

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Miravil, 100 mg, tabletki powlekane

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletkę powlekana zawiera chlorowoderek sertraliny w ilości odpowiadającej 100 mg sertraliny.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletka powlekana (tabletkę).

Białe, obustronnie wypukłe tabletkę powlekane w kształcie kapsułki, z wytłoczoną literą „A” po jednej stronie i liczbą „82” po drugiej stronie.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Sertralina jest wskazana w leczeniu:

- Epizodów ciężkiej depresji. Zapobieganiu nawrotowi epizodów ciężkiej depresji.
- Zaburzeń lękowych z napadami lęku (lęk paniczny) z agorafobią lub bez agorafobii.
- Zaburzeń obsesyjno-kompulsyjnych (ZO-K) u dorosłych i pacjentów pediatrycznych w wieku 6-17 lat.
- Fobii społecznej.
- Zaburzeń stresowych pourazowych 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.

Zaburzenia lękowe z napadami lęku, PTSD i fobia społeczna

Leczenie należy rozpocząć od dawki 25 mg na dobę. Po upływie tygodnia 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, zaburzenia lękowe z napadami lęku, fobia społeczna, i PTSD

Pacjenci niereagujący na dawkę 50 mg, mogą wymagać jej zwiększenia. Zmian dawkowania należy dokonywać w odstępach co najmniej jednego tygodnia, każdorazowo o 50 mg, aż do maksymalnej

dawki 200 mg na dobę. Biorąc pod uwagę okres półtrwania eliminacji sertraliny (wynoszący 24 h), nie należy zmieniać dawkowania częściej niż raz na tydzień.

Początek działania terapeutycznego może nastąpić w ciągu 7 dni, jednak aby uzyskać efekt terapeutyczny 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 i 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 bieżącego epizodu. Chorych na depresję należy leczyć wystarczająco długo, co najmniej 6 miesięcy, aby upewnić się, że objawy choroby ustąpiły.

Zaburzenia lękowe z napadami lęku i ZO-K

W przypadku zaburzeń lękowych z napadami lęku i ZO-K należy regularnie oceniać potrzebę kontynuowania leczenia, ponieważ nie wykazano zapobiegania ich nawrotom.

Stosowanie u pacjentów 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 zaburzeniem czynności wątroby

U pacjentów z chorobą 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 ciężkim zaburzeniem czynności wątroby (patrz punkt 4.4).

Pacjenci z zaburzeniem czynności nerek

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

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 dawkę można zwiększyć do 50 mg na dobę.

Gdy brak spodziewanego efektu po dawce 50 mg na dobę, można zwiększać dawki 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 leku w przypadkach ciężkiej depresji u dzieci.

Brak dostępnych danych dotyczących stosowania leku dla dzieci poniżej 6. roku życia (patrz również 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 nich.

Objawy odstawienia po przerwaniu leczenia sertralina

Należy unikać nagłego odstawienia. Zaprztając leczenia sertralina, dawka powinna być zmniejszana stopniowo przez okres co najmniej jednego lub dwóch tygodni, aby zmniejszyć ryzyko reakcji

z odstawienia (patrz punkty 4.4 i 4.8). Jeżeli po zmniejszeniu dawki lub po zakończeniu leczenia wystąpią objawy odstawienia leku, należy rozważyć ponowne podanie zalecanej dawki. Następnie lekarz może kontynuować zmniejszanie dawki, ale w sposób stopniowy.

4.3 Przeciwwskazania

- nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.
- jednoczesne stosowanie nieodwracalnych inhibitorów monoaminooksydazy (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. Sertralinę 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)

U osób przyjmujących SSRI, w tym u pacjentów stosujących sertralinę, stwierdzono rozwój potencjalnie zagrażających życiu zespołów, takich jak zespół serotoninowy (SS) lub złośliwy zespół neuroleptyczny (NMS). Ryzyko wystąpienia SS lub NMS wzrasta, gdy inne leki serotoninerгіczne (w tym inne serotoninerгіczne leki przeciwdepresyjne, pochodne amfetaminy, tryptany) stosuje się równocześnie z lekami, które upośledzają metabolizm serotoniny (w tym z inhibitorami MAO np. błękitem metylenowym), lekami przeciwpsychotycznymi i innymi antagonistami dopaminy oraz z opioidami. Pacjenta należy obserwować pod kątem wystąpienia objawów przedmiotowych i podmiotowych zespołów SS lub NMS (patrz punkt 4.3).

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

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

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

Równoczesne podawanie sertraliny z innymi lekami, które nasilają efekt neuroprzeżyźnienia serotoninerгіcznego, takimi jak pochodne amfetaminy, tryptofan lub fenfluramina czy agoniści 5-HT, bądź z produktami ziołowymi zawierającymi dziurawiec (*Hypericum perforatum*), należy podejmować ostrożnie, a w miarę możliwości należy go unikać ze względu na możliwość interakcji farmakodynamicznych.

Wydłużenie odstępu QTc/częstokurcz komorowy typu Torsade de Pointes (TdP)

Po wprowadzeniu sertraliny do obrotu zgłaszano przypadki wydłużenia odstępu QTc oraz częstokurczu komorowego typu *Torsade de Pointes* (TdP). Większość zgłoszeń dotyczyła pacjentów z innymi współistniejącymi czynnikami ryzyka wydłużenia QTc/częstokurczu typu TdP. Wpływ na wydłużenie odstępu QTc został potwierdzony w szczegółowym badaniu dotyczącym QTc z udziałem zdrowych ochotników. Dlatego sertralinę należy stosować ostrożnie u pacjentów z dodatkowymi czynnikami ryzyka sprzyjającymi wydłużeniu odstępu QTc, takimi jak: choroby serca, hipokaliemia lub hipomagnezemia, dodatni wywiad rodzinny w kierunku wydłużenia odstępu QTc, rzadkoscurek i jednoczesne stosowanie leków powodujących wydłużenie odstępu QTc (patrz punkty 4.5 i 5.1).

Aktywacja hipomanii lub manii

U niewielkiego odsetka pacjentów leczonych dopuszczonymi do obrotu lekami przeciwdepresyjnymi i lekami przeciwoobsesyjnymi, w tym sertralina, obserwowano objawy manii i (lub) hipomanii.

Z tego względu sertralinę należy stosować ostrożnie u pacjentów z epizodami manii i (lub) hipomanii w wywiadzie. Konieczna jest ścisła obserwacja przez lekarza. Sertralinę należy odstawić u każdego pacjenta wchodzącego w fazę maniakalną.

Schizofrenia

U pacjentów ze schizofrenią może dojść do nasilenia objawów psychotycznych.

Napady padaczkowe

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

Samobójstwo, myśli samobójcze lub kliniczne nasilenie choroby

Depresja związana jest ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia myśli samobójczych, samookaleczenia oraz samobójstwa. Ryzyko to utrzymuje się do czasu uzyskania pełnej remisji. 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 przepisywana jest sertralina, mogą być również związane ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia zachowań samobójczych. Ponadto zaburzenia te mogą współistnieć z ciężkimi zaburzeniami depresyjnymi. W związku z tym u pacjentów leczonych z powodu innych zaburzeń psychicznych należy podjąć takie same środki ostrożności jak u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami depresyjnymi.

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

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

Zaburzenia czynności seksualnych

Selektywne inhibitory wychwyty zwrotnego serotoniny (ang. Selective Serotonin Reuptake Inhibitors, SSRI) 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.

Dzieci i młodzież

Sertralina nie powinna być stosowana 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 u grupy, 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, zwłaszcza w początkowym okresie leczenia. W długoterminowym badaniu obserwacyjnym trwającym do 3 lat przeprowadzono ocenę bezpieczeństwa długotrwałego stosowania u dzieci i młodzieży w wieku od 6 do 16 lat, dotyczącą rozwoju funkcji poznawczych, dojrzewania emocjonalnego, fizycznego i płciowego (patrz punkt 5.1). W okresie po wprowadzeniu produktu do obrotu odnotowano kilka przypadków zahamowania

wzrostu i opóźnionego 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). Lekarz musi kontrolować stan zdrowia dzieci i młodzieży leczonych długotrwale, w celu wykrycia nieprawidłowości wzrostu i rozwoju.

Nieprawidłowe krwawienie/krwotok

Istnieją doniesienia na temat nieprawidłowych krwawień podczas stosowania SSRI, takich jak krwawienia skórne (wybroczyny i plamica), oraz innych incydentów krwotocznych, takich jak krwawienie z przewodu pokarmowego lub krwawienie z dróg rodnych, w tym krwotoki prowadzące do zgonu. Leki z grupy SSRI i SNRI mogą zwiększać ryzyko wystąpienia krwotoku poporodowego (patrz punkty 4.6 i 4.8). Zaleca się zachowanie ostrożności u pacjentów przyjmujących SSRI, szczególnie w przypadku równoczesnego stosowania leków wpływających 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. U pacjentów w podeszłym wieku ryzyko hiponatremii podczas stosowania leków z grup SSRI lub SNRI może być większe. Także pacjenci przyjmujący diuretyki lub z innego powodu narażeni na spadek objętości osocza mogą być narażeni na większe ryzyko (patrz punkt Stosowanie u osób w podeszłym wieku). U pacjentów z objawową hiponatremią należy rozważyć odstawienie sertraliny i wdrożenie odpowiedniego postępowania medycznego. Do objawów przedmiotowych i podmiotowych hiponatremii należy ból głowy, trudności z koncentracją, zaburzenia pamięci, splątanie, osłabienie i zaburzenia równowagi, które mogą prowadzić do upadków. Objawy przedmiotowe i podmiotowe związane z cięższymi i (lub) bardziej nagłymi przypadkami obejmują omamy, omdlenia, drgawki, śpiączkę, zatrzymanie oddechu oraz zgon.

Objawy odstawienia obserwowane po przerwaniu leczenia sertralina

Objawy odstawienia po przerwaniu leczenia występują często, szczególnie w razie 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 nią leczono.

Ryzyko objawów odstawienia może być uzależnione od wielu czynników, w tym czasu stosowania i dawki leku, a także szybkości redukcji dawek. Najczęściej zgłaszanymi reakcjami są zawroty głowy, zaburzenia czuciowe (w tym parestezje), zaburzenia snu (w tym bezsenność i intensywne sny), pobudzenie lub niepokój, nudności i (lub) wymioty, drżenia i bóle głowy. Zazwyczaj objawy te mają łagodne lub umiarkowane nasilenie; jednak u niektórych pacjentów mogą być ciężkie. Najczęściej występują w ciągu pierwszych kilku dni po przerwaniu leczenia, choć istnieją bardzo rzadkie doniesienia o wystąpieniu takich objawów u pacjentów, którzy przez niedopatrzenie pominęli jedną dawkę leku. Zazwyczaj objawy te mają charakter samoograniczający i ustępują w ciągu 2 tygodni, choć u niektórych osób mogą utrzymywać się dłużej (2–3 miesiące lub więcej). Dlatego też, przy przerywaniu leczenia zaleca się stopniowe zmniejszanie dawek sertraliny w okresie kilku tygodni lub miesięcy, w zależności od potrzeb pacjenta (patrz punkt 4.2).

Aktyzja/pobudzenie psychoruchowe

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

Niewydolność wątroby

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

Niewydolność nerek

Sertralina jest w znacznym stopniu metabolizowana, a wydalanie niezmienionego leku z moczem stanowi mniej istotną drogę eliminacji. W badaniach z udziałem pacjentów z łagodną lub umiarkowaną niewydolnością nerek (klirens kreatyniny 30–60 mL/min) bądź z umiarkowaną lub ciężką niewydolnością nerek (klirens kreatyniny 10–29 mL/min), po zastosowaniu wielokrotnych dawek parametry farmakokinetyczne (AUC_{0-24} lub C_{max}) nie różniły się w sposób istotny od wartości u osób z grupy kontrolnej. Sertralina nie wymaga korygowania dawek odpowiednio do stopnia niewydolności nerek.

Stosowanie u osób w podeszłym wieku

Ponad 700 pacjentów w podeszłym wieku (> 65 lat) uczestniczyło w badaniach klinicznych. Schemat i częstość reakcji niepożądanych u osób starszych były podobne jak wśród pacjentów w młodszym wieku.

Leki z grup SSRI lub SNRI, w tym sertralina, mogą jednak być związane z przypadkami klinicznie istotnej hiponatremii u pacjentów w podeszłym wieku, u których ryzyko tego działania niepożądanego może być większe (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) doustnych leków przeciwcukrzycowych.

Terapia elektrowstrząsowa (EW)

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

Sok grejpfrutowy

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

Wpływ na badania przesiewowe moczu

U pacjentów przyjmujących sertraline zgłaszano zafałszowane, pozytywne wyniki testów immunologicznych w badaniach przesiewowych moczu w odniesieniu do benzodiazepin. Jest to związane z brakiem swoistości badań przesiewowych. Zafałszowanych pozytywnych wyników testów można spodziewać się przez kilka dni po zaprzestaniu leczenia sertralina. Badanie potwierdzające, takie jak chromatografia gazowa i (lub) spektrometria mas odróżni sertralina od benzodiazepin.

Jaskra z zamkniętym kątem przesączania

Leki z grupy SSRI, w tym sertralina mogą wpływać na wielkość źrenic powodując rozszerzenie źrenic. Ten efekt rozszerzenia może wywołać zwężenie kąta przesączania powodując zwiększone ciśnienie wewnątrzgałkowe oraz jaskrę z zamkniętym kątem przesączania, zwłaszcza u pacjentów do tego predysponowanych. Dlatego sertralina należy stosować ostrożnie u pacjentów z jaskrą z zamkniętym kątem przesączania lub z jaskrą w wywiadzie.

Substancje pomocnicze

Lek zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu w największej dawce dobowej, to znaczy lek uznaje się za „wolny od sodu”.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Skojarzenia przeciwwskazane:

Inhibitory monoaminoooksydazy (MAO)

Nieodwracalne (nieselektywne) inhibitory MAO (np. selegilina)

Sertraliny nie wolno stosować w połączeniu z nieodwracalnymi (nieselektywnymi) inhibitorami MAO, takimi jak selegilina. Nie należy rozpoczynać stosowania sertraliny przed upływem co najmniej 14 dni od zakończenia leczenia nieodwracalnym (nieselektywnym) inhibitorem MAO. Sertraline należy odstawić co najmniej 7 dni przed rozpoczęciem leczenia nieodwracalnym (nieselektywnym) inhibitorem MAO (patrz punkt 4.3).

Odwracalny, selektywny inhibitor MAO-A (moklobemid)

Z uwagi na ryzyko zespołu serotoninowego nie zaleca się stosowania 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 (np. błąkitem metylenowym) 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, nagle zaczerwienienie skóry, 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 nieznan oraz ze względu na wąski indeks terapeutyczny pimozydu przeciwwskazane jest jednoczesne stosowanie sertraliny i pimozydu (patrz punkt 4.3).

Leki, których równoczesne 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. Odradza się jednak picia alkoholu podczas stosowania sertraliny.

Inne leki serotoninergiczne

Patrz punkt 4.4.

Zalecana jest ostrożność w przypadku podawania opioidów [np. fentanylu (stosowanego w ogólnej anestezji oraz w leczeniu bólu przewlekłego)] i innych leków serotoninergicznych (w tym innych serotoninergicznych leków przeciwdepresyjnych, pochodnych amfetaminy, tryptanów).

Specjalne ostrzeżenia

Leki, które wydłużają odstęp QT

Ryzyko wystąpienia wydłużenia odstępu QTc i (lub) arytmii komorowej (np. TdP) 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 zdrowych ochotników i grupy kontrolnej otrzymującej placebo wskazują, że jednoczesne podawanie sertraliny i litu nie zmieniało farmakokinetyki litu, ale nasilało drżenia (w porównaniu do placebo), co wskazuje na możliwość interakcji farmakodynamicznej. Podczas jednoczesnego podawania sertraliny i litu, wskazane jest właściwe monitorowanie pacjentów.

Fenytoina

Jak wykazało kontrolowane użyciem placebo badanie u zdrowych ochotników 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, znanego induktora CYP3A4, może powodować zmniejszenie stężenia sertraliny w osoczu.

Metamizol

Jednoczesne stosowanie sertraliny z metamizolem, który jest induktorem enzymów metabolizujących, w tym CYP2B6 i CYP3A4, może powodować zmniejszenie stężenia sertraliny w osoczu, co może potencjalnie zmniejszyć jej skuteczność kliniczną. W związku z tym, podczas jednoczesnego stosowania metamizolu z sertralina, zaleca się zachowanie ostrożności. Należy również odpowiednio monitorować odpowiedź kliniczną i (lub) stężenie leku.

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, co 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 cymetydiny powodowało znaczny spadek klirensu sertraliny. Znaczenie kliniczne tych zmian jest nieznane. Sertralina nie wpływa na zdolność atenololu do blokowania receptorów beta-adrenergicznych. Nie zaobserwowano interakcji pomiędzy sertralina podawaną w dawce 200 mg na dobę a digoksyną.

Leki mające wpływ na czynność płytek

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 sertraliny, (patrz punkt 4.4).

Substancje blokujące przewodnictwo nerwowo-mięśniowe

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

Leki metabolizowane przez cytochrom P450

Sertralina może działać jak łagodny lub umiarkowany inhibitor cytochromu CYP 2D6.

Badania interakcji, prowadzone podczas długotrwałego podawania sertraliny w dawce 50 mg na dobę, wykazały umiarkowany wzrost (średnio o 23-37%) stanu stacjonarnego 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 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. Należy unikać spożywania soku grejpfrutowego podczas leczenia sertralina (patrz punkt 4.4).

Powołując się na 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 i nefazodonu, może spowodować nawet większe zwiększenie ekspozycji na sertralina. Dotyczy to również umiarkowanych inhibitorów CYP3A4, np. aprepitantu, erytromycyny, flukonazolu, werapamilu i diltiazemu. Należy unikać przyjmowania silnych inhibitorów CYP3A4 podczas leczenia sertralina.

Stężenie sertraliny w osoczu jest zwiększone o około 50% u osób, u których metabolizm z udziałem CYP2C19 przebiega wolno, w porównaniu z osobami z szybkim metabolizmem (patrz punkt 5.2). Nie można wykluczyć występowania interakcji z silnymi inhibitorami CYP2C19, np. omeprazolem, lanzoprazolem, pentoprazolem, rabeprazolem, fluoksetyną, fluwoksamina.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

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

Zaobserwowano u niektórych noworodków, których matki stosowały sertralina w trakcie ciąży, objawy odpowiadające objawom odstawienia. 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.

Dane obserwacyjne wskazują na występowanie zwiększonego (mniej niż dwukrotnie) ryzyka krwotoku poporodowego po narażeniu na działanie leków z grupy SSRI i (lub) SNRI w ciągu miesiąca przed porodem (patrz punkty 4.6 i 4.8).

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

Dane epidemiologiczne sugerują, że stosowanie leków z grupy SSRI podczas ciąży, zwłaszcza pod koniec ciąży, może zwiększać ryzyko wystąpienia przewlekłego nadciśnienia płucnego u noworodka (ang. Persistent Pulmonary Hypertension in the Newborn, PPHN). Rzeczywiste ryzyko wystąpiło w około 5 przypadkach na 1 000 ciąż. W populacji ogólnej występuje od 1 do 2 przypadków PPHN na 1 000 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 jakichkolwiek działaniach niepożądanych u niemowląt karmionych piersią przez matki stosujące sertralinę, jednak nie można wykluczyć takiego ryzyka. Nie zaleca się stosowania leku u matek karmiących piersią, chyba że w ocenie lekarza związane z tym korzyści przewyższają ryzyko.

Płodność

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

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Farmakologiczne badania kliniczne wykazały, że sertralina nie 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 fobii społecznej 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, zaburzeń lękowych z napadami lęku, PTSD i fobii społecznej był podobny do zaobserwowanego w badaniach klinicznych pacjentów z depresją.

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

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

Tabela 1: Działania niepożądane

Częstość działań niepożądanych zaobserwowanych w kontrolowanych placebo badaniach dotyczących depresji, ZO-K, zaburzeń lękowych z napadami lęku, PTSD i fobii społecznej. Połączona analiza i doniesienia po dopuszczeniu leku do obrotu.

Bardzo często (≥1/10)	Często (od ≥1/100 do <1/10)	Niezbędnie często (od ≥1/1 000 do <1/100)	Rzadko (od ≥1/ 10 000 do <1/10000)	Bardzo rzadko (<1/10 000)	Częstość nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych)
<i>Zakażenia i zarażenia pasożytnicze</i>					
	Zapalenie górnych dróg oddechowych, zapalenie gardła, nieżyt nosa	Zapalenie żołądka i jelit, zapalenie ucha środkowego	Zapalenie uchyłków jelita [#]		
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)					
		Nowotwory			
<i>Zaburzenia krwi i układu chłonnego</i>					
			Powiększenie węzłów chłonnych, małopłytkowość ^{*#} , leukopenia ^{*#}		
<i>Zaburzenia układu immunologicznego</i>					
		Nadwrażliwość*, alergii sezonowa*	Reakcje anafilaktoidalne*		
<i>Zaburzenia endokrynologiczne</i>					
		Niedoczynność tarczycy*	Hiperprolaktynemia ^{*#} , nieprawidłowe wydzielanie hormonu antydiuretycznego ^{*#}		
<i>Zaburzenia metabolizmu i odżywiania</i>					
	Zmniejszenie apetytu, zwiększenie apetytu*		Hipercholesterolemia, cukrzyca*, hipoglikemia*, hiperglikemia ^{*#} , hiponatremia ^{*#}		
<i>Zaburzenia psychiczne</i>					
Bezsenna	Lęk*, depresja*, pobudzenie*, zmniejszenie libido*, nerwowość, depersonalizacja, koszmary senne, bruksizm*	Myśli i (lub) zachowania samobójcze, zaburzenia psychotyczne*, nieprawidłowe myślenie, apatia, omamy*, agresja*, euforia*, paranoja	Zaburzenia konwersyjne ^{*#} , dziwaczne sny ^{*#} , uzależnienie od leków, lunatyzm, przedwczesny wytrysk		
<i>Zaburzenia układu nerwowego</i>					
Zawroty głowy, bóle głowy*, senność	Drżenie, zaburzenia ruchowe (w tym zaburzenia	Niepamięć, niedoczulica*, mimowolne skurcze mięśni*,	Śpiączka*, akatyzyza (patrz punkt 4.4), dyskineza, przeczulica, skurcz		

	pozapiramidowe, takie jak: hiperkinezja, hipertonia, dystonia, zgrzytanie zębami lub zaburzenia chodu), parestezje*, wzmożone napięcie mięśni*, zaburzenia uwagi, zaburzenia smaku	omdlenia*, hiperkinezja*, migrena*, drgawki*, ułożeniowe zawroty głowy, zaburzenia koordynacji, zaburzenia mowy	naczyń mózgowych (w tym zespół przejściowego skurczu naczyń mózgowych oraz zespół Calla-Fleminga)*#, niepokój psychoruchowy*# (patrz punkt 4.4), zaburzenia czucia, choreoatetoza#, objawy przedmiotowe i podmiotowe związane z zespołem serotoninowym* lub złośliwym zespołem neuroleptycznym, takie jak: pobudzenie, splątanie, obfite pocenie się, biegunka, gorączka, nadciśnienie tętnicze, sztywność mięśni, tachykardia#. W niektórych przypadkach miało to związek z jednoczesnym stosowaniem leków serotoninergicznych.		
<i>Zaburzenia oka</i>					
	Zaburzenia widzenia*	Rozszerzenie źrenic*	Ubytki pola widzenia, jaskra, podwójne widzenie, światłowstręt, krwotok do komory przedniej oka*#, anizokoria*#, nieprawidłowe widzenie#, zaburzenia wydzielania łez		Makulopatia
<i>Zaburzenia ucha i błędnika</i>					
	Szum uszny*	Ból ucha			
<i>Zaburzenia serca</i>					
	Kołatanie serca*	Tachykardia*, zaburzenia serca	Zawał mięśnia sercowego*#, częstoskurcz komorowy (<i>Torsade de Pointes</i>)*# (patrz punkty 4.4, 4.5 i 5.1), bradykardia, wydłużenie odstępu QTc* (patrz punkty 4.4, 4.5 i 5.1)		
<i>Zaburzenia naczyniowe</i>					

	Uderzenia gorąca*	Nieprawidłowe krwawienia (takie jak krwawienia z przewodu pokarmowego)*, nadciśnienie tętnicze*, nagłe zaczerwienienie skóry, krwimocz*	Niedokrwienie obwodowe		
<i>Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia</i>					
	Ziewanie*	Duszność, krwawienie z nosa*, skurcz oskrzeli*	Hiperwentylacja, choroba śródmiąższowa płuc*#, skurcz krtani, dysfonia, świst krtaniowy*#, hipowentylacja, czkawka		
<i>Zaburzenia żołądka i jelit</i>					
Nudności, biegunka, suchość w ustach	Niestrawność, zaparcie*, ból brzucha*, wymioty*, wzdęcia	Smoliste stolce, choroby zębów, zapalenie przełyku, zapalenie języka, guzy krwawnicowe, nadmierne wydzielanie śliny, dysfagia, odbijanie się ze zwracaniem treści żołądkowej, zaburzenia języka	Owrzodzenie ust, zapalenie trzustki*#, obecność świeżej krwi w kale, owrzodzenie języka, zapalenie jamy ustnej		Mikroskopowe zapalenie jelita grubego*
<i>Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych</i>					
			Nieprawidłowa czynność wątroby, ciężkie dolegliwości wątrobowe (w tym zapalenie wątroby, żółtaczka oraz niewydolność wątroby)		
<i>Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej</i>					
	Nadmierne pocenie się, wysypka*	Obrzęk okołoooczodołowy*, pokrzywka*, łysienie*, świąd*, plamica*, zapalenie skóry, suchość skóry, obrzęk twarzy, zimne poty	Rzadkie zgłoszenia ciężkich działań niepożądanych ze strony skóry (CDNS), w tym zespół Stevensa–Johnsona* oraz nekroliza naskórka*#, reakcje skórne*#, nadmierna wrażliwość na światło#, obrzęk naczyńioruchowy, nieprawidłowa struktura włosów,		

			nieprawidłowy zapach skóry, pęcherzowe zapalenie skóry, wysypka grudkowa		
<i>Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej</i>					
	Bóle pleców, ból stawów*, ból mięśni	Choroba zwyrodnieniowa stawów, bolesne skurcze mięśni*, osłabienie mięśni	Rabdomioliza**, zaburzenia kości		Szczękościsk*
<i>Zaburzenia nerek i dróg moczowych</i>					
		Częstomocz, zaburzenia w oddawaniu moczu, zatrzymanie moczu*, nietrzymanie moczu*, wielomocz, oddawanie moczu w nocy,	Opóźnienie w oddawaniu moczu*, skąpomocz,		
<i>Zaburzenia układu rozrodczego i piersi</i>					
Zaburzenia wytrysku	Nieregularne miesiączkowanie*, zaburzenia wzdwo	Zaburzenia seksualne (patrz punkt 4.4), krwotok miesiączkowy, krwotok z dróg rodnych, zaburzenia seksualne u kobiet (patrz punkt 4.4)	Mlekoktok*, zanikowe zapalenie sromu i pochwy, wydzielina z narządów płciowych, zapalenie żołądki i napletka**, ginekomastia*, bolesny wzwód prącia*		Krwotok poporodowy*§
<i>Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania</i>					
Zmęczenie*	Złe samopoczucie*, ból w klatce piersiowej*, astenia*, gorączka*	Obrzęki obwodowe*, dreszcze, zaburzenia chodu*, nadmierne pragnienie	Przepuklina, zmniejszenie tolerancji lekowej		
<i>Badania diagnostyczne</i>					
	Zwiększenie masy ciała*	Zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej*, zwiększenie aktywności aminotransferazy asparaginowej*, zmniejszenie masy ciała*	Zwiększone stężenie cholesterolu w surowicy*, nieprawidłowe wyniki badań laboratoryjnych, nieprawidłowe nasienie, zaburzenia czynności płytek krwi**		
<i>Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach</i>					
	Urazy				
<i>Procedury chirurgiczne i medyczne</i>					
			Zabieg rozszerzania naczyń		
* Działania niepożądane zidentyfikowane po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu					

Częstość działań niepożądanych przedstawiona na podstawie oszacowanej górnej granicy 95% przedziału ufności z zastosowaniem „Zasady 3”.

§ Zdarzenie to zgłaszano dla grupy leków SSRI i SNRI (patrz punkty 4.4 i 4.6).

Objawy odstawienia obserwowane po przerwaniu leczenia sertralina

Odstawienie sertraliny (szczególnie nagle) często powoduje objawy 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 pacjentów w podeszłym wieku, którzy mogą być bardziej narażeni 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.

Niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$): Wydłużenie odcinka QT w EKG (patrz punkty 4.4, 4.5 i 5.1), próby samobójcze, drgawki, zaburzenia pozapiramidalne, parestezje, depresja, omamy, plamica, hiperwentylacja, niedokrwistość, zaburzenia czynności wątroby, podwyższony poziom aminotransferazy alaninowej, zapalenie pęcherza, opryszczka, zapalenie ucha zewnętrznego, bóle uszu, bóle oczu, rozszerzenie źrenicy, złe samopoczucie, krwimocz, wysypka krostkowa, katar, urazy, spadek masy ciała, skurcze mięśni, nieprawidłowe sny, apatia, albuminuria, częstomocz, wielomocz, bóle piersi, zaburzenia miesiączkowania, łysienie, zapalenie skóry, nieprawidłowy zapach skóry, pokrzywka, bruksizm, uderzenia gorąca.

Częstość nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych): Mimowolne oddawanie moczu.

Działania niepożądane związane z grupą leków

Badania epidemiologiczne, prowadzone głównie u pacjentów w wieku 50 lat i starszych, wskazują na zwiększone ryzyko złamań kości u pacjentów przyjmujących leki z grupy SSRI i TCA. Mechanizm prowadzący do tego ryzyka nie jest znany.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych:

Al. Jerozolimskie 181C, 02-222 Warszawa, tel.: + 48 22 49-21-301, fax: +48 22 49-21-309,

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) jednoczesnego przyjmowania innych produktów leczniczych. Zaobserwowano zgony po przedawkowaniu sertraliny, samej lub w skojarzeniu z innymi produktami leczniczymi 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 przewodzenia pokarmowego (np. nudności i wymioty), tachykardia, drżenia, pobudzenie i zawroty głowy. Rzadziej opisywanym objawem była śpiączka.

Po przedawkowaniu sertraliny, zgłaszano również wydłużenie odstępu QTc lub występowanie częstoskurczu komorowego typu *Torsade de Pointes*, dlatego należy monitorować zapis EKG we wszystkich przypadkach przedawkowania sertraliny (patrz punkty 4.4, 4.5 i 5.1).

Postępowanie

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 rozważyć zastosowanie tego leku przy leczeniu przedawkowania. Nie zaleca się indukowania wymiotów. Zaleca się również monitorowanie funkcji serca (np. EKG) 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: Psychoanaleptyki; Selektywne inhibitory zwrotnego wychwyty serotoniny

Kod ATC: N06AB06

Mechanizm działania

Sertralina w badaniach *in vitro* jest silnym i swoistym inhibitorem wychwyty serotoniny (5HT) w komórkach nerwowych, czego efektem jest nasilenie działania 5HT u zwierząt. Ma jedynie bardzo słaby wpływ na wychwyt zwrotny noradrenaliny i dopaminy.

W dawkach leczniczych sertralina blokuje wychwyt serotoniny w płytkach krwi ludzi. W badaniach na zwierzętach nie wykazano, aby lek działał stymulująco, sedatywnie, cholinolitycznie czy 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 (cholinergicznych), serotoninowych, dopaminergicznych, adrenergicznych, histaminergicznych, 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 kontrolowanym za pomocą placebo podwójnie zaślepionym badaniu porównawczym skłonności do nadużywania sertraliny, alprazolamu i damfetaminy u ludzi sertralina nie powodowała dodatkich działań subiektywnych wskazujących na możliwość nadużywania. Z drugiej strony uczestnicy badania oceniali zarówno

alprazolam, jak i d-amfetaminę znacznie wyżej niż placebo pod względem satysfakcji związanej ze stosowaniem leku, euforii i możliwości nadużywania. Sertralina nie powoduje ani stymulacji, ani niepokoju, jakie są związane z d-amfetaminą, jak też nie wykazuje działania uspokajającego i zaburzeń psychoruchowych związanych ze stosowaniem alprazolamu. Sertralina nie działa jako dodatnie wzmocnienie u małych reżus szkolonych w zakresie samodzielnego podawania kokainy, jak też nie zastępuje ani d-amfetaminy, ani pentobarbitalu, jako bodźca dyskryminującego u małych reżus.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Duże zaburzenia depresyjne

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

Zaburzenia stresowe pourazowe, 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 (częstsze nadużywanie substancji, dłuższy czas trwania, źródło urazu, itp.), które korelują ze zmniejszeniem efektu działania leku.

Elektrofizjologia serca

W szczegółowym badaniu poświęconym wyłącznie odstępowi QTc, przeprowadzonym z udziałem zdrowych ochotników po ustaleniu się stanu stacjonarnego przy ponadterapeutycznej ekspozycji na sertralina (400 mg/dobę, co stanowi dwukrotność maksymalnej zalecanej dawki dobowej), górna granica dwustronnego 90% przedziału ufności (ang. confidence interval, CI) dla czasowo sparowanej średniej różnicy długości QTcF wyliczonej metodą najmniejszych kwadratów między sertralina a placebo (11,666 ms) była większa od ustalonego przed badaniem proggu 10 ms w punkcie czasowym przypadającym 4 godziny po podaniu badanego leku. Analiza zależności między poziomem ekspozycji a odpowiedzią wykazała nieznacznie pozytywny związek między QTcF a stężeniem sertraliny w osoczu [0,036 ms/(ng/mL); p < 0,0001]. W oparciu o model zależności między poziomem ekspozycji a odpowiedzią stwierdzono, że wartość progowa dla klinicznie istotnego wydłużenia odstępów QTcF (tzn. dla przewidywanego 90% CI przekraczającego 10 ms) jest co najmniej 2,6 razy większa od przeciętnej wartości C_{max} (86 ng/mL) uzyskanej po podaniu największej zalecanej dawki sertraliny (200 mg/dobę) (patrz punkty 4.4, 4.5, 4.8 i 4.9)

Pacjenci pediatryczni z ZO-K

Oceniano bezpieczeństwo i skuteczność stosowania sertraliny (50–200 mg/dobę) w leczeniu dzieci (6-12 lat) i młodzieży (13–17 lat) bez depresji, leczonych ambulatoryjnie, chorujących na zaburzenie obsesyjno-kompulsyjne (ZO-K). Po tygodniu prowadzonej metodą pojedynczo ślepej próby fazy wstępnej pacjentów przydzielono losowo do grup leczonych przez dwa tygodnie 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 w kierunku 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 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 długoterminowych badań klinicznych dotyczących skuteczności stosowania produktu leczniczego w tej grupie dzieci i młodzieży.

Dzieci i młodzież

Brak danych dotyczących dzieci poniżej 6 lat.

Badanie SPRITES dotyczące bezpieczeństwa stosowania w okresie po wprowadzeniu produktu do obrotu

Przeprowadzono obserwacyjne badanie porejestracyjne trwające do 3 lat z udziałem 941 pacjentów w wieku od 6 do 16 lat w celu oceny długoterminowego bezpieczeństwa leczenia sertralina (z i bez psychoterapii) w porównaniu z psychoterapią w zakresie rozwoju funkcji poznawczych, dojrzewania emocjonalnego, fizycznego i płciowego. Badanie to zostało przeprowadzone w warunkach klinicznych u dzieci i młodzieży z pierwotnym rozpoznaniem zaburzeń obsesyjno-kompulsywnych, depresji lub innych zaburzeń lękowych oraz ocenionymi funkcjami poznawczymi [ocenione za pomocą testu Trails B i wskaźnika Metacognition z Behavior Rating Inventory of Executive Function (BRIEF), regulacja emocjonalno-behawioralna (oceniona za pomocą wskaźnika regulacji zachowania z BRIEF) i dojrzałość fizyczno-płciowa (oceniona na podstawie znormalizowanego wskaźnika wzrostu/masy ciała/wskaźnika masy ciała (BMI) i stadium Tannera)]. Sertralina jest zarejestrowana w grupie dzieci i młodzieży tylko dla pacjentów w wieku 6 lat i starszych z Z-OK (patrz punkt 4.1).

Standaryzacja każdego pierwszorzędowego wyniku pomiaru na podstawie norm płci i wieku wykazała, że ogólne wyniki były zgodne z prawidłowym rozwojem. Nie zaobserwowano statystycznie istotnych różnic dla pierwszorzędowych wyników pomiaru, z wyjątkiem masy ciała. W analizach porównawczych zaobserwowano istotny statystycznie wynik dotyczący masy standaryzowanej; jednak wielkość zmiany masy ciała była niewielka [średnia (SD) zmiana w standaryzowanych wartościach z (z-scores) $<0,5$ SD]. W przyroście masy ciała występowała zależność dawka-odpowiedź.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

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

Dystrybucja

Okolo 98% krążącego leku jest związane z białkami osocza.

Biotransformacja

Sertralina podlega intensywnemu metabolizmowi podczas pierwszego przejścia przez wątrobę.

Eliminacja

Średni okres półtrwania sertraliny wynosi około 26 godzin (zakres 22–36 godzin). Zgodnie z końcowym okresem połowicznej eliminacji, następuje okolo 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. Jedyne niewielka ilość (<0,2%) niezmienionej sertraliny jest wydalana z moczem.

Liniiowość lub nieliniiowość

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

Farmakokinetyka w szczególnych grupach pacjentów

Pacjenci pediatryczni 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 poprzez podanie dawki początkowej 25 mg i jej stopniowe zwiększanie, albo poprzez podanie dawki początkowej 50 mg i jej stopniowe zwiększanie. Schematy podawania leku w dawce 25 i 50 mg były równie dobrze tolerowane. W przypadku dawki 200 mg stężenia sertraliny w osoczu w stanie stacjonarnym w grupie dzieci w wieku od 6 do 12 lat były o około 35% większe niż u dzieci w wieku od 13 do 17 lat, i o 21% większe niż w grupie referencyjnej osób dorosłych. Nie stwierdzono istotnych różnic klirensu kreatyniny pomiędzy chłopcami a dziewczętami. Dlatego u dzieci, zwłaszcza z małą masą ciała, zaleca się stosowanie małej dawki początkowej i stopniowe zwiększanie dawki za każdym razem o 25 mg. U młodzieży lek należy dawkować podobnie jak u dorosłych.

Młodzież i osoby w podeszłym wieku

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

Zaburzenia czynności wątroby

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

Niewydolność nerek

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

Farmakogenomika

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 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 osobników płci męskiej. Zaobserwowana fetotoksyczność była prawdopodobnie związana z toksycznym działaniem leku na matkę. Jedyne w pierwszych kilku dniach po urodzeniu dochodziło do skrócenia przeżycia młodych osobników i zmniejszenia ich masy ciała. 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 matkę, w związku z czym nie wiążą się z istotnie wyższym ryzykiem u ludzi.

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

Badania na młodych zwierzętach

W badaniu toksykologicznym przeprowadzonym na młodych samcach i samicach szczura sertralinę podawano doustnie w dawkach wynoszących 10, 40 lub 80 mg/kg mc./dobę w okresie od 21 do 56 dnia po narodzeniu, po którym następowała faza odstawienia leku trwająca do 196 dnia po narodzeniu. U zwierząt przyjmujących różne dawki leku (samce – 80 mg/kg, samice \geq 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:

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

Otoczka tabletki:

Opadry White OY-S-7355, zawierająca:
Tytanu dwutlenek (E171)
Hypromeloza 5 cP
Makrogol 400
Polisorbat 80

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

3 lata.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Brak specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Biały, nieprzezroczysty blister z PVC/Aluminium lub białe, nieprzezroczyste blistry z PVC/PVDC/Aluminium w tekturowym pudełku.
30 i 100 tabletek powlekanych.

Butelka HDPE: 100 tabletek powlekanych.

Nie wszystkie rodzaje 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

Orion Corporation
Orionintie 1
FI-02200 Espoo
Finlandia

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Pozwolenie nr: 17132

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 04 sierpnia 2010
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 12 grudnia 2012

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

16.03.2023