

## **SAŽETAK KARAKTERISTIKA LEKA**

### **1. IME LEKA**

Δ

Sidata<sup>®</sup>, 50 mg, film tablete

Δ

Sidata<sup>®</sup>, 100 mg, film tablete

INN: sertralin

### **2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV**

*Sidata, 50 mg, film tableta*

Jedna film tableta sadrži:

sertralin 50 mg

(u obliku sertralin-hidrohlorida).

*Sidata, 100 mg, film tableta*

Jedna film tableta sadrži:

sertralin 100 mg

(u obliku sertralin-hidrohlorida).

Pomoćna supstanca sa potvrđenim dejstvom: laktoza, monohidrat.

Za listu svih pomoćnih supstanci, videti odeljak 6.1.

### **3. FARMACEUTSKI OBLIK**

Film tableta.

Žute, okrugle, bikonveksne film tablete, sa podeonom linijom na jednoj strani.

Podeona linija služi samo da olakša lomljenje da bi se lek lakše progutao, a ne za podelu na jednake doze.

### **4. KLINIČKI PODACI**

#### **4.1. Terapijske indikacije**

Sertralin je indikovano u terapiji:

- Epizode velike depresije.
- Prevencija rekurencije epizoda velike depresije.
- Panični poremećaj, sa agorafobijom ili bez nje.
- Opsesivno-kompulzivni poremećaj kod odraslih i pedijatrijskih pacijenata od 6 do 17 godina.
- Socijalni anksiozni poremećaj.
- Posttraumatski stresni poremećaj.

## 4.2. Doziranje i način primene

### Doziranje

#### Započinjanje terapije

##### *Depresija i opsesivno-kompulzivni poremećaj*

Terapiju sertralinom treba započeti dozom od 50 mg dnevno.

##### *Panični poremećaj, socijalni anksiozni poremećaj i posttraumatski stresni poremećaj*

Terapiju treba započeti dozom od 25 mg dnevno\*. Nakon jedne nedelje, dozu treba povećati na 50 mg jednom dnevno. Pokazalo se da ovaj režim doziranja smanjuje frekvencu ranih neželjenih dejstava koja se mogu javiti kod pacijenata sa paničnim poremećajem.

\*Deljenjem tablete leka Sidata od 50 mg ne može se postići doza od 25 mg. Za primenu doze od 25 mg potrebno je koristiti druge dostupne lekove koji kao aktivnu supstancu sadrže sertralin u dozi od 25 mg.

#### Podešavanje doze

##### *Depresija, opsesivno-kompulzivni poremećaj, panični poremećaj, socijalni anksiozni poremećaj i posttraumatski stresni poremećaj*

Pacijenti kod kojih odgovor nije postignut dozom od 50 mg, mogu imati koristi od povećanja doze. Dozu treba povećavati postepeno za po 50 mg u intervalima ne kraćim od jedne nedelje, do maksimalne dnevne doze od 200 mg. Promene u doziranju ne treba da budu češće od jednom nedeljno, s obzirom na poluvreme eliminacije sertralina od 24 sata.

Početak terapijskog efekta može se videti već tokom prvih 7 dana terapije. Međutim, obično je potreban duži period da bi se video terapijski odgovor, posebno kod opsesivno-kompulzivnog poremećaja.

#### Terapija održavanja

Tokom dugotrajne terapije treba primenjivati najmanju efektivnu dozu. Dozu treba podešavati u zavisnosti od postignutog terapijskog odgovora.

##### *Depresija*

Za prevenciju rekurencije epizoda velike depresije najčešće je potrebna dugotrajna terapija. U većini slučajeva, preporučena doza za prevenciju rekurencije epizoda velike depresije je ista doza koja je primenjivana i tokom poslednje epizode. Pacijente koji imaju depresiju treba lečiti dovoljno dugo, najmanje 6 meseci, kako bi se osiguralo povlačenje simptoma.

##### *Panični poremećaj i opsesivno-kompulzivni poremećaj*

Kontinuiranu terapiju paničnog poremećaja i opsesivno-kompulzivnog poremećaja treba redovno procenjivati, zato što nije ustanovljena efikasnost sertralina u prevenciji relapsa u ovim poremećajima.

##### *Stariji pacijenti*

Kod starijih pacijenata treba pažljivo dozirati lek, zato što kod starijih osoba postoji veći rizik od razvoja hiponatremije (videti odeljak 4.4).

##### *Pacijenti sa oštećenjem funkcije jetre*

Terapiju sertralinom treba sprovoditi uz oprez kod pacijenata sa oboljenjima jetre. Kod pacijenata sa oštećenjem funkcije jetre treba primeniti manju dozu sertralina ili smanjiti frekvencu primene leka (videti odeljak 4.4). Sertralin ne treba primenjivati kod pacijenata sa teškim oštećenjem funkcije jetre, zato što ne postoje klinički podaci o primeni u ovoj populaciji pacijenata (videti odeljak 4.4).

#### *Pacijenti sa oštećenjem funkcije bubrega*

Nije potrebno podešavati dozu kod pacijenata sa oštećenjem funkcije bubrega (videti odeljak 4.4).

#### Pedijatrijska populacija

##### *Deca i adolescenti sa opsesivno-kompulzivnim poremećajem*

Uzrast od 13 do 17 godina: početna doza 50 mg jednom dnevno.

Uzrast od 6 do 12 godina: početna doza 25 mg jednom dnevno. Doza se može povećati do 50 mg jednom dnevno posle jedne nedelje.

Ukoliko je odgovor slabiji nego što se očekivalo, doza se može postepeno povećavati za po 50 mg u periodu od nekoliko nedelja. Maksimalna doza je 200 mg dnevno. Međutim, treba uzeti u obzir manju telesnu masu dece u poređenju sa odraslim osobama prilikom povećanja doze iznad 50 mg. Povećanje doze treba vršiti u intervalima ne kraćim od nedelju dana.

Efikasnost nije dokazana kod pedijatrijskih pacijenata sa velikim depresivnim poremećajem.

Ne postoje podaci o primeni kod dece koja su mlađa od 6 godina (videti odeljak 4.4).

#### Način primene

Oralna upotreba.

Sertralin treba primenjivati jednom dnevno, ujutru ili uveče.

Sertralin tablete se mogu uzimati sa hranom ili bez nje.

#### Simptomi obustave leka usled prekida terapije sertralinom

Nagli prekid terapije sertralinom treba izbegavati. Pri prekidu terapije sertralinom, dozu treba postepeno smanjivati tokom perioda od najmanje jedne do dve nedelje, da bi se smanjio rizik od pojave simptoma obustave leka (videti odeljke 4.4 i 4.8). Ukoliko se jave nepodnošljivi simptomi nakon smanjenja doze ili prekida terapije, treba razmotriti ponovno uvođenje prethodno primenjivane doze. Zatim, lekar može nastaviti sa smanjenjem doze, ali postepeno.

### **4.3. Kontraindikacije**

Preosetljivost na aktivnu supstancu ili na bilo koju od pomoćnih supstanci navedenih u odeljku 6.1.

Istovremena primena ireverzibilnih inhibitora monoamino oksidaze (MAOI) je kontraindikovana usled rizika od serotoniniskog sindroma sa simptomima kao što su agitacija, tremor i hipertermija. Terapija sertralinom se ne sme započeti najmanje 14 dana nakon prekida terapije ireverzibilnim MAO inhibitorima. Takođe, terapija sertralinom se mora prekinuti najmanje 7 dana pre započinjanja terapije ireverzibilnim MAO inhibitorima (videti odeljak 4.5).

Istovremena primena sa pimozidom je kontraindikovana (videti odeljak 4.5).

### **4.4. Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka**

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

Razvoj potencijalno po život ugrožavajućih sindroma poput serotoniniskog sindroma (SS) ili neuroleptičkog malignog sindroma (NMS) je prijavljen prilikom primene SSRI lekova (selektivnih inhibitora preuzimanja serotonina), uključujući terapiju sertralinom. Rizik od pojave SS ili NMS prilikom primene SSRI lekova je veći kod istovremene primene drugih serotonergičkih lekova (uključujući druge serotonergičke antidepresive, amfetamine, triptane) sa lekovima koji deluju na metabolizam serotonina (uključujući MAO inhibitore npr. metilensko plavo), antipsihoticima i drugim antagonistima dopamina i opioidima. Pacijente je potrebno nadzirati u cilju otkrivanja znakova i simptoma SS ili NMS sindroma (videti odeljak 4.3).

Prelaz na terapiju sertralinom sa SSRI lekova, antidepresiva ili lekova za lečenje opsesivnog poremećaja  
Postoje ograničena iskustva iz kontrolisanih studija u pogledu optimalnog usklađivanja prelaza sa SSRI, antidepresiva ili lekova za lečenje opsesivnog poremećaja na terapiju sertralinom. Treba postupati pažljivo uz obazrivu medicinsku procenu kad se prelazi na sertralin, naročito sa lekova dugog dejstva kao što je fluoksetin.

Ostali serotonergički lekovi, npr. triptofan, fenfluramin i 5-HT agonisti

Istovremenu primenu sertralina i ostalih lekova koji pojačavaju efekte serotonergičke neurotransmisije, kao što su amfetamini, triptofan, fenfluramin, 5-HT agonisti ili biljni lek kantaron, treba sprovoditi sa oprezom i izbegavati kad je god moguće zbog mogućih farmakodinamskih interakcija.

Produženje QTc intervala/Torsade de Pointes (TdP)

Slučajevi produženja QTc intervala i *Torsade de Pointes* (TdP) su bili prijavljeni tokom primene sertralina u postmarketiškom periodu. U većini slučajeva, produženje se javilo kod pacijenata sa drugim faktorima rizika za QTc produženje/TdP. Uticaj leka na produženje QTc intervala je potvrđeno tokom temeljnog QTc ispitivanja na zdravim ispitanicima, sa statistički značajnim pozitivnim odnosom izloženosti i odgovora. Zbog toga sertralin treba sa oprezom da koriste pacijenti sa dodatnim faktorima rizika za produženje QTc intervala, kao što su bolesti srca, hipokalemija ili hipomagnezemija, produženje QTc intervala u porodičnoj anamnezi, bradikardija i istovremena primena sa lekovima koji produžavaju QTc interval (videti odeljke 4.5 i 5.1).

Aktivacija hipomanije ili manije

Simptomi manije/hipomanije su prijavljeni kod malog broja pacijenata lečenih ostalim antidepresivima i lekovima za lečenje opsesivnog poremećaja, uključujući sertralin. Zbog toga se sertralin mora primenjivati sa oprezom kod pacijenata koji u anamnezi imaju epizode manije/hipomanije. Neophodan je pažljiv medicinski nadzor. Ukoliko pacijent uđe u maničnu fazu, treba prekinuti primenu sertralina.

Shizofrenija

Može doći do pogoršanja psihotičnih simptoma kod pacijenata sa shizofrenijom.

Konvulzije

Konvulzije se mogu javiti u toku terapije sertralinom: primenu sertralina treba izbegavati kod pacijenata sa nestabilnom epilepsijom, a pacijente sa epilepsijom koja je pod kontrolom treba pažljivo nadgledati. Primenu sertralina treba prekinuti kod svakog pacijenta kod koga se pojave konvulzije.

Suicid/suicidalne misli/pokušaj suicida ili kliničko pogoršanje

Depresija je udružena sa povećanim rizikom od suicidalnih misli, samopovređivanja i suicida (događaja povezanih sa suicidom). Navedeni rizik postoji sve dok ne dođe do značajne remisije. Kako se poboljšanje ne mora javiti tokom prvih nekoliko nedelja lečenja ili duže, potrebno je pažljivo pratiti stanje pacijenta do pojave poboljšanja. Opšte kliničko iskustvo pokazuje da se rizik od suicida može povećati tokom ranih faza oporavka.

Druga psihijatrijska stanja za koja se propisuje sertralin takođe mogu biti udružena sa povećanim rizikom od pojave događaja povezanih sa suicidom. Dodatno, navedena stanja mogu biti u komorbiditetu sa velikim depresivnim poremećajem. Stoga, tokom lečenja pacijenata sa drugim psihijatrijskim poremećajima neophodno je primeniti iste mere opreza koje se primenjuju tokom lečenja pacijenata sa velikim depresivnim poremećajem.

Poznato je da povećan rizik od nastanka suicidalnih misli ili pokušaja suicida postoji kod pacijenata koji u anamnezi imaju događaje povezane sa suicidom, kao i kod onih kod kojih su se suicidalne ideje pre primene terapije ispoljile u značajnom stepenu, tako da se tokom primene terapije savetuje pažljivo praćenje ovih pacijenata. Meta-analiza placebo kontrolisanih kliničkih ispitivanja primene antidepresiva kod odraslih pacijenata sa psihijatrijskim poremećajima ukazala je na postojanje povećanog rizika od pojave suicidalnog ponašanja kod pacijenata mlađih od 25 godina tokom terapije antidepresivima u poređenju sa placebom.

Neophodno je pažljivo praćenje pacijenata tokom primene leka, posebno pacijenata sa povećanim rizikom i u ranoj fazi lečenja ili nakon promene doza. Pacijente (i njihove staratelje) treba upozoriti da je potrebno pratiti eventualne pojave kliničkog pogoršanja, suicidalnog ponašanja ili misli, kao i neuobičajenih promena ponašanja, i treba ih upozoriti da se, ukoliko dođe do pojave navedenih simptoma, hitno jave lekaru.

#### Seksualna disfunkcija

SSRI lekovi mogu da dovedu do pojave simptoma seksualne disfunkcije (videti odeljak 4.8).

Prijavljeni su slučajevi dugotrajne seksualne disfunkcije, kod koje su se simptomi nastavljali i nakon prekida terapije SSRI lekovima.

#### Pedijatrijska populacija

Sertralin ne treba primenjivati u lečenju dece i adolescenata mlađih od 18 godina, osim za lečenje opsesivno-kompulzivnog poremećaja kod pacijenata uzrasta 6-17 godina. Suicidalno (pokušaj suicida i suicidalne misli) i neprijateljsko ponašanje (prvenstveno agresivnost, suprotstavljanje i ljutnja) su u kliničkim ispitivanjima mnogo češće zapaženi kod dece i adolescenata lečenih antidepresivima u odnosu na one koji su primali placebo. Ukoliko se ipak, na osnovu kliničke potrebe, donese odluka o primeni leka, treba pažljivo pratiti eventualnu pojavu suicidalnih simptoma kod ovih pacijenata, posebno na početku lečenja. Dugotrajna bezbednost na kognitivno, emocionalno, fizičko i pubertetsko sazrevanje dece i adolescenata u dobi od 6 do 16 godina procenjena je u dugotrajnom opservacijskom ispitivanju do 3 godine (videti odeljak 5.1). Nekoliko slučajeva usporenog rasta i odloženog puberteta su prijavljeni postmarketinški. Klinički značaj i uzročno-posledična veza još uvek nisu razjašnjeni (videti odeljak 5.3 za odgovarajuće pretkliničke podatke o bezbednosti). Lekari moraju pratiti da li dolazi do poremećaja rasta i razvoja kod pedijatrijskih pacijenata koji su na dugotrajnoj terapiji.

#### Neuobičajeno krvarenje/hemoragija

Postoje prijave o pojavi neuobičajenih krvarenja prilikom primene SSRI lekova, uključujući kutana krvarenja (ekhimoze i purpura), kao i druge hemoragijske događaje kao što su gastrointestinalno ili ginekološko krvarenje, uključujući krvarenja sa smrtnim ishodom. Primena SSRI/SNRI (inhibitori preuzimanja serotonina i noradrenalina) može povećati rizik od razvoja postpartalnih krvarenja (videti odeljke 4.6 i 4.8). Oprez se savetuje kod pacijenata koji primaju SSRI, a naročito kod istovremene primene sa lekovima za koje je poznato da utiču na funkciju trombocita (npr. antikoagulansi, atipični antipsihotici i fenotiazini, većina tricikličnih antidepresiva, acetilsalicilna kiselina i NSAIL), kao i kod pacijenata sa poremećajima krvarenja u anamnezi (videti odeljak 4.5).

### Hiponatremija

Kao rezultat primene SSRI ili SNRI, uključujući sertralin, može doći do pojave hiponatremije. U mnogim slučajevima, hiponatremija se javlja kao rezultat sindroma neodgovarajuće sekrecije antidiuretskog hormona (SIADH). Prijavljeni su slučajevi kod kojih je koncentracija natrijuma u serumu bila manja od 110 mmol/L.

Stariji pacijenti mogu imati veći rizik za razvoj hiponatremije pri primeni SSRI i SNRI. Takođe, pacijenti koji primaju diuretike ili iz bilo kog drugog razloga imaju smanjeni volumen tečnosti mogu imati veći rizik (videti Upotreba kod starijih pacijenata). Treba razmotriti prekid terapije sertralinom kod pacijenata sa simptomatskom hiponatremijom, i započeti odgovarajuću medicinsku terapiju. Znaci i simptomi hiponatremije uključuju glavobolju, poremećaj koncentracije, poremećaj pamćenja, konfuziju, slabost i nestabilnost koji mogu dovesti do pada. Znaci i simptomi kod teških i/ili akutnih slučajeva mogu uključiti halucinacije, sinkopu, konvulzije, komu, respiratomi zastoj i smrt.

### Simptomi obustave nakon prekida terapije sertralinom

Simptomi obustave nakon prekida terapije se javljaju često, naročito nakon naglog prekida terapije (videti odeljak 4.8). U kliničkim ispitivanjima kod pacijenata lečenih sertralinom, učestalost pojave reakcija obustave iznosila je oko 23% kod pacijenata kod kojih je sertralin isključen iz terapije, prema 12% pacijenata koji su nastavili da primaju sertralin.

Rizik od nastanka simptoma obustave terapije zavisi od nekoliko faktora, uključujući dužinu trajanja terapije, primenjenu dozu, kao i brzinu kojom se smanjuje doza. Najčešće prijavljeni simptomi u toku obustave sertralina su vrtoglavica, senzorni poremećaji (uključujući parestezije), poremećaji sna (uključujući nesanicu i intenzivne snove), agitacija ili anksioznost, mučnina i/ili povraćanje, tremor i glavobolja. Simptomi su uglavnom blagi ili umereni; ipak, kod nekih pacijenata mogu biti teški. Obično se javljaju u toku prvih nekoliko dana po prekidu terapije, mada su zabeleženi i slučajevi u kojima su se simptomi obustave javljali i prilikom prve nenamerno propuštene doze. U većini slučajeva simptomi se spontano povlače unutar perioda od 2 nedelje, mada u pojedinačnim slučajevima mogu trajati i duže (2-3 meseca ili duže). U slučaju prekida terapije ovim lekom preporučuje se postepeno snižavanje doze sertralina u periodu od nekoliko nedelja ili meseci u zavisnosti od potreba pacijenta (videti odeljak 4.2).

### Akatizija/psihomotorni nemir

Primena sertralina može biti povezana sa razvojem akatizije, koja se karakteriše subjektivnim, neprijatnim i uznemirujućim osećajem nemira i potrebe za kretanjem, često praćena nemogućnošću mirnog sedenja ili stajanja. Obično nastaje u prvih nekoliko nedelja terapije. Kod pacijenata kod kojih se razviju ovi simptomi, povećanje doze može biti štetno.

### Oštećenje funkcije jetre

Sertralin se ekstenzivno metaboliše u jetri. U farmakokinetičkoj studiji nakon ponovljenog doziranja kod pacijenata sa blagom, stabilnom cirozom jetre pokazano je produženje poluvremena eliminacije i oko tri puta veći PIK i  $C_{max}$  u odnosu na zdrave ispitanike. Nisu nađene značajne razlike u odnosu na vezivanje za proteine plazme između ove dve grupe. Pri primeni sertralina kod pacijenata sa oboljenjem jetre potreban je oprez. Kod osoba sa oštećenjem funkcije jetre treba koristiti manje doze i duže dozne intervale. Sertralin ne treba koristiti kod pacijenata sa teškim oštećenjem funkcije jetre (videti odeljak 4.2).

### Oštećenje funkcije bubrega

Sertralin se ekstenzivno metaboliše i u veoma maloj meri nepromenjen izlučuje urinom. U studijama kod pacijenata sa blagim do umerenim oštećenjem funkcije bubrega (klirens kreatinina 30-60 mL/min) ili umerenim do teškim oštećenjem funkcije bubrega (klirens kreatinina 10-29 mL/min), parametri

farmakokinetike nakon ponovljenog doziranja ( $PIK_{0-24}$  ili  $C_{max}$ ) nisu bili značajno različiti u odnosu na kontrolnu grupu. Doziranje sertralina se ne mora prilagođavati prema stepenu oštećenja funkcije bubrega.

#### Upotreba kod starijih osoba

Više od 700 starijih pacijenata (starijih od 65 godina) je učestvovalo u kliničkim ispitivanjima. Tip i učestalost pojave neželjenih reakcija su bile slične kao i kod mlađih pacijenata.

Primena lekova iz grupa SSRI i SNRI, uključujući i sertralin, bila je povezana sa slučajevima klinički značajne hiponatremije kod starijih osoba, koji mogu biti u većem riziku od nastanka ovog neželjenog događaja (videti Hiponatremija u odeljku 4.4).

#### Dijabetes

Kod pacijenata sa dijabetesom, terapija lekovima iz grupe SSRI može dovesti do promene u kontroli glikemije. Može biti potrebno prilagođavanje doze insulina i/ili oralnih hipoglikemijskih lekova.

#### Elektrokonvulzivna terapija

Ne postoje kliničke studije u kojima se procenjuju rizici ili koristi kombinovane primene elektrokonvulzivne terapije i sertralina.

#### Sok od grejpfruta

Ne preporučuje se primena sertralina sa sokom od grejpfruta (videti odeljak 4.5).

#### Interferencija sa *screening* testovima za pregled urina

Kod pacijenata na terapiji sertralinom prijavljeni su lažno pozitivni rezultati imunoloških testova za detekciju benzodiazepina u urinu. Ovakvi rezultati se javljaju usled nedostatka specifičnosti *screening* testova. Lažno pozitivni rezultati se mogu javiti i do nekoliko dana nakon završetka terapije sertralinom. Za razlikovanje sertralina od benzodiazepina treba koristiti konfirmativne testove kao što je gasna hromatografija/masena spektrometrija.

#### Glaukom zatvorenog ugla

Lekovi iz grupe SSRI, uključujući sertralin, mogu imati uticaj na veličinu zenica i dovesti do midrijaze. Usled ovog midrijatičkog efekta može se javiti suženje ugla oka sa posledičnim povećanjem intraokularnog pritiska i pojavom glaukoma zatvorenog ugla, posebno kod pacijenata sa predispozicijom za razvoj ovih stanja. Iz tog razloga sertralin treba primenjivati sa oprezom kod pacijenata sa glaukomom zatvorenog ugla ili pacijenata sa glaukomom u istoriji bolesti.

#### Informacija o pomoćnim supstancama

Lek Sidata sadrži laktozu, monohidrat. Pacijenti sa retkim naslednim oboljenjem intolerancije na galaktozu, potpunim nedostatkom laktaze ili glukozno-galaktoznom malapsorpcijom, ne smeju koristiti ovaj lek.

### **4.5. Interakcije sa drugim lekovima i druge vrste interakcija**

#### Kontraindikovana primena

##### *Inhibitori monoaminoooksidaze (MAO inhibitori)*

##### *Ireverzibilni MAO inhibitori (npr. selegilin)*

Sertralin se ne sme primenjivati istovremeno sa ireverzibilnim MAO inhibitorima kao što je selegilin. Terapija sertralinom se ne sme započeti najmanje 14 dana nakon prekida terapije ireverzibilnim MAO inhibitorima. Takođe, terapija sertralinom se mora prekinuti najmanje 7 dana pre započinjanja terapije ireverzibilnim MAO inhibitorima (videti odeljak 4.3).

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

Usled rizika od razvoja serotoninskog sindroma, kombinaciju sertralina sa reverzibilnim selektivnim MAO inhibitorom kao što je moklobemid ne treba primenjivati. Po završetku terapije reverzibilnim MAO inhibitorom, sertralin se može primeniti nakon perioda koji je kraći od 14 dana. Preporučuje se prekid terapije sertralinom najmanje 7 dana pre započinjanja terapije reverzibilnim MAO inhibitorima (videti odeljak 4.3).

#### *Reverzibilni, neselektivni MAO inhibitori (linezolid)*

Antibiotik linezolid je slab reverzibilni neselektivni MAO inhibitor i ne treba ga koristiti kod pacijenata koji su na terapiji sertralinom (videti odeljak 4.3).

Ozbiljne neželjene reakcije su prijavljene kod pacijenata koji su neposredno po prekidu primene MAO inhibitora (kao što je npr. metilensko plavo) započeli terapiju sertralinom, odnosno koji su neposredno po prestanku primene sertralina započeli terapiju MAO inhibitorom. Ove reakcije su obuhvatale tremor, mioklonus, dijaforezu, mučninu, povraćanje, crvenilo, vrtoglavicu i hipertermiju sa simptomima koji podsećaju na neuroleptički maligni sindrom, konvulzije i smrt.

#### Pimozid

Povećane koncentracije pimozida za oko 35% zabeležene su u studiji sa malom pojedinačnom dozom pimozida (2 mg). Ove povećane koncentracije leka nisu bile praćene promenama u EKG-u. Iako su mehanizmi ove interakcije nepoznati, zbog male terapijske širine pimozida, kontraindikovana je istovremena primena sertralina i pimozida (videti odeljak 4.3).

#### Kombinacije koje se ne preporučuju

##### Depresori CNS i alkohol

Istovremena primena 200 mg sertralina dnevno nije potencirala efekte alkohola, karbamazepina, haloperidola ili fenitoina na kognitivne i psihomotorne funkcije kod zdravih osoba; međutim, istovremena upotreba sertralina i alkohola se ipak ne preporučuje.

##### Ostali serotonergički lekovi

Videti odeljak 4.4.

Oprez je takođe potreban kada se sertralin primenjuje istovremeno sa opioidima [npr. fentanilom (datim u opštoj anesteziji ili u terapiji hroničnog bola)] i drugim serotonergičkim lekovima (uključujući druge serotonergičke antidepresive, amfetamine, triptane).

##### Posebne mere opreza

##### Lekovi koji produžavaju QT interval

Rizik od produženja QTc intervala i/ili ventrikularnih aritmija (npr. TdP) može se povećati prilikom istovremene primene drugih lekova koji produžavaju QTc interval (npr. neki antipsihotici i antibiotici) (videti odeljke 4.4 i 5.1).

##### Litijum

U placebo-kontrolisanim studijama na zdravim dobrovoljcima, istovremena primena sertralina i litijuma nije značajno uticala na farmakokinetiku litijuma, ali jeste pojačavala tremor u odnosu na placebo, ukazujući na farmakodinamsku interakciju. Kada se sertralin primenjuje istovremeno litijumom, pacijenta treba adekvatno pratiti.

### Fenitoin

Placebo-kontrolisana studija na zdravim dobrovoljcima ukazuje da hronična primena sertralina u dozi od 200 mg/dan ne izaziva klinički značajnu inhibiciju metabolizma fenitoina. Ipak, prijavljeni su slučajevi značajnog povećanja koncentracije fenitoina pri primeni sertralina, pa se preporučuje praćenje koncentracije fenitoina u plazmi posle početka terapije sertralinom, sa odgovarajućim podešavanjem doze fenitoina.

Osim toga, istovremena primena fenitoina, poznatog CYP3A4 induktora, može izazvati smanjenje koncentracija sertralina u plazmi.

### Metamizol

Istovremena primena sertralina sa metamizolom, koji je induktor enzima metabolizma, uključujući CYP2B6 i CYP3A4, može izazvati smanjenje koncentracije sertralina u plazmi sa potencijalnim smanjenjem kliničke efikasnosti. Zbog toga se savetuje oprez kada se metamizol i sertralin primenjuju istovremeno; po potrebi treba pratiti klinički odgovor i/ili koncentracije leka.

### Triptani

Bilo je retkih postmarketinških prijava koje opisuju da su pacijenti imali slabost, hiperrefleksiju, poremećaj koordinacije, konfuziju, anksioznost i agitaciju posle upotrebe sertralina i sumatriptana. Simptomi serotoninskog sindroma mogući su i pri primeni drugih lekova iz ove grupe (triptani). Ako je istovremeno lečenje sertralinom i triptanima opravdano, savetuje se odgovarajuće posmatranje pacijenta (videti odeljak 4.4).

### Varfarin

Istovremena primena sertralina u dozi od 200 mg dnevno i varfarina prouzrokovala je malo, ali statistički značajno produženje protrombinskog vremena, što u retkim slučajevima može promeniti vrednost INR (internacionalni normalizovani odnos).

U skladu sa tim, protrombinsko vreme treba pažljivo kontrolisati kad se započinje ili prekida terapija sertralinom.

### Ostale interakcije sa lekovima, digoksin, atenolol, cimetidin

Istovremena primena sa cimetidinom prouzrokovala je značajno smanjenje klirensa sertralina. Klinički značaj ovih promena je nepoznat. Sertralin nije imao uticaja na beta-adrenergičku blokadu atenololom. Nije bilo interakcija sertralina u dozi od 200 mg dnevno sa digoksinom.

### Lekovi koji utiču na funkciju trombocita

Istovremena primena lekova koji utiču na funkciju trombocita (kao što su NSAIL, acetilsalicilna kiselina i tiklopidin) ili drugih lekova koji povećavaju sklonost ka krvarenju drugim lekovima iz grupe SSRI, uključujući i sertralin može povećati rizik od pojave krvarenja (videti odeljak 4.4).

### Neuromuskularni blokatori

SSRI mogu da smanje aktivnost holinesteraze u plazmi, što dovodi do produžene neuromuskularne blokade izazvane mivakurijumom ili drugim neuromuskularnim blokatorima.

### Lekovi koji se metabolišu putem citohroma P450

Sertralin može biti slab do umeren inhibitor enzima CYP2D6. Hronična primena doze od 50 mg sertralina dnevno dovodi do umerenog povećanja (u proseku 23-37%) ravnotežne koncentracije desipramina u plazmi (marker CYP2D6 izoenzimske aktivnosti). Klinički značajne interakcije mogu se javiti pri primeni drugih CYP2D6 supstrata koji imaju malu terapijsku širinu, kao što su antiaritmici 1c klase kao što su propafenon, flekainid, triciklični antidepresivi i tipični antipsihotici, posebno pri većim dozama sertralina.

Sertralin ne pokazuje klinički značajnu inhibiciju izoenzima CYP3A4, CYP2C9, CYP2C19 i CYP1A2. To je potvrđeno *in vivo* studijama interakcije sa CYP3A4 supstratima (endogeni kortizol, karbamazepin, terfenadin, alprazolam), CYP2C19 supstratom (diazepam) i CYP2C9 supstratima (tolbutamid, glibenklamid i fenitoin). *In vitro* studije su pokazale da sertralin ima mali ili nikakav potencijal za inhibiciju enzima CYP1A2.

U unakrsnoj studiji sprovedenoj na 8 zdravih dobrovoljaca u Japanu uzimanje tri čaše soka od grejpfruta dnevno povećalo je koncentracije sertralina u plazmi za približno 100%. Iz tog razloga, u toku terapije sertralinom potrebno je izbegavati uzimanje soka od grejpfruta (videti odeljak 4.4).

Na osnovu rezultata studije interakcija sa sokom od grejpfruta, ne može se isključiti mogućnost da istovremena primena sertralina sa jakim CYP3A4 inhibitorima, kao što su inhibitori proteaze, ketokonazol, itrakonazol, posakonazol, vorikonazol, klaritromicin, telitromicin i nefazodone, dovede do povećane izloženosti sertralinu čak i u većem stepenu. Ovo se takođe odnosi na umerene CYP 3A4 inhibitore kao što su aprepitant, eritromicin, flukonazol, verapamil i diltiazem. Tokom terapije sertralinom treba izbegavati primenu jakih CYP3A4 inhibitora.

Ne može se isključiti ni mogućnost smanjenja koncentracije sertralina u plazmi prilikom istovremene primene CYP3A4 induktora kao što su fenobarbital, karbamazepin, kantarion i rifampicin.

Koncentracije sertralina u plazmi kod slabih CYP2C19 metabolizera povećane su za oko 50% u poređenju sa brzim metabolizerima (videti odeljak 5.2). Interakcije sa jakim inhibitorima CYP2C19 kao što su omeprazol, lansoprazol, pantoprazol, rabeprazol, fluoksetin i fluvoksamin se ne mogu isključiti.

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

##### Trudnoća

Ne postoje dobro kontrolisane studije primene sertralina kod trudnica. Ipak, dosadašnji podaci ne ukazuju na mogućnost sertralina da izazove kongenitalne malformacije. Studije na životinjama su ukazale na mogući uticaj na reprodukciju, verovatno usled direktnog toksičnog delovanja na majku i/ili direktnog farmakodinamskog delovanja leka na fetus (videti odeljak 5.3).

Pri primeni sertralina tokom trudnoće prijavljena je pojava simptoma koji odgovaraju simptomima prekida terapije kod pojedinih novorođenčadi čije su majke bile na terapiji sertralinom. Ova pojava je zapažena i kod drugih antidepresiva iz grupe SSRI. Primena sertralina se ne preporučuje tokom trudnoće, osim u slučajevima kada je kliničko stanje žene takvo da očekivana korist od terapije prevazilazi potencijalni rizik.

Opservacioni podaci ukazuju na (manje od dvostruko) povećan rizik od postpartalnih krvarenja nakon izloženosti SSRI/SNRI u toku jednog meseca pre porođaja (videti odeljke 4.4 i 4.8).

Novorođenčad treba pratiti ukoliko se upotreba sertralina kod majke nastavlja u kasnijem periodu trudnoće, posebno u trećem trimestru. Primena sertralina u kasnijem periodu trudnoće može dovesti do sledećih simptoma kod novorođenčeta: respiratorni distres, cijanoza, apnea, konvulzije, nestabilnost telesne temperature, teškoće pri hranjenju, povraćanje, hipoglikemija, hipertonija, hipotonija, hiperrefleksija, tremor, trzaji, iritabilnost, letargija, neprekidan plač, somnolencija i teškoće u spavanju. Ovi simptomi nastaju kao rezultat serotoninskog sindroma ili simptoma obustave. U većini slučajeva ove komplikacije se javljaju odmah ili ubrzo (<24 sata) nakon porođaja.

Epidemiološki podaci ukazuju da primena SSRI u trudnoći, a posebno u odmakloj trudnoći, može imati za rezultat povećan rizik od perzistentne pulmonarne hipertenzije kod novorođenčeta (PPHN). Uočeni

rizik je približno 5 slučajeva na 1000 trudnoća; u opštoj populaciji PPHN se javlja u 1 do 2 slučaja na 1000 trudnoća.

#### Dojenje

Objavljeni podaci ukazuju da se male količine sertralina i njegovog metabolita N-demetilsertralina izlučuju u mleko. Koncentracije sertralina u serumu odojčadi su uglavnom zanemarljive do nemerljive, izuzimajući jedan zabeležen slučaj odojčeta kod koga je koncentracija sertralina u serumu iznosila oko 50% koncentracije u serumu majke (bez primetnog uticaja na zdravstveno stanje odojčeta). Do sada nisu zabeležene neželjene reakcije kod odojčadi čije su majke koristile sertralin, ali se rizik ipak ne može isključiti. Primena sertralina kod dojilja se ne preporučuje, osim u slučajevima kada, prema proceni lekara, očekivana korist prevazilazi potencijalni rizik.

#### Plodnost

Podaci iz studija sprovedenih na životinjama ne ukazuju da sertralin ima uticaja na parametre plodnosti (videti odeljak 5.3).

Kod ljudi je prijavljeno da su neki SSRI imali reverzibilni uticaj na kvalitet sperme.

Uticaj sertralina na plodnost kod ljudi do sada nije primećen.

### **4.7. Uticaj leka na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama**

Kliničke farmakološke studije ukazuju da sertralin ne utiče na psihomotorne aktivnosti. Međutim, s obzirom na to da psihotropni lekovi mogu smanjiti mentalne ili fizičke sposobnosti potrebne za izvođenje potencijalno opasnih aktivnosti, kao što je vožnja automobila ili rukovanje mašinama, pacijenta na to treba upozoriti.

### **4.8. Neželjena dejstva**

Najčešće neželjeno dejstvo sertralina je mučnina. U terapiji socijalnog anksioznog poremećaja, seksualna disfunkcija (nemogućnost ejakulacije) se javljala kod 14% muškaraca koji su primali sertralin prema 0% muškaraca koji su primali placebo. Ova neželjena dejstva su dozno-zavisna i obično spontano prolaze nastavkom terapije.

Profil neželjenih dejstava uobičajeno zabeležen u dvostruko slepim, placebo kontrolisanim studijama kod pacijenata sa opsesivno-kompulzivnim poremećajem, paničnim poremećajem, posttraumatskim stresnim poremećajem i socijalnim anksioznim poremećajem, sličan je profilu neželjenih dejstava koji je zabeležen u kliničkim studijama kod pacijenata sa depresijom.

*Tabela 1* prikazuje neželjene reakcije zabeležene tokom postmarketinškog praćenja (nepoznata učestalost), kao i tokom placebo kontrolisanih kliničkih ispitivanja (koja su obuhvatila ukupno 2542 pacijenta na sertralinu i 2145 na placebo) kod pacijenata sa depresijom, opsesivno-kompulzivnim poremećajem, paničnim poremećajem, posttraumatskim stresnim poremećajem i socijalnim anksioznim poremećajem.

Intenzitet i učestalost pojedinih neželjenih reakcija navedenih u Tabeli 1 se nastavkom terapije može smanjiti i ove neželjene reakcije generalno ne zahtevaju prekid terapije.

| <b>Tabela 1: Neželjene reakcije</b><br>Učestalost neželjenih reakcija zabeleženih tokom placebo kontrolisanih kliničkih ispitivanja kod pacijenata sa depresijom, opsesivno-kompulzivnim poremećajem, paničnim poremećajem, posttraumatskim stresnim poremećajem i socijalnim anksioznim poremećajem. Analiza objedinjenih podataka i podaci iz postmarketinškog praćenja. |                                                                                                           |                                                                                                                               |                                                                                                                          |                                                                                        |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------|
| <i><b>Veoma često</b></i><br>(≥1/10)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | <i><b>Često</b></i><br>(≥1/100 do <1/10)                                                                  | <i><b>Povremeno</b></i><br>(≥1/1000 do <1/100)                                                                                | <i><b>Retko</b></i> (≥1/10000 do <1/1000)                                                                                | <i><b>Nepoznata učestalost (ne može se proceniti na osnovu dostupnih podataka)</b></i> |
| <b>Infekcije i infestacije</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |                                                                                                           |                                                                                                                               |                                                                                                                          |                                                                                        |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | infekcije gornjih respiratornih puteva, faringitis, rinitis                                               | gastroenteritis, otitis media                                                                                                 | divertikulitis <sup>§</sup>                                                                                              |                                                                                        |
| <b>Neoplazme - benigne, maligne i neodređene (uključujući ciste i polipe)</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                              |                                                                                                           |                                                                                                                               |                                                                                                                          |                                                                                        |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |                                                                                                           | neoplazma                                                                                                                     |                                                                                                                          |                                                                                        |
| <b>Poremećaji krvi i limfnog sistema</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |                                                                                                           |                                                                                                                               |                                                                                                                          |                                                                                        |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |                                                                                                           |                                                                                                                               | limfadenopatija, trombocitopenija* <sup>§</sup> , leukopenija* <sup>§</sup>                                              |                                                                                        |
| <b>Poremećaji imunskog sistema</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |                                                                                                           |                                                                                                                               |                                                                                                                          |                                                                                        |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |                                                                                                           | preosetljivost *, sezonska alergija*                                                                                          | anafilaktoidna reakcija*                                                                                                 |                                                                                        |
| <b>Endokrini poremećaji</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |                                                                                                           |                                                                                                                               |                                                                                                                          |                                                                                        |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |                                                                                                           | hipotireoidizam*                                                                                                              | hiperprolaktinemija* <sup>§</sup> , neadekvatno lučenje antidiuretskog hormona* <sup>§</sup>                             |                                                                                        |
| <b>Poremećaji metabolizma i ishrane</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |                                                                                                           |                                                                                                                               |                                                                                                                          |                                                                                        |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | smanjen apetit, pojačan apetit*                                                                           |                                                                                                                               | hiperholesterolemija*, diabetes mellitus*, hipoglikemija*, hiperglikemija* <sup>§</sup> , hiponatremija* <sup>§</sup>    |                                                                                        |
| <b>Psihijatrijski poremećaji</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |                                                                                                           |                                                                                                                               |                                                                                                                          |                                                                                        |
| nesanica                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | anksioznost*, depresija*, agitacija*, smanjen libido*, nervoza, depersonalizacija, noćne more, bruksizam* | suicidalne ideje/ponašanje, psihotični poremećaj*, poremećaj mišljenja, apatija, halucinacije*, agresija, euforija*, paranoja | poremećaj konverzije* <sup>§</sup> , paronirija* <sup>§</sup> , zavisnost od leka, somnambulizam, prevremena ejakulacija |                                                                                        |
| <b>Poremećaji nervnog sistema</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |                                                                                                           |                                                                                                                               |                                                                                                                          |                                                                                        |
| vrtoглаvica, glavobolja*,                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | tremor, poremećaji                                                                                        | amnezija, hipoestezija*,                                                                                                      | koma*, akatizija (videti odeljak 4.4),                                                                                   |                                                                                        |

|                                   |                                                                                                                                                                                                               |                                                                                                                                                         |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |              |
|-----------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------|
| somnolencija                      | <p>pokreta (uključujući ekstrapiramidalne simptome kao što su hiperkinezija, hipertoničnost, distonija, škrgtanje zubima ili poremećaj hoda), parestezija*, hipertoničnost*, poremećaj pažnje, disgeuzija</p> | <p>nevoljne mišićne kontrakcije*, sinkopa*, hiperkinezija*, migrena*, konvulzije*, posturalna vrtoglavica, poremećaj koordinacije, poremećaj govora</p> | <p>diskinezija, hiperestezija, cerebrovaskularni spazam (uključujući sindrom reverzibilne cerebralne vazokonstrikcije I <i>Call-Fleming</i>-ov sindrom)*<sup>§</sup>, psihomotorni nemir*<sup>§</sup> (videti odeljak 4.4), senzorni poremećaji, horeoatetozas<sup>§</sup>, takođe su prijavljeni znaci i simptomi serotoniniskog sindroma* ili neuroleptičnog malignog sindroma: ponekad povezani sa istovremenom primenom drugih serotonergičkih lekova i obuhvataju agitaciju, konfuziju, dijforezu, dijareju, groznicu, hipertenziju, rigidnost i tahikardiju<sup>§</sup></p> |              |
| <b>Poremećaji oka</b>             |                                                                                                                                                                                                               |                                                                                                                                                         |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |              |
|                                   | poremećaj vida*                                                                                                                                                                                               | midrijaza*                                                                                                                                              | skotomi, glaukom, diplopija, fotofobija, hifema* <sup>§</sup> , zenice nejednake veličine* <sup>§</sup> , poremećaj vida <sup>§</sup> , poremećaj suznih žlezda                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | makulopatija |
| <b>Poremećaji uha i labirinta</b> |                                                                                                                                                                                                               |                                                                                                                                                         |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |              |
|                                   | tinitus*                                                                                                                                                                                                      | bol u uhu                                                                                                                                               |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |              |
| <b>Kardiološki poremećaji</b>     |                                                                                                                                                                                                               |                                                                                                                                                         |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |              |
|                                   | palpitacije*                                                                                                                                                                                                  | tahikardija*, srčana oboljenja                                                                                                                          | infarkt miokarda* <sup>§</sup> , <i>Torsade de Pointes</i> * <sup>§</sup> (videti odeljke 4.4, 4.5 i 5.1), bradikardija, produženje QTc intervala* (videti odeljke 4.4, 4.5 i                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |              |

|                                                            |                                                                       |                                                                                                                                |                                                                                                                                                                                         |                       |
|------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------|
|                                                            |                                                                       |                                                                                                                                | 5.1)                                                                                                                                                                                    |                       |
| <b>Vaskularni poremećaji</b>                               |                                                                       |                                                                                                                                |                                                                                                                                                                                         |                       |
|                                                            | naleti vrućine*                                                       | neuobičajeno krvarenje (kao što je gastrointestinalno krvarenje)*, hipertenzija*, naleti crvenila, hematurija*                 | periferna ishemija                                                                                                                                                                      |                       |
| <b>Respiratorni, torakalni i medijastinalni poremećaji</b> |                                                                       |                                                                                                                                |                                                                                                                                                                                         |                       |
|                                                            | zevanje*                                                              | dispneja, epistaksa*, bronhospazam*                                                                                            | hiperventilacija, intersticijalna bolest pluća*§, eozinofilna pneumonija*§, laringospazam, disfonija, stridor*§, hipoventilacija, štucanje                                              |                       |
| <b>Gastrointestinalni poremećaji</b>                       |                                                                       |                                                                                                                                |                                                                                                                                                                                         |                       |
| mučnina, dijareja, suvoća usta                             | dispepsija, konstipacija*, bol u abdomenu*, povraćanje*, flatulencija | melena, poremećaji zuba, ezofagitis, glositis, hemoroidi, hipersekrecija pljuvačke, disfagija, podrigivanje, poremećaji jezika | ulceracije u ustima, pankreatitis*§, rektalno krvarenje, ulceracije jezika, stomatitis                                                                                                  | mikroskopski kolitis* |
| <b>Hepatobilijarni poremećaji</b>                          |                                                                       |                                                                                                                                |                                                                                                                                                                                         |                       |
|                                                            |                                                                       |                                                                                                                                | poremećaj funkcije jetre, ozbiljni događaji povezani sa jetrom (uključujući hepatitis, žuticu, insuficijenciju jetre)                                                                   |                       |
| <b>Poremećaji kože i potkožnog tkiva</b>                   |                                                                       |                                                                                                                                |                                                                                                                                                                                         |                       |
|                                                            | hiperhidroza, osip*                                                   | periorbitalni edem*, urtikarija*, alopecija*, pruritus*, purpura*, dermatitis, suva koža, otok lica, hladan znoj               | retki slučajevi teških kožnih neželjenih reakcija: npr. <i>Stevens-Johnson-ov sindrom*</i> i epidermalna nekroliza*§, reakcija kože*§, fotosenzitivnost§, angioedem, poremećaj teksture |                       |

|                                                             |                                                         |                                                                                                                                  |                                                                                                                                             |                          |
|-------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------|
|                                                             |                                                         |                                                                                                                                  | dlake, neobičajeni miris kože, bulozni dermatitis, folikularni osip                                                                         |                          |
| <b>Poremećaji mišićno-koštanog sistema i vezivnog tkiva</b> |                                                         |                                                                                                                                  |                                                                                                                                             |                          |
|                                                             | bol u leđima, artralgija*, mijalgija                    | osteoartritis, trzaji mišića, grčevi u mišićima*, mišićna slabost                                                                | rabdomioliza*§, poremećaji kostiju                                                                                                          | trizmus*                 |
| <b>Poremećaji bubrega i urinarnog sistema</b>               |                                                         |                                                                                                                                  |                                                                                                                                             |                          |
|                                                             |                                                         | polakiurija, nedostatak voljne kontrole mokrenja, retencija urina, inkontinencija urina*, poliurija, nokturija                   | otežano mokrenje*, oligurija                                                                                                                |                          |
| <b>Poremećaji reproduktivnog sistema i dojki</b>            |                                                         |                                                                                                                                  |                                                                                                                                             |                          |
| nemogućnost ejakulacije                                     | poremećaji menstrualnog ciklusa*, erektilna disfunkcija | seksualna disfunkcija (videti odeljak 4.4), menoragija, vaginalno krvarenje, seksualna disfunkcija kod žena (videti odeljak 4.4) | galaktoreja*, atrofijski vulvovaginitis, genitalni iscedak, balanopostitis*§, ginekomastija*, prijavizam*                                   | postpartalna krvarenja** |
| <b>Opšti poremećaji i reakcije na mestu primene</b>         |                                                         |                                                                                                                                  |                                                                                                                                             |                          |
| umor*                                                       | slabost*, bol u grudima*, astenija*, pireksija*         | periferni edem*, drhtavica, poremećaj hoda*, žeđ                                                                                 | hernija, smanjena tolerancija na lek                                                                                                        |                          |
| <b>Ispitivanja</b>                                          |                                                         |                                                                                                                                  |                                                                                                                                             |                          |
|                                                             | povećana telesna masa*                                  | povećana vrednosti alaninaminotransferaze*, povećana vrednost aspartataminotransferaze*, smanjena telesna masa*                  | povećanje nivoa holesterola u krvi*, poremećaj kliničkih laboratorijskih nalaza, neuobičajeni nalaz sperme, izmenjena funkcija trombocita*§ |                          |
| <b>Povrede, trovanja i proceduralne komplikacije</b>        |                                                         |                                                                                                                                  |                                                                                                                                             |                          |
|                                                             | povrede                                                 |                                                                                                                                  |                                                                                                                                             |                          |
| <b>Hirurške i medicinske procedure</b>                      |                                                         |                                                                                                                                  |                                                                                                                                             |                          |

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |  |  |                           |  |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--|--|---------------------------|--|
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |  |  | vazodilatacijski postupak |  |
| <p>* Neželjene reakcije su zabeležene tokom postmarketinškog praćenja leka</p> <p>§ Učestalost neželjenih reakcija predstavljena gornjom granicom 95% intervala pouzdanosti koristeći „pravilo 3”.</p> <p>†Ovaj događaj je prijavljen za lekove iz terapijske grupe SSRI/SNRI (videti odeljke 4.4 i 4.6).</p> |  |  |                           |  |

#### Simptomi obustave usled prekida terapije sertralinom

Prekid terapije sertralinom (posebno nagli prekid), obično dovodi do pojave simptoma obustave. Najčešće prijavljeni simptomi su: vrtoglavica, senzorni poremećaji (uključujući paresteziju), poremećaji sna (uključujući nesanicu i intenzivne snove), agitacija ili anksioznost, mučnina i/ili povraćanje, tremor i glavobolja. Simptomi su uglavnom blagi ili umereni i samoograničavajući; međutim, kod nekih pacijenata mogu biti teški i/ili dugotrajni. Zbog toga se u slučaju potrebe za prekidom terapije sertralinom, savetuje prekid sa postepenim smanjenjem doze (videti odeljke 4.2. i 4.4).

#### Stariji pacijenti

Primena SSRI ili SNRI, uključujući i sertralin, bila je povezana sa slučajevima klinički značajne hiponatremije kod starijih pacijenata, koji imaju veći rizik od razvoja ovog neželjenog događaja (videti odeljak 4.4).

#### Pedijatrijska populacija

Ukupan profil neželjenih reakcija kod preko 600 pedijatrijskih pacijenata na terapiji sertralinom generalno je bio sličan onom koji je zabeležen u studijama na odraslima. Sledeće neželjene reakcije su prijavljene u kontrolisanim kliničkim ispitivanjima (n=281 pacijent na terapiji sertralinom):

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

*Često ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ):* Bol u grudima, manija, pireksija, povraćanje, anoreksija, labilnost afekta, agresija, agitacija, nervoza, poremećaj pažnje, vrtoglavica, hiperkinezija, migrena, somnolencija, tremor, poremećaj vida, suvoća usta, dispepsija, noćne more, zamor, inkontinencija urina, osip, akne, epistaksa, gasovi.

*Povremeno ( $\geq 1/1000$  do  $< 1/100$ ):* Produženje QT intervala na EKG-u, (videti odeljke 4.4, 4.5 i 5.1), pokušaj suicida, konvulzije, ekstrapiramidalni poremećaji, parestezija, depresija, halucinacije, purpura, hiperventilacija, anemija, poremećaj funkcije jetre, povećane vrednosti alaninaminotransferaze, cistitis, herpes simplex, zapaljenje spoljašnjeg uha, bol u uhu, bol u očima, midrijaza, slabost, hematurija, pustularni osip, rinitis, povreda, smanjena telesna masa, trzaji mišića, abnormalni snovi, apatija, albuminurija, polakiurija, poliurija, bol u dojka, poremećaj menstrualnog ciklusa, alopecija, dermatitis, oboljenje kože, neuobičajen miris kože, urtikarija, škrgutanje zubima, naleti crvenila.

*Nepoznata učestalost:* enureza

#### Efekti grupe lekova kojoj pripada sertralin

Epidemiološke studije, sprovedene uglavnom na pacijentima starosti 50 godina i više, pokazale su povećan rizik od fraktura kostiju kod pacijenata koji su na terapiji lekovima iz grupe SSRI i tricikličih antidepresiva. Nije poznat mehanizam koji dovodi do nastanka ovog rizika.

#### Prijavljivanje neželjenih reakcija

Prijavljivanje sumnji na neželjene reakcije posle dobijanja dozvole za lek je važno. Time se omogućava kontinuirano praćenje odnosa koristi i rizika leka. Zdravstveni radnici treba da prijave svaku sumnju na neželjene reakcije na ovaj lek Agenciji za lekove i medicinska sredstva Srbije (ALIMS):

Agencija za lekove i medicinska sredstva Srbije  
Nacionalni centar za farmakovigilancu  
Vojvode Stepe 458, 11221 Beograd  
Republika Srbija  
fax: +381 (0)11 39 51 131  
website: [www.alims.gov.rs](http://www.alims.gov.rs)  
e-mail: [nezeljene.reakcije@alims.gov.rs](mailto:nezeljene.reakcije@alims.gov.rs)

#### **4.9. Predoziranje**

##### Toksičnost

Opseg bezbednosti sertralina zavisi od populacije pacijenata i/ili istovremeno primenjenih lekova. Smrtnih ishoda usled predoziranja sertralinom je bilo, bez obzira da li je primenjen sam ili u kombinaciji sa drugim lekovima i/ili alkoholom. Prema tome, svako predoziranje treba lečiti agresivno.

##### Simptomi

Simptomi predoziranja uključuju serotoninska neželjena dejstva kao što su: pospanost, gastrointestinalni poremećaji (npr. mučnina i povraćanje), tahikardija, tremor, agitacija i vrtoglavica. Koma je bila prijavljena, ali ređe.

Prilikom predoziranja sertralinom su prijavljeni produženje QTc intervala/*Torsade de Pointes*, pa se preporučuje EKG monitoring u svim slučajevima unosa prekomerne doze sertralina (videti odeljke 4,4, 4.5 i 5.1).

##### Terapija

Nema specifičnih antidota za sertralin. Treba uspostaviti i održavati prohodnost disajnih puteva i obezbediti adekvatnu oksigenaciju i ventilaciju, ako je potrebno. Aktivni medicinski ugalj se može upotrebiti sa laksativim sredstvom, što može biti jednako efikasno ili efikasnije nego ispiranje želuca, i njegovu primenu treba razmotriti pri lečenju predoziranja. Ne preporučuje se izazivanje povraćanja. Preporučuje se kontrola srčanih i drugih vitalnih znakova, zajedno sa opštim simptomatskim i suportivnim merama. Zbog velikog volumena distribucije sertralina, forsirana diureza, dijaliza, hemoperfuzija i zamena krvi verovatno nisu od koristi.

### **5. FARMAKOLOŠKI PODACI**

#### **5.1. Farmakodinamski podaci**

**Farmakoterapijska grupa:** Psihoanaleptici, selektivni inhibitori ponovnog preuzimanja serotonina

**ATC šifra:** N06AB06

##### Mehanizam dejstva

Sertralin je potentan i specifičan inhibitor preuzimanja serotonina (5-HT) u neurone, *in vitro*, što dovodi do pojačanja efekta 5-HT kod životinja. Ima veoma slab efekat na ponovno preuzimanje noradrenalina i dopamina u neurone. U dozama koje se koriste u kliničkim uslovima, sertralin blokira preuzimanje serotonina u humane trombocite. Sertralin nema stimulativno, sedativno, antiholinergičko niti

kardiotoksično dejstvo kod životinja. U kontrolisanim studijama na zdravim dobrovoljcima, sertralin nije dovodio do sedacije i nije imao uticaja na psihomotorne sposobnosti. U skladu sa svojim mehanizmom dejstva selektivna inhibicija preuzimanja 5-HT, sertralin ne povećava aktivnost kateholamina. Sertralin nema afinitet za muskarinske (holinergičke), serotoninergičke, dopaminergičke, adrenergičke, histaminske, GABA ili benzodiazepinske receptore. Kod životinja, hronična primena sertralina bila je udružena sa nishodnom regulacijom receptora za norepinefrin u mozgu, što je uočeno i kod drugih klinički efikasnih antidepresiva i lekova za lečenje opsesivnih poremećaja.

Pokazano je da sertralin nema potencijal da stvara zavisnost. U placebo kontrolisanim, dvostruko slepim, randomizovanim kliničkim studijama mogućnosti zloupotrebe sertralina, alprazolama i d-amfetamina kod ljudi, sertralin nije dovodio do pozitivnih subjektivnih efekata koji ukazuju na razvoj zavisnosti. Nasuprot tome, ispitanici su ocenili da i alprazolam i d-amfetamin značajno više od placeba izazivaju euforiju i želju za lekom što dovodi do stvaranja zavisnosti. Sertralin nije izazivao ni stimulaciju, ni anksioznost koje su karakteristične za d-amfetamin, niti sedaciju i smanjenje psihomotornih sposobnosti koje su uočene kod alprazolama. Kod rezus majmuna obučenih da sami uzimaju kokain, sertralin nije doveo do sličnog ponašanja, niti je delovao kao diskriminativni stimulus bilo za d-amfetamin ili pentobarbital.

### Klinička efikasnost i bezbednost

#### *Veliki depresivni poremećaj (engl. Major Depressive Disorder, MDD)*

Sprovedeno je ispitivanje koje je uključivalo ispitanike obolele od depresije koji nisu hospitalizovani kod kojih je postignut odgovor do kraja inicijalne osmonedeljne otvorene faze terapije u kojoj je sertralin primenjivan u dozama 50-200 mg/dan. Ovi pacijenti (n=295) su randomizovani da nastave lečenje u dvostruko slepoj fazi studije sertralinom 50-200 mg na dan ili placebo, tokom 44 nedelje. Statistički značajno manja stopa relapsa uočena je kod pacijenata koji su uzimali sertralin u odnosu na placebo grupu. Prosečna doza sertralina kod pacijenata koji su završili studiju bila je 70 mg/dan. Procenat pacijenata koji su odgovorili na terapiju (*responders*) (definisano kao procenat pacijenata koji nisu imali relaps) bio je 83,4% u grupi na sertralinu i 60,8% u placebo grupi.

#### *Posttraumatski stresni poremećaj*

Kombinovani podaci iz 3 studije sprovedene na pacijentima sa PTSD, u opštoj populaciji, pokazali su slabiji terapijski odgovor kod muškaraca u odnosu na žene. U dve studije sprovedene u opštoj populaciji, u kojima su dobijeni pozitivni rezultati, stopa odgovora kod muškaraca i žena u odnosu na placebo bila je slična (žene: 57,2% vs 34,5%; muškarci: 53,9% vs 38,2%). U objedinjenim studijama koje su obuhvatale opštu populaciju je bilo uključeno 184 muškarca i 430 žena, pa su samim tim i rezultati dobijeni u populaciji žena robusniji, dok su kod muškaraca povezani sa drugim varijabilnim početnim karakteristikama (veća zloupotreba supstanci, duže trajanje PTSD, uzroci trauma itd.), što je u korelaciji sa dobijenim manjim efektom leka.

#### *Elektrofiziologija srca*

U posebnom detaljnom ispitivanju QTc-interval, sprovedenom izlaganjem zdravih dobrovoljaca suprat terapijskim dozama leka u stanju dinamičke ravnoteže (primenom 400 mg dnevno, što je dvostruko više od maksimalne preporučene dnevne doze), gornja granica dvostranog 90% CI za vremenski usklađenu srednju vrednost razlike dobijene metodom najmanjih kvadrata QTcF-interval između sertralina i placeba (11,666 milisekunde) bila je veća od unapred definisanog praga od 10 milisekundi u vremenskoj tački 4 sata nakon primene zadnje doze leka. Analiza odgovora u odnosu na izloženost leku pokazala je neznatno pozitivan odnos između QTcF-interval i koncentracija sertralina u plazmi [0,036 milisekundi/(nanograma/mL);  $p < 0,0001$ ]. Na osnovu modela izloženosti i odgovora na izloženost, prag za klinički značajno produženje QTcF-interval (odnosno da bi predviđeni 90% CI premašio 10 milisekundi)

najmanje je 2,6 puta veći od prosečne vrednosti  $C_{max}$  (86 nanograma/mL) nakon primene najveće preporučene doze sertralina (200 mg dnevno) (videti odeljke 4.4, 4.5, 4.8. i 4.9).

#### Opsesivno-kompulzivni poremećaj u pedijatrijskoj populaciji

Bezbednost i efikasnost sertralina (50-200 mg/dan) ispitivane su kod dece (uzrasta od 6 do 12 godina) i adolescenata (uzrasta od 13 do 17 godina) sa opsesivno-kompulzivnim poremećajem, koji nisu imali depresivni poremećaj. Posle nedelju dana jednostruko slepog, placebo kontrolisanog uvodnog perioda, pacijenti su randomizovani da tokom 12 nedelja primaju ili sertralin ili placebo, u fleksibilnim dozama. Kod dece (uzrasta od 6 do 12 godina), početna doza bila je 25 mg. Kod pacijenata koji su dobijali sertralin dobijeno je značajno veće poboljšanje u odnosu na placebo, u skoru CY-BOCS skale (engl. *Children's Yale-Brown Obsessive Compulsive Scale*) ( $p=0,005$ ), NIMH globalno opsesivno kompulzivnoj skali ( $p=0,019$ ) i CGI *Improvement* skali ( $p=0,002$ ). Pored toga, uočen je trend ka poboljšanju skora CGI *Severity* skale ( $p=0,089$ ) u grupi na sertralinu u odnosu na placebo. Za skalu CY-BOCs, u placebo grupi, prosečna vrednost skora na početku studije iznosila je  $22,25 \pm 6,15$ , a prosečna promena skora na kraju ispitivanja bila je  $-3,4 \pm 0,82$ ; dok su u grupi na sertralinu, ove vrednosti iznosile  $23,36 \pm 4,56$  i  $-6,8 \pm 0,87$ . U *post hoc* analizi, procenat pacijenata koji su odgovorili na terapiju (*responders*), definisan kao smanjenje skora CY-BOCs skale (primarni parametar efikasnosti) od 25% ili veće, na kraju studije, iznosio je 53% u grupi na sertralinu i 37% u placebo grupi ( $p=0,03$ ).

Nedostaju podaci o dugotrajnoj efikasnosti sertralina u pedijatrijskoj populaciji.

#### Pedijatrijska populacija

Nema podataka o primeni sertralina kod dece mlađe od 6 godina.

#### Postmarketinška bezbednosna studija SPRITES

Sprovedena je opservacijska studija nakon odobrenja leka na 941 pacijentu uzrasta od 6 do 16 godina kako bi se procenila dugotrajna bezbednost lečenja sertralinom (sa psihoterapijom ili bez nje) u poređenju sa psihoterapijom na kognitivno, emocionalno, fizičko i pubertetsko sazrevanje do 3 godine. Ova je studija sprovedena u kliničkoj praksi kod dece i adolescenata sa primarnom dijagnozom opsesivno-kompulzivnog poremećaja, depresije ili drugih anksioznih poremećaja i procenjenom kognicijom (procenjenom testom Trails B i indeksom metakognicije iz Baze za procenu ponašanja izvršne funkcije (engl. *Behaviour Rating Inventory of Executive Function - BRIEF*), na osnovu regulacije ponašanja/emocija (procenjeno Indeksom regulacije ponašanja iz BRIEF-a) i fizičko/pubertetskog sazrevanja (procenjeno standardizovanim indeksom visine/težine/telesne mase (BMI) i *Tanner*-ovom skalom). Sertralin je odobren u pedijatrijskoj populaciji samo za pacijente uzrasta od 6 godina i više sa opsesivno-kompulzivnim poremećajem (videti odeljak 4.1).

Standardizacija svake mere iz primarnog ishoda na osnovu polnih i starosnih normi pokazala je da su ukupni rezultati u skladu sa normalnim razvojem. Nisu uočene statistički značajne razlike za primarne mere ishoda, sa izuzetkom težine. U komparativnim analizama uočen je statistički značajan nalaz za standardizovanu težinu; međutim, promena težine je bila mala [srednja (SD) promena standardizovanih z-vrednosti  $<0,5$  SD]. Uočeno je povećanje težine zavisno od doze.

## **5.2. Farmakokinetički podaci**

#### Resorpcija

Kod ljudi, nakon oralne primene doza od 50 do 200 mg, jednom dnevno, tokom 14 dana, maksimalna koncentracija sertralina u plazmi dobija se za 4,5 do 8,4 sati nakon primene leka. Hrana ne menja značajno bioraspoloživost sertralina iz tableta.

### Distribucija

Oko 98% leka u cirkulaciji je vezano za proteine plazme.

### Biotransformacija

Sertralin podleže ekstenzivnom metabolizmu prvog prolaska kroz jetru.

Na osnovu kliničkih i *in vitro* podataka, može se zaključiti da se sertralin metaboliše brojnim putevima uključujući CYP3A4, CYP2C19 (videti odeljak 4.5) i CYP2B6. *In vitro* je pokazano da su sertralin i njegov glavni metabolit demetilsertalin takođe i supstrati P-glikoproteina.

### Eliminacija

Prosečno poluvreme eliminacije sertralina je oko 26 sati (u opsegu od 22-36 sati). U skladu sa terminalnim poluvremenom eliminacije, dok se ne postignu ravnotežne koncentracije dolazi do dvostruke akumulacije leka u plazmi, tokom nedelju dana primene leka jednom dnevno. Poluvreme eliminacije N-demetilsertalina iznosi od 62 do 104 sata. Sertralin i N-demetilsertalin se ekstenzivno metabolišu kod ljudi, a dobijeni metaboliti izlučuju se putem fecesa i urina u jednakim količinama. Samo mala količina (<0,2%) nepromenjenog sertralina se izlučuje urinom.

### Linearnost/nelinearnost

Sertralin eksponira dozno zavisnu farmakokinetiku u opsegu od 50 mg do 200 mg.

### Farmakokinetika u posebnim grupama pacijanata

#### *Pedijatrijski pacijenti sa opsesivno-kompulzivnim poremećajem*

Farmakokinetika sertralina ispitivana je na 29 pacijenata uzrasta od 6 do 12 godina i 32 adolescenta od 13 do 17 godina. Pacijentima je postepeno tokom 32 dana povećavana doza do maksimalne doze od 200 mg na dan, bilo sa početnom dozom od 25 mg i postepenim povećavanjem za po 25 mg, ili sa početnom dozom od 50 mg i postepenim povećanjem za po 50 mg. Režim doziranja od 25 mg i 50 mg podjednako su se podnosile. U stanju ravnoteže, pri dozi od 200 mg/dan, koncentracije sertralina u plazmi kod dece uzrasta od 6-12 godina bile su za oko 35% veće u poređenju sa decom uzrasta od 13 do 17 godina i za 21% veće u odnosu na referentnu grupu odraslih osoba. Nije bilo značajnih razlika između dečaka i devojčica u pogledu klirensa. Preporučuje se mala početna doza i postepeno povećanje doze, za po 25 mg, kod dece, posebno kod one sa malom telesnom masom. Kod adolescenata doziranje može biti kao kod odraslih.

#### *Adolescenti i starije osobe*

Farmakokinetički profil leka kod adolescenata ili starijih osoba ne razlikuje se značajno u odnosu na odrasle osobe uzrasta od 18 do 65 godina.

#### *Oštećenje funkcije jetre*

Kod pacijenata sa oštećenom funkcijom jetre, poluvreme eliminacije sertralina je produženo, a PIK je povećan tri puta (videti odeljke 4.2 i 4.4).

#### *Oštećenje funkcije bubrega*

Kod pacijenata sa umerenim do teškim oštećenjem funkcije bubrega, ne dolazi do značajne akumulacije sertralina.

### Farmakogenomska ispitivanja

Koncentracije sertralina u plazmi su oko 50% veće kod sporih CYP2C19 metabolizera u odnosu na ekstenzivne metabolizere. Klinički značaj ovih podataka još uvek nije potpuno jasan, a dozu treba tritirati na osnovu dobijenog kliničkog odgovora.

### **5.3. Pretklinički podaci o bezbednosti leka**

Pretklinički podaci dobijeni na osnovu konvencionalnih studija bezbednosne farmakologije, toksičnosti ponovljenih doza, genotoksičnosti i kardinogenog potencijala, ne ukazuju na posebne rizike pri primeni leka kod ljudi. U studijama ispitivanja reproduktivne toksičnosti na životinjama nisu uočena teratogena dejstva, niti neželjena dejstva na plodnost mužjaka. Uočena fetotoksičnost je verovatno povezana sa toksičnim efektima leka na majku. Postnatalno preživljavanje mladunaca pasa i njihova telesna masa, bili su smanjeni samo u prvim nekoliko dana nakon rođenja. Postoje dokazi da je rani postnatalni mortalitet bio povezan sa intrauterinom izloženošću leku nakon 15-og dana trudnoće. Zaostajanje u postnatalnom razvoju mladunaca pasa majki koje su lečene sertralinom verovatno je povezano sa efektima leka na majke tako da nije značajno za ljude.

Podaci dobijeni na glodarima, kao i na životinjskim vrstama koje ne pripadaju glodarima, nisu otkrili uticaj leka na plodnost.

#### *Studije na životinjama u juvenilnom periodu*

U toksikološkoj studiji koja je sprovedena na mladuncima pacova, sertralin je primenjivan oralno kod mužjaka i ženki pacova u periodu od 21. do 56. dana nakon okota (u dozama od 10, 40 ili 80 mg/kg/dan) uz fazu oporavka u kojoj sertralin nije primenjivan i koja je trajala do 196. dana nakon okota. Iako se odloženo polno sazrevanje javilo kod mužjaka i ženki pri različitim dozama (mužjaci 80 mg/kg i ženke  $\geq 10$  mg/kg), nisu uočeni efekti sertralina ni na jedan od ispitivanih parametara reprodukcije kod mužjaka i ženki. Pored toga, dehidracija, hrominoreja i smanjen prosečni rast telesne mase uočeni su u periodu od 21. do 56. dana nakon okota. Svi pomenuti efekti koji se dovode u vezu sa primenom sertralina bili su reverzibilni tokom faze oporavka u kojoj sertralin nije primenjivan. Klinički značaj dejstava koja su uočena kod pacova kod kojih je primenjivan sertralin nije utvrđen.

## **6. FARMACEUTSKI PODACI**

### **6.1. Lista pomoćnih supstanci**

#### *Jezgro tablete*

Laktoza, monohidrat

Celuloza, mikrokristalna

Povidon K90

Silicijum-dioksid, koloidni, bezvodni

Krospovidon

Magnezijum-stearat.

#### *Film obloga*

Hipromeloza 5 cp

Hidroksipropilceluloza EF

Talk

Titan-dioksid (E171)

Neelilake Quinoline Yellow Lake (E104).

## **6.2. Inkompatibilnost**

Nije primenljivo.

## **6.3. Rok upotrebe**

3 godine.

## **6.4. Posebne mere upozorenja pri čuvanju**

Čuvati na temperaturi do 30 °C, u originalnom pakovanju, radi zaštite od svetlosti.

## **6.5. Priroda i sadržaj kontaktne ambalaže**

Unutrašnje pakovanje leka je PVC/PVdC//Al blister koji sadrži 14 film tableta.

Spoljašnje pakovanje leka je složiva kartonska kutija koja sadrži 2 blistera sa po 14 film tableta (ukupno 28 film tableta) i Uputstvo za lek.

## **6.6. Posebne mere opreza pri odlaganju materijala koji treba odbaciti nakon primene leka (i druga uputstva za rukovanje lekom)**

Svu neiskorišćenu količinu leka ili otpadnog materijala nakon njegove upotrebe treba ukloniti, u skladu sa važećim propisima.

## **7. NOSILAC DOZVOLE**

HEMOFARM AD VRŠAC, Beogradski put bb, Vršac

## **8. BROJEVI DOZVOLA ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET**

Broj poslednje obnove dozvole:

*Sidata, 50 mg, film tablete:* 000456509 2023

*Sidata, 100 mg, film tablete:* 000454930 2023

## **9. DATUM PRVE DOZVOLE I DATUM OBNOVE DOZVOLE ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET**

Datum prve dozvole: 04.08.2008.

Datum poslednje obnove dozvole: 09.09.2024.

## **10. DATUM REVIZIJE TEKSTA**

Septembar, 2024.