je takođe primjećen prilikom primjene SSRI antidepresiva. Sertralin se zbog toga ne preporučuje u trudnoći, osim ukoliko kliničko stanje žene je takvo da očekivana korist prevazilazi potencijalni rizik.
Podaci koji su dobijeni praćenjem, pokazuju da je nakon primjene SSRI/SNRI u roku od mjesec dana prije porođaja, povećan rizik (manje od dvostruko) od pojave postporođajnog krvarenja (vidite dio 4.4 i 4.8)

Novorođenčad je potrebno pratiti ukoliko je primjena sertralina nastavljena kod majke u zadnjim stadijima trudnoće, posebno u trećem trimestru. Sljedeći simptomi se mogu javiti kod novorođenčeta nakon primjene sertralina kod majke u kasnijim stadijima trudnoće: respiratorni premećaj, cijanoza, apneja, epileptični napadi, nestabilna temperatura, problemi prilikom hranjenja, povraćanje, hipoglikemija, hipertonija, hipotonija, hiperrefleksija, tremor, nagli pokreti, iritabilnost, letargija, stalan plač, somnolencija i poteškoće u spavanju. Ovi simptomi mogu se javiti zbog serotonergičnih efekata ili opijatnog povlačenja. U većini slučajeva komplikacije počnu odmah ili ubrzo (<24 sata) nakon poroda.
Epidemiološki podaci ukazuju na to da primjena SSRI u trudnoći, posebno u kasnoj trudnoći, može da poveća rizik od perzistentne plućne hipertenzije novorođenčeta (PPHN), koja se javlja sa učestalošću od oko 5 slučajeva na 1000 trudnoća. U opštoj populaciji PPHN se javlja sa učestalošću od 1 - 2 slučaja na 1000 trudnoća.
Dojenje
Objavljeni podaci vezani za nivoe sertralina u majčinom mlijeku pokazuju da se male količine sertralina i njegovog metabolita N-desmetilsertralin izlučuju u mlijeko. Uglavnom zanemarljivi do nemjerljivih nivoa su nađeni u serumu odojčeta, sa izuzetkom jednog odojčeta koji je imao nivo sertralina u serumu oko 50% od nivoa u serumu majke (ali bez vidljivih zdravstvenih efekata na stanje odojčeta). Do danas, nisu zabilježena neželjena dejstava na zdravlje dojenčadi hranjene od strane majki koje su koristile sertralin, ali se rizik ne može isključiti. Primjena lijeka kod dojilja nije preporučljiva osim ukoliko ljekar smatra da očekivana korist prevazilazi potencijalni rizik.
Plodnost
Podaci o životinjama nisu pokazale efekat sertralina na parametre plodnosti (vidjeti poglavlje 5.3).
Izvještaji o slučajevima kod ljudi prilikom primjene nekih SSRI pokazuju da je efekat na kvalitet sperme reverzibilna.
Do sad uticaj na plodnost kod ljudi nije zabilježena.

## 4.7. Uticaj na psihofizičke sposobnosti prilikom upravljanja motornim vozilom i rukovanja mašinama

**Δ Trigonik, lijek sa mogućim uticajem na psihičke sposobnosti (upozorenje prilikom upravljanja motornim vozilima)**
Farmakološka ispitivanja pokazala su da sertralin ne utiče na psihomotoričke sposobnosti. Međutim, psihotropni lijekovi mogu narušiti mentalne ili fizičke sposobnosti neophodne za obavljanje potencijalno opasnih zadataka kao što su vožnja ili rad sa mašinama, na što treba upozoriti pacijenta.

## 4.8. Neželjena dejstva

*Neželjena dejstva su klasifikovana prema učestalosti na sljedeći način: veoma često (≥ 1/10), često (≥1/100, <1/10), povremeno (≥1/1000, <1/100), rijetko (≥1/10000, <1/1000), veoma rijetko (<1/10000), nepoznata učestalost (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka).*

Mučnina predstavlja najčešće neželjeno dejstvo. Kod liječenja socijalno anksioznog poremećaja, seksualna disfunkcija (nemogućnost ejakulacije) muškaraca javila se kod 14% pacijenata u poređenju sa 0% kod pacijenata na placebu. Ovi neželjeni efekti su dozno-zavisni i često prolazni sa nastavkom terapije.

Profil neželjenih dejstava često zabilježen u dvostruko-slijepim, placebo-kontrolisanim studijama kod pacijenata sa opsesivno-kompulzivnim poremećajem, paničnim poremećajem i socijalno anksioznim poremećajem bio je sličan onom zabilježenim u kliničkim studijama kod pacijenata sa depresijom.

U *Tabeli 1* prikazana su neželjena dejstva primjećena tokom postmarketinškom praćenja (učestalost nije poznata) i u placebo-kontrolisanim kliničkim studijama (u kojima su obuhvaćena 2542 pacijenta



Odobreno
ALMBIH
14.12.2021.

na sertralinu i 2145 na placebu) obolelih od depresije, opsesivno-kompulzivnog poremećaja, paničnog poremećaja, post-traumatskog stresnog poremećaja i socijalno anksioznog poremećaja.

Intenzitet i učestalost nekih neželjenih dejstava navedenih u *Tabeli 1* se sa nastavkom terapije mogu smanjiti i generalno ne dovode do prekida terapije.

*Tabela 1: Neželjena dejstva*
Učestalost neželjenih dejstava zabilježenih u placebo-kontrolisanim kliničkim studijama kod pacijenata sa depresijom, opsesivno-kompulzivnim poremećajem, paničnim poremećajem, post-traumatskim stres poremećajem i socijalno anksioznim poremećajem. Udružena analiza i postmarketinško praćenje (nepoznata učestalost).

| **Veoma često** *( ≥ 1/10)* | **Često** *(≥1/100,<1/10)* | **Povremeno** *(≥1/1000, <1/100)* | **Rijetko** *(≥1/10000, <1/1000)* | **Veoma rijetko** *(<1/10000)* | ***Nepoznata učestalost*** |
|---|---|---|---|---|---|
| *Infekcije i infestacije* | | | | | |
| | Infekcije gornjih dijelova respiratornog trakta, faringitis rinitis | gastroenteritis, otitis media | Divertikulitis § | | |
| *Maligne i benigne neoplazme (uključujući ciste i polipe)* | | | | | |
| | | Neoplazma | | | |
| *Poremećaji na nivou krvi i limfnog sistema* | | | | | |
| | | | Limfadenopatija, leukopenija*§, trombocitopenija*§ | | |
| *Imunološki poremećaji* | | | | | |
| | | Hipersenzitivnost*, Sezonska alergija* | Anafilaktoidna reakcija* | | |
| *Endokrinološki poremećaji* | | | | | |
| | | Hipotireoidizam* | Hiperprolaktinemija*§, sindrom neadekvatne sekrecije ADH*§ | | |
| *Poremećaj metabolizma i ishrane* | | | | | |
| | Smanjen apetit, pojačan apetit* | | Hiperholesterolemija, diabetes mellitus*, hipoglikemija*, hiponatrijemija*§, hiperglikemija*§ | | |
| *Psihijatrijski poremećaji* | | | | | |
| Insomnija | anksioznost*, depresija*, agitacija*, smanjenje libida*, nervoza, depersonalizacija, noćne more, bruksizam* | suicidalne ideje/ponašanje, psihotični poremećaji*, poremećaj mišljenja, apatija, halucinacije*, agresija*, euforično raspoloženje*, paranoja | Konverzivni poremećaj*§, paronirija (morbidni snovi) *§ zavisnost od lijekova, hodanje u snu, prijevremena ejakulacija | | |
| *Poremećaji nervnog sistema* | | | | | |
| Vrtoglavica, glavobolja*, somnolencija | tremor, poremećaj pokreta (uključujući | amnezija, hipoestezija*, nevoljne mišićne | Koma*, Akatizija (vidjeti dio 4.4.) | | |



Odobreno
ALMBIH
14.12.2021.

| | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| | ekstrapiramidalne simptome kao što su hiperkinezija, hipertonija, distonija, škrgutanje zubima i abnormalan hod) parestezije*, hipertonija, poremećaj pažnje, disgeuzija | kontrakcije*, sinkopa, hiperkinezija, migrena* konvulzije*, posturalna vrtoglavica, poremećaj koordinacije, poremećaj govora, | diskinezija, hiperestezija, cerebrovaskularni spazam (uključujući sindrom reverzibilne cerebralne vazokonstrikcije i Call-Fleming sindrom) *§ psihomotorni nemir (vidjeti poglavlje 4.4) poremećaj senzibiliteta, horeoatetoza§, također su prijavljeni znaci i simptomi udruženi sa serotoninskim sindromom ili malignim neurolepti-čkim sindromom: u nekim slučajevima povezani sa istovre-menom primjenom serotonergičkih lijekova koji uključuju: agitaciju, konfuziju, dijaforezu, dijareju, groznicu, hipertenziju, rigiditet i tahikardiju | | |
| *Poremećaji na nivou oka* | | | | | |
| | Poremećaj vida | Midrijaza* | skotom, glaukom, diplopija, fotofobija, hifema*§, nejednake zjenice, abnormalnost vida, poremećaj lakrimacije, | | makulopatija |
| *Poremećaj na nivou uha i centra za ravnotežu* | | | | | |
| | Tinitus* | Bol u uhu | | | |
| *Kardiološki poremećaji* | | | | | |
| | Palpitacije* | Tahikardija* srčani poremećaji | Infarkt miokarda*§, Torsade de Pointes*§ (vidjeti dio 4.4, 4.5 i 5.1), bradikardija, produženje QT-intervala*(vidjeti dio 4.4, 4.5 i 5.1), | | |
| *Vaskularni poremećaji* | | | | | |
| | Naleti vrućine* | Abnormalno krvarenje (kao što je gastrointestinalno krvarenje) hipertenzija*, crvenilo lica, hematurija* | Periferna ishemija | | |
| *Respiratorni, torakalni i medijastinalni poremećaji* | | | | | |
| | Zijevanje* | Dispnea, Epistaksa*, | hiperventilacija, Intersticijska bolest | | |



Odobreno
ALMBIH
14.12.2021.

| | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| | | bronhospazam*, | pluća*§, Laringospazam, stridor*§, disfonija, hipoventilacija, štucanje | | |
| *Gastrointestinalni poremećaji* | | | | | |
| mučnina<br>dijareja<br>suva usta | dispepsija, opstipacija*, abdominalni bol*, povraćanje*, flatulencija | Melena, oboljenja zuba, ezofagitis, glositis, hemoroidi, hipersekrecija pljuvačke, disfagija, eruktacija, oboljenja jezika | ulceracije u ustima pankreatitis*§, hematohezija (krvava stolica), stomatitis, | | Mikroskopski kolitis* |
| *Hepatobilijarni poremećaji* | | | | | |
| | | | Poremećaj funkcije jetre<br>Teška oboljenja jetre (uključujući hepatitis, žuticu i insuficijenciju jetre) | | |
| *Poremećaj na nivou kože i potkožnog tkiva* | | | | | |
| | Ospa*, hiperhidroza | Periorbitalni edem*, urtikarija*, alopecija*, pruritus purpura*, dermatitis, suva kože, edem lica, hladan znoj | Rijetki prijavljeni slučajevi teških kožnih neželjenih reakcija: npr. Stevens-Johnson-ov sindrom* i epidermalna nekroliza*§, kožne reakcije*§, fotosenzitivnost *§, angioedem, poremećaj teksture dlake, abnormalan miris kože, bulozni dermatitis, folikularni osip | | |
| *Poremećaji mišićno-skeletnog, vezivnog i kostnog tkiva* | | | | | |
| | Bol u leđima, artralgija, mijalgija | Osteoartritis, mišićni trzaji, grčevi u mišićima* mišićna slabost | rabdomioliza *§ oboljenja kostiju | | trismus*, |
| *Poremećaji na nivou bubrega i urinarnog sistema* | | | | | |
| | | Polakiurija, poremećaj mikcije, retencija urina*, urinarna inkontinencija* poliurija, nokturija | otežano mokrenje* oligurija, | | |
| *Poremećaj reproduktivnog sistema i na nivou dojki*** | | | | | |
| Nemogućnost ejakulacije (14%) | neredovne menstruacije* erektilna disfunkcija | seksualna disfunkcija (vidjeti dio 4.4) menoragija, vaginalna hemoragija, seksualna | Galaktoreja* atrofički vulvovaginitis, genitalni iscjedak, balanopostitis*§, Ginekomastija prijapizam*, | | Postporođajno krvarenje*† |



Odobreno
ALMBIH
14.12.2021.

| | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| | | disfunkcija kod žena(vidjeti dio 4.4) | | | |
| *Opšti poremećaji i reakcije na mestu primjene* | | | | | |
| Umor* | generalna slabost (malaise)*<br>Bol u grudima*, astenija*, pireksija* | Periferni edem, drhtavica, poremećaj hoda*, žeđ | hernija, smanjena tolerancija prema lijeku | | |
| *Laboratorijska ispitivanja* | | | | | |
| | porast tjelesne mase* | Porast ALT*, porast AST*, smanjenje tjelesne mase*, | povišen holesterol u krvi*, abnormalni rezultati laboratorijskih testova, abnormalnost sperme, izmijenjena funkcija trombocita*§ | | |
| *Povrede i trovanja* | | | | | |
| | Povrede | | | | |
| *Hirurške i medicinske procedure* | | | | | |
| | | | Vazodilatatorne procedure | | |
| ** Ova neželjena dejstva su prijavljena u post-marketinškom ispitivanju*<br>*§ učestalost neželjenih dejstava prikazana procijenjenom gornjom granicom intervala pouzdanosti od 95% primjenom "pravila 3 nuspojave".*<br>† Ova neželjene dejstva su prijavljena prilikom upotrebe lijekova iz grupe SSRI/SNRI (vidjeti dio 4.4 i 4.6) | | | | | |

*Simptomi opijatnog povlačenja nakon prekida terapije sertralinom*
Prekid terapije sertralinom (naročito ukoliko se naglo prekine terapija) često dovodi do simptoma opijatnog povlačenja. Vrtoglavica, poremećaji senzibiliteta (uključujući parestezije), poremećaj spavanja (uključujući insomniju i intenzivne snove), agitaciju ili anksioznost, mučninu i/ili povraćanje, tremor i glavobolja, su najčešće prijavljeni. Generalno ovi poremećaji su blagog do umjerenog intenziteta, mada kod nekih pacijenata mogu biti teži i/ili produženi. Kada terapija sertralinom nije više potrebna, savjetuje se postepeno obustavljanje terapije (vidjeti poglavlja 4.2 i 4.4).

*Populacija pacijenata starije životne dobi*
SSRI i SNRI uključujući sertralin bili su povezani sa slučajevima pojave klinički značajne hiponatrijemije kod starijih pacijenata, koji mogu biti u većem riziku od pojave ovog neželjenog dejstva (vidjeti poglavlje 4.4).

*Pedijatrijska populacija pacijenata*
Kod više od 600 pedijatrijskih pacijenata liječenih sertralinom, ukupan profil neželjenih dejstava je, generalno, bio sličan onim primijećenim u studijama kod odraslih. Sljedeća neželjena dejstva su primijećena u kontrolisanim kliničkim studijama (n=281 pacijent na terapiji sertralinom):
*Veoma često (≥1/10):* glavobolja (22%), nesanica (21%), dijareja (11%) i mučnina (15%).
*Često (≥1/100, <1/10):* bol u grudima, manija, pireksija, povraćanje, anoreksija, afektivna labilnost, agresija, agitacija, nervoza, poremećaj pažnje, vrtoglavica, hiperkinezija, migrena, somnolencija, tremor, poremećaj vida, suva usta, dispepsija, noćne more, umor, inkontinencija urina, ospa, akne, epistaksa, flatulencija.
*Povremeno (≥ 1/1000, < 1/100):* produženi EKG QT-interval, pokušaj suicida, konvulzije, ekstrapiramidalni poremećaji, parestezije, depresija, halucinacije, purpura, hiperventilacija, anemija, poremećaj hepatičke funkcije, porast ALT, cistitis, herpes simplex, otitis externa, bol u uhu, bol u oku, midrijaza, malaksalost, hematurija, pustularna ospa, rinitis, povreda, smanjenje tjelesne mase, mišićni trzaji, abnormalni snovi, apatija, albuminurija, polakiurija, poliurija, bol u grudima, menstrualni poremećaj, alopecija, dermatitis, oboljenja kože, abnormalni miris kože, urtikarija, bruksizam, crvenilo lica.



Odobreno
ALMBIH
14.12.2021.

*Učestalost nepoznata:* enureza

*Neželjena dejstva vezana za farmakološku grupu lijekova*
Epidemiološke studije, sprovedene na pacijentima starosti 50 godina ili više, su pokazale povećan rizik od frakture kostiju kod pacijenata koji su na terapiji SSRI i tricikličnim antidepresivima. Mehanizam koji dovodi do ovog rizika nije poznat.

Prijavljivanje sumnje na neželjena dejstva lijeka
Prijavljivanje sumnje na neželjena dejstava 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 Mlađenovića bb, Banja Luka, ili elektronske pošte (na e-mail adresu: ndl@almbih.gov.ba)

### 4.9. Predoziranje
Toksičnost
Margina bezbjednosti sertralina zavisi od populacije pacijenta i/ili istovremene primjene sa drugim lijekovima. Smrtni ishodi prijavljeni su kod slučajeva predoziranja sertralinom usljed kombinacije sa drugim lijekovima i/ili alkoholom. Iz tih razloga, svaki slučaj predoziranja sertralinom mora se ozbiljno shvatiti, uz što brže sprovođenje adekvatnih mjera liječenja.
Simptomi
Simpotomi predoziranja obuhvataju serotoninom-posredovana neželjena dejstva kao što su somnolencija, gastrointestinalni poremećaji (npr. mučnina i povraćanje), tahikardija, tremor, agitacija, vrtoglavica i, nešto rjeđe, koma.
Prijavljen je produžetak QT-intervala/Torsade de Pointes praćen predoziranjem sertralinom; zbog toga se preporučuje EKG praćenje kod svih predoziranja sertralinom (vidjeti odjeljke 4.4, 4.5 i 5.1).
Terapija
Ne postoji specifičan antidot za sertralin. Prije svega, potrebno je utvrditi i obezbijediti prohodnost disajnih puteva uz adekvatnu oksigenaciju i ventilaciju. Primjena aktivnog uglja, koji se može koristiti u kombinaciji sa purgativnim sredstvom, predstavlja podjednako efikasnu ili čak efikasniju metodu od lavaže, kod predoziranja sertralinom. Izazivanje povraćanja se ne preporučuje. Neophodno je praćenje srčanih (npr. EKG) i vitalnih znakova uz sprovođenje odgovarajućih simptomatskih i suportivnih mjera liječenja. Obzirom da sertralin ima veliki volumen distribucije, upotreba forsirane diureze, dijalize, hemoperfuzije ili plazmafereze nije od velike koristi.

## 5. FARMAKOLOŠKI PODACI

### 5.1. Farmakodinamski podaci

**Farmakoterapijska grupa:** antidepresiv/ selektivni inhibitori preuzimanja serotonina (SSRI)
**ATC kod:** N06 AB06
Mehanizam djelovanja
Sertralin je jak i specifičan inhibitor preuzimanja neuronalnog serotonina (5 HT) *in vitro*, koji rezultira u potentencijaciji efekta 5-HT kod životinja. Ima takođe slabe efekte na neuronalno preuzimanje norepinefrina i dopamina. U kliničkim dozama, sertralin blokira preuzimanje serotonina u trombocitima kod ljudi. Sertralin nema stimulativno, sedativno ili antiholinergičko dejstvo niti je kardiotoksičan kod životinja. U kontrolisanim studijama kod zdravih doborovljaca, sertralin nije uzrokovao sedaciju i nije uticao na psihomotorne funkcije. U skladu sa svojom selektivnom inhibicijom preuzimanja 5-HT, sertralin ne pojačava kateholaminergična dejstva. Sertralin nema afiniteta za muskarinske (holinergičke), serotoninergičke, dopaminergičke, adrenergičke, histaminske, GABA i benzodiazepinske receptore. Hroničana primjena sertralina kod životinja je bila povezana sa



Odobreno
ALMBIH
14.12.2021.

moždanih norepinefrin receptora koji su praćeni uz ostale klinički efektivne antidepresive i antiopsesivne lijekove.
Sertralin se nije pokazao potencijalnim za stvaranje zavisnosti. U placebo-kontrolisanoj, randomizirano dvostruko-slijepoj studiji komparativnog ispitivanja sertralina, alprazolama i d-amfetamina u stvaranju zavisnosti kod ljudi, sertralin nije proizveo pozitivne subjektivne efekte indikativne za potencijalno stvaranje zavisnosti. Nasuprot tome, dobrovoljci su ocijenili alprazolam i d-amfetamin znatno jačim od placeba prema mjerama sviđanja lijeka, euforije i potencijalne zavisnosti. Sertralin nije proizveo ni stimulaciju ni anksioznost karakteristične za d-amfetamin ili sedaciju i psihomotrno oštećenje karakteristično za alprazolam. Sertralin ne funkcioniše kao pozitivni pojačivač kod rezus majmuna treniranih da sebi daju kokain, niti kao zamjena za diskriminativni stimulans umjesto d-amfetamina ili pentobarbitona kod rezus majmuna.

Klinička efikasnost i bezbjednost
*Veliki depresivni poremećaj*
Provedena je studija koja je uključivala depresivne nehosptalizovane pacijente koji su reagovali na lijek sertralin 50 – 200 mg/dnevno do kraja početne 8-sedmične otvorene terapijske faze. Ovi pacijenti su randomizirani (n=295) za nastavak terapije u trajanju od 44 sedmice na dvostruko-slijepom sertralinu 50 – 200 mg/dnevno ili placebu. Statistički gledano znatno niža stopa relapsa je uočena kod pacijenata koji su uzimali sertralin nego pacijenti na placebu. Prosječna doza za pacijente koji su završili terapiju je bila 70 mg/dnevno. Postotak pacijenata koji su reagovali na terapiju sertralinom (definisani kao oni koji nisu imali relaps) i iz placebo grupe je bio 83,4% i 60,8%, respektivno.
*Posttraumatski stresni poremećaj (PTSP)*
Kombinovani podaci iz tri studije o PTSP-u kod opšte populacije su utvrdili niži postotak reagovanja na lijek kod muškaraca nego kod žena. U dvije pozitivne studije kod opšte populacije, muškarci i žene na sertralinu u odnosu na placebo stopu reagovanja je bio sličan (žene: 57,2% vs. 34,5%; muškarci 53,9% vs. 38,2%). Broj muških i ženskih pacijenata u udruženoj analizi opšte populacije je bila 184 i 430, respektivno i zato su rezultati kod žena jasniji a kod muškaraca je ustanovljena povezanost sa ostalim osnovnim varijablama (veća zloupotreba supstanci, duže trajanje, uzrok traume, itd.) koje su u recipročnoj vezi sa smanjenim dejstvom.

Elektrofiziologija srca
U zasebnom detaljnom ispitivanju QTc-intervala, provedenom izlaganjem zdravih dobrovoljaca supraterapijskim 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-intervala između sertralina i placeba (11,666 ms) bila je veća od unaprijed definisanog praga od 10 ms u vremenskoj točki 4 sata nakon primjene zadnje doze lijeka. Analiza odgovora u odnosu na izloženost lijeku pokazala je neznatno pozitivan odnos između QTcF-intervala 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 produženje QTcF-intervala (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 opsesivno kompulsivni poremećaj (OKP)*
Bezbjednost i efikasnot sertralina (50 – 200 mg/dnevno) je ispitivana u liječenju djece koja nisu bolovala od depresije (6–12 godina starosti) i adolescentnih (13–17 godina starosti) nehospitalizovanih pacijenata koji su bolovali od opsesivno kompulsivnog poremećaja (OKP). Poslije jedne sedmice uvodne pojedinačne slijepe placebo doze, pacijenti su randomizirani na terapiju u trajanju od 12 sedmica primjene fleksibine doze sertralina ili placeba. Djeca (6–12 godina starosti) su započela sa dozom od 25 mg/dnevno. Pacijenti koji su uzimali sertralin pokazali su znatno veća poboljšanja od onih koji su bili na placebu prema Dječijoj Yale-Brown opsesivno kompulsivnoj skali CY-BOCS (p=0,005), NIMH globalnoj opsesivno kompulsivnoj skali (p=0,019), i CGI skali poboljšanja (p=0,002). Pored toga, trend prema većem poboljšavanju u grupi sertralin nego placebo grupi je uočena i prema CGI skali ozbiljnosti bolesti (p=0.089). Za CY-BOC skale prosječni rezultati osnovne linije i promjena sa osnovne linije za placebno grupu su bili 22,25 ± 6,15 i -3.4 ± 0.82, respektivno, dok za sertralin grupu, prosječni rezultati osnovne linije i promjena sa osnovne linije su bili 23.36 ± 4.56 i -6.8 ± 0.87, respektivno. U post-hoc analizama, oni koji su reagovali na lijek, opisani kao pacijenti sa 25% više smanjenja prema CY-BOC skalama (osnovna mjera efikasnosti) od osnovne linije do završne tačke, su bile 53% pacijenata koji su uzimali sertralin u odnosu na 37% placebo pacijenata (p=0,03).
Nedostaje podataka o dugotrajnoj bezbjednosti i efikasnosti kod ove pedijatrijske populacije.



Odobreno
ALMBIH
14.12.2021.

*Pedijatrijaska populacija*
Nema dostupnih podataka za djecu mlađu od 6 godina.

## 5.2. Farmakokinetički podaci

Resorpcija
Kod ljudi, nakon peroralne primjene jednodnevne doze od 50 do 200 mg u trajanju od 14 dana, maksimalna koncentracija sertralina u plazmi postiže se poslije 4,5 do 8,5 sati nakon dnevne primjene lijeka. Hrana bitno ne mijenja bioraspoloživost sertralin tableta.
Distribucija
Sertralin se u visokom procentu oko 98% vezuje za proteine plazme.
Biotransformacija
Sertralin se intenzivno metaboliše u jetri u prvom prolazu.
Zasnovano na kliničkim i *in-vitro* podacima, može se zaključiti da se sertralin metaboliše kroz višestruke puteve uključujući CYP3A4, CYP2C19 (vidjeti poglavlje 4.5) i CYP2B6. Sertralin i njegov najveći metabolit dezmetilsertralin su takođe suptrati P-glikoproteina *in-vitro*.
Eliminacija
Srednji poluživot sertralina iznosi oko 26 sati (u rasponu između 22 i 36 sati). Konzistentan sa terminalnom eliminacijom poluživota, dolazi do oko dvostruke akumulacije u plazmi do stanja ravnoteže koncentracija, koja se postiže nakon primjene jednodnevne doze u trajanju od jedne sedmice. Poluživot N-dezmetilsertralin iznosi između 62 i 104 sata. Sertralin i N-dezmetilsertralin se oboje ekstenzivno metabolišu kod ljudi i popratni metaboliti se izlučuju preko fekalija i urina u podjednakim količinama. Samo mala količina (<0.2%) nepromijenjenog sertralina se izlučuje putem urina.
Linearnost/nelinearnost
Sertralin prokazuje dozu proporcijalnu farmakokinetičkim parametrima u rasponu od 50 do 200 mg.
*Farmakokinetika kod specifičnih grupa pacijenata*
*Pedijatrijska populacija sa opsesivno kompulsivnim poremećajem (OCD)*
Farmakokinetika sertralina je izučavana kod 29 pedijatrijskih pacijenata starosti od 6 do 12 godina, i 32 pacijenta starosti od 13 do 17 godina. Pacijetnima se postepeno povećavala dnevna doza do 200 mg u trajanju od 32 dana, ili je počela terapija sa 25 mg i u inkrementnim koracima ili je počela sa 50 mg ili u inkrementima. Pacijenti su podjednako podnosili podešavanje doza u režimu od 25 mg i režimu od 50 mg. U stanju ravnoteže pri dozi od 200 mg, nivo sertralina u plazmi kod grupe starosti od 6 do 12 godina je bila oko 35% veća u odnosu na grupu od 13 do 17 godina, 21% veća u odnosu na referentnu grupu odraslih. Nije bilo značajnih razlika između dječaka i djevojčica vezano za klirens. Početna niska doza i postepena titracija lijeka se zbog toga preporučuje kod djece, posebno kod djece sa niskom tjelesnom težinom. Adolesceni mogu primati istu dozu kao i odrasli.
*Adolescenti i osobe starije životne dobi*
Farmakokinetički profil kod adolescenta i osoba starije životne dobi nisu bitno izmijenjeni i slični su kao kod odraslih osoba između 18 i 65 godina starosti.
*Oštećena funkcija jetre*
Kod pacijenata sa oštećenjem jetre, produžen je poluživot eliminacije lijeka i PIK vrijednosti su 3 puta veće (vidjeti poglavlja 4.2 i 4.4).
*Oštećena funkcija bubrega*
Kod pacijenata sa umjerenom do ozbiljnom oštećenom funkcijom bubrega, nije bilo značajne akumulacije sertralina.
*Farmakogenomika*
Vrijednosti sertralina u plazmi su povećane za oko 50% kod sporih metabolizera CYP 2C19, u odnosu na brze metabolizere. Klinički značaj nije jasan, i pacijetnima je potrebno titrirati lijek na osnovu kliničke reakcije.

## 5.3. Pretklinički podaci o bezbjednosti lijeka

Pretklinički podaci ne pokazuju nikakvu posebnu opasnost za ljude koji su zasnovani na konvencijonalnim studijama bezbjednosti farmakologije, ponovljenih doza toksičnosti, genotoksičnosti i karcinogeneze. Studije o reprodukcijskoj toksičnosti kod životinja nisu pokazale dokaz o teratogenosti ili neželjenim dejstvima na plodnost mužjaka. Uočena fetotoksičnost je vjerovatno bila povezana sa majčinom toksičnosti. Postnatalno preživljavanje mladunaca i njihova tjelesna težina su bile smanjene samo u prvih nekoliko dana nakon rođenja. Pronađen je dokaz da rani postnatalni mortalitet je bio zbog intrauterinog izlaganja lijeku poslije 15-og dana trudnoće. Otkriveni postnatalni usporeni razvoj kod mladunaca čije majke su primale terapiju je bio vjerovatno zbog dejstava lijeka na majke i zato nije relevantan za ljudski rizik.
Podaci o životinjama iz porodice glodara i koji nisu glodari ne otkrivaju efekte na plodnost.
*Studije kod juvenilnih životinja*



Odobreno
ALMBIH
14.12.2021.

Studija o juvenilnoj toksičnosti se provela kod pacova u kojoj se sertralin davao oralno mužjacima i ženkama od 21 postnatalnog dana do 56 (u dozama od 10, 40 ili 80 mg/kg/dnevno), zatim neprimjenjivanjem doza lijeka u fazi oporavka do postnatalnog dana 196. Javilo se usporeno seksualno sazrijevanje kod mužjaka i ženki kod različitih doza lijeka (kod mužjaka pri dozi 80 mg/kg i kod ženki pri dozi ≥10 mg/kg), ali uprkos tome utvrđeno je da nije bilo dejstava sertralina na reproduktivne krajnje tačke kod mužjaka i ženki koje su praćene. Pored toga, takođe je uočena dehidracija, hromorinoreja i smanjeno prosječno dobijanje na težini u periodu između 21 i 56 postnatalnih dana. Svi gore navedeni efekti povezani sa primjenom sertralina su bili reverzibilni u nekom trenutku za vrijeme faze oporavka bez primjene lijeka u studiji. Klinički značaj ovih efekata uočen kod pacova koji su primali sertralin nije utvrđen.

## 6. FARMACEUTSKI PODACI

### 6.1. Lista ekscipijenasa

***Jezgro:***

*Jezgro:*

- laktoza, monohidrat;
- celuloza, mikrokristalna;
- povidon K 90;
- silicijum-dioksid, koloidni, bezvodni;
- krospovidon
- magnezijum-stearat.

*Omotač:*

- hipromeloza;
- hidroksipropilceluloza;
- talk;
- titan-dioksid C.I. 77891;
- hinolin žuta lak boja (Neelilake Quinoline Yellow Lake, C.I.47005:1).

### 6.2. Inkompatibilnost

Nije primjenljivo.

### 6.3. Rok upotrebe

3 (tri) godine.
Lijek ne treba primjenjivati posle datuma označenog na pakovanju.

### 6.4. Posebne mjere upozorenja pri čuvanju

Čuvati na temperaturi do 30°C.
Čuvati u originalnom pakovanju u cilju zaštite od svjetlosti.

### 6.5. Priroda i sadržaj kontaktne ambalaže

Δ *SIDATA, 50 mg, film tablete:*
14 film tableta u blisteru (PVC/PVdC-Al)
Pakovanje: 28 film tableta po 50 mg.

### 6.6. Posebne mjere opreza pri odlaganju materijala koji treba odbaciti nakon primjene lijeka

Neupotrebljeni lijek se uništava prema važećim propisima.

### 6.7. Režim izdavanja lijeka

Lijek se izdaje uz ljekarski recept.

## 7. PROIZVOĐAČ (administrativno sjedište)

Hemofarm proizvodnja farmaceutskih proizvoda d.o.o. Banja Luka
Novakovići bb, Banja Luka, BiH

### Proizvođač gotovog lijeka (mjesto puštanja lijeka u promet)

Hemofarm proizvodnja farmaceutskih proizvoda d.o.o. Banja Luka
Novakovići bb, Banja Luka, BiH



Odobreno
ALMBIH
14.12.2021.

**Nosilac dozvole za stavljanje lijeka u promet**
Hemofarm proizvodnja farmaceutskih proizvoda d.o.o. Banja Luka
Novakovići bb, Banja Luka, BiH

## 8. BROJ I DATUM DOZVOLE ZA STAVLJANJE GOTOVOG LIJEKA U PROMET

Sidata 50 mg, film tableta: 04-07.3-2-6049/21 od 14.12.2021.



Odobreno
ALMBIH
14.12.2021.