

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Sertagen, 50 mg, tabletki powlekane
Sertagen, 100 mg, tabletki powlekane

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletką powlekana zawiera sertraliny chlorowodorek w ilości odpowiadającej 50 mg sertraliny (*Sertralinum*).

Każda tabletką powlekana zawiera sertraliny chlorowodorek w ilości odpowiadającej 100 mg sertraliny (*Sertralinum*).

Pełny wykaz substancji pomocniczych patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletka powlekana.

Białe lub białawe tabletki powlekane w kształcie kapsułki z napisem „ST/50” po jednej stronie i „G” po drugiej stronie.

Białe lub białawe tabletki powlekane w kształcie kapsułki z napisem „ST/100” po jednej stronie i „G” po drugiej stronie.

Tabletkę można podzielić na równe dawki.

4. SZCZEGÓLNE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Sertralina jest wskazana w leczeniu:

Epizodów dużej depresji. Zapobieganiu nawrotowi epizodów dużej depresji.

Lęku napadowego z towarzyszącą (lub nie) agorafobią.

Zaburzeń obsesyjno-kompulsywnych (ZO-K) u dorosłych i pacjentów pediatrycznych w wieku 6-17 lat.

Zespołu lęku społecznego.

Zespołu lęku pourazowego, tzw. *Post-traumatic stress disorder (PTSD)*.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Początek leczenia

Depresja i ZO-K

Dawka początkowa wynosi 50 mg na dobę.

Lęk napadowy, PTSD i zespół lęku społecznego

Dawka początkowa wynosi 25 mg na dobę. Po tygodniu dawkę należy zwiększyć do 50 mg raz na dobę. Wykazano, że ten schemat dawkowania zmniejsza częstotliwość pojawiających się na początku leczenia działań niepożądanych, charakterystycznych dla lęku napadowego.

Dostosowanie dawki

Depresja, ZO-K, lęk napadowy, zespół lęku społecznego, PTSD

Pacjenci niereagujący na dawkę 50 mg mogą wymagać jej zwiększenia. Zmian dawkowania należy dokonywać w odstępach co najmniej jednego tygodnia, każdorazowo o 50 mg, aż do maksymalnej dawki 200 mg na dobę. Biorąc pod uwagę okres półtrwania eliminacji sertraliny (wynoszący 24 h), nie należy zmieniać dawkowania częściej niż raz na tydzień.

Początek działania terapeutycznego powinien być zauważalny w ciągu 7 dni, jednakże zwykle potrzeba więcej czasu do osiągnięcia efektu terapeutycznego, szczególnie w przypadku ZO-K.

Leczenie podtrzymujące

W okresie długotrwałego leczenia podtrzymującego dawkowanie powinno być utrzymywane na najniższym poziomie zapewniającym efekt terapeutyczny, a następnie dostosowywane w zależności od potrzeby.

Depresja

Długotrwałe leczenie może być również konieczne w celu zapobiegania nawrotom epizodów dużej depresji (MDE – ang. Major Depression Episodes). W większości przypadków, w zapobieganiu MDE zalecana jest taka sama dawka, jaka jest stosowana w trakcie bieżącego epizodu. Chorzy na depresję powinni być leczeni wystarczająco długo, co najmniej 6 miesięcy, aby zapewnić ustąpienie objawów choroby.

Lęk napadowy i ZO-K

W przypadku lęku napadowego i ZO-K należy regularnie oceniać konieczność kontynuowania leczenia, ponieważ w przypadku tych zaburzeń zdolność zapobiegania nawrotom nie została udowodniona.

Dzieci i młodzież

Dzieci i młodzież z ZO-K

Wiek 13-17 lat: początkowo 50 mg raz na dobę.

Wiek 6-12 lat: początkowo 25 mg raz na dobę. Po tygodniu dawka może być zwiększona do 50 mg raz na dobę.

Gdy brak spodziewanego efektu po dawce 50 mg na dobę, kolejne dawki mogą być zwiększane w zależności od potrzeb w kolejnych tygodniach. Dawka maksymalna wynosi 200 mg na dobę. Zwiększając dawkę dobową powyżej 50 mg należy wziąć pod uwagę mniejszą masę ciała u dzieci w porównaniu z dorosłymi. Nie należy zmieniać dawkowania w odstępach mniejszych niż tydzień.

Nie wykazano skuteczności w przypadkach dużej depresji u dzieci.

Brak dostępnych danych dotyczących stosowania u dzieci poniżej 6 roku życia (patrz punkt 4.4)

Stosowanie u pacjentów w podeszłym wieku

Ze względu na zwiększone ryzyko hiponatremii u pacjentów w wieku podeszłym lek należy ostrożnie stosować (patrz punkt 4.4)

Stosowanie u pacjentów z niewydolnością wątroby.

Należy ostrożnie stosować sertralinę u pacjentów z chorobami wątroby. Należy stosować mniejsze dawki lub zmniejszyć częstość podawania leku u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby (patrz punkt 4.4). Ze względu na brak danych klinicznych nie należy stosować sertraliny u pacjentów z ciężką niewydolnością wątroby (patrz punkt 4.4).

Stosowanie u pacjentów z niewydolnością nerek

U pacjentów z niewydolnością nerek dostosowanie dawki nie jest wymagane (patrz punkt 4.4).

Objawy z odstawienia po przerwaniu leczenia sertralina

Należy unikać nagłego odstawienia. Zaprzedając leczenie sertralina, dawka powinna być zmniejszana stopniowo przez okres co najmniej jednego lub dwóch tygodni w celu zmniejszenia ryzyka wystąpienia reakcji z odstawienia (patrz punkty 4.4 i 4.8). Jeżeli po zmniejszeniu dawki lub po zakończeniu leczenia wystąpią objawy z odstawienia leku, należy rozważyć ponowne podanie zaleconej dawki. Następnie lekarz może kontynuować zmniejszanie dawki, ale w wolniejszym tempie.

Sposób podawania

Sertralina należy stosować w pojedynczej dawce dobowej, rano lub wieczorem. Tabletki sertraliny można podawać z posiłkiem lub niezależnie od posiłku.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

Przeciwwskazane jest jednoczesne stosowanie nieodwracalnych inhibitorów monoaminoooksydazy (MAO) z uwagi na ryzyko zespołu serotoninowego z objawami takimi jak pobudzenie psychoruchowe, drżenie mięśniowe i hipertermia.

Nie należy rozpoczynać stosowania sertraliny w ciągu co najmniej 14 dni od zakończenia leczenia nieodwracalnym inhibitorem MAO. Sertralina należy odstawić na co najmniej 7 dni przed rozpoczęciem leczenia nieodwracalnym inhibitorem MAO (patrz punkt 4.5).

Jednoczesne stosowanie pimozydu jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.5).

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Zespół Serotoninowy (ZS) lub Złośliwy Zespół Neuroleptyczny (ZZN)

Podczas stosowania leków z grupy SSRI, w tym sertraliny, obserwowano rozwój potencjalnie zagrażających życiu zespołów, takich jak zespół serotoninowy (ZS) lub złośliwy zespół neuroleptyczny (ZZN). Podczas stosowania leków z grupy SSRI ryzyko ZS i ZZN wzrasta przy jednoczesnym stosowaniu innych leków serotoninergicznych (w tym innych serotoninergicznych leków antydepresyjnych, tryptanów), leków które zaburzą metabolizm serotoniny (w tym nieodwracalne inhibitory MAO, np. błąkit metylenowy), leków przeciwpsychotycznych i innych środków będących antagonistami dopaminy oraz opioidów. Należy obserwować pacjentów pod kątem pojawienia się objawów ZS lub ZZN (patrz punkt 4.3).

Zmiana z selektywnych inhibitorów wychwytu zwrotnego serotoniny (SSRI), leków przeciwdepresyjnych lub leków przeciwobsesyjnych

Istnieją ograniczone doświadczenia z kontrolowanych badań na temat optymalnego czasu zmiany z SSRI, leków przeciwdepresyjnych lub leków przeciwobsesyjnych na sertralina. Podczas takiej zmiany należy zachować ostrożność i rozsądną ocenę medyczną, szczególnie w przypadku zmiany z leków długo działających, takich jak fluoksetyna.

Inne leki serotoninergiczne, np. tryptofan, fenfluramina i agoniści 5-HT

Równoczesne podawanie sertraliny z innymi lekami, które nasilają działanie neuroprzebieżnictwa serotoninergicznego, takimi jak tryptofan lub fenfluramina czy agoniści 5-HT, bądź produktami

ziołowymi zawierającymi dziurawiec (*Hypericum perforatum*), należy podejmować ostrożnie, a w miarę możliwości należy go unikać ze względu na możliwość interakcji farmakodynamicznych.

Wydłużenie odstępu QTc/częstokurcz komorowy typu torsade de pointes (TdP)

Po wprowadzeniu sertraliny do obrotu zgłaszano przypadki wydłużenia odstępu QTc oraz częstokurczu komorowego torsade de pointes (TdP). Większość zgłoszeń dotyczyła pacjentów z innymi czynnikami ryzyka wydłużenia odstępu QTc/częstokurczu typu TdP. Dlatego sertralinę należy stosować ostrożnie u pacjentów z czynnikami ryzyka sprzyjającymi wydłużeniu odstępu QTc.

Aktywacja hipomanii lub manii

U niewielkiego odsetka pacjentów leczonych dopuszczonymi do obrotu lekami przeciwdepresyjnymi i lekami przeciwobsesyjnymi, w tym sertralina, obserwowano objawy manii i (lub) hipomanii. Dlatego sertralinę należy stosować ostrożnie u pacjentów z epizodami manii i (lub) hipomanii w wywiadzie. Konieczna jest ścisła obserwacja przez lekarza. Sertralinę należy odstawić u każdego pacjenta wchodzącego w fazę maniakalną.

Schizofrenia

U chorych na schizofrenię objawy psychotyczne mogą ulegać nasileniu.

Napady padaczkowe

U pacjentów leczonych sertralina mogą wystąpić napady padaczkowe. Należy unikać stosowania sertraliny u pacjentów z niestabilną padaczką, a pacjentów z kontrolowaną padaczką należy uważnie monitorować. Sertralinę należy odstawić u każdego pacjenta, u którego wystąpią napady padaczkowe.

Samobójstwo, myśli samobójcze, zachowania samobójcze lub kliniczne nasilenie choroby

Depresja związana jest ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia myśli samobójczych, samookaleczenia oraz samobójstwa. Ryzyko to utrzymuje się do czasu uzyskania pełnej remisji. W związku z tym, że w ciągu pierwszych kilku lub kilkunastu tygodni leczenia może nie być poprawy, pacjenci muszą być w tym okresie starannie monitorowani, aż do czasu uzyskania istotnego efektu terapeutycznego. Ogólne doświadczenie kliniczne wskazuje, że ryzyko samobójstwa może się zwiększać w pierwszym okresie procesu zdrowienia.

Inne zaburzenia psychiczne, w których przepisywana jest sertralina, mogą być również związane ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia zachowań samobójczych. Ponadto zaburzenia te mogą współistnieć z ciężkimi zaburzeniami depresyjnymi. W związku z tym u pacjentów leczonych z powodu innych zaburzeń psychicznych należy podjąć takie same środki ostrożności, jak u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami depresyjnymi.

Pacjenci z zachowaniami samobójczymi w wywiadzie lub pacjenci przejawiający przed rozpoczęciem leczenia znacznego stopnia skłonności samobójcze, należą do grupy zwiększonego ryzyka wystąpienia myśli samobójczych lub prób samobójczych i należy ich poddać ścisłej obserwacji w trakcie leczenia. Metaanaliza kontrolowanych placebo badań klinicznych nad lekami przeciwdepresyjnymi stosowanymi u dorosłych pacjentów z zaburzeniami psychicznymi, wykazała zwiększone (w porównaniu z placebo) ryzyko zachowań samobójczych u pacjentów w wieku poniżej 25 lat stosujących leki przeciwdepresyjne.

W trakcie leczenia, zwłaszcza na początku terapii i w przypadku zmiany dawki, należy ściśle obserwować pacjentów, szczególnie z grupy podwyższonego ryzyka. Pacjentów (oraz ich opiekunów) należy uprzedzić o konieczności zwrócenia uwagi na każdy objaw klinicznego nasilenia choroby, wystąpienie zachowań lub myśli samobójczych oraz nietypowych zmian w zachowaniu, a w razie ich pojawienia się, o konieczności niezwłocznego zwrócenia się do lekarza.

Dzieci i młodzież

Sertralina nie powinna być stosowana w leczeniu dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat z wyjątkiem pacjentów z zaburzeniami obsesyjno-kompulsyjnymi w wieku 6-17 lat. W badaniach

klinicznych zachowania samobójcze (próby i myśli samobójcze) i wrogość (głównie agresja, zachowanie opozycyjne, gniew) obserwowano częściej u dzieci i młodzieży leczonych lekami przeciwdepresyjnymi w porównaniu z grupą przyjmującą placebo. Jeśli mimo wszystko, w związku z potrzebą kliniczną zostanie podjęta decyzja o leczeniu pacjenta należy starannie obserwować pod kątem występowania objawów samobójczych. Poza tym dostępne są tylko ograniczone dane kliniczne związane z bezpieczeństwem długotrwałego stosowania produktu leczniczego u dzieci i młodzieży, dotyczące wzrostu, dojrzewania płciowego, rozwoju funkcji poznawczych i rozwoju zachowania. W okresie po wprowadzeniu produktu do obrotu odnotowano kilka przypadków opóźnionego wzrostu i dojrzewania. Znaczenie kliniczne i związek przyczynowo-skutkowy nie zostały jak dotąd wyjaśnione (informacje dotyczące przedklinicznych danych na temat bezpieczeństwa znajdują się w punkcie 5.3). Stan zdrowia dzieci leczonych długotrwanie powinien być kontrolowany przez lekarza w celu wykrycia nieprawidłowości wzrostu i rozwoju.

Nieprawidłowe krwawienie/krwotok

Istnieją doniesienia na temat nieprawidłowych krwawień podczas stosowania SSRI, w tym krwawień do skóry (wybroczyny i plamica) oraz innych krwawień takich jak krwawienia z przewodu pokarmowego lub dróg rodnych, także takich, które prowadziły do zgonu. Zaleca się ostrożność u chorych przyjmujących leki z grupy SSRI, szczególnie w skojarzeniu z lekami o znanym działaniu wpływającym na czynność płytek (np. atypowe leki przeciwpsychotyczne i fenotiazyny, większość trójpierścieniowych leków przeciwdepresyjnych, kwas acetylosalicylowy i niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ)) jak również u chorych z krwawieniami w wywiadzie (patrz punkt 4.5).

Hiponatremia

Podczas leczenia lekami z grup SSRI lub SNRI, w tym sertralina, może wystąpić hiponatremia. W wielu przypadkach wydaje się, że hiponatremia jest wynikiem zespołu niewłaściwego wydzielania hormonu antydiuretycznego (SIADH). Opisywano przypadki spadku stężenia sodu w surowicy poniżej 110 mmol/l.

Pacjenci w podeszłym wieku mogą być narażeni na większe ryzyko wystąpienia hiponatremii podczas stosowania leków z grup SSRI lub SNRI. Także pacjenci przyjmujący diuretyki lub z innego powodu narażeni na spadek objętości osocza mogą być narażeni na większe ryzyko (patrz punkt Stosowanie u osób w podeszłym wieku). U pacjentów z objawową hiponatremią należy rozważyć odstawienie sertraliny i wdrożenie odpowiedniego postępowania medycznego. Do objawów przedmiotowych i podmiotowych hiponatremii należy ból głowy, trudności z koncentracją, zaburzenia pamięci, splątanie, osłabienie i zaburzenia równowagi, które mogą prowadzić do upadków. Objawy przedmiotowe i podmiotowe związane z cięższymi i (lub) bardziej nagłymi przypadkami obejmują omamy, omdlenia, drgawki, śpiączkę, zatrzymanie oddechu oraz zgon.

Objawy z odstawienia obserwowane po przerwaniu leczenia sertralina

Objawy z odstawienia po przerwaniu leczenia występują często, szczególnie w przypadku nagłego odstawienia (patrz punkt 4.8). W badaniach klinicznych wśród pacjentów leczonych sertralina częstość zgłaszanych reakcji związanych z odstawieniem leku wynosiła 23% u osób odstawiających sertralina w porównaniu z 12% u osób, które nadal leczono sertralina.

Ryzyko objawów z odstawienia może być uzależnione od szeregu czynników, w tym czasu stosowania i dawki leku, a także szybkości redukcji dawek. Najczęściej zgłaszanymi reakcjami są zawroty głowy, zaburzenia czuciowe (w tym parestezje), zaburzenia snu (w tym bezsenność i intensywne sny), pobudzenie lub niepokój, nudności i (lub) wymioty, drżenia i bóle głowy.

Zazwyczaj objawy te mają łagodne lub umiarkowane nasilenie; jednak u niektórych pacjentów mogą one być ciężkie. Zazwyczaj występują w ciągu pierwszych kilku dni po przerwaniu leczenia, lecz istnieją bardzo rzadkie doniesienia na temat wystąpienia takich objawów u pacjentów, którzy przez niedopatrzenie pominieli dawkę leku. Zazwyczaj objawy te mają charakter samoograniczający i ustępują w ciągu 2 tygodni, choć u niektórych osób mogą one utrzymywać się dłużej (2–3 miesiące lub dłużej). Dlatego przy przerywaniu leczenia zaleca się stopniowe zmniejszanie dawek sertraliny w okresie kilku tygodni lub miesięcy, w zależności od potrzeb pacjenta (patrz punkt 4.2).

Aktyzja/pobudzenie psychoruchowe

Stosowanie sertraliny może być związane z wystąpieniem aktyzji, która charakteryzuje się subiektywnie nieprzyjemnym lub uciążliwym pobudzeniem psychoruchowym i koniecznością poruszania się, czemu często towarzyszy niezdolność do siedzenia lub stania bez ruchu. Zaburzenie to występuje najczęściej w okresie pierwszych kilku tygodni leczenia. U pacjentów, u których wystąpią te objawy, zwiększanie dawek leku może być szkodliwe.

Niewydolność wątroby

Sertralina jest w znacznym stopniu metabolizowana przez wątrobę. Badanie farmakokinetyczne z zastosowaniem wielu dawek u pacjentów z niewielką, stabilną marskością wątroby wykazało wydłużenie okresu połowicznej eliminacji oraz około trzykrotnie większe wartości AUC i C_{max} w porównaniu z osobami zdrowymi. Nie zaobserwowano istotnych różnic w stopniu wiązania się leku z białkami osocza pomiędzy obiema grupami. Podczas stosowania sertraliny u pacjentów z chorobami wątroby należy zachować ostrożność. W przypadku podawania sertraliny pacjentom z niewydolnością wątroby należy rozważyć zmniejszenie dawek leku lub jego rzadsze podawanie. Sertralina nie powinna być stosowana u pacjentów z ciężką niewydolnością wątroby (patrz punkt 4.2).

Niewydolność nerek

Sertralina jest w znacznym stopniu metabolizowana, a wydalanie niezmienionego leku z moczem stanowi mniej istotną drogę eliminacji. W badaniach z udziałem pacjentów z łagodną lub umiarkowaną niewydolnością nerek (klirens kreatyniny 30–60 ml/min) bądź z umiarkowaną lub ciężką niewydolnością nerek (klirens kreatyniny 10–29 ml/min), po zastosowaniu wielokrotnych dawek parametry farmakokinetyczne (AUC₀₋₂₄ lub C_{max}) nie różniły się w sposób istotny od wartości u osób z grupy kontrolnej. Sertralina nie wymaga korygowania dawek odpowiednio do stopnia niewydolności nerek.

Stosowanie u osób w podeszłym wieku:

Ponad 700 pacjentów w podeszłym wieku (>65 lat) uczestniczyło w badaniach klinicznych. Schemat i częstość reakcji niepożądanych u osób starszych były podobne, jak u pacjentów w młodszym wieku. Leki z grup SSRI lub SNRI, w tym sertralina, mogą jednak być związane z przypadkami klinicznie istotnej hiponatremii u osób w podeszłym wieku, które mogą być bardziej narażone na to zdarzenie niepożądane (patrz podpunkt Hiponatremia w punkcie 4.4).

Cukrzyca

U pacjentów z cukrzycą leczenie lekami z grupy SSRI może zmieniać kontrolę glikemii. Może być konieczne dostosowanie dawki insuliny i (lub) stosowanych jednocześnie doustnych leków przeciwcukrzycowych.

Terapia elektrowstrząsowa (EW)

Nie przeprowadzono badań klinicznych określających ryzyko lub korzyści związane z jednoczesnym stosowaniem elektrowstrząsów i sertraliny.

Sok grejpfrutowy

Nie zaleca się podawania soku grejpfrutowego podczas stosowania sertraliny (patrz punkt 4.5).

Zaburzenia wyników badań przesiewowych moczu

U pacjentów stosujących sertralinę obserwowano fałszywie dodatnie wyniki przesiewowych testów immunologicznych moczu na benzodiazepiny. Spowodowane jest to brakiem specyficzności testów przesiewowych. Fałszywie pozytywne wyniki testu można się spodziewać w kilka dni po zakończeniu leczenia sertralina. Przy pomocy badań potwierdzających takich jak chromatografia gazowa / spektrometria masowa można odróżnić sertralinę od benzodiazepin.

Jaskra z zamkniętym kątem przesączania

Leki z grupy SSRI, w tym sertralina, mogą mieć wpływ na wielkość źrenicy, w wyniku rozszerzenia źrenicy. Efekt rozszerzający źrenice może zmniejszać kąt przesączania oka, powodując zwiększenie ciśnienia wewnątrzgałkowego i jaskrę z zamkniętym kątem przesączania, szczególnie u osób z predyspozycjami. Należy zachować ostrożność przy stosowaniu sertraliny u pacjentów z zamknięciem kąta przesączania w przebiegu jaskry lub jaskrą w wywiadzie.

Sód

Ten produkt leczniczy zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu w tabletkę, to znaczy lek uznaje się za "wolny od sodu".

4.5 Interakcje z innymi lekami i inne rodzaje interakcji

Przeciwwskazane

Inhibitory monoaminoooksydazy (MAOI)

Nieodwracalne inhibitory monoaminoooksydazy (np. seleglina)

Nie należy stosować sertraliny jednocześnie z nieodwracalnymi inhibitorami MAO takimi jak seleglina. Nie należy rozpoczynać stosowania sertraliny w ciągu co najmniej 14 dni od zakończenia leczenia nieodwracalnym inhibitorem MAO. Sertralina należy odstawić na co najmniej 7 dni przed rozpoczęciem leczenia nieodwracalnym inhibitorem MAO (patrz punkt 4.3).

Odwracalny selektywny inhibitor monoaminoooksydazy (n.p. moklobemid)

W związku z ryzykiem zespołu serotoninowego, nie powinno stosować się sertraliny jednocześnie z odwracalnym i selektywnym MAOI, takim jak moklobemid. Okres odstawienia odwracalnego (selektywnego) MAOI przed zastosowaniem sertraliny, może być krótszy niż 14 dni. Zalecane jest odstawienie sertraliny co najmniej 7 dni przed rozpoczęciem leczenia odwracalnym MAOI (patrz punkt 4.3).

Odwracalny, nieselektywny inhibitor monoaminoooksydazy (linezolid)

U pacjentów leczonych sertralina nie należy jednocześnie stosować antybiotyku linezolid, który jest słabym odwracalnym nieselektywnym MAOI (patrz punkt 4.3).

U pacjentów, u których odstawił się MAOI (np. błękit metylenowy) wkrótce przed zastosowaniem sertraliny lub u których odstawił się sertralina tuż przed zastosowaniem MAOI, obserwowano ciężkie działania niepożądane, które obejmowały: drżenie mięśniowe, drgawki kloniczne mięśni, pocenie się, nudności, wymioty, uderzenia gorąca, zawroty głowy i hipertermię z objawami przypominającymi złośliwy zespół neuroleptyczny, drgawki i śmierć.

Pimozyd:

W badaniu z pojedynczą małą dawką pimozydu (2 mg) i jednoczesnym podaniem sertraliny stwierdzano zwiększone stężenia pimozydu o około 35%. Te zwiększone stężenia nie były związane z żadnymi zmianami w zapisie EKG. Ponieważ mechanizm tej interakcji nie jest znany, z uwagi na wąski indeks terapeutyczny pimozydu, jednoczesne stosowanie pimozydu i sertraliny jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3).

Niezalecane jednoczesne stosowanie z sertralina

Leki działające ośrodkowo i alkohol

Stosowanie sertraliny w dawce 200 mg na dobę nie ma wpływu na efekt działania alkoholu, karbamazepiny, haloperydolu lub fenytoiny na funkcje poznawcze i psychomotoryczne u zdrowych pacjentów. Odradza się jednak picia alkoholu podczas stosowania sertraliny.

Inne leki serotoninerdyczne

Patrz punkt 4.4

Należy zachować ostrożność podczas stosowania fentanylu w znieczuleniu ogólnym lub leczeniu przewlekłego bólu, innych leków serotoninerdycznych (w tym innych serotoninerdycznych leków przeciwdepresyjnych, tryptanów) oraz innych opioidów.

Specjalne ostrzeżenia

Leki wydłużające odstęp QT

Ryzyko wydłużenia odstępu QTc i (lub) wystąpienia arytmii komorowej (np. *torsade de pointes*) może się zwiększać w razie jednoczesnego stosowania innych produktów leczniczych wydłużających odstęp QTc (np. niektórych leków przeciwpsychotycznych i antybiotyków) (patrz punkt 4.4).

Lit

Wyniki badania z udziałem grupy kontrolnej otrzymującej placebo przeprowadzonego u osób zdrowych wskazują, że jednoczesne podawanie sertraliny i litu nie zmieniało farmakokinetyki litu, ale nasilało drżenia (w porównaniu do placebo), co wskazuje na możliwość interakcji farmakodynamicznej. Podczas jednoczesnego podawania sertraliny i litu, wskazane jest właściwe monitorowanie pacjentów.

Fenytoina

Kontrolowane użyciem placebo badanie u zdrowych ochotników wskazuje, że długotrwałe stosowanie sertraliny w dawce 200 mg na dobę nie powoduje klinicznie istotnego hamowania metabolizmu fenytoiny. Niemniej jednak, ponieważ pojawiły się doniesienia o silnym wpływie fenytoiny na organizm pacjentów stosujących sertralinę, zaleca się na początku stosowania sertraliny monitorowanie stężenia fenytoiny w celu właściwego dostosowania jej dawek. Dodatkowo jednoczesne stosowanie fenytoiny może powodować zmniejszenie stężenia sertraliny w osoczu. Nie można wykluczyć, że inne induktory CYP3A4, np. fenobarbital, karbamazepina, dziurawiec zwyczajny, ryfampicyna mogą powodować zmniejszenie stężenia sertraliny.

Tryptany

W okresie porejestacyjnym opisywano rzadkie przypadki osłabienia, nadmiernej odpowiedzi ruchowej, braku koordynacji, dezorientacji, lęku i pobudzenia podczas jednoczesnego stosowania sertraliny i sumatryptanu. Objawy zespołu serotoninowego mogą również występować po zastosowaniu innych produktów leczniczych tej samej klasy (tryptany). Jeżeli zatem jednoczesne stosowanie sertraliny i tryptanów jest klinicznie uzasadnione, wskazana jest obserwacja pacjenta (patrz punkt 4.4).

Warfaryna

Jednoczesne stosowanie sertraliny w dawce 200 mg na dobę oraz warfaryny powodowało niewielkie, istotne statystycznie wydłużenie czasu protrombinowego, które w rzadkich przypadkach może zmieniać wartość INR. W związku z tym czas protrombinowy powinien być badany przed rozpoczęciem i po zakończeniu leczenia sertralina.

Interakcje z innymi lekami, digoksyną, atenolem, cymetydyną

Równoczesne podawanie cymetydyny powodowało znaczny spadek klirensu sertraliny. Znaczenie kliniczne tych zmian jest nieznane. Sertralina nie wykazuje wpływu na zdolność atenolu do blokowania receptorów beta-adrenergicznych. Nie zaobserwowano interakcji między sertralina podawaną w dawce 200 mg na dobę a digoksyną.

Leki mające wpływ na czynność płytek

Podczas podawania leków mających wpływ na czynność płytek (np. NLPZ, kwas acetylosalicylowy i tyklopidyna) lub innych leków, które mogą zwiększać ryzyko krwawień, równocześnie z lekami z grupy SSRI, w tym sertraliny, ryzyko krwawień może się zwiększać (patrz punkt 4.4).

Substancje blokujące przewodnictwo nerwowo-mięśniowe

Produkty lecznicze z grupy SSRI mogą zmniejszać aktywność cholinoesterazy w osoczu, co wydłuża działanie blokujące przewodnictwo nerwowo-mięśniowe wywierane przez miwakurium lub inne substancje blokujące przewodnictwo nerwowo-mięśniowe.

Leki metabolizowane przez cytochrom P450

Sertralina może działać jak łagodny lub umiarkowany inhibitor cytochromu CYP 2D6. Badania interakcji prowadzone podczas długotrwałego podawania sertraliny w dawce 50 mg na dobę wykazały umiarkowany wzrost (średnio o 23-37 %) stałego poziomu dezypraminy w osoczu (markera aktywności izoenzymu CYP 2D6). Mogą wystąpić istotne klinicznie interakcje z innymi substratami cytochromu CYP 2D6 o wąskim indeksie terapeutycznym, takimi jak leki antyarytmiczne klasy 1C, w tym propafenon i flekainid, trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne i typowe leki przeciwpsychotyczne, zwłaszcza w przypadku stosowania większych dawek sertraliny.

Sertralina nie hamuje aktywności izoenzymów CYP 3A4, CYP 2C9, CYP 2C19 i CYP 1A2 w stopniu klinicznie istotnym. Potwierdzono to w badaniach interakcji *in vivo* z zastosowaniem substratów CYP 3A4 (endogennego kortyzolu, karbamazepiny, terfenadyny, alprazolamu), substratu CYP 2C19 (diazepamu) i substratów CYP 2C9 (tolbutamidu, glibenklamidu i fenytoiny).

Badania *in vitro* wykazały, że sertralina nie wywiera wpływu lub tylko nieznacznie hamuje aktywność izoenzymu CYP 1A2.

W skrzyżowanym badaniu przeprowadzonym u ośmiu zdrowych japońskich ochotników, spożycie 3 szklanek soku grejpfrutowego powodowało wzrost poziomu sertraliny w osoczu o ok. 100 %.

W związku z tym, należy unikać picia soku grejpfrutowego podczas leczenia sertralina (patrz punkt 4.4).

Opierając się na badaniach interakcji z sokiem grejpfrutowym, nie można wykluczyć, że jednoczesne podawanie sertraliny i silnych inhibitorów CYP3A4, np. inhibitorów proteazy, ketokonazolu, itrakonazolu, posakonazolu, worykonazolu, klarytromycyny, telitromycyny i nefazodonu, spowoduje jeszcze większy wzrost narażenia na sertralina. Dotyczy to także umiarkowanych inhibitorów CYP3A4, np. aprepitantu, erytromycyny, flukonazolu, werapamilu i diltiazemu. Podczas leczenia sertralina należy unikać przyjmowania inhibitorów CYP3A4.

Stężenia sertraliny w osoczu są większe o około 50% u pacjentów ze spowolnionym metabolizmem CYP2C19 w porównaniu do pacjentów z szybkim metabolizmem (patrz punkt 5.2). Nie można wykluczyć interakcji z silnymi inhibitorami CYP2C19, np. omeprazolem, lanzoprazolem, pantoprazolem, rabeprazolem, fluoksetyną, fluwoksamina.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża:

Nie są dostępne odpowiednio kontrolowane badania dotyczące stosowania leku u kobiet w ciąży. Jednak w przeprowadzonych badaniach doświadczalnych nie obserwowano wad wrodzonych wywołanych przez sertralina. Badania na zwierzętach wykazały wpływ leku na płodność, prawdopodobnie spowodowany toksycznym działaniem farmakodynamicznym substancji na matkę, a także bezpośrednim działaniem farmakodynamicznym substancji na płód (patrz punkt 5.3).

Zaobserwowano, że stosowanie sertraliny w trakcie ciąży powoduje objawy odpowiadające objawom z odstawienia u niektórych noworodków, których matkom podawano sertralina. To zjawisko obserwowano również w przypadku innych leków przeciwdepresyjnych z grupy SSRI. Nie zaleca się

stosowania sertraliny w czasie ciąży, chyba że stan kliniczny kobiety uzasadnia taką potrzebę, a potencjalne korzyści z leczenia przeważają nad ewentualnymi zagrożeniami.

Jeśli matka kontynuuje stosowanie sertraliny w późnych okresach ciąży, zwłaszcza w trzecim trymestrze, noworodka należy poddać obserwacji. Po stosowaniu sertraliny przez matkę w późnych okresach ciąży, u noworodka mogą wystąpić następujące objawy: niewydolność oddechowa, sinica, bezdech, napady drgawkowe, wahania temperatury ciała, trudności z przyjmowaniem pokarmu, wymioty, hipoglikemia, wzmożone napięcie mięśniowe, obniżone napięcie mięśniowe, wygórowanie odruchów, drżenia mięśniowe, skurcze mięśni, drażliwość, podsypanie, ciągły płacz, senność i zaburzenia snu. Objawy te mogą wynikać albo z działań serotoninerгіcznych, albo z wystąpienia objawów z odstawienia. W większości przypadków powikłania występują natychmiast lub wkrótce po porodzie (w ciągu mniej niż 24 godzin).

Z danych epidemiologicznych wynika, że stosowanie leków z grupy SSRI w trakcie ciąży, szczególnie w późnym jej okresie, może zwiększać ryzyko wystąpienia zespołu przetrwałego nadciśnienia płucnego u noworodków (PPHN - *ang. persistent pulmonary hypertension in the newborn*). Obserwowano ryzyko na poziomie ok. 5 przypadków na 1000 ciąż. W populacji ogólnej występuje od 1 do 2 przypadków PPHN na 1000 ciąż.

Karmienie piersią

Opublikowane dane dotyczące stężeń sertraliny w mleku matki wskazują, że do mleka przenikają niewielkie ilości sertraliny i jej metabolitu N-desmetylosertraliny. U niemowląt karmionych piersią stwierdzano na ogół bardzo niskie lub niewykrywalne wartości stężenia leku w surowicy, z pojedynczym wyjątkiem niemowlęcia ze stężeniem sertraliny odpowiadającym około 50% wartości stwierdzanej u matki (jednak bez zauważalnego wpływu na stan zdrowia tego niemowlęcia). Dotychczas nie donoszono o występowaniu jakichkolwiek działań niepożądanych u niemowląt karmionych piersią przez matki stosujące sertralinę, jednak nie można wykluczyć ryzyka takich działań. Nie zaleca się stosowania leku u matek karmiących piersią, chyba że w ocenie lekarza związane z tym korzyści przewyższają ryzyko.

Płodność

Badania przeprowadzone na zwierzętach nie wykazały działania sertraliny w parametrach płodności (patrz punkt 5.3). Z opisów przypadków stosowania niektórych leków z grupy SSRI u ludzi wynika, że wpływ na jakość nasienia jest przemijający. Dotychczas nie zaobserwowano wpływu na płodność u ludzi.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Farmakologiczne badania kliniczne wykazały, że sertralina nie ma wpływu na sprawność psychomotoryczną. W związku z tym jednak, że leki przeciwdepresyjne mogą jednak upośledzać psychiczne lub fizyczne funkcje konieczne do sprawnego wykonywania potencjalnie niebezpiecznych czynności, takich jak prowadzenie pojazdów czy obsługa maszyn, pacjenta należy o takiej możliwości ostrzec.

4.8 Działania niepożądane

Najczęstszym działaniem niepożądanym są nudności. W leczeniu zespołu lęku społecznego u 14% mężczyzn występowały zaburzenia seksualne (niezdolność do ejakulacji) w porównaniu z 0% w grupie placebo. Te działania niepożądane są zależne od dawki i często mają charakter przemijający podczas dalszego leczenia.

Profil działań niepożądanych często obserwowanych w podwójnie zaślepionych, kontrolowanych za pomocą placebo badań z udziałem pacjentów z ZO-K, napadami paniki, PTSD i zespołem lęku społecznego był podobny do zaobserwowanego w badaniach klinicznych pacjentów z depresją.

Tabela 1 przedstawia reakcje niepożądane zaobserwowane po dopuszczeniu leku do obrotu (częstość nie jest znana) oraz w badaniach klinicznych kontrolowanych za pomocą placebo (z udziałem łącznie 2542 pacjentów leczonych sertralina i 2145 osób otrzymujących placebo), dotyczących depresji, ZO-K, napadów paniki, PTSD i zespołu lęku społecznego.

Niektóre niepożądane reakcje na lek wymienione w Tabeli 1 mogą zmniejszać swoje nasilenie i częstość występowania w trakcie dalszego leczenia i zazwyczaj nie wymagają odstawienia leku.

Tabela 1: Reakcje niepożądane

Częstość reakcji niepożądanych zaobserwowanych w kontrolowanych za pomocą placebo badaniach dotyczących depresji, ZO-K, napadów paniki, PTSD i zespołu lęku społecznego. Połączona analiza i doniesienia po dopuszczeniu leku do obrotu (częstość nie jest znana).

Bardzo częste ($\geq 1/10$)	Częste ($\geq 1/100, < 1/10$)	Niezbyt częste ($\geq 1/1000, < 1/100$)	Rzadkie ($\geq 1/10000, < 1/1000$)	Bardzo rzadkie ($< 1/10000$)	Nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych)
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze					
	Zapalenie gardła	Zapalenie górnych dróg oddechowych, nieżyt nosa	Zapalenie uchyłków jelita, zapalenie żołądka i jelit, zapalenie ucha środkowego		
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)					
			Nowotwory†		
Zaburzenia krwi i układu chłonnego					
			Powiększenie węzłów chłonnych		Leukopenia, małopłytkowość
Zaburzenia układu immunologicznego					
		Nadwrażliwość	Reakcja anafilaktyczna		Alergia
Zaburzenia endokrynologiczne					
		Niedoczynność tarczycy			Hiperprolaktynemia, nieprawidłowe wydzielanie hormonu antydiuretycznego (ADH)
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania					
	Zmniejszenie apetytu, zwiększenie apetytu*		Cukrzyca, Hipercholesterolemia, hipoglikemia		Hiponatremia, hiperglikemia
Zaburzenia psychiczne					
Bezsenna (19%)	Depresja*, depersonalizacja, koszmary senne, lęk*, pobudzenie*, nerwowość, zmniejszenie libido*, bruksizm	Omamy*, agresja*, euforia*, apatia, nieprawidłowe myślenie	Zaburzenia konwersyjne, uzależnienie od leków, zaburzenia psychiczne*, paranoja, myśli/zachowania samobójcze***, lunatyzm, przedwczesny wytrysk		Przeżycia senne

Bardzo częste (≥1/10)	Częste (≥1/100, <1/10)	Niezbyt częste (≥1/1000, <1/100)	Rzadkie (≥1/10000, <1/1000)	Bardzo rzadkie (< 1/10000)	Nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych)
Zaburzenia układu nerwowego					
Zawroty głowy (11%), senność (13%), bóle głowy (21%)*	Zaburzenia czucia*, drżenie, wzmożone napięcie, zaburzenia smaku, zaburzenia koncentracji	Drgawki*, mimowolne ruchy mięśni*, zaburzenia koordynacji, hiperkinezy, zaburzenia pamięci, niedoczulica*, zaburzenia mowy, ułożeniowe zawroty głowy, omdlenia, migrena*	Śpiączka*, choreoatetoz, dyskineza, przeczulica, zaburzenia czucia		Zaburzenia ruchowe (w tym zaburzenia pozapiramidowe takie jak: hiperkinezja, hipertonia, dystonia, zgrzytanie zębami i zaburzenia chodu). Objawy związane z zespołem serotoninowym lub złośliwym zespołem neuroleptycznym takie jak: pobudzenie, splatanie, obfite pocenie się, biegunka, gorączka, nadciśnienie tętnicze, sztywność, tachykardia. W niektórych przypadkach miało to związek z jednoczesnym stosowaniem leków serotoninergicznych. Akatyzyja i niepokój psychoruchowy (patrz punkt 4.4) Skurcz naczyń mózgowych (w tym zespół przemijającego skurczu naczyń mózgowych i zespół Call-Fleming).
Zaburzenia oka					
	Zaburzenia widzenia	Rozszerzenie źrenic*	Jaskra, zaburzenia wydzielania łez, ubytki pola widzenia, podwójne widzenie, światłowstręt, krwotok do komory przedniej oka,		Nieprawidłowe widzenie, nierówne źrenice
Zaburzenia ucha i błędnika					
	Szum uszny*	Ból ucha			
Zaburzenia serca					
	Kołatanie serca*	Tachykardia	Zawał serca, bradykardia, choroba serca		Wydłużenie odstępu QTc, częstokurcz komorowy typu <i>torsade de pointes</i>
Zaburzenia naczyniowe					
	Uderzenia gorąca*	Nadciśnienie tętnicze*, nagłe zaczerwienienie skóry	Niedokrwienie obwodowe, krwimocz		Nieprawidłowe krwawienia (takie jak krwawienia z przewodu pokarmowego)
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia					
	Ziewanie*	Skurcz oskrzeli*, duszność, krwawienie z nosa	Skurcz krtani, hiperwentylacja, niedotlenienie, świst krtaniowy, dysfonia, czkawka		Choroba śródmiąższowa płuc

Bardzo częste (≥1/10)	Częste (≥1/100, <1/10)	Niezbyt częste (≥1/1000, <1/100)	Rzadkie (≥1/10000, <1/1000)	Bardzo rzadkie (< 1/10000)	Nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych)
Zaburzenia żołądka i jelit					
Biegunka (18%), nudności (24%), suchość w ustach (14%)	Ból brzucha*, wymioty*, zaparcia*, niestrawność, wzdęcia	Zapalenie przełyku, dysfagia, guzy krwawnicowe, nadmierne wydzielanie śliny, zaburzenia języka, odbijanie się ze zwracaniem treści żołądkowej	Smołowate stolce, świeża krew w kale, owrzodzenie języka, choroby zębów, zapalenie języka, owrzodzenie ust		Zapalenie trzustki
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych					
			Nieprawidłowe funkcjonowanie wątroby		Poważne dolegliwości wątrobowe (w tym zapalenie wątroby, żółtaczką oraz niewydolność wątroby)
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej					
	Wysypka*, nadmierne pocenie się	Obrzęk okołoczołowy*, obrzęk twarzy, plamica*, łysienie*, zimny pot, sucha skóra, pokrzywka*, świąd	Zapalenie skóry, zapalenie pęcherza, wysypka grudkowa, nieprawidłowa struktura włosów, nieprawidłowy zapach skóry		Rzadkie zgłoszenia ciężkich działań niepożądanych ze strony skóry (CDNS): np. zespół Stevensa –Johnsona oraz martwica naskórka, obrzęk naczynioruchowy, wrażliwość na światło, reakcja skórna,
Zaburzenia mięśniowo- szkieletowe i tkanki łącznej					
	Bóle stawów, Ból mięśniowy	Choroba zwyrodnieniowa stawów, osłabienie mięśniowe, bóle pleców, tiki mięśniowe	Zaburzenia kości		Szczękoscisk*, skurcze mięśni
Zaburzenia nerek i dróg moczowych					
		Oddawanie moczu w nocy, zatrzymanie moczu*, wielomocz, częstomocz, zaburzenia w oddawaniu moczu, nietrzymanie moczu*	Skąpomocz, opóźnienie w oddawaniu moczu		
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi**					
Zaburzenia wytrysku (14%)	Zaburzenia wzrodu	Krwawienia z pochwy, zaburzenia funkcji seksualnych, zaburzenia czynności	Krwotok miesięczkowy, zanikowe zapalenie sromu i pochwy, zapalenie żołądki		Ginekomastia

Bardzo częste (≥1/10)	Częste (≥1/100, <1/10)	Niezbyt częste (≥1/1000, <1/100)	Rzadkie (≥1/10000, <1/1000)	Bardzo rzadkie (< 1/10000)	Nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych)
		seksualnych u kobiet, nieregularne miesiączki	i napletka, upławy, bolesny wzwód prącia*, mlekotok*		
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania					
Zmęczenie (10%)*	Ból w klatce piersiowej*, złe samopoczucie*	Obrzęk obwodowy, dreszcze, gorączka*, astenia*, pragnienie	Przepuklina, zmniejszenie tolerancji lekowej, utrudniony chód		
Badania diagnostyczne					
		Zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej*, zwiększenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej *, zmniejszenie masy ciała*, zwiększenie masy ciała*	Nieprawidłowe nasienie, zwiększenie stężenia cholesterolu we krwi		Nieprawidłowe wyniki badań laboratoryjnych, zaburzenia czynności płytek krwi,
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach					
			Urazy		
Procedury medyczne i chirurgiczne					
			Zabieg rozszerzania naczyń		
<p><i>W przypadku wystąpienia zdarzeń niepożądanych w przebiegu depresji, ZO-K, zespołu lęku panicznego, PTSD i zespołu lęku społecznego, pojęcie dotyczące układów organizmu należy przeklasyfikować według pojęć dotyczących układów organizmu obowiązujących w badaniach nad depresją.</i></p> <p>† Zgłoszono jeden przypadek nowotworu złośliwego u jednego pacjenta otrzymującego sertralinę, w porównaniu z brakiem takich przypadków w grupie otrzymującej placebo.</p> <p>* te działania niepożądane wystąpiły również podczas badań po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu</p> <p>** w mianowniku podano łączną liczbę pacjentów w danej grupie wyodrębnionej według płci: sertralina (1118 mężczyzn, 1424 kobiety), placebo (926 mężczyzn, 1219 kobiet)</p> <p>W przypadku ZO-K – wyłącznie badania krótkoterminowe, trwające od 1 do 12 tygodni.</p> <p>***w trakcie leczenia sertralina lub wkrótce po zakończeniu stosowania tego leku stwierdzano przypadki myśli samobójczych i zachowań samobójczych (patrz punkt 4.4).</p>					

Objawy z odstawienia obserwowane po przerwaniu leczenia sertralina

Odstawienie sertraliny (szczególnie nagłe) często powoduje objawy z odstawienia. Najczęściej zgłaszanymi reakcjami są: zawroty głowy, zaburzenia czuciowe (w tym parestezje), zaburzenia snu (w tym bezsenność i intensywne sny), pobudzenie lub niepokój, nudności i (lub) wymioty, drżenia i bóle głowy. Zazwyczaj objawy te mają łagodne lub umiarkowane nasilenie i charakter samoograniczający; jednak u niektórych pacjentów mogą one być ciężkie i (lub) utrzymywać się przez długi czas. Dlatego gdy leczenie sertralina nie jest już konieczne, zaleca się stopniowe zmniejszanie dawek (patrz punkty 4.2 i 4.4).

Populacja osób w podeszłym wieku

Leki z grup SSRI lub SNRI, w tym sertralina, mogą być związane z przypadkami klinicznie istotnej hiponatremii u osób w podeszłym wieku, które mogą być bardziej narażone na to zdarzenie niepożądane (patrz punkt 4.4).

Pacjenci pediatryczni

U ponad 600 pacjentów pediatrycznych leczonych sertralina ogólny profil reakcji niepożądanych był zazwyczaj podobny do zaobserwowanego w badaniach z udziałem osób dorosłych. W kontrolowanych badaniach (n=281 pacjentów leczonych sertralina) zaobserwowano następujące działania niepożądane:

Bardzo często ($\geq 1/10$): Bóle głowy (22%), bezsenność (21%), biegunka (11%) i nudności (15%).

Często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$): Bóle w klatce piersiowej, mania, gorączka, wymioty, anoreksja, labilność emocjonalna, agresja, pobudzenie, nerwowość, zaburzenia uwagi, zawroty głowy, hiperkinezyja, migrena, senność, drżenia, zaburzenia widzenia, suchość w jamie ustnej, niestrawność, koszmary nocne, zmęczenie, nietrzymanie moczu, wysypka, trądzik, krwawienie z nosa, wzdęcia.

Niezbędnie często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$): Wydłużenie odcinka QT w EKG, próby samobójcze, drgawki, zaburzenia pozapiramidalne, parestezje, depresja, omamy, plamica, hiperwentylacja, niedokrwistość, zaburzenia czynności wątroby, podwyższony poziom aminotransferazy alaninowej, zapalenie pęcherza, opryszczka, zapalenie ucha zewnętrznego, bóle uszu, bóle oczu, rozszerzenie źrenicy, złe samopoczucie, krwimocz, wysypka krostkowa, katar, urazy, spadek masy ciała, skurcze mięśni, nieprawidłowe sny, apatia, albuminuria, częstomocz, wielomocz, bóle piersi, zaburzenia miesiączkowania, łysienie, zapalenie skóry, nieprawidłowy zapach skóry, pokrzywka, bruksizm, uderzenia gorąca.

Częstość nieznaną: mimowolne oddawanie moczu

Wpływ klasy leku

W badaniach epidemiologicznych przeprowadzonych głównie wśród osób po 50. roku życia wykazano wzrost ryzyka złamań kości u pacjentów przyjmujących leki z grup SSRI i TCA. Mechanizm prowadzący do takiego ryzyka nie jest znany.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych, Al. Jerozolimskie 181C, 02-222 Warszawa, tel.: + 48 22 49-21-301, fax: +48 22 49-21-309, e-mail: ndl@urpl.gov.pl
Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

4.9 Przedawkowanie

Toksyczność

Sertralina cechuje się marginesem bezpieczeństwa zależnym od populacji pacjentów i (lub) jednoczesnego przyjmowania innych produktów leczniczych. Zaobserwowano zgony po przedawkowaniu sertraliny, samej lub w połączeniu z innymi lekami i (lub) alkoholem. Dlatego w każdym przypadku przedawkowania należy podjąć intensywne leczenie.

Objawy

Do objawów przedawkowania należą działania niepożądane zależne od serotoniny, takie jak senność, zaburzenia dotyczące przewodu pokarmowego (takie jak nudności i wymioty), tachykardia, drżenie, pobudzenie i zawroty głowy. Rzadziej opisywano występowanie śpiączki.

Po przedawkowaniu sertraliny zgłaszano również wydłużenie odstępu QTc lub wystąpienie częstoskurczu komorowego typu *torsade de pointes*, dlatego zalecane jest monitorowanie zapisu EKG w każdym przypadku przedawkowania sertraliny podawanej doustnie.

Leczenie

Nie ma specyficznego antidotum dla sertraliny. Należy zapewnić i utrzymać drożność dróg oddechowych, a w razie konieczności zapewnić odpowiednie natlenowanie i wentylację. Węgiel aktywowany, który można zastosować w połączeniu ze środkiem przeczyszczającym, może być tak samo lub bardziej skuteczny niż płukanie żołądka i w czasie leczenia przedawkowania należy rozważyć jego podanie. Nie zaleca się indukowania wymiotów. Zaleca się monitorowanie czynności serca (np. EKG) i czynności życiowych oraz ogólne postępowanie objawowe i wspomagające. Z uwagi na dużą objętość dystrybucji sertraliny, takie działania, jak wymuszona diureza, dializa, hemoperfuzja i transfuzja wymienna prawdopodobnie nie przyniosą korzyści.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Psychoanaleptyki, leki przeciwdepresyjne, selektywne inhibitory wychwytu zwrotnego serotoniny (SSRI)
Kod ATC: N06AB06

Mechanizm działania

Sertralina jest silnym i swoistym inhibitorem neuronalnego wychwytu serotoniny (5-HT) w komórkach nerwowych w badaniach *in vitro*, nasila działanie 5-HT u zwierząt. Ma jedynie bardzo słaby wpływ na wychwyt zwrotny noradrenaliny i dopaminy. W dawkach leczniczych, sertralina blokuje wychwyt serotoniny w płytkach krwi ludzi. W badaniach na zwierzętach nie wykazano, aby lek działał stymulująco, sedatywnie, cholinolitycznie lub kardiotoxycywnie. W kontrolowanych badaniach u zdrowych ochotników sertralina nie powodowała sedacji, ani nie wpływała na sprawność psychomotoryczną. Jako selektywny inhibitor wychwytu 5-HT, sertralina nie wpływa na przewodność katecholaminergiczną. Sertralina nie wykazuje powinowactwa do receptorów muskarynowych (cholinergicznym), serotonergicznym, dopaminergicznym, adrenergicznym, histaminergicznym, GABA ani do receptorów benzodiazepinowym. Długotrwałe podawanie sertraliny zwierzętom prowadzi do zmniejszenia liczby i wrażliwości receptorów noradrenergicznych w mózgu. Podobny efekt obserwowano podczas podawania innych leków przeciwdepresyjnych i stosowanych w leczeniu ZO-K.

Działanie farmakodynamiczne

Nie wykazano, aby sertralina powodowała skłonność do nadużywania. W kontrolowanym za pomocą placebo, podwójnie zaślepionym badaniu porównawczym skłonności do nadużywania sertraliny, alprazolamu i d-amfetaminy u ludzi sertralina nie powodowała dodatnich działań subiektywnych wskazujących na możliwość nadużywania. Z drugiej strony uczestnicy badania oceniali zarówno alprazolam, jak i d-amfetaminę znacznie wyżej niż placebo pod względem satysfakcji związanej ze stosowaniem leku, euforii i możliwości nadużywania. Sertralina nie powoduje ani stymulacji, ani niepokoju, jakie są związane z d-amfetaminą, jak też nie wykazuje działania uspokajającego i zaburzeń psychoruchowych związanych ze stosowaniem alprazolamu. Sertralina nie działa jako dodatnie wzmocnienie u małych rebus szkolonych w zakresie samodzielnego podawania kokainy, jak też nie zastępuje ani d-amfetaminy, ani pentobarbitalu, jako bodźca dyskryminującego u małych rebus.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Duże zaburzenie depresyjne

Przeprowadzono badanie z udziałem pacjentów ambulatoryjnych z depresją, u których wystąpiła odpowiedź przy końcu wstępnej, 8-tygodniowej, otwartej fazy leczenia sertralina w dawce 50-200 mg/dobę. Pacjentów tych (n=295) randomizowano do grupy kontynuującej przez 44 tygodnie prowadzone metodą podwójnie ślepej próby leczenie sertralina w dawce 50-200 mg/dobę lub placebo. U pacjentów otrzymujących sertralina zaobserwowano statystycznie istotną mniejszą częstość nawrotów, niż wśród pacjentów otrzymujących placebo. Średnia dawka u osób, które ukończyły badanie, wynosiła 70 mg/dobę. Odsetek osób reagujących na leczenie (określony jako odsetek pacjentów, u których nie doszło do nawrotu choroby) w grupach otrzymujących sertralina i placebo wyniósł odpowiednio 83,4% i 60,8%.

Zespołu lęku pourazowego, tzw. post-traumatic stress disorder (PTSD).

Dane połączone z 3 badań dotyczących PTSD w populacji ogólnej wskazują na mniejszy odsetek odpowiedzi u mężczyzn niż u kobiet. W dwóch badaniach populacji ogólnej, w których uzyskano wyniki dodatnie, odsetek kobiet i mężczyzn reagujących na leczenie sertralina w porównaniu z placebo był zbliżony (odpowiednio kobiety: 57,2% vs. 34,5%, mężczyźni: 53,9% vs. 38,2%) Liczba pacjentów, mężczyzn i kobiet, w połączonych badaniach populacji ogólnej wynosiła odpowiednio 184 i 430, dlatego wyniki dotyczące kobiet są lepiej ugruntowane, natomiast u mężczyzn wyraźny jest wpływ innych zmiennych początkowych (większa częstość nadużywania substancji, dłuższy czas trwania, źródło urazu, itp.), które korelują ze zmniejszeniem efektu działania leku.

Pacjenci pediatryczni z ZO-K

Oceniano bezpieczeństwo i skuteczność stosowania sertraliny (50–200 mg/dobę) w leczeniu dzieci (6–12 lat) i młodzieży (13–17 lat) bez depresji, leczonych ambulatoryjnie, chorujących na zaburzenie obsesyjno-kompulsyjne (ZO-K). Po tygodniu prowadzonej metodą pojedynczo ślepej próby fazy wstępnej, pacjentów przydzielono w sposób randomizowany do grup leczonych przez dwaście tygodni zmienną dawką sertraliny lub placebo. Początkowa dawka u dzieci (6–12 lat) wynosiła 25 mg. U pacjentów zrandomizowanych do grupy otrzymującej sertralina stwierdzono istotnie większą poprawę według skali Children's Yale-Brown Obsessive Compulsive Scale CY-BOCS ($p = 0,005$), skali NIMH Global Obsessive Compulsive Scale ($p = 0,019$) i skali CGI Improvement ($p = 0,002$) niż u tych, których zrandomizowano do grupy placebo. Ponadto zaobserwowano również tendencję do większej poprawy w grupie leczonej sertralina, w porównaniu do grupy otrzymującej placebo według skali CGI Severity ($p = 0,089$).

W skali CY-BOCs średni wynik początkowy i zmiana w stosunku do wartości początkowej w grupie placebo wynosiły odpowiednio $22,25 \pm 6,15$ i $-3,4 \pm 0,82$, natomiast w grupie otrzymującej sertralina średni wynik początkowy i zmiana w stosunku do wartości początkowej w grupie placebo wynosiły odpowiednio $23,36 \pm 4,56$ i $-6,8 \pm 0,87$. W analizie *post hoc* osoby odpowiadające na leczenie, definiowane jako pacjenci z 25-procentowym lub większym obniżeniem CY-BOCs (podstawowej miary skuteczności) w okresie od rozpoczęcia leczenia do osiągnięcia zaplanowanego punktu końcowego, należeli w 53% do grupy pacjentów leczonych sertralina, w porównaniu do 37% pacjentów leczonych placebo ($p = 0,03$).

Brak danych dotyczących bezpieczeństwa i skuteczności długotrwałego stosowania leku w grupie pacjentów pediatrycznych.

Dzieci i młodzież

Brak danych dotyczących dzieci poniżej 6 lat.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

U ludzi po podaniu doustnym dawki od 50 do 200 mg raz na dobę przez 14 dni maksymalne stężenie sertraliny w osoczu występowało po ok. 4,5-8,4 godzin. Pokarm nie ma istotnego wpływu na biodostępność sertraliny podawanej w postaci tabletek.

Dystrybucja

Okolo 98% krążącego leku jest związane z białkami osocza.

Metabolizm

Sertralina podlega intensywnemu metabolizmowi podczas pierwszego przejścia przez wątrobę.

Na podstawie danych klinicznych i danych uzyskanych w warunkach *in vitro* można stwierdzić, że sertralina jest metabolizowana na drodze licznych szlaków, w tym przez CYP3A4, CYP2C19 (patrz punkt 4.5) i CYP2B6. Sertralina i jej główny metabolit, desmetylosertralina, są także substratami P-glikoproteiny w warunkach *in vitro*.

Eliminacja

Średni okres półtrwania sertraliny wynosi około 26 godzin (zakres 22-36 godzin). Zgodnie z końcowym okresem połowicznej eliminacji, następuje około dwukrotna kumulacja do stężeń stanu stacjonarnego, które są osiągane po jednym tygodniu podawania leku raz na dobę. Okres półtrwania N-demetylosertraliny, pozostaje w zakresie od 62 do 104 godzin. Zarówno sertralina jak i N-demetylosertralina są u ludzi intensywnie metabolizowane a powstałe metabolity są wydalane z kałem i moczem w równych ilościach. Jedynie niewielka ilość (<0,2%) sertraliny w postaci niezmienionej jest wydalana z moczem.

Liniowość lub nielineowość

Sertralina w zakresie dawek od 50 do 200 mg wykazuje farmakokinetykę proporcjonalną do dawki.

Farmakokinetyka w szczególnych grupach pacjentów

Dzieci i młodzież z ZO-K

Farmakokinetykę sertraliny badano w grupie 29 dzieci w wieku od 6 do 12 lat i 32 nastolatków w wieku od 13 do 17 lat. U pacjentów stopniowo zwiększano dawkę do dawki dobowej 200 mg w ciągu 32 dni, albo przez podanie dawki początkowej 25 mg i jej stopniowe zwiększanie, albo przez podanie dawki początkowej 50 mg i jej stopniowe zwiększanie. Schematy podawania leku w dawce 25 i 50 mg były równie dobrze tolerowane. W przypadku dawki 200 mg stężenia sertraliny w osoczu w stanie stacjonarnym w grupie dzieci w wieku od 6 do 12 lat były o około 35% większe niż u dzieci w wieku od 13 do 17 lat, i o 21% większe niż w grupie referencyjnej osób dorosłych. Nie stwierdzono istotnych różnic klirensu kreatyniny między chłopcami a dziewczętami. Dlatego u dzieci, zwłaszcza z małą masą ciała, zaleca się stosowanie małej dawki początkowej i stopniowe zwiększanie dawki za każdym razem o 25 mg.

U młodzieży lek należy dawkować podobnie jak u dorosłych.

Młodzież i osoby w podeszłym wieku

Profil farmakokinetyczny leku u młodzieży i u osób w podeszłym wieku nie różni się w sposób istotny od profilu farmakokinetycznego u osób dorosłych w wieku od 18 do 65 lat.

Zaburzenia czynności wątroby

U pacjentów z uszkodzeniem wątroby okres półtrwania sertraliny jest wydłużony, a wartość AUC wzrasta trzykrotnie (patrz punkty 4.2 i 4.4).

Niewydolność nerek

U pacjentów z niewydolnością nerek w stopniu od umiarkowanego do ciężkiego nie stwierdzano istotnej kumulacji sertraliny.

Farmakogenomika

Poziomy sertraliny w osoczu, były o 50% wyższe u pacjentów ze słabym metabolizmem CYP2C19 w porównaniu z pacjentami z intensywnym metabolizmem. Kliniczne znaczenie nie jest jasne, a zwiększanie dawki musi być dostosowane na podstawie odpowiedzi klinicznej.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Dane niekliniczne, uzyskane na podstawie konwencjonalnych badań farmakologicznych dotyczących bezpieczeństwa stosowania, toksyczności po podaniu wielokrotnym, genotoksyczności i potencjalnego działania rakotwórczego, nie ujawniają występowania szczególnego zagrożenia dla człowieka.

W badaniach oceniających toksyczny wpływ na reprodukcję przeprowadzonych na zwierzętach nie stwierdzono oznak teratogenności ani niekorzystnego wpływu leku na płodność u mężczyzn.

Zaobserwowana fetotoksyczność była prawdopodobnie związana z toksycznym działaniem leku na matkę. Do skrócenia przeżycia młodych osobników po urodzeniu i zmniejszenia ich masy ciała doszło jedynie w trakcie pierwszych kilku dni po urodzeniu. Uzyskane dane wskazują na to, że wczesna umieralność okołoporodowa wynikała z działania leku *in utero* po 15. dniu ciąży. Opóźnienia rozwoju stwierdzane u młodych osobników urodzonych przez otrzymujące lek samice wynikały prawdopodobnie z wpływu leku na samice, w związku z czym nie wiążą się z istotnie wyższym ryzykiem u ludzi.

Badania przeprowadzone na gryzoniach i innych zwierzętach nie ujawniły wpływu na płodność.

Badania na młodych zwierzętach

W badaniu toksykologicznym przeprowadzonym na młodych samcach i samicach szczura sertralinę podawano doustnie w dawkach wynoszących 10, 40 lub 80 mg/kg mc./dobę w okresie od 21. do 56. dnia po narodzeniu, po którym następowała faza odstawienia leku trwająca do 196. dnia po narodzeniu. U zwierząt przyjmujących różne dawki leku (samce – 80 mg/kg, samice ≥ 10 mg/kg) wystąpiło opóźnienie dojrzewania płciowego, lecz nie zaobserwowano innych oznak wpływu sertraliny na oceniane punkty końcowe dotyczące rozmnażania u samców i samic szczura. W okresie od 21. do 56. dnia po narodzeniu zaobserwowano także odwodnienie, zabarwioną wydzielinę z nosa oraz zmniejszony średni przyrost masy ciała. Wszystkie te działania przypisywane podawaniu sertraliny ustąpiły w którymś momencie fazy odstawienia leku. Kliniczne znaczenie tych obserwacji u szczurów otrzymujących sertralinę nie zostało ustalone.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Rdzeń tabletki:

Celuloza mikrokrystaliczna (Avicel PH 101)

Wapnia wodorofosforan

Celuloza mikrokrystaliczna (Avicel PH 102)

Karboksymetyloskrobia sodowa (typ A)

Magnezu stearynian

Otoczka tabletki:

Hypromeloza

Tytanu dwutlenek (E171)

Polidekstroza

Triacetyna

Makrogol 8000

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy

6.3 Okres trwałości

3 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności przy przechowywaniu

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Butelki HDPE z nakrętką z polipropylenu w tekturowym pudełku; opakowania zawierające 14, 15, 20, 28, 30, 50, 60, 98, 100, 250, 300, 500 tabletek powlekanych

Blistry z PVC/PVdC/Aluminium w tekturowym pudełku; opakowania zawierające 14, 15, 20, 28, 30, 50, 60, 98, 100, 250, 300, 500 tabletek powlekanych

Blistry z PVC/Aluminium w tekturowym pudełku; opakowania zawierające 14, 15, 20, 28, 30, 50, 60, 98, 100, 250, 300, 500 tabletek powlekanych

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Szczególne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania leku do stosowania

Brak szczególnych wymagań.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Mylan Ireland Limited
Unit 35/36 Grange Parade
Baldoyle Industrial Estate, Dublin 13
Irlandia

8. NUMER(-Y) POZWOLENIA(Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Sertagen 50 mg: 12839
Sertagen 100 mg: 12840

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU / DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 25/04/2007
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 02/04/2012

**10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU
CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**