

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Sertraline Apotex, 50 mg, tabletki powlekane

Sertraline Apotex, 100 mg, tabletki powlekane

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Sertraline Apotex, 50 mg, tabletki powlekane: każda tabletki powlekana zawiera sertraliny chlorowodorek w ilości odpowiadającej 50 mg sertraliny.

Sertraline Apotex, 100 mg, tabletki powlekane: każda tabletki powlekana zawiera sertraliny chlorowodorek w ilości odpowiadającej 100 mg sertraliny.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletka powlekana.

Sertraline Apotex, 50 mg: niebiesko-fioletowe owalne, podzielne tabletki powlekane, o wymiarach 4 x 8 mm, z wytłoczonym napisem "APO" po jednej stronie tabletki i "SE" powyżej oraz "50" poniżej linii podziału po drugiej stronie tabletki.

Sertraline Apotex, 100 mg: żółte owalne, podzielne tabletki powlekane, o wymiarach 5 x 10 mm, z wytłoczonym napisem "APO" po jednej stronie tabletki i "SER" powyżej i "100" poniżej linii podziału po drugiej stronie tabletki.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Sertralina jest wskazana w leczeniu:

Epizodów ciężkiej depresji. Zapobieganiu nawrotom epizodów ciężkiej depresji.

Lęku napadowego z agorafobią lub bez agorafobii.

Zaburzeń obsesyjno-kompulsyjnych (ZO-K) u dorosłych, dzieci i młodzieży 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

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:

U pacjentów, którzy nie reagują na dawkę 50 mg, należy zwiększyć dawkę. 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 w fazie eliminacji sertraliny (wynoszący 24 h), nie należy zmieniać dawkowania częściej niż raz na tydzień.

Początek działania terapeutycznego może wystąpić w ciągu 7 dni, jednakże dla osiągnięcia pełnego działania potrzeba zwykle więcej czasu (szczególnie w przypadku ZO-K).

Leczenie podtrzymujące

W okresie długotrwałego leczenia podtrzymującego dawkowanie powinno być ustalone na najniższym poziomie zapewniającym działanie terapeutyczne, a następnie dostosowywane zależnie od potrzeby.

Depresja

Długotrwałe leczenie może być również konieczne w celu zapobiegania nawrotom epizodów ciężkiej depresji. W większości przypadków zalecana dawka jest taka sama, jaką stosuje się w trakcie epizodu. Chorzy na depresję powinni być leczeni odpowiednio 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 zapobieganie nawrotom nie zostało udowodnione.

Pacjenci w podeszłym wieku

U pacjentów w podeszłym wieku produkt leczniczy należy stosować ostrożnie, ponieważ może u nich występować zwiększone ryzyko hiponatremii (patrz punkt 4.4).

Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby

U pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby należy zachować szczególną ostrożność podczas stosowania sertraliny. Zaleca się mniejsze dawki lub wydłużenie odstępów pomiędzy kolejnymi dawkami (patrz punkt 4.4). Sertraliny nie należy stosować w przypadku ciężkiej niewydolności wątroby z uwagi na brak danych z badań klinicznych (patrz punkt 4.4).

Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek

W przypadku zaburzenia czynności nerek nie jest konieczna zmiana dawkowania (patrz punkt 4.4).

Dzieci i młodzież

Dzieci i młodzież 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 działania 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 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 w przypadkach ciężkiej depresji u dzieci. Brak danych dotyczących stosowania produktu u dzieci w wieku poniżej 6 lat (patrz punkt 4.4).

Sposób podawania

Sertralina powinna być podawana jeden raz na dobę, rano lub wieczorem. Sertralinę w postaci tabletek można przyjmować z posiłkami lub niezależnie od posiłków.

Objawy z odstawienia obserwowane po przerwaniu leczenia sertralina

Należy unikać nagłego przerywania leczenia. Kiedy jest konieczne zakończenie leczenia sertralina, dawka powinna być stopniowo zmniejszana przez okres co najmniej jednego do dwóch tygodni w celu ograniczenia ryzyka wystąpienia reakcji z odstawienia (patrz punkt 4.4 i 4.8). Jeżeli wystąpią objawy, których pacjent nie toleruje w następstwie zmniejszenia dawki lub na skutek zakończenia leczenia, można rozważyć powrót do poprzednio zalecanej dawki. Następnie lekarz może zalecić zmniejszenie dawki, ale w wolniejszym tempie.

4.3 Przeciwwskazania

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

Jednoczesne stosowanie nieodwracalnych inhibitorów monoaminooksydazy (IMAO) jest przeciwwskazane z uwagi na ryzyko zespołu serotoninowego, którego objawami są pobudzenie psychoruchowe, drżenie mięśniowe i hipertermia. Nie należy rozpoczynać stosowania sertraliny przez 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)

Wystąpienie 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 zwiększa się, gdy jednocześnie stosowane są inne leki serotoninerгіczne (w tym inne leki serotoninerгіczne o działaniu przeciwdepresyjnym, tryptany) z lekami, które zaburzają metabolizm serotoniny (w tym inhibitory MAO, np. błąkit metylenowy), lekami przeciwpsychotycznymi, innymi antagonistami dopaminy i lekami opioidowymi (w tym buprenorfina). Należy obserwować, czy u pacjenta nie wystąpiły objawy przedmiotowe i podmiotowe zespołów SS lub NMS (patrz punkt 4.3 Przeciwwskazania).

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

Istnieją ograniczone dane z kontrolowanych badań dotyczące optymalnego czasu zmiany leczenia z SSRI, leków przeciwdepresyjnych lub przeciwoobsesyjnych na leczenie sertralina. Podczas takiej zmiany należy zachować ostrożność i rozważną 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 lekami, które nasilają działanie neuroprzekątnictwa serotonergicznego, takimi jak, amfetamina, tryptofan lub fenfluramina lub agoniści 5-HT, bądź produktami ziołowymi zawierającymi ziele dziurawca (*Hypericum perforatum*), należy podejmować ostrożnie, bądź jeśli możliwe unikać, ze względu na możliwość interakcji farmakodynamicznych.

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

Po wprowadzeniu sertraliny do obrotu zgłaszano przypadki wydłużenia odstępu QTc oraz częstoskurczu komorowego typu *torsade de pointes* (TdP). Większość raportów dotyczyła pacjentów z innymi czynnikami ryzyka wydłużenia odstępu QTc/częstoskurczu typu TdP. Dlatego sertralina należy stosować ostrożnie u pacjentów z czynnikami ryzyka sprzyjającymi wydłużeniu odstępu QTc, takimi jak choroba serca, hipokaliemia lub hipomagnezemia, występowanie w wywiadzie rodzinnym u pacjentów wydłużenia odstępu QTc, bradykardii i jednocześnie stosowanie produktów leczniczych powodujących wydłużenie odstępu QTc (patrz punkt 4.5 i 5.1).

Wystąpienie hipomanii lub manii

U niewielkiego odsetka pacjentów leczonych dopuszczonymi do obrotu lekami przeciwdepresyjnymi i lekami przeciwoobsesyjnymi, w tym sertralina, zgłaszano objawy manii i (lub) hipomanii. Z tego powodu sertralina należy ostrożnie stosować u pacjentów z epizodami manii i (lub) hipomanii w wywiadzie. Konieczny jest ścisły nadzór lekarza. U pacjentów wchodzących w fazę maniakalną należy przerwać leczenie sertralina.

Schizofrenia

U pacjentów ze schizofrenią może dojść do nasilenia objawów psychotycznych.

Drgawki

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

Samobójstwo, myśli samobójcze lub kliniczne nasilenie choroby

Depresja związana jest ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia myśli samobójczych, samookaleczenia oraz samobójstwa (zachowań samobójczych). 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 doświadczenia klinicznego wynika, że ryzyko samobójstwa może zwiększyć się we wczesnym etapie powrotu do zdrowia.

Inne zaburzenia psychiczne, w których przepisywany jest produkt Sertraline Apotex, 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 podczas leczenia.

Metaanaliza kontrolowanych placebo badań klinicznych leków przeciwdepresyjnych stosowanych 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.

Podczas leczenia, zwłaszcza na początku terapii i w przypadku zmiany dawki, należy uważnie obserwować pacjentów, szczególnie z grupy zwiększonego ryzyka. Pacjentów (oraz ich opiekunów) należy uprzedzić o konieczności zwrócenia uwagi na każdy objaw kliniczny 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

Sertraliny nie należy stosować w leczeniu dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat, z wyjątkiem pacjentów z zaburzeniami obsesyjno-kompulsyjnymi w wieku 6-17 lat. Podczas 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, czy nie występują skłonności samobójcze. Ponadto, dostępne są tylko ograniczone dane kliniczne związane z bezpieczeństwem długotrwałego stosowania produktu leczniczego u dzieci i młodzieży dotyczące wzrostu, dojrzewania płciowego oraz rozwoju poznawczego 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 w pełni 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 krwawienia i (lub) krwotoki

Istnieją doniesienia na temat nieprawidłowych krwawień w obrębie skóry po zastosowaniu SSRI, w tym krwawień takich jak wybroczyny i plamica oraz innych incydentów krwotocznych, takich jak krwawienie z przewodu pokarmowego lub krwawienie ginekologiczne, które może zakończyć się zgonem. Zaleca się ostrożność u pacjentów przyjmujących SSRI, szczególnie w przypadku jednoczesnego stosowania leków, o których wiadomo, że wykazują niekorzystny wpływ na czynność płytek (np. leki przeciwzakrzepowe, atypowe leki przeciwpyschotyczne i fenotiazyny, większość trójpięścieniowych leków przeciwdepresyjnych, kwas acetylosalicylowy i niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ), jak również u pacjentów z zaburzeniami związanymi z krwawieniem w wywiadzie (patrz punkt 4.5). Leki z grupy SSRI/ SNRI [inhibitorów wychwytu zwrotnego serotoniny i noradrenaliny (ang. *serotonin norepinephrine reuptake inhibitor*) mogą zwiększać ryzyko krwotoku poporodowego (patrz punkty 4.6, 4.8).

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 zmniejszenia stężenia sodu w surowicy poniżej 110 mmol/l.

U pacjentów w podeszłym wieku ryzyko wystąpienia hiponatremii podczas stosowania leków z grup SSRI lub SNRI może być większe. Dotyczy to również pacjentów przyjmujących leki moczopędne lub z innego powodu narażonych na zmniejszenie objętości 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 w cięższych i (lub) bardziej nagłych przypadkach to omamy, omdlenia, drgawki, śpiączka, 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 wielu czynników, w tym czasu stosowania i dawki, a także szybkości zmniejszania 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 raportowano o wystąpieniu takich objawów u pacjentów, którzy przez niedopatrzenie pominęli 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 podczas przerywania leczenia zaleca się stopniowe zmniejszanie dawek sertraliny w okresie kilku tygodni lub miesięcy, w zależności od potrzeb pacjenta (patrz punkt 4.2).

Aktywność/ pobudzenie psychoruchowe

Stosowanie sertraliny może być związane z wystąpieniem aktywności, 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 może być szkodliwe.

Zaburzenia czynności wątroby

Sertralina jest w znacznym stopniu metabolizowana przez wątrobę. Badanie farmakokinetyczne z zastosowaniem wielu dawek u pacjentów z łagodną, wyrównaną marskością wątroby wykazało wydłużenie okresu półtrwania w fazie eliminacji oraz około trzykrotnie większe wartości AUC i C_{max} w porównaniu z osobami zdrowymi. Nie zaobserwowano istotnych różnic w stopniu wiązania 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. Sertraliny nie należy stosować u pacjentów z ciężką niewydolnością wątroby (patrz punkt 4.2).

Zaburzenia czynności nerek

Sertralina jest w znacznym stopniu metabolizowana, a wydalanie niezmiennego 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 wielokrotnym zastosowaniu dawek parametry farmakokinetyczne (AUC 0-24 lub C_{max}) nie różniły się w sposób istotny od wartości u osób z grupy kontrolnej. Nie ma konieczności dostosowywania dawki sertraliny 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 w podeszłym wieku były podobne jak wśród pacjentów młodszych.

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 zachodzić konieczność dostosowania dawki insuliny i (lub) stosowanych jednocześnie doustnych leków przeciwcukrzycowych.

Zaburzenia czynności seksualnych

Selektywne inhibitory wychwytu zwrotnego serotoniny (*ang. selective serotonin reuptake inhibitors, SSRI*) oraz inhibitory wychwytu zwrotnego serotoniny i noradrenaliny (*ang. serotonin norepinephrine reuptake inhibitors, SNRI*) mogą spowodować wystąpienie objawów zaburzeń czynności seksualnych (patrz punkt 4.8). Zgłaszano przypadki długotrwałych zaburzeń czynności seksualnych, w których objawy utrzymywały się pomimo przerwania stosowania SSRI i (lub) SNRI.

Leczenie elektrowstrząsami

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

Sok grejpfrutowy

Nie zaleca się stosowania sertraliny z sokiem grejpfrutowym (patrz punkt 4.5).

Wpływ na wyniki 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 sertralina 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 przesączania, 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 monoaminooksydazy (IMAO):

Nieodwracalny nioselektywny inhibitor MAO (np. selegilina)

Sertraliny nie wolno stosować jednocześnie z nieodwracalnymi inhibitorami MAO, takimi jak selegilina. Nie wolno 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 MAO-A (moklobemid)

Z uwagi na ryzyko wystąpienia zespołu serotoninowego nie należy stosować sertraliny jednocześnie 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).

Informowano o ciężkich reakcjach niepożądanych u pacjentów, u których zakończono leczenie inhibitorem MAO (np. błękitem metylenowym) wkrótce przed rozpoczęciem stosowania sertraliny lub u których ostatnio odstawiono sertralina tuż przed zastosowaniem inhibitora MAO. Reakcje te to drżenie mięśniowe, mioklonie, nasilone pocenie, nudności, wymioty, nagłe zaczerwienienie skóry, nieukładowe zawroty głowy i hipertermia 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 nieznan 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 osobom zdrowym nie nasilało działania alkoholu, karbamazepiny, haloperydolu ani fenytoiny na funkcje poznawcze i sprawność psychomotoryczną u osób zdrowych. Jednak, należy unikać spożywania 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 w przypadku innych leków serotoninerгіcznych (w tym innych leków serotoninerгіcznych o działaniu przeciwdepresyjnym, pochodnych amfetaminy, tryptanów), a także innych leków opioidowych (w tym buprenorfiny).

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 i 5.1).

Lit

Wyniki badania z udziałem grupy kontrolnej otrzymującej placebo przeprowadzone u osób zdrowych wskazują, że jednoczesne podawanie sertraliny i litu nie zmieniało farmakokinetyki litu, ale nasilało drżenie (w porównaniu do grupy placebo), co wskazuje na możliwość interakcji farmakodynamicznej.

Podczas jednoczesnego podawania sertraliny i litu, wskazane jest właściwe monitorowanie pacjentów.

Fenytoina

W kontrolowanym badaniu z użyciem placebo, u zdrowych ochotników wykazano, że długotrwałe stosowanie sertraliny w dawce 200 mg na dobę nie powoduje klinicznie istotnego hamowania metabolizmu fenytoiny. Niemniej jednak, ponieważ informowano 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, ziele dziurawca zwyczajnego, ryfampicyna mogą powodować zmniejszenie stężenia sertraliny w osoczu.

Tryptany

Po wprowadzeniu produktu do obrotu rzadko opisywano przypadki osłabienia, hiperrefleksji, 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, atenololem, cymetydyną

Równoczesne podawanie cymetydyny powodowało znaczne zmniejszenie 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 krwi

Ryzyko krwawień może się zwiększać 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 sertralina (patrz punkt 4.4).

Leki 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 leki 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 %) stężenia w stanie stacjonarnym 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 przeciwaritmiczne 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.

Spożycie trzech szklanek soku grejpfrutowego na dobę zwiększyło stężenie sertraliny w osoczu krwi średnio o 100% w badaniu naprzemiennym, prowadzonym u ośmiu zdrowych Japończyków. Dlatego należy unikać spożywania soku grejpfrutowego podczas leczenia sertralina (patrz punkt 4.4).

Biorąc pod uwagę badania interakcji z sokiem grejpfrutowym nie można wykluczyć, że jednoczesne stosowanie sertraliny i silnych inhibitorów CYP3A4, np. inhibitorów proteazy, ketokonazolu, itrakonazolu, pozakonazolu, worykonazolu, klarytromycyny, telitromycyny oraz nefazodonu, może spowodować zwiększenie ekspozycji na sertralina. Dotyczy to również inhibitorów CYP 3A4 o średniej sile działania, np. aprepitantu, erytromycyny, flukonazolu, werapamilu oraz diltiazemu. Należy unikać stosowania silnych inhibitorów CYP3A4 podczas leczenia sertralina.

Stężenia sertraliny w osoczu krwi mogą być 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 interakcji z silnymi inhibitorami CYP2C19, np. omeprazolem, lanzoprazolem, pantoprazolem, rabeprazolem, fluoksetyną, fluwoksaminą.

Jednoczesne podawanie sertraliny z metamizolem, który jest induktorem enzymów metabolizujących, w tym CYP2B6 i CYP3A4, może powodować zmniejszenie stężenia sertraliny w osoczu z potencjalnym zmniejszeniem skuteczności klinicznej. Dlatego zaleca się ostrożność podczas jednoczesnego podawania metamizolu i sertraliny; należy odpowiednio monitorować odpowiedź kliniczną i (lub) stężenie produktu leczniczego.

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 rozwojowych, spowodowanych przez sertralina. Badania na zwierzętach wykazały wpływ leku na płodność, prawdopodobnie spowodowany toksycznym działaniem farmakodynamicznym substancji na matkę, a także bezpośrednim działaniem farmakodynamicznym na płód (patrz punkt 5.3).

U niektórych noworodków, których matkom podawano sertralina podczas ciąży, zaobserwowano objawy odpowiadające objawom z odstawienia. To zjawisko obserwowano również w przypadku innych leków przeciwdepresyjnych z grupy SSRI. Nie zaleca się stosowania sertraliny podczas ciąży, chyba że stan kliniczny kobiety uzasadnia taką potrzebę, a potencjalne korzyści z leczenia przeważają nad ewentualnymi zagrożeniami.

Jeśli kobieta kontynuuje stosowanie sertraliny pod koniec 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 w karmieniu, wymioty, hipoglikemia, wzmożone napięcie mięśniowe, obniżone napięcie mięśniowe, hiperrefleksja, drżenia mięśniowe, zdenerwowanie, drażliwość, letarg, ciągły płacz, senność i zaburzenia snu. Objawy te mogą wynikać albo z działań

serotonergicznych, albo z wystąpienia objawów z odstawienia. W większości przypadków powikłania występują natychmiast lub wkrótce po porodzie (w ciągu mniej niż 24 godzin).

Dane epidemiologiczne wskazują, iż stosowanie selektywnych inhibitorów wychwyty zwrotnego serotoniny zwłaszcza w późnej ciąży, może być związane ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia przetrwałego nadciśnienia płucnego u noworodków (PPHN), które odnotowano w 5 przypadkach na 1000 ciąż. W populacji ogólnej przetrwałe nadciśnienie płucne obserwuje się u 1 do 2 noworodków na 1000.

Dane z obserwacji pacjentów wskazują na zwiększone ryzyko (mniej niż 2-krotnie) krwotoku poporodowego po ekspozycji na leki z grupy SSRI/ SNRI w ciągu miesiąca poprzedzającego poród (patrz punkty 4.4, 4.8).

Karmienie piersią

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

Płodność

Wyniki badań na zwierzętach nie wskazują na wpływ sertraliny na parametry rozrodczości (patrz punkt 5.3).

Raportowano, że w niektórych przypadkach u ludzi wpływ selektywnych inhibitorów wychwyty zwrotnego serotoniny na jakość nasienia jest odwracalny.

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 zaburzać 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

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

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 badaniach kontrolowanych placebo z podwójnie ślepą próbą, przeprowadzonych z udziałem pacjentów z ZO-K, napadami paniki, PTSD i zespołem lęku społecznego był podobny do zaobserwowanego w badaniach klinicznych pacjentów z depresją.

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

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

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

Tabela 1: Działania niepożądane

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

Bardzo często ($\geq 1/10$)	Często ($\geq 1/100$ do <1/10)	Niezbyst często ($\geq 1/1000$ do <1/100)	Rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do <1/1000)	Bardzo rzadko (<1/1000 0)	Częstość nieznana
<i>Zakażenia i zarażenia pasożytnicze</i>					
	zapalenie górnych dróg oddechowych, zapalenie gardła, zapalenie błony śluzowej nosa	zapalenie żołądka i jelit, zapalenie ucha środkowego	zapalenie uchyłków jelita		
<i>Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)</i>					
		nowotwory†			
<i>Zaburzenia krwi i układu chłonnego</i>					
			leukopenia, małopłytkowość* powiększenie węzłów chłonnych*		
<i>Zaburzenia układu immunologicznego</i>					
		nadwrażliwość* alergia sezonowa*	reakcje anafilaktyczne*		
<i>Zaburzenia endokrynologiczne</i>					
		niedoczynność tarczycy*	hiperprolaktynemia*§, zespół nieprawidłowego wydzielania wazopresyny*§		
<i>Zaburzenia metabolizmu i odżywiania</i>					
	zmniejszenie apetytu, zwiększenie apetytu*		hipercholesterolemia, cukrzyca*, hipoglikemia*,		

Bardzo często (≥1/10)	Często (≥1/100 do <1/10)	Niezbyt często (≥1/1000 do <1/100)	Rzadko (≥1/10 000 do <1/1000)	Bardzo rzadko (<1/1000 0)	Częstość nieznana
			hiperglikemia*§, hiponatremia*§		
<i>Zaburzenia psychiczne</i>					
Bezsennaść (19%)	strach*, depresja*, depersonalizacja, koszmary senne, lęk*, pobudzenie*, nerwowość, zmniejszenie libido*, bruksizm	omamy*, euforia*, apatia, nieprawidłowe myślenie, myśli/zachowania samobójcze, zaburzenia psychotyczne*, agresywność*, paranoja	zaburzenia konwersyjne, uzależnienie od leków, lunatyzm, przedwczesny wytrysk, paroniria		
<i>Zaburzenia układu nerwowego</i>					
zawroty głowy, senność, ból głowy*	parestezje*, drżenie, wzmoczone napięcie*, zaburzenia koncentracji i smaku, zaburzenia ruchowe (w tym zaburzenia pozapiramidowe takie jak: hiperkineza, hipertonia, dystonia, zgrzytanie zębami lub chwiejny chód)	Konwulsje*, mimowolne skurcze mięśni*, zaburzenia koordynacji, hiperkineza, amnezja, niedoczulica*, zaburzenia mowy, ułożeniowe zawroty głowy, migrena*, omdlenie*, zależne od zmiany ułożenia ciała	śpiączka*, choreoatetozą, dyskineza, przeuczulica, akatyżja (patrz punkt 4.4), skurcz naczyń mózgowych (w tym zespół przejściowego skurczu naczyń mózgowych oraz zespół Calla- Fleminga)*§, niepokój psychoruchowy*§ (patrz punkt 4.4), zaburzenia czucia, jako objawy przedmiotowe i podmiotowe związane z zespołem serotoninowym* lub złośliwym zespołem neuroleptycznym (w niektórych przypadkach wynikające ze stosowania leków serotoninerгіcznych) , takie jak: pobudzenie, splątanie, obfite		

Bardzo często (≥1/10)	Często (≥1/100 do <1/10)	Niezbyt często (≥1/1000 do <1/100)	Rzadko (≥1/10 000 do <1/1000)	Bardzo rzadko (<1/10000)	Częstość nieznana
			pocenie się, biegunka, gorączka, nadciśnienie tętnicze, sztywność i tachykardia [§]		
<i>Zaburzenia oka</i>					
	zaburzenia widzenia	rozszerzenie źrenic*	jaskra, zaburzenia wydzielania łez, mroczki, podwójne widzenie, światłowstręt, wylew krwi do oka, krwiak śródgątkowy*, nieprawidłowe widzenie, źrenice nierównej wielkości		makulopatia
<i>Zaburzenia ucha i błędnika</i>					
	szумы uszne*	ból ucha			
<i>Zaburzenia serca</i>					
	kołatanie serca*	tachykardia, choroba serca	zawał mięśnia sercowego*, <i>Torsade de pointes</i> ^{*§} (patrz punkt 4.4, 4.5 i 5.1), bradykardia, wydłużenie odstępu QTc* (patrz punkt 4.4, 4.5 i 5.1)		
<i>Zaburzenia naczyniowe</i>					
	uderzenia gorąca*	nadciśnienie tętnicze*, nagłe zaczerwienienie skóry, nieprawidłowe krwawienia (takie jak krwawienia z przewodu pokarmowego)*, krew w moczu	niedokrwienie obwodowe		

Bardzo często (≥1/10)	Często (≥1/100 do <1/10)	Niezbyst często (≥1/1000 do <1/100)	Rzadko (≥1/10 000 do <1/1000)	Bardzo rzadko (<1/1000 0)	Częstość nieznana
<i>Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia</i>					
	ziewanie*	skurcz oskrzeli*, duszność, krwawienie z nosa	skurcz krtani, hiperwentylacja, hipowentylacja, świst krtaniowy, dysfonia, czkawka, śródmiąższowa choroba płuc		
<i>Zaburzenia żołądka i jelit</i>					
biegunka, nudności, suchość w ustach	ból brzucha*, wymioty*, zaparcia*, niestrawność, wzdęcia	zapalenie błony śluzowej przełyku, dysfagia, hemoroidy, nadmierne wydzielanie śliny, choroby języka, odbijanie się, smoliste stolce, zaburzenia zębów, zapalenie języka	obecność krwi w kale, zapalenie jamy ustnej, owrzodzenie języka, owrzodzenie jamy ustnej, zapalenie trzustki		mikroskopowe zapalenie jelita grubego
<i>Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych</i>					
			zaburzenia czynności wątroby, ciężkie powikłania wątrobowe (w tym zapalenie wątroby, żółtaczkę oraz niewydolność wątroby)		
<i>Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej</i>					
	wysypka* nadmierne pocenie	obrzęk okołoooczodołowy*, plamica*, łysienie*, zimny pot, sucha skóra, pokrzywka* świąd*	rzadko zgłaszane ciężkie działania niepożądane ze strony skóry (CDNS): np. zespół Stevensa-Johnsona oraz martwica toksyczna naskórki, obrzęk		

Bardzo często (≥1/10)	Często (≥1/100 do <1/10)	Niezbyst często (≥1/1000 do <1/100)	Rzadko (≥1/10 000 do <1/1000)	Bardzo rzadko (<1/10000)	Częstość nieznana
			naczynioruchowy, obrzęk twarzy, wrażliwość na światło, reakcja skórna, pęcherzowe zapalenie skóry, wysypka grudkowa, nieprawidłowa struktura włosów, nieprawidłowy zapach skóry		
<i>Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej</i>					
	mialgia, bóle pleców, ból stawów	zapalenie kości i stawów, osłabienie mięśniowe, tiki mięśniowe, zaburzenia kości, skurcze mięśni*	rabdomioliza*, nieprawidłowości kostne		szczękoscisk*
<i>Zaburzenia nerek i dróg moczowych</i>					
		oddawanie moczu w nocy, zatrzymanie moczu*, częstomocz, wielomocz, zaburzenia mikcji, nietrzymanie moczu*	skąpomocz, opóźnienie w oddawaniu moczu		
<i>Zaburzenia układu rozrodczego i piersi**</i>					
zaburzenia wytrysku	zaburzenia wzrodu, nieregularne miesiączki	krwawienia z pochwy, zaburzenia czynności seksualnych, zaburzenia czynności seksualnych u kobiet, krwotok	zanikowe zapalenie sromu i pochwy, zapalenie żołądki i napletka, upławy, priapizm*, mlekotok*, ginekomastia		krwotok poporodowy****

Bardzo często (≥1/10)	Często (≥1/100 do <1/10)	Niezbyst często (≥1/1000 do <1/100)	Rzadko (≥1/10 000 do <1/1000)	Bardzo rzadko (<1/1000 0)	Częstość nieznaną
		miesiączkowy			
<i>Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania</i>					
zmęczenie*	ból w klatce piersiowej*, złe samopoczucie*, gorączka*, astenia*	dreszcze, pragnienie, obrzęk obwodowy*, zaburzenia chodu	przepuklina i zmniejszenie tolerancji na działanie leków		
<i>Badania diagnostyczne</i>					
	zwiększenie masy ciała*	zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej*, zwiększenie aktywności aminotransferazy asparagino- wej*, nieprawidłowe nasienie, zmniejszenie masy ciała*	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, zespołu lęku napadowego, PTSD i zespołu lęku społecznego, należy przeklasyfikować pojęcie dotyczące układów organizmu według pojęć dotyczących układów organizmu obowiązujących w badaniach depresji.</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 postmarketingowych</p> <p>** w mianowniku podano łączną liczbę pacjentów w danej grupie wyodrębnionej według płci: sertralina (1118 mężczyzn, 1424 kobiet), placebo (926 mężczyzn, 1219 kobiet)</p> <p>W przypadku ZO-K – wyłącznie badania krótkoterminowe, trwające od 1 do 12 tygodni.</p> <p>*** podczas leczenia sertralina lub wkrótce po zakończeniu stosowania tego leku stwierdzano</p>					

Bardzo często ($\geq 1/10$)	Często ($\geq 1/100$ do <1/10)	Niezbyt często ($\geq 1/1000$ do <1/100)	Rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do <1/1000)	Bardzo rzadko (<1/1000 0)	Częstość nieznana
<p><i>przypadki myśli samobójczych i zachowań samobójczych (patrz punkt 4.4).</i></p> <p><i>**** To zdarzenie odnotowano w grupie terapeutycznej leków z grupy SSRI / SNRI (patrz punkty 4.4, 4.6).</i></p> <p><i>§ Częstotliwość aktualizacji wyświetlanej z szacowanym górnym limitem 95% przedziału ufności za pomocą "Reguły 3".</i></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 są przemijające; 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).

Osoby 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 dzieci i młodzieży 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 ($\geq 1/10$): ból głowy (22%), bezsenność (21%), biegunka (11%), i nudności (15%).

Często ($\geq 1/100$ do <1/10): bóle w klatce piersiowej, mania, gorączka, wymioty, jadłowstręt, labilność emocjonalna, agresja, pobudzenie, nerwowość, zaburzenia koncentracji, zawroty głowy, hiperkineza, migrena, senność, drżenie, zaburzenia widzenia, suchość w jamie ustnej, niestrawność, koszmary senne, zmęczenie, nietrzymanie moczu, wysypka, trądzik, krwawienie z nosa, wzdęcia.

Niezbyt często ($\geq 1/1000$ do <1/100): wydłużenie odcinka QT w EKG (patrz punkt 4.4, 4.5 i 5.1), próby samobójcze, drgawki, zaburzenia pozapiramidowe, parestezje, depresja, omamy, plamica, hiperwentylacja, niedokrwistość, zaburzenia czynności wątroby, zwiększona aktywność aminotransferazy alaninowej, zapalenie pęcherza moczowego, opryszczka, zapalenie ucha zewnętrznego, ból ucha, ból oka, rozszerzenie źrenic, złe samopoczucie, krwimocz, wysypka krostkowa, nieżyt nosa, urazy, zmniejszenie masy ciała, skurcze mięśni, nieprawidłowe sny, apatia, albuminuria, częstomocz, wielomocz, bóle piersi, zaburzenia miesiączkowania, łysienie, zapalenie skóry, zaburzenia skóry, nieprawidłowy zapach skóry, pokrzywka, bruksizm, uderzenia gorąca.

Częstość nieznana: mimowolne oddawanie moczu.

Działanie leków tej grupy

Badania epidemiologiczne przeprowadzone głównie u pacjentów w wieku 50 lat i starszych wskazują na zwiększone ryzyko upadków i złamań u pacjentów przyjmujących selektywne inhibitory wychwytu zwrotnego serotoniny lub trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne. Mechanizm jest nieznan.

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, strona internetowa: <https://smz.ezdrowie.gov.pl>.

Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

4.9 Przedawkowanie

Toksyczność

Margines bezpieczeństwa stosowania sertraliny zależy od populacji pacjentów i (lub) przyjmowania innych produktów leczniczych. Zaobserwowano zgony po przedawkowaniu sertraliny, stosowanej w monoterapii lub w skojarzeniu z innymi lekami i (lub) alkoholem. Dlatego przy każdym przypadku przedawkowania należy podjąć intensywne postępowanie medyczne.

Objawy

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

Po przedawkowaniu sertraliny zgłaszano wydłużenie odstępu QTc lub wystąpienie częstoskurczu komorowego typu *torsade de pointes*. Dlatego zaleca się monitorować zapis EKG przy każdym przypadku przedawkowania sertraliny (patrz punkt 4.4, 4.5 oraz 5.1 i 5.2).

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 lub środek przeczyszczający, mogą być tak samo lub bardziej skuteczne niż płukanie żołądka i należy brać je pod uwagę podczas leczenia przedawkowania. Nie zaleca się wywoływania wymiotów. Zaleca się monitorowanie czynności 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.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Selektywne inhibitory wychwytu zwrotnego serotoniny.

Kod ATC: N06 AB06

Mechanizm działania

Sertralina jest silnym i swoistym inhibitorem wychwytu serotoniny (5HT) w komórkach nerwowych w badaniach *in vitro*, nasila działanie 5HT u zwierząt. Ma jedynie bardzo słaby wpływ na wychwyty zwrotne

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 wychwyty 5HT, sertralina nie wpływa na przekąźnictwo katecholaminergiczne. Sertralina nie wykazuje powinowactwa do receptorów muskarynowych (cholinergiczných), serotoninowych, dopaminergiczných, adrenergicznych, histaminergiczných, GABA ani do receptorów benzodiazepinowych. 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 badaniu porównawczym, randomizowanym, kontrolowanym placebo, z podwójnie ślepą próbą dotyczącym 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, występujących podczas stosowania d-amfetaminy, jak też nie wykazuje działania uspokajającego i zaburzeń psychoruchowych, występujących podczas stosowania alprazolamu. Sertralina nie działa jako dodatnie wzmocnienie u małych reżus szkolonych w zakresie samodzielnego podawania kokainy, jak też nie zastępuje ani d-amfetaminy, ani pentobarbitalu, jako bodźca dyskryminującego u małych reżus.

Badania kliniczne

Ciężkie zaburzenie depresyjne

Przeprowadzono badanie u pacjentów z depresją, leczonych ambulatoryjnie, u których wystąpiła odpowiedź pod koniec wstępnej, 8-tygodniowej, otwartej fazy leczenia sertralina w dawce 50-200 mg/dobę. Pacjentów tych (n=295) randomizowano do grupy kontynuującej przez 44 tygodnie leczenie sertralina w dawce 50-200 mg/dobę prowadzone metodą podwójnie ślepej próby lub do grupy 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.

Elektrofizjologia serca

W specjalnie zaprojektowanym badaniu QTc, przeprowadzonym u zdrowych ochotników, w stanie stacjonarnym z supraterapeutyczną ekspozycją (leczonych dawką 400 mg na dobę, dwukrotnie większą niż maksymalna zalecana dawka dobową), występował/był górny limit 2-stronnego 90% CI

dopasowanego czasowo, metodą najmniejszych kwadratów oznaczono różnicę QTcF między sertralina (11,666 milisekund) większą, niż z góry ustalona wartość graniczna 10 milisekund w punkcie czasowym ustalonym w 4 godzinę po przyjęciu dawki. Analiza reakcji na ekspozycje wskazała w pewnym stopniu pozytywną zależność między QTcF a stężeniami sertraliny w osoczu [0,036 milisekund/(ng/ml); $p < 0,0001$]. Na podstawie badania reakcji narażenia, wartość progu istotnego klinicznie wydłużenia odstępu QTcF (tj. dla przewidywanego 90% CI większa niż 10 milisekund), była co najmniej 2,6 razy większa niż średnie C max (86 ng/ml) odnotowane po największej zalecanej dawce sertraliny (00 mg na dobę) (patrz punkty 4.4, 4.5, 4.8 i 4.9).

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 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 dzieci i młodzieży.

Dzieci i młodzież

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 mg 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 sertraliny.

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 CYP3A4, CYP2C19 (patrz punkt 4.5) i

CYP2B6. Sertralina i jej główny metabolit, N-demetylosertralina, są także substratami P-glikoproteiny w warunkach *in vitro*.

Eliminacja

Średni okres półtrwania sertraliny wynosi około 26 godzin (zakres 22–36 godzin). Zgodnie z okresem półtrwania w końcowej fazie eliminacji, następuje średnio dwukrotna kumulacja aż do stężeń stanu stacjonarnego, które występują po jednym tygodniu podawania produktu raz na dobę. Okres półtrwania N-demetylosertraliny pozostaje w zakresie od 62 do 104 godzin. Zarówno sertralina, jak i N-demetylosertralina są u ludzi w znacznym stopniu metabolizowane, a powstające metabolity są wydalane z kałem i z moczem w tych samych ilościach. Jedynie niewielka ilość sertraliny (<0,2%) w postaci niezmienionej jest wydalana z moczem.

Liniowość lub nieliniowość

Sertralina w zakresie dawek od 50 mg 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 w dawce 25 mg i 50 mg były jednakowo dobrze tolerowane. Dla 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 w klirensie kreatyniny między chłopcami a dziewczętami. Dlatego u dzieci, zwłaszcza z małą masą ciała, zaleca się stosowanie małej dawki początkowej i stopniowe jej zwiększanie o 25 mg za każdym razem. 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 zaburzeniami czynności wątroby okres półtrwania sertraliny jest wydłużony, a wartość AUC wzrasta trzykrotnie (patrz punkty 4.2 i 4.4).

Zaburzenia czynności nerek

U pacjentów z niewydolnością 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 produktu leczniczego należy ustalać 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 szczególnego zagrożenia dla człowieka. W badaniach

oceniających toksyczny wpływ na reprodukcję przeprowadzonych na zwierzętach nie stwierdzono oznak teratogenności ani niekorzystnego wpływu leku na płodność samców. Zaobserwowana fetotoksyczność prawdopodobnie wynikała ze szkodliwego działania produktu na matkę. Do skrócenia przeżycia młodych osobników po urodzeniu i zmniejszenia ich masy ciała doszło jedynie podczas 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 stwierdzone u młodych osobników urodzonych przez otrzymujące lek samice wynikały prawdopodobnie z wpływu leku na samice, z czego nie wynika istotnie większe ryzyko 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. Każde z tych zjawisk związanych z podawaniem sertraliny ustąpiło w którymś momencie fazy odstawienia leku.

Kliniczne znaczenie tych obserwacji nie zostało ustalone.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Rdzeń tabletki:

Celuloza mikrokrystaliczna
Metyloceluloza
Krzemionka koloidalna bezwodna
Magnezu stearynian.

Otoczka tabletki:

Hypromeloza (2910)
Hydroksypropyloceluloza
Makrogol 8000
Tytanu dwutlenek (E171)
Indygotyna (E132), lak.
100 mg: żelaza tlenek żółty (E172).

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

3 lata.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Brak specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania produktu leczniczego.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Blister PVC/PVCD/Aluminium w tekturowym pudełku, zawierające 30, 60, lub 100 tabletek powlekanych.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

Bez specjalnych wymagań.

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

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Apotex Europe B.V.

Archimedesweg 2
2333 CN Leiden
Holandia

8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Sertraline Apotex, 50 mg: 21737
Sertraline Apotex, 100 mg: 21738

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 2014-03-07
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 2018-04-30

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

29.09.2021