

## CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

### 1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Sertraline Bluefish, 50 mg, tabletki powlekane  
Sertraline Bluefish, 100 mg, tabletki powlekane

### 2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

*Sertraline Bluefish, 50 mg, tabletki powlekane:*

Każda tabletki powlekana zawiera sertraliny chlorowodorek, odpowiadający 50 mg sertraliny.

*Sertraline Bluefish, 100 mg, tabletki powlekane:*

Każda tabletki powlekana zawiera sertraliny chlorowodorek, odpowiadający 100 mg sertraliny.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

### 3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki powlekane.

*Sertraline Bluefish, 50 mg, tabletki powlekane:*

Białe tabletki powlekane o kształcie kapsułki z wytłoczonym „A” po jednej stronie i linią podziału pomiędzy „8” i „1” po drugiej stronie.

Linia podziału na tabletki ułatwia tylko rozkruszenie w celu ułatwienia połknięcia, a nie podział na równe dawki.

*Sertraline Bluefish, 100 mg, tabletki powlekane:*

Białe tabletki powlekane o kształcie kapsułki z wytłoczonym „A” po jednej stronie i „82” po drugiej stronie.

### 4. SZCZEGÓŁOWE 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-kompulsyjnych (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

Sertralinę należy podawać jeden raz na dobę, rano lub wieczorem.

Sertralinę w postaci tabletek można przyjmować z posiłkami lub niezależnie od nich.

## Początek leczenia

### *Depresja i ZO-K*

Leczenie sertralina należy rozpocząć od dawki 50 mg na dobę.

### *Lęk napadowy, PTSD i zespół lęku społecznego*

Leczenie należy rozpocząć od dawki 25 mg na dobę. Po tygodniu dawka powinna być zwiększona do 50 mg na dobę. Ten schemat dawkowania powoduje zmniejszenie częstości działań niepożądanych charakterystycznych dla początkowej fazy leczenia zaburzenia lękowego z napadami lęku.

## Zwiększanie dawki

### *Depresja, ZO-K, lęk napadowy, zespół lęku społecznego i PTSD*

Pacjenci nie reagujący 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 może nastąpić w ciągu 7 dni, jednakże dla osiągnięcia pełnego efektu potrzeba zwykle więcej czasu, szczególnie w przypadku ZO-K.

## Leczenie podtrzymujące

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

### *Depresja*

Długotrwałe leczenie może być również konieczne w celu zapobiegania nawrotom epizodów dużej depresji. W większości przypadków zalecana dawka jest taka sama, jaką stosuje się w trakcie bieżącego epizodu. Chorzy na depresję powinni być leczeni wystarczająco długo, co najmniej 6 miesięcy, aby upewnić się, że objawy choroby ustąpiły.

### *Lęk napadowy i ZO-K*

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

## Dzieci i młodzież

### *Stosowanie u dzieci i młodzieży z ZO-K*

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

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

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

Nie wykazano skuteczności stosowania produktu leczniczego w przypadkach dużej depresji u dzieci.

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

### *Stosowanie u pacjentów w podeszłym wieku:*

U pacjentów w podeszłym wieku produkt leczniczy należy stosować ostrożnie, ze względu na zwiększone ryzyko hiponatremii (patrz punkt 4.4).

### *Stosowanie u pacjentów z niewydolnością wątroby:*

U pacjentów z niewydolnością wątroby sertralinę należy stosować ostrożnie. Należy stosować mniejsze dawki produktu leczniczego lub zmniejszyć częstość jego podawania (patrz punkt 4.4). Ponieważ brak odpowiednich danych klinicznych, sertraliny nie należy stosować u pacjentów z ciężką niewydolnością wątroby (patrz punkt 4.4).

*Stosowanie u pacjentów z niewydolnością nerek:*

U pacjentów z niewydolnością nerek modyfikacja dawki nie jest wymagana (patrz punkt 4.4).

*Objawy z odstawienia po przerwaniu leczenia sertralina*

Należy unikać nagłego przerwania leczenia. Zaprzeszając leczenia 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 nietolerowane przez pacjenta objawy, należy rozważyć ponowne podanie zalecanej dawki. Następnie lekarz może kontynuować zmniejszanie dawki, ale w sposób bardziej stopniowy.

### **4.3 Przeciwwskazania**

Nadwrażliwość na substancję czynną lub którąkolwiek substancję pomocniczą produktu.

Jednoczesne stosowanie nieodwracalnych inhibitorów monoaminoooksydazy (MAO) jest przeciwwskazane z uwagi na ryzyko zespołu serotoninowego, który przebiega 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 (ang. Serotonin Syndrome, SS) lub złośliwy zespół neuroleptyczny (ang. Neuroleptic Malignant Syndrome, NMS)*

Rozwój potencjalnie zagrażających życiu zespołów, takich jak zespół serotoninowy (SS) lub złośliwy zespół neuroleptyczny (NMS), zaobserwowano u osób przyjmujących SSRI, w tym u pacjentów przyjmujących sertralina. Ryzyko wystąpienia SS lub NMS wzrasta, gdy leki serotonergiczne (w tym tryptany) stosuje się równocześnie z lekami, które upośledzają metabolizm serotoniny (w tym inhibitorami MAO), lekami przeciwpsychotycznymi i innymi antagonistami dopaminy. Pacjenta należy obserwować pod kątem wystąpienia objawów przedmiotowych i podmiotowych zespołów SS lub NMS (patrz punkt 4.3- Przeciwwskazania).

*Zmiana z selektywnych inhibitorów wychwyty 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 serotonergiczne, np. tryptofan, fenfluramina i agoniści 5-HT*

Równoczesne podawanie sertraliny z innymi produktami leczniczymi, które nasilają działanie neuroprzeżywania serotonergicznego, takimi jak tryptofan lub fenfluramina czy agoniści 5-HT, bądź produktami ziołowymi zawierającymi dziurawiec (*Hypericum perforatum*), należy podejmować ostrożnie. W miarę możliwości należy unikać jednoczesnego stosowania tych leków z sertralina ze względu na możliwość interakcji farmakodynamicznych.

### *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 sertralina należy stosować ostrożnie u pacjentów z epizodami manii i (lub) hipomanii w wywiadzie. Konieczna jest ścisła obserwacja przez lekarza. Sertralina należy odstawić u każdego pacjenta wchodzącego w fazę maniakalną.

### *Schizofrenia*

U pacjentów ze schizofrenią może dojść do nasilenia objawów psychiatrycznych.

### *Napady padaczkowe*

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

### *Samobójstwo, myśli samobójcze lub kliniczne nasilenie choroby*

Depresja związana jest ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia myśli samobójczych, samookaleczenia oraz samobójstwa (zachowania związane z samobójstwami). Ryzyko to utrzymuje się do czasu uzyskania pełnej remisji. Ponieważ poprawa może nie nastąpić w ciągu kilku pierwszych tygodni leczenia lub dłużej, pacjentów należy poddać ścisłej obserwacji do czasu wystąpienia poprawy. Z doświadczeń klinicznych wynika, że ryzyko samobójstwa może zwiększyć się we wczesnym etapie powrotu do zdrowia.

Inne zaburzenia psychiczne, w których stosowana 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 znaczny stopień skłonności samobójczej, 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 leków przeciwdepresyjnych, 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.

### *Stosowanie u dzieci i młodzieży poniżej 18 roku życia*

Sertralina nie należy stosować w leczeniu dzieci i młodzieży poniżej 18. roku życia, z wyjątkiem pacjentów z zaburzeniami obsesyjno-kompulsyjnymi w wieku 6-17 lat. W toku prób klinicznych zachowania samobójcze (myśli i próby samobójcze) oraz wrogość (szczególnie agresję, zachowania buntownicze i przejawy gniewu) obserwowano częściej u dzieci i młodzieży leczonych lekami przeciwdepresyjnymi, niż w grupie, której podawano placebo. Jeśli, na skutek istniejącej potrzeby klinicznej, podjęta jednak zostanie decyzja o leczeniu, pacjent powinien być uważnie obserwowany pod kątem wystąpienia objawów samobójczych. Ponadto, brak długoterminowych danych dotyczących bezpieczeństwa stosowania u dzieci i młodzieży dotyczących wzrostu, dojrzewania oraz rozwoju poznawczego i rozwoju zachowania. Stan zdrowia dzieci leczonych długotrwale powinien być kontrolowany przez lekarza, w celu wykrycia nieprawidłowości w tych układach i narządach.

### *Nieprawidłowe krwawienie/krwotok*

Istnieją doniesienia na temat nieprawidłowych krwawień skórnych, takich jak wybroczyny i plamica oraz innych incydentów krwotocznych, takich, jak krwawienie z przewodu pokarmowego lub krwawienie z dróg rodnych, podczas stosowania SSRI. Zaleca się zachowanie ostrożności u pacjentów przyjmujących SSRI, szczególnie w przypadku równoczesnego stosowania produktów leczniczych, o których wiadomo, że wykazują niekorzystny wpływ na czynność płytek (np. antykoagulanty, nietypowe leki przeciwpsychotyczne i fenotiazyny, większość trójpierścieniowych leków przeciwdepresyjnych, kwas acetylosalicylowy i niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ), jak również u pacjentów z zaburzeniami, związanymi z krwawieniem 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, podobnie jak pacjenci przyjmujący diuretyki lub inne leki, które zmniejszają objętość osocza (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.

### *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 produktu leczniczego może być szkodliwe.

### *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 produktu leczniczego 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 produktu, 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 pominęli dawkę produktu. 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).

### *Zaburzenie czynności wątroby*

Sertralina jest w znacznym stopniu metabolizowana przez wątrobę. Badanie farmakokinetyczne po podaniu wielokrotnym 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 produktu

z białkami osocza pomiędzy obiema grupami. Podczas stosowania sertraliny u pacjentów z chorobami wątroby należy zachować ostrożność. W przypadku podawania sertraliny pacjentom z zaburzeniem czynności wątroby należy rozważyć zmniejszenie dawek produktu lub jego rzadsze podawanie. Sertralina nie powinna być stosowana u pacjentów z ciężkim zaburzeniem czynności wątroby (patrz punkt 4.2).

#### *Zaburzenie czynności nerek*

Sertralina jest w znacznym stopniu metabolizowana, a wydalanie niezmiennego produktu z moczem stanowi mniej istotną drogę eliminacji. W badaniach z udziałem pacjentów z łagodnym lub umiarkowanym zaburzeniem czynności nerek (klirens kreatyniny 30-60 ml/min) bądź z umiarkowanym lub ciężkim zaburzeniem czynności nerek (klirens kreatyniny 10-29 ml/min), po zastosowaniu wielokrotnych dawek parametry farmakokinetyczne (AUC<sub>0-24</sub> lub C<sub>max</sub>) nie różniły się w sposób istotny od wartości u osób z grupy kontrolnej. Sertralina nie wymaga korygowania dawek w zależności od 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. W razie potrzeby należy dostosować dawkę 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*

Stosowanie sertraliny z sokiem grejpfrutowym nie jest zalecane (patrz punkt 4.5).

#### *Nieprawidłowości dotyczące badań przesiewowych moczu*

U pacjentów przyjmujących sertralinę opisywano przypadki fałszywie dodatnich wyników immunologicznych testów przesiewowych na obecność benzodiazepin w moczu. Jest to spowodowane brakiem swoistości testów przesiewowych. Fałszywie dodatnich wyników można się spodziewać jeszcze przez kilka dni po zakończeniu terapii sertralina. Testy potwierdzające, takie jak chromatografia gazowa lub spektrometria mas, pozwolą odróżnić sertralinę od benzodiazepin.

#### *Jaskra z zamkniętym kątem przesączania*

Produkty lecznicze z grupy SSRI, w tym sertralina, mogą wpływać na wielkość źrenicy, czego efektem jest jej rozszerzenie. Rozszerzenie źrenicy może powodować zwężenie kąta oka, w wyniku czego następuje zwiększenie ciśnienia wewnątrzgałkowego oraz rozwój jaskry z zamkniętym kątem przesączania, szczególnie u pacjentów, u których występują czynniki predysponujące. Należy zachować ostrożność podczas stosowania sertraliny u pacjentów z jaskrą z zamkniętym kątem przesączania lub z jaskrą w wywiadzie.

## **4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji**

### Przeciwwskazane:

*Inhibitory monoaminoooksydazy (MAO):*

*Nieodwracalne inhibitory MAO (np selegilina)*

Sertraliny nie wolno stosować w połączeniu z nieodwracalnymi inhibitorami MAO, takimi jak selegilina.

Nie należy rozpoczynać stosowania sertraliny w ciągu co najmniej 14 dni od zakończenia leczenia nieodwracalnym inhibitorem MAO. Sertralinę należy odstawić na co najmniej 7 dni przed rozpoczęciem leczenia nieodwracalnym inhibitorem MAO (patrz punkt 4.3).

*Odwracalny, selektywny inhibitor MAO-A (moklobemid)*

Z uwagi na ryzyko wystąpienia zespołu serotoninowego nie powinno się stosować sertraliny w połączeniu z odwracalnym, selektywnym inhibitorem MAO, takim jak moklobemid. Po zakończeniu leczenia odwracalnym inhibitorem MAO, a przed rozpoczęciem stosowania sertraliny, można zastosować okres odstawiania krótszy niż 14 dni. Zaleca się odstawienie sertraliny na co najmniej 7 dni przed rozpoczęciem leczenia odwracalnym inhibitorem MAO (patrz punkt 4.3).

*Odwracalny, nieselektywny inhibitor MAO (linezolid)*

Antybiotyk linezolid jest słabym, odwracalnym i nieselektywnym inhibitorem MAO. Nie należy go podawać pacjentom leczonym sertralina (patrz punkt 4.3).

Donoszono o ciężkich reakcjach niepożądanych u pacjentów, u których zakończono leczenie inhibitorem MAO wkrótce przed rozpoczęciem stosowania sertraliny lub u których odstawiono sertralina tuż przed zastosowaniem inhibitora MAO. Reakcje te obejmowały drżenie mięśniowe, mioklonie, obfite poty, nudności, wymioty, nagłe zaczerwienienie skóry, nieukładowe zawroty głowy i hipertermię z cechami przypominającymi złośliwy zespół neuroleptyczny, drgawki i zgon.

*Pimozyd:*

W badaniu z małą pojedynczą dawką pimozydu (2 mg) i jednocześnie podawaną sertralina, obserwowano zwiększone stężenie pimozydu o około 35%. Nie wiązało się to z jakimikolwiek zmianami EKG. Ponieważ mechanizm tej reakcji jest nieznany oraz ze względu na wąski indeks terapeutyczny pimozydu, przeciwwskazane jest jednoczesne stosowanie sertraliny i pimozydu (patrz punkt 4.3).

*Jednoczesne stosowanie z sertralina nie jest zalecane:*

*Leki działające hamująco na OUN, alkohol:*

Podawanie sertraliny w dawce 200 mg na dobę nie nasilało działania alkoholu, karbamazepiny, haloperydolu ani fenytoiny na funkcje poznawcze i sprawność psychomotoryczną u osób zdrowych. Odradza się jednak picia alkoholu podczas stosowania sertraliny.

*Inne leki serotoninerгіczne*

Patrz punkt 4.4.

Podczas stosowania fentanylu w znieczuleniu ogólnym lub w leczeniu przewlekłego bólu należy zachować ostrożność.

*Specjalne ostrzeżenia:*

*Lit*

Wyniki badania z udziałem grupy kontrolnej otrzymującej placebo przeprowadzonego u osób zdrowych wskazują, że jednoczesne podawanie sertraliny i litu nie zmieniło 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.

#### *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 atenololu 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).

#### *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.

Spożywanie trzech szklanek soku grejpfrutowego na dobę prowadziło do zwiększenia stężenia sertraliny w osoczu o około 100% w badaniu ośmiu zdrowych Japończyków, prowadzonym w układzie naprzemiennym. Nie stwierdzono występowania interakcji z innymi inhibitorami CYP3A4. Należy dlatego unikać spożywania soku grejpfrutowego podczas leczenia sertralina (patrz punkt 4.4).

Stężenie sertraliny w osoczu jest zwiększone o około 50% u osób z wolnym metabolizmem z udziałem CYP2C19 w porównaniu z osobami z szybkim metabolizmem (patrz punkt 5.2). Nie można wykluczyć występowania interakcji z silnymi inhibitorami CYP2C19.

## 4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

### *Ciąża:*

Nie są dostępne odpowiednio kontrolowane badania dotyczące stosowania produktu leczniczego u kobiet w ciąży. Jednak, w przeprowadzonych badaniach doświadczalnych, nie obserwowano wad wrodzonych wywołanych przez sertralinę. Badania na zwierzętach wykazały wpływ produktu 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 matki przyjmowały sertralinę. 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: ostra 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, podsypianie, ciągły płacz, senność i zaburzenia snu. Objawy te mogą wynikać albo z działań serotonergicznymi, 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). 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 produktu leczniczego 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 wpływa na sprawność psychomotoryczną. Leki przeciwdepresyjne mogą jednak upośledzać psychiczne lub fizyczne funkcje konieczne do sprawnego wykonywania potencjalnie niebezpiecznych zadań, takich jak prowadzenie samochodu lub obsługiwanie maszyn, przed czym należy przestrzec pacjenta.

## 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 wprowadzeniu produktu 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, lęku napadowego, PTSD i zespołu lęku społecznego. Niektóre niepożądane reakcje na produkt leczniczy wymienione w Tabeli 1 mogą zmniejszać swoje nasilenie i częstość występowania w trakcie dalszego leczenia i zazwyczaj nie wymagają odstawienia produktu leczniczego.

### Tabela 1: Reakcje niepożądane

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

<b>Bardzo często</b> (≥1/10)	<b>Często</b> (≥1/100 do <1/10)	<b>Niezbym często</b> (≥1/1000 do <1/100)	<b>Rzadko</b> (≥10 000 do <1/1000)	<b>Bardzo rzadko</b> (<1/10000)	<b>Częstość nieznana</b>
<i>Zakażenia i zarażenia pasożytnicze</i>					
	Zapalenie gardła	Zapalenie górnych dróg oddechowych, nieżyt nosa	Zapalenie uchyłków jelita, zapalenie żołądka i jelit, zapalenie ucha środkowego		
<i>Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)</i>					
			Nowotwory†		
<i>Zaburzenia krwi i układu chłonnego</i>					
			Powiększenie węzłów chłonnych		Leukopenia Małopłytkowość
<i>Zaburzenia układu immunologicznego</i>					
					Reakcje rzekomoanafilaktyczne Reakcje alergiczne Alergia
<i>Zaburzenia endokrynologiczne</i>					
					Hiperprolaktynemia Niedoczynność tarczycy Zespół nadmiernego wydzielania wazopresyny

<i>Zaburzenia metabolizmu i odżywiania</i>					
	Jadłowstręt Zwiększenie apetytu*		Hipercholesterole- mia hipoglikemia		Hiponatremia Cukrzyca Hiperglikemia
<i>Zaburzenia psychiczne</i>					
Bez- senność (19%)	Depresja* depersonalizacja Koszmary senne Lęk* Pobudzenie* Nerwowość Zmniejszenie libido* Bruksizm	Omamy* Euforia* Apatia Nieprawidłowe myślenie	Zaburzenia konwersyjne uzależnienie od leków Zaburzenia psychiczne* Agresja* Paranoja, Myśli i (lub) zachowania samobójcze*** Lunatyzm Przedwczesny wytrysk		Przeżycia senne
<i>Zaburzenia układu nerwowego</i>					
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, migrena*	Śpiączka* Choreoatetoza Dyskineza Przeczulica Zaburzenia czucia		Zaburzenia ruchowe (w tym zaburzenia pozapiramidowe, takie jak: hiperkineza, hipertonie, dystonia, zgrzytanie zębami (lub) zaburzenia chodu) Omdlenia Objawy przedmiotowe i podmiotowe związane z zespołem serotoninowym lub złośliwym zespołem neuroleptycznym, takie jak: pobudzenie, splątanie, obfite pocenie się, biegunka, gorączka, nadciśnienie tętnicze, sztywność, tachykardia. W niektórych przypadkach miało to związek z jednoczesnym stosowaniem leków serotonergicznych. Akatyzyja i niepokój psychoruchowy (patrz punkt 4.4) Skurcz naczyń mózgowych (w tym zespół przejściowego

					skurczu naczyń mózgowych oraz zespół Calla-Fleminga)
<i>Zaburzenia oka</i>					
	Zaburzenia widzenia		Jaskra, Zaburzenia wydzielania łez Ubytki pola widzenia Podwójne widzenie Światłowstręt Krwotok do komory przedniej oka Rozszerzenie źrenic*		Nieprawidłowe widzenie
<i>Zaburzenia ucha i błędnika</i>					
	Szum uszny*	Ból ucha			
<i>Zaburzenia serca</i>					
	Kołatanie serca*	Tachykardia	Zawał mięśnia sercowego Bradykardia Choroba serca		
<i>Zaburzenia naczyniowe</i>					
	Uderzenia gorąca*	Nadciśnienie tętnicze*, Nagle zaczerwienienie skóry	Niedokrwienie obwodowe		Nieprawidłowe krwawienia (krwawienia z nosa, z przewodu pokarmowego, krew w moczu)
<i>Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia</i>					
	Ziewanie*	Skurcz oskrzeli* Duszność Krwawienie z nosa	Skurcz krtani Hiperwentylacja Niedotlenienie Świst krtaniowy Dysfonia Czkawka		
<i>Zaburzenia żołądka i jelit</i>					
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 Zapalenie jamy ustnej Owrzodzenie języka Choroby zębów Zapalenie języka Owrzodzenie ust		Zapalenie trzustki

<i>Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych</i>					
			Nieprawidłowe funkcjonowanie wątroby		Ciężkie dolegliwości wątrobowe (w tym zapalenie wątroby, żółtaczkę oraz niewydolność wątroby)
<i>Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej</i>					
	Wysypka* Nadmierne pocenie się	Obrzęk okołoooczodołowy* Plamica* Łysienie* Zimny pot Sucha skóra Pokrzywka*	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 Obrzęk twarzy Wrażliwość na światło Reakcja skórna Świąd
<i>Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej</i>					
	Ból mięśniowy	Choroba zwyrodnieniowa stawów Osłabienie mięśniowe Bóle pleców Tiki mięśniowe	Zaburzenia kości		Ból stawów, Skurcze mięśni
<i>Zaburzenia nerek i dróg moczowych</i>					
		Oddawanie moczu w nocy Zatrzymanie moczu* Wielomocz Częstomocz. zaburzenia w oddawaniu moczu	Skąpomocz Nietrzymanie moczu*, Późnienie w oddawaniu moczu		
<i>Zaburzenia układu rozrodczego i piersi**</i>					
Zaburzenia wytrysku (14%)	Zaburzenia czynności seksualnych Zaburzenia wzwodu	Krwawienia z pochwy Zaburzenia czynności seksualnych u kobiet	Krwotok miesięczkowy Zanikowe zapalenie sromu i pochwy Zapalenie żołądki i napletka Upławy Bolesny wzwód prącia* Mlekokot*		Ginekomastia Nieregularne miesiączki
<i>Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania</i>					
Zmęczenie	Ból w klatce	Złe	Przepuklina,		Obrzęk obwodowy

(10%)*	piersiowej*	samopoczucie* Dreszcze Gorączka* Astenia* Pragnienie	Blizna w miejscu wstrzyknięcia Zmniejszenie tolerancji lekowej Utrudniony chód Zdarzenie niemożliwe do oceny		
<i>Badania diagnostyczne</i>					
		Zmniejszenie masy ciała* Zwiększenie masy ciała*	Zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej* Zwiększenie aktywności aminotransferazy asparaginowej* Nieprawidłowe nasienie		Nieprawidłowe wyniki badań laboratoryjnych Zaburzenia czynności płytek krwi Zwiększone stężenie cholesterolu
<i>Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach</i>					
			Urazy		
<i>Procedury medyczne i chirurgiczne</i>					
			Zabieg rozszerzania naczyń		
<p><i>W przypadku wystąpienia zdarzeń niepożądanych w przebiegu depresji, ZO-K, lęku napadowego, PTSD i zespołu lęku społecznego, pojęcie dotyczące układów organizmu należy przeklasyfikować według pojęć dotyczących układów organizmu obowiązujących w badaniach nad depresją.</i></p> <p><i>† Zgłoszono jeden przypadek nowotworu złośliwego u jednego pacjenta otrzymującego sertralinę, w porównaniu z brakiem takich przypadków w grupie otrzymującej placebo.</i></p> <p><i>* te działania niepożądane wystąpiły również podczas badań po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu</i></p> <p><i>** w mianowniku podano łączną liczbę pacjentów w danej grupie wyodrębnionej według płci: sertralina (1118 mężczyzn, 1424 kobiety), placebo (926 mężczyzn, 1219 kobiet)</i></p> <p><i>W przypadku ZO-K – wyłącznie badania krótkoterminowe, trwające od 1 do 12 tygodni.</i></p> <p><i>***w trakcie leczenia sertralina lub wkrótce po zakończeniu stosowania tego leku stwierdzano przypadki myśli samobójczych i zachowań samobójczych (patrz punkt 4.4).</i></p>					

#### Objawy z odstawienia obserwowane po przerwaniu leczenia sertralina

Przerwanie leczenia sertralina (szczególnie nagle) 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).

### Dzieci i młodzież

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 odstępu 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 źrenic, złe samopoczucie, krwiomocz, wysypka krostkowa, katar, urazy, spadek masy ciała, kurcze mięśni, nieprawidłowe sny, apatia, albuminuria, częstomocz, wielomocz, bóle piersi, zaburzenia miesiączkowania, łysienie, zapalenie skóry, nieprawidłowy zapach skóry, pokrzywka, bruksizm, uderzenia gorąca.

*Częstość nieznaną (nie może być określona na podstawie dostępnych danych)*: 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.

## **4.9 Przedawkowanie**

### *Toksyczność*

Dostępne dane wskazują na to, że sertralina ma duży margines bezpieczeństwa po przedawkowaniu. Opisano przedawkowanie samej sertraliny w dawce do 13,5 g. Donoszono o zgonach po przedawkowaniu sertraliny, głównie gdy była ona przyjmowana w skojarzeniu z innymi lekami i (lub) alkoholem. Dlatego w każdym przypadku przedawkowania należy podjąć intensywne postępowanie medyczne.

### *Objawy*

Do objawów przedawkowania należą działania niepożądane sertraliny, takie jak senność, zaburzenia dotyczące przewodu pokarmowego (jak nudności i wymioty), tachykardia, drżenia, pobudzenie i zawroty głowy. Rzadziej opisywanym objawem była śpiączka.

### *Leczenie*

Nie istnieje swoista odtrutka dla sertraliny. Należy zapewnić i utrzymać drożność dróg oddechowych oraz zapewnić odpowiednie dostarczanie tlenu i wentylację, gdy jest to konieczne. Węgiel aktywowany, który można zastosować w połączeniu ze środkiem przeczyszczającym, może być tak samo lub bardziej skuteczny niż płukanie żołądka i należy brać go pod uwagę przy leczeniu przedawkowania. Nie zaleca się indukowania wymiotów. Zaleca się monitorowanie funkcji serca i podstawowych parametrów fizjologicznych, jak też ogólne leczenie objawowe i podtrzymujące. Ze względu na dużą objętość dystrybucji sertraliny, małe jest prawdopodobieństwo skuteczności wymuszonej diurezy, dializy, hemoperfuzji i transfuzji wymiennej.

Przedawkowanie sertraliny może spowodować wydłużenie odstępu QT, dlatego zaleca się monitorowanie zapisu EKG w każdym przypadku przedawkowania sertraliny.

## 5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

### 5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: selektywne inhibitory wychwyty zwrotnego serotoniny.  
Kod ATC: N06 AB06

Sertralina jest silnym i swoistym inhibitorem wychwyty serotoniny (5-HT) w komórkach nerwowych w badaniach *in vitro*, nasila działanie 5-HT u zwierząt. Ma jedynie bardzo słaby wpływ na wychwyty zwrotny noradrenaliny i dopaminy. W dawkach leczniczych, sertralina blokuje wychwyty serotoniny w płytkach krwi ludzi. W badaniach na zwierzętach nie wykazano, aby lek działał stymulująco, sedatywnie, cholinolitycznie lub kardiotoksycznie. W kontrolowanych badaniach u zdrowych ochotników sertralina nie powodowała sedacji, ani nie wpływała na sprawność psychomotoryczną. Jako selektywny inhibitor wychwyty 5-HT, sertralina nie wpływa na przekazywanie katecholaminergiczne. Sertralina nie wykazuje powinowactwa do receptorów muskarynowych (cholinergicznym), serotoninowym, 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.

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 dodatknych 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 małp rezus szkolonych w zakresie samodzielnego podawania kokainy, jak też nie zastępuje ani d-amfetaminy, ani pentobarbitalu, jako bodźca dyskryminującego u małp rezus.

#### Badania kliniczne

##### *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 leczenia 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 produktu.

##### *Dzieci i młodzież 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 dwanaście tygodni zmienną dawką sertraliny lub placebo. Początkowa dawka u dzieci (6-12 lat) wynosiła 25 mg. U pacjentów zrandomizowanych do grupy otrzymującej sertralinę 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 sertralinę 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 produktu leczniczego w grupie pacjentów pediatrycznych.

Brak danych dotyczących dzieci poniżej 6 lat.

## 5.2 Właściwości farmakokinetyczne

### *Wchłanianie*

Sertralina wykazuje farmakokinetykę proporcjonalną do dawki w zakresie dawek od 50 do 200 mg. U ludzi po podaniu doustnym dawki od 50 do 200 mg raz na dobę przez 14 dni maksymalne stężenie sertraliny w osoczu występowało po 4,5 do 8,4 godzinach po codziennym podaniu leku. Pokarm nie ma istotnego wpływu na biodostępność tabletek sertraliny.

### *Dystrybucja*

Okolo 98% krążącego produktu jest związane z białkami osocza.

### *Biotransformacja*

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 osiągnięte po jednym tygodniu podawania leku raz na dobę. Okres półtrwania N-desmetylosertraliny pozostaje w zakresie od 62 do 104 godzin. Zarówno sertralina, jak i N-desmetylosertralina są u ludzi w znacznym stopniu metabolizowane, a powstające metabolity są wydalane z kałem i z moczem w równych ilościach. Jedynie niewielka ilość (<0,2%) niezmienionej sertraliny jest wydalana z moczem.

### 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 produktu leczniczego 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 produkt leczniczy należy dawkować podobnie jak u dorosłych.

#### *Młodzież i osoby w podeszłym wieku*

Profil farmakokinetyczny produktu leczniczego 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.

#### Zaburzenie czynności wątroby

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

#### Zaburzenie czynności nerek

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

#### Farmakogenomika

Stężenie sertraliny w osoczu było większe o około 50% u osób wolno metabolizujących leki z udziałem CYP2C19 w porównaniu z osobami szybko metabolizującymi. Kliniczne znaczenie tej obserwacji jest niejasne; dawkę leku należy dobierać w oparciu o odpowiedź kliniczną.

### **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 produktu leczniczego na płodność u mężczyzn. Zaobserwowana fetotoksyczność była prawdopodobnie związana z toksycznym działaniem produktu leczniczego 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 produktu leczniczego *in utero* po 15. dniu ciąży. Opóźnienia rozwoju stwierdzone u młodych osobników urodzonych przez otrzymujące produkt leczniczy samice wynikały prawdopodobnie z wpływu produktu leczniczego 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.

## **6. DANE FARMACEUTYCZNE**

### **6.1 Wykaz substancji pomocniczych**

#### ***Rdzeń tabletki:***

Celuloza mikrokrystaliczna  
Karboksymetyloskrobia sodowa (typ A)  
Hydroksypropyloceluloza  
Wapnia wodorofosforan dwuwodny  
Magnezu stearynian

#### Otoczka:

Opadry White OY-S-7355 o składzie:  
Hypromeloza 5cP

Tytanu dwutlenek (E 171)  
Makrogol 400  
Polisorbat 80

## **6.2 Niezgodności farmaceutyczne**

Nie dotyczy.

## **6.3 Okres ważności**

3 lata

## **6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania**

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu. Brak specjalnych zaleceń dotyczących temperatury przechowywania produktu leczniczego.

## **6.5 Rodzaj i zawartość opakowania**

Blister z PVC/Aluminium lub blister PVDC/PVC/Aluminium w tekturowym pudełku.

10, 14, 20, 28, 30, 42, 50, 56, 84 i 100 tabletek.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

## **6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania**

Brak szczególnych wymagań.

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

## **7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

Bluefish Pharmaceuticals AB,  
Torsgatan 11  
111 23 Stockholm  
Szwecja

## **8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

Sertraline Bluefish, 50 mg: 20955  
Sertraline Bluefish, 100 mg: 20956

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

12.02.2013

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

09.09.2013