

## CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

### 1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Setaloft 50 mg, 50 mg, tabletki powlekane  
Setaloft 100 mg, 100 mg, tabletki powlekane

### 2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

#### 50 mg

Każda tabletki powlekana zawiera sertraliny chlorowodorek w ilości odpowiadającej 50 mg sertraliny. Substancja pomocnicza o znanym działaniu. Każda tabletki powlekana zawiera 19,8 mg laktozy jednowodnej.

#### 100 mg

Każda tabletki powlekana zawiera sertraliny chlorowodorek w ilości odpowiadającej 100 mg sertraliny. Substancja o znanym działaniu. Każda tabletki powlekana zawiera 39,6 mg laktozy jednowodnej.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

### 3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki powlekana

#### 50 mg

Białe do prawie białych, tabletki powlekane w kształcie kapsułki, z nacięciem na jednej stronie i nadrukiem „50” na drugiej. Rozmiar 4,6 x 10,7 mm.

#### 100 mg

Białe do prawie białych, tabletki powlekane w kształcie kapsułki, z nacięciem po jednej stronie i nadrukiem „100” na drugiej stronie. Rozmiar 5,6 x 13,2 mm.

Tabletkę można podzielić na równe dawki.

### 4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

#### 4.1 Wskazania do stosowania

Sertralina jest wskazana w leczeniu następujących chorób:

Duże epizody depresyjne. Zapobieganie nawrotom dużych epizodów depresyjnych.

Zaburzenie lękowe z napadami lęku z agorafobią lub bez agorafobii.

Zaburzenie obsesyjno-kompulsyjne (ZO-K) u pacjentów dorosłych i pacjentów pediatrycznych w wieku od 6 do 17 lat.

Fobia społeczna.

Zaburzenie stresowe pourazowe (PTSD, ang. *post traumatic stress disorder*).

#### 4.2 Dawkowanie i sposób podawania

##### Dawkowanie

##### Leczenie początkowe

*Zaburzenia depresyjne i zaburzenie obsesyjno-kompulsyjne (ZO-K)*  
Leczenie sertralina należy rozpoczynać od dawki 50 mg na dobę.

*Zaburzenie lękowe, zaburzenie stresowe pourazowe i fobia społeczna*  
Leczenie należy rozpoczynać od dawki 25 mg na dobę. Po upływie jednego tygodnia dawkę można zwiększyć do 50 mg jeden raz na dobę. W takim schemacie dawkowania wykazano zmniejszenie częstości występowania działań niepożądanych w początkowej fazie leczenia lęku napadowego.

#### Dostosowanie dawki

*Zaburzenia depresyjne, zaburzenia obsesyjno-kompulsyjne (ZO-K), zaburzenie lękowe, fobia społeczna i zaburzenie stresowe pourazowe*

Pacjenci, którzy nie zareagowali na dawkę 50 mg mogą uzyskać korzyści ze zwiększenia dawki. Dawka może być zwiększana stopniowo o 50 mg, w odstępach co najmniej jednodobowych, aż do maksymalnie 200 mg na dobę. Zmiany dawki nie należy wykonywać częściej niż jeden raz na tydzień, ze względu na okres półtrwania sertraliny w fazie eliminacji wynoszący ponad 24 godziny.

Produkt zaczyna działać w ciągu 7 dni. Jednak zauważalne efekty działania widoczne są zazwyczaj po dłuższym okresie leczenia, zwłaszcza w przypadku zaburzeń obsesyjno-kompulsyjnych.

#### Leczenie podtrzymujące

W terapii długoterminowej należy stosować możliwie jak najmniejsze dawki, z dalszym dostosowaniem, w zależności od odpowiedzi terapeutycznej.

#### *Zaburzenia depresyjne*

W zapobieganiu nawrotom dużych epizodów depresyjnych może być wskazane leczenie długoterminowe. W większości przypadków zalecana dawka w zapobieganiu nawrotom dużych epizodów depresyjnych jest taka sama, jak ta stosowana podczas trwającego epizodu depresji. Pacjenci z depresją powinni być leczeni wystarczająco długo, co najmniej 6 miesięcy, do uzyskania pewności, że są wolni od objawów choroby.

#### *Zaburzenia lękowe i zaburzenie obsesyjno-kompulsyjne (ZO-K)*

Należy regularnie oceniać potrzebę kontynuowania leczenia w zaburzeniach lękowych i ZO-K, ponieważ nie wykazano skuteczności w zapobieganiu nawrotom tych chorób.

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

U pacjentów w podeszłym wieku należy ostrożnie dobrać dawkę leku, ponieważ może być u nich większe ryzyko hiponatremii (patrz punkt 4.4).

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

U pacjentów z chorobą wątroby należy zachować szczególną ostrożność podczas stosowania sertraliny. Należy stosować mniejsze dawki lub podawać je rzadziej (patrz punkt 4.4). Sertraliny nie należy stosować w razie ciężkich zaburzeń czynności wątroby, ponieważ brak dostępnych danych z badań klinicznych (patrz punkt 4.4).

#### *Stosowanie u pacjentów z niewydolnością nerek*

Nie ma potrzeby dostosowania dawkowania u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek (patrz punkt 4.4).

#### Dzieci i młodzież

##### *Dzieci i młodzież z zaburzeniami obsesyjno-kompulsyjnymi*

Pacjenci w wieku 13-17 lat: dawka początkowa 50 mg jeden raz na dobę

Pacjenci w wieku 6-12 lat: dawka początkowa 25 mg jeden raz na dobę. Dawka może być zwiększona do 50 mg jeden raz na dobę po jednym tygodniu.

Jeśli to konieczne, gdy brak oczekiwanej odpowiedzi na leczenie, następne dawki mogą być zwiększane o 50 mg przez okres kilku tygodni. Maksymalne dawkowanie wynosi 200 mg na dobę. Podczas zwiększania dawki powyżej 50 mg należy wziąć pod uwagę ogólnie mniejszą masę ciała u dzieci w porównaniu z masą ciała u pacjentów dorosłych. Nie należy zmieniać dawkowania częściej niż raz na tydzień.

Nie wykazano skuteczności stosowania leku w przypadkach dużej depresji u dzieci.

Brak dostępnych danych dotyczących dzieci w wieku poniżej 6 roku życia (patrz także punkt 4.4).

#### *Objawy odstawienia po zakończeniu leczenia*

Należy unikać nagłego przerywania leczenia. Kończąc leczenie sertralina, należy stopniowo zmniejszać dawkę przez okres co najmniej jednego do dwóch tygodni w celu zmniejszenia ryzyka wystąpienia reakcji odstawienia (patrz punkt 4.4 i 4.8). Jeżeli w następstwie zmniejszenia dawki lub na skutek zakończenia leczenia wystąpią objawy, których pacjent nie toleruje, można rozważyć powrót do poprzednio zalecanej dawki. Następnie lekarz może zalecić zmniejszanie dawki, ale w wolniejszym tempie.

#### Sposób podawania

Sertralina powinna być podawana raz na dobę, rano albo wieczorem.

Tabletki można podawać z posiłkiem lub niezależnie od posiłku.

### **4.3 Przeciwwskazania**

- Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.
- Jednoczesne stosowanie z nieodwracalnymi inhibitorami monoaminoooksydazy (IMAO), z powodu ryzyka wystąpienia zespołu serotoninowego z objawami, takimi jak: pobudzenie, drżenie i hipertermia. Nie wolno rozpoczynać leczenia sertralina przez co najmniej 14 dni po przerwaniu leczenia nieodwracalnymi inhibitorami monoaminoooksydazy (IMAO). Leczenie sertralina musi zostać przerwane co najmniej 7 dni przed rozpoczęciem leczenia IMAO (patrz punkt 4.5).
- 
- Jednoczesne stosowanie sertraliny z pimozydem (patrz punkt 4.5).

### **4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania**

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

Podczas stosowania leków z grupy SSRI, w tym sertraliny, obserwowano rozwój potencjalnie zagrażających życiu zespołów, takich jak zespół serotoninowy (ZS) lub złośliwy zespół neuroleptyczny (ZZN). Ryzyko to wzrasta, gdy wraz z lekami z grupy SSRI pacjent stosuje inne leki serotonergiczne (w tym inne serotonergiczne leki przeciwdepresyjne, tryptany), leki, które zaburzają metabolizm serotoniny (w tym z inhibitorami MAO np. błąkitem metylenowym), leki przeciwpasychotyczne i inne produkty będące antagonistami dopaminy oraz z opioidami (np. buprenorfina). Należy obserwować pacjentów pod kątem pojawienia się objawów ZS lub ZZN (patrz punkt 4.3)

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

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

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

Należy zachować ostrożność, podając sertralinę jednocześnie z innymi lekami, które nasilają działanie neuroprzekaznictwa serotonergicznego, takimi jak tryptofan lub fenfluramina czy agoniści 5-HT, bądź produktami ziołowymi zawierającymi dziurawiec (*Hypericum perforatum*), a w miarę możliwości należy tego unikać ze względu na możliwość interakcji farmakodynamicznych.

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

Po wprowadzeniu produktu do obrotu zgłaszano przypadki wydłużenia odstępu QTc i TdP. Większość zgłoszeń dotyczyła pacjentów z 3 innymi czynnikami ryzyka wydłużenia odstępu QTc/częstoskurczu typu TdP. Wpływ na wydłużenie odstępu QTc potwierdzono w obszernym badaniu QTc u zdrowych ochotników, ze statystycznie istotną pozytywną zależnością między ekspozycją a odpowiedzią. Dlatego sertralinę należy stosować ostrożnie u pacjentów z czynnikami ryzyka sprzyjającymi wydłużeniu odstępu QTc, takimi jak choroba serca, hipokaliemia lub hipomagnezemia, wydłużenie odstępu QTc w wywiadzie rodzinnym, bradykardia i jednoczesne stosowanie leków wydłużających odstępek QTc (patrz punkty 4.5 i 5.1).

### Aktywacja hipomanii lub manii

U niewielkiego odsetka pacjentów leczonych dopuszczonymi do obrotu lekami przeciwdepresyjnymi i lekami przeciwobsesyjnymi, w tym sertralina, obserwowano objawy manii lub hipomanii. Dlatego też sertralinę należy stosować ostrożnie u pacjentów z epizodami manii lub hipomanii w wywiadzie. Potrzebny jest ścisły nadzór lekarski. Sertralinę należy odstawić u każdego pacjenta wchodzącego w fazę maniakałną.

### 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 pojawiają się napady padaczkowe.

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

Depresja związana jest ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia myśli samobójczych, samookaleczenia oraz samobójstwa (zachowania samobójcze). 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 ryzyko zachowań samobójczych u pacjentów w wieku poniżej 25 lat stosujących leki przeciwdepresyjne.

W trakcie leczenia, zwłaszcza na początku terapii i po zmianie dawki, należy ściśle obserwować pacjentów, szczególnie z grupy podwyższonego ryzyka. Pacjentów (oraz ich opiekunów) należy

uprzedzić o konieczności zwrócenia uwagi na każdy objaw klinicznego nasilenia choroby, wystąpienie zachowań lub myśli samobójczych oraz nietypowych zmian w zachowaniu, a w razie ich pojawienia się, o konieczności niezwłocznego zwrócenia się do lekarza.

### Dzieci i młodzież

Sertralina nie powinna być stosowana w leczeniu dzieci i młodzieży poniżej 18. roku życia z wyjątkiem pacjentów z zaburzeniami obsesyjno-kompulsyjnymi w wieku 6-17 lat. W toku prób klinicznych zachowania samobójcze (myśli i próby samobójcze) oraz wrogość (szczególnie agresję, zachowania buntownicze i przejawy gniewu) obserwowano częściej u dzieci i młodzieży leczonych lekami przeciwdepresyjnymi niż w grupie, której podawano placebo. Jeśli na skutek istniejącej potrzeby klinicznej podjęta jednak zostanie decyzja o leczeniu, pacjent powinien być uważnie obserwowany pod kątem wystąpienia objawów samobójczych. Ponadto, 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). Lekarz musi kontrolować stan zdrowia dzieci i młodzieży leczonych długotrwale, w celu wykrycia nieprawidłowości wzrostu i rozwoju.

### Nietypowe krwawienie/krwotok

Istnieją doniesienia na temat nieprawidłowych krwawień podczas stosowania SSRI, w tym krwawień skórnych (wybroczyny i plamica) oraz innych incydentów krwotocznych, takich jak krwawienie z przewodu pokarmowego lub krwawienie ginekologiczne, także takich, które prowadziły do zgonu. Leki z grupy SSRI i SNRI mogą zwiększać ryzyko wystąpienia krwotoku poporodowego (patrz punktu 4.6 i 4.8).

Zaleca się zachowanie ostrożności u pacjentów przyjmujących SSRI, szczególnie w razie równoczesnego stosowania leków, o których wiadomo, że wykazują niekorzystny wpływ na czynność płytek (np. przeciwzakrzepowe, nietypowe leki przeciwpsychotyczne i fenotiazyny, większość trójpierścieniowych leków przeciwdepresyjnych, kwas acetylosalicylowy i niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ)), jak również u pacjentów z zaburzeniami związanymi z krwawieniem w wywiadzie (patrz punkt 4.5).

### Hiponatremia

Podczas leczenia lekami z grup SSRI lub SNRI, w tym sertralina, może wystąpić hiponatremia. W wielu przypadkach wydaje się, że hiponatremia jest wynikiem zespołu niewłaściwego wydzielania hormonu antydiuretycznego (SIADH). Opisywano przypadki spadku stężenia sodu w surowicy poniżej 110 mmol/l. Pacjenci w podeszłym wieku mogą być narażeni na większe ryzyko hiponatremii podczas stosowania leków z grup SSRI lub SNRI. Także u pacjentów przyjmujący diuretyki lub z innego powodu narażonych na spadek objętości osocza, ryzyko może być większe (patrz: 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 po nagłym odstawieniu (patrz punkt 4.8). W badaniach klinicznych wśród pacjentów leczonych sertralina częstotść 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 zależeć 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 lęk, nudności i (lub) wymioty, drżenia i bóle głowy. Zazwyczaj objawy te mają

łagodne lub umiarkowane nasilenie; jednak u niektórych pacjentów mogą one być ciężkie. Zwykle występują w ciągu pierwszych kilku dni po przerwaniu leczenia, choć bardzo rzadko donoszono też o wystąpieniu takich objawów u pacjentów, którzy przez niedopatrzenie pominęli dawkę leku. Na ogół objawy te mają charakter samoograniczający i ustępują w ciągu 2 tygodni, choć u niektórych osób mogą utrzymywać się dłużej (2-3 miesiące lub dłużej). Dlatego przy przerywaniu leczenia zaleca się stopniowe zmniejszanie dawek sertraliny w okresie kilku tygodni lub miesięcy, w zależności od potrzeb pacjenta (patrz punkt 4.2).

#### 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 leku może być szkodliwe.

#### 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.

#### Zaburzenia czynności wątroby

Sertralina jest w znacznym stopniu metabolizowana przez wątrobę. Badanie farmakokinetyczne z zastosowaniem dawek wielokrotnych 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 między obiema grupami. Należy zachować ostrożność, stosując sertralinę u pacjentów z chorobami wątroby. W przypadku podawania sertraliny pacjentom z niewydolnością wątroby należy rozważyć zmniejszenie dawek leku lub jego rzadsze podawanie. Sertralina nie powinna być stosowana u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności 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 zastosowaniu wielokrotnych dawek parametry farmakokinetyczne (AUC<sub>0-24</sub> lub  $C_{max}$ ) nie różniły się w sposób istotny od wartości u osób z grupy kontrolnej. Sertralina nie wymaga korygowania dawek odpowiednio do stopnia zaburzenia czynności nerek.

#### Stosowanie u osób w podeszłym wieku

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

Stosowanie produktów z grup SSRI lub SNRI, w tym sertraliny, wiązało się jednak z przypadkami klinicznie istotnej hiponatremii u pacjentów w podeszłym wieku, którzy mogą być bardziej narażeni 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. Konieczne może być dostosowanie dawki insuliny i (lub) używanych doustnych leków przeciwcukrzycowych.

#### Terapia elektrowstrząsowa (EW)

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

### Sok grejpfrutowy

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

### Zaburzenia wyników badań przesiewowych moczu

U pacjentów stosujących sertralinę obserwowano fałszywie dodatnie wyniki przesiewowych testów immunologicznych moczu na obecność benzodiazepin. Spowodowane jest to brakiem swoistości testów przesiewowych. Fałszywie dodatnich wyników testu można się spodziewać jeszcze przez kilka dni po zakończeniu leczenia sertralina. Należy potwierdzić wynik, stosując metody chromatografii gazowej lub spektrometrii masowa, co umożliwi odróżnienie sertraliny od benzodiazepin.

### Jaskra z zamkniętym kątem przesączania

Leki z grupy SSRI, w tym sertralina, mogą wpływać na wielkość źrenicy, powodując jej rozszerzenie. Na skutek rozszerzenia źrenicy zmniejsza się kąt przesączania, co prowadzi do zwiększenia ciśnienia wewnątrzgałkowego oraz wystąpienia jaskry z zamkniętym kątem przesączania, zwłaszcza u pacjentów z predyspozycjami do tych zmian. Dlatego należy zachować ostrożność podczas stosowania sertraliny u pacjentów z jaskrą z zamkniętym kątem lub z jaskrą w wywiadzie.

### Substancje pomocnicze

#### Laktoza

Tabletki powlekane produktu leczniczego Setalofit zawierają laktozę jednowodną (patrz punkt 6.1), dlatego pacjenci z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, niedoborem laktazy typu Lapp lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy nie powinni przyjmować tego leku.

#### Sód

Produkt leczniczy zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na jedną tabletkę, to znaczy lek uznaje się za „wolny od sodu”.

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

### Przeciwwskazane

#### Inhibitory monoaminooksydazy (IMAO)

##### *Nieodwracalne inhibitory MAO (np. selegilina)*

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

Nie wolno rozpoczynać stosowania sertraliny wcześniej niż po co najmniej 14 dniach od zakończenia leczenia nieodwracalnym inhibitorem MAO. Sertralina musi być odstawiona 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 wolno podawać sertraliny w połączeniu z odwracalnym, selektywnym inhibitorem MAO, takim jak moklobemid. Po zakończeniu leczenia odwracalnym inhibitorem MAO, a przed rozpoczęciem stosowania sertraliny, okres przerwy może być krótszy niż 14 dni. Zaleca się odstawienie sertraliny 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. błękitem metylenowym) niedługo przed rozpoczęciem stosowania sertraliny lub u których odstawiono sertralina tuż przed zastosowaniem inhibitora MAO. Reakcje te obejmowały drżenie mięśniowe, mioklonie, obfite poty, nudności, wymioty, nagłe zaczerwienienie skóry,

nieukładowe zawroty głowy i hipertermię z cechami przypominającymi złośliwy zespół neuroleptyczny, drgawki i zgon.

#### Pimozyd

W badaniu z małą pojedynczą dawką pimozydu (2 mg) i jednocześnie podawaną sertralina, obserwowano zwiększone stężenie pimozydu o około 35%. Nie wiązało się to z jakimikolwiek zmianami EKG. Ponieważ mechanizm tej reakcji jest 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

#### Produkty działające hamująco na OUN, alkohol

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

#### Inne leki serotonergiczne

Patrz punkt 4.4.

Należy zachować ostrożność podczas stosowania fentanylu (używany w znieczuleniu ogólnym lub leczeniu przewlekłego bólu), innych leków serotonergicznych (w tym innych serotonergicznych leków przeciwdepresyjnych, tryptanów) oraz innych opioidów (np. 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 punkty 4.4 i 5.1).

#### Lit

W kontrolowanym placebo badaniu u zdrowych ochotników jednoczesne podawanie sertraliny i litu nie zmieniało znacząco farmakokinetyki litu, stwierdzono jednak nasilenie drżenia (w porównaniu do placebo), co wskazuje na możliwość interakcji farmakodynamicznej. Podczas jednoczesnego podawania sertraliny i litu, wskazane jest właściwe monitorowanie pacjentów.

#### Fenytoina

Kontrolowane placebo badanie u zdrowych ochotników wskazuje, że długotrwałe stosowanie sertraliny w dawce 200 mg na dobę nie powoduje klinicznie istotnego hamowania metabolizmu fenytoiny. Niemniej jednak, ponieważ pojawiły się doniesienia o dużej ekspozycji na fenytoinę u pacjentów stosujących sertralina, zaleca się na początku stosowania sertraliny monitorowanie stężenia fenytoiny w celu właściwego dostosowania jej dawek. Ponadto jednoczesne stosowanie fenytoiny może powodować zmniejszenie stężenia sertraliny w osoczu.

Nie można wykluczyć, że inne induktory CYP3A4, np. fenobarbital, karbamazepina, dziurawiec zwyczajny, ryfampicyna mogą powodować zmniejszenie stężenia sertraliny.

#### Tryptany

W okresie prejestrycyjnym 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, ale 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 produktami, digoksyną, atenololem, cymetydyną

Jednoczesne podawanie cymetydyny powodowało znaczny spadek klirensu sertraliny. Znaczenie kliniczne tych zmian jest nieznanne. 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.

### Produkty mające wpływ na czynność płytek

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

### Substancje blokujące przewodnictwo nerwowo-mięśniowe

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

### Produkty metabolizowane przez cytochrom P450

Sertralina może działać jak łagodny lub umiarkowany inhibitor cytochromu CYP2D6. Badania interakcji prowadzone podczas długotrwałego podawania sertraliny w dawce 50 mg na dobę wykazały umiarkowany wzrost (średnio o 23-37%) stałego poziomu dezypraminy w osoczu (markera aktywności izoenzymu CYP2D6). Mogą wystąpić istotne klinicznie interakcje z innymi substratami cytochromu CYP 2D6 o wąskim indeksie terapeutycznym, takimi jak leki arytmiczne klasy 1C, w tym propafenon i flekainid, trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne i typowe leki przeciwpowietrzne, 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 (endogenne kortyzolu, karbamazepiny, terfenadyny, alprazolamu), substratu CYP 2C19 (diazepamu) i substratów CYP 2C9 (tolbutamidu, glibenklamidu i fenytoiny).

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

W badaniu krzyżowym przeprowadzonym u ośmiu zdrowych japońskich ochotników, wypicie 3 szklanek soku grejpfrutowego na dzień powodowało wzrost poziomu sertraliny w osoczu o ok. 100%. Dlatego należy unikać przyjmowania soku grejpfrutowego podczas leczenia sertralina (patrz punkt 4.4).

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

Stężenia sertraliny w osoczu są większe o około 50% u pacjentów ze spowolnionym metabolizmem przy udziale CYP2C19 w porównaniu do pacjentów z szybkim metabolizmem (patrz punkt 5.2). Nie

można wykluczyć interakcji z silnymi inhibitorami CYP2C19, np. omeprazolem, lanzoprazolem, pantoprazolem, rabeprazolem, fluoksetyną, fluwoksaminą.

Jednoczesne podawanie sertraliny i metamizolu, który jest induktorem enzymów metabolizujących, w tym CYP2B6 i CYP3A4, może powodować zmniejszenie stężenia sertraliny w osoczu i ograniczyć jej skuteczność kliniczną. Dlatego też zaleca się ostrożność podczas jednoczesnego podawania sertraliny i metamizolu. W stosownych przypadkach należy monitorować odpowiedź kliniczną i (lub) stężenie leku.

#### **4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację**

##### Ciąża

Nie są dostępne odpowiednio kontrolowane badania dotyczące stosowania leku u kobiet w ciąży. Jednak w licznych badaniach nie ujawniono dowodów na wywoływanie wad wrodzonych przez sertralinę. 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 5.3).

Zaobserwowano, że stosowanie sertraliny w trakcie ciąży powoduje objawy odpowiadające objawom z odstawienia u niektórych noworodków, których matkom podawano sertralinę. To zjawisko stwierdzano również w przypadku innych leków przeciwdepresyjnych z grupy SSRI. Nie zaleca się stosowania sertraliny w czasie ciąży, chyba że stan kliniczny kobiety uzasadnia taką potrzebę, a potencjalne korzyści z leczenia przeważają nad ewentualnymi zagrożeniami.

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

Wyniki badań epidemiologicznych wskazują, że stosowanie inhibitorów wychwyty zwrotnego serotoniny u kobiet w ciąży, zwłaszcza w trzecim trymestrze, może zwiększać ryzyko występowania zespołu przetrwałego nadciśnienia płucnego noworodka (ang. *persistent pulmonary hypertension of the newborn* PPHN). Szacowane ryzyko wynosi 5 takich przypadków na 1000 ciąż. W populacji ogólnej stwierdza się 1 do 2 przypadków zespołu przetrwałego nadciśnienia płucnego noworodka na 1000 ciąż. Dane obserwacyjne wskazują na występowanie zwiększonego (mniej niż dwukrotnie) ryzyka krwotoku poporodowego po narażeniu na działanie leków z grupy SSRI lub SNRI w ciągu miesiąca przed porodem (patrz punkty 4.6 i 4.8).

##### 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 stężenie leku w surowicy było na ogół bardzo niskie lub niewykrywalne, z pojedynczym wyjątkiem niemowlęcia ze stężeniem sertraliny odpowiadającym około 50% wartości stwierdzanej u matki (jednak bez zauważalnego wpływu na stan zdrowia tego niemowlęcia). Dotychczas nie donoszono o występowaniu jakichkolwiek działań niepożądanych u niemowląt karmionych piersią przez matki stosujące sertralinę, jednak nie można wykluczyć ryzyka takich działań. Nie zaleca się stosowania leku u matek karmiących piersią, chyba że w ocenie lekarza związane z tym korzyści przewyższają ryzyko.

##### Wpływ na płodność

Wyniki badań na zwierzętach nie wykazały wpływu sertraliny na płodność (patrz punkt 5.3). Z opisów przypadków stosowania niektórych leków z grupy SSRI u ludzi wynika, że wpływ na jakość nasienia jest przemijający.

Jak do tej pory 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 zdolności konieczne do sprawnego wykonywania potencjalnie niebezpiecznych zadań, takich jak prowadzenie samochodu lub obsługiwanie maszyn, przed czym należy przestrzec pacjenta.

#### 4.8 Działania niepożądane

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

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

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

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

Tabela 1: Reakcje niepożądane					
Częstość reakcji niepożądanych zaobserwowanych w kontrolowanych za pomocą placebo badaniach dotyczących depresji, ZO-K, napadów paniki, PTSD i zespołu lęku społecznego. Połączona analiza i doniesienia po dopuszczeniu leku do obrotu (częstość nieznana).					
Klasyfikacja systemów i narządów MedDRA	Bardzo Często (≥1/10)	Często (≥1/100 do <1/10)	Niezbyt często (≥1/1000 do <1/100)	Rzadko (≥1/10 000 do <1/1000)	Częstość nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych)
<u>Zakażenia i zarażenia pasożytnicze</u>		zapalenie gardła zapalenie górnych dróg oddechowych, nieżyt nosa	zapalenie żołądka i jelit, zapalenie ucha środkowego	Zapalenie uchyłków <sup>§</sup>	
<u>Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)</u>			nowotwory		
<u>Zaburzenia</u>				powiększenie	

<b><u>krwi i układu chłonnego</u></b>				węzłów chłonnych, małopłytkowość * §, leukopenia * §	
<b><u>Zaburzenia układu immunologicznego</u></b>			nadwrażliwość*, sezonowa alergia*	reakcje anafilaktyczne*	
<b><u>Zaburzenia endokrynologiczne</u></b>			niedoczynność tarczycy *	hiperprolaktynemia*§, nieprawidłowe wydzielanie hormonu antydiuretycznego*§	
<b><u>Zaburzenia metabolizmu i odżywiania</u></b>		zmniejszenie apetytu, zwiększenie apetytu*		hipercholesterolemia, cukrzyca, hipoglikemia*, hiperglikemia*§, hiponatremia*§,	
<b><u>Zaburzenia psychiczne</u></b>	bezsenna	lęk *, depresja *, pobudzenie *, obniżenie libido *, nerwowość, depersonalizacja, koszmar, bruksizm *	myśli / zachowania samobójcze, zaburzenia psychiatryczne *, nieprawidłowe myślenie, apatia, halucynacja *, agresja *, nastroje euforyczne *, paranoja	zaburzenie konwersji * §, paroniria * §, uzależnienie od leków, spacery podczas snu, przedwczesny wytrysk	
<b><u>Zaburzenia układu nerwowego</u></b>	zawroty głowy, ból głowy *, senność	drżenie, zaburzenia ruchowe (w tym objawy pozapiramidowe, takie jak hiperkinezja, wzmożone napięcie mięśniowe, dystonia, zgrzytanie zębami lub zaburzenia chodu), parestezje *, wzmożone napięcie *, zaburzenia uwagi, zaburzenia smaku	amnezja, niedoczulica *, skurcze mięśni mimowolne *, omdlenia *, hiperkinezy *, migrena *, drgawki *, zawroty głowy, zaburzenia koordynacji, zaburzenia mowy	śpiączka *, akatyzyja (patrz punkt 4.4), dyskineza, hiperestestia, skurcz mózgowo-naczyniowy (w tym odwracalny mózgowy zespół zwięzania naczyń i zespół Call-Fleminga) *, niepokój psychoruchowy * (patrz punkt 4.4), choreoathetozaburzeń czuciowych§, również zgłaszano jako objawy przedmiotowe i podmiotowe związane z zespołem serotoninowym * lub złośliwym zespołem neuroleptycznym: w niektórych przypadkach związane z	

				jednoczesnym stosowaniem leków serotoninergicznych, które obejmowały pobudzenie, dezorientację, obfite pocenie się, biegunkę, gorączkę, nadciśnienie, sztywność i tachykardię§	
<b>Zaburzenia oka</b>		zaburzenia widzenia*	rozszerzenie źrenicy*	mroczki, jaskra, podwójne widzenie, światłowstręt, stłuczenie * §, źrenice nierówne * §, zaburzenia widzenia, łzawienie	makulopatia
<b>Zaburzenia ucha i błędnika</b>		szum uszny*	ból ucha		
<b>Zaburzenia serca</b>		kołatanie serca*	tachykardia, zaburzenia serca	zawał mięśnia sercowego * §, Torsade de Pointes * § (patrz punkty 4.4, 4.5 i 5.1), bradykardię, wydłużenie odstępu QTc * (patrz punkty 4.4, 4.5 i 5.1)	
<b>Zaburzenia naczyniowe</b>		Uderzenia gorąca*	nieprawidłowe krwawienie (takie jak krwawienie z przewodu pokarmowego) *, nadciśnienie *, uderzenia gorąca, krwiomocz *	niedokrwienie obwodowe	
<b>Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia</b>		ziewanie*	duszność, uczucie duszności *, skurcz oskrzeli *	hiperwentylacja, śródmiąższowa choroba płuc * §, skurcz krtani, dysfonia, stridor * §, hipowentylacja, czkawka	
<b>Zaburzenia żołądka i jelit</b>	nudności, biegunka, suchość w ustach	dyspepsja, zaparcia *, bóle brzucha *, wymioty *, wzdęcia	smoliste stolce, zaburzenie zębów, zapalenie przełyku, zapalenie języka, hemoroidy, nadmierne wydzielanie śliny, dysfagia, pobudzenie, zaburzenia języka	owrzodzenie ust, zapalenie trzustki * §, obecność świeżej krwi w kale, owrzodzenie języka, zapalenie jamy ustnej	Mikroskopowe zapalenie jelita grubego
<b>Zaburzenia</b>				nieprawidłowa	

<b><u>watroby i dróg żółciowych</u></b>				czynność wątroby, ciężkie zaburzenia czynności wątroby (w tym zapalenie wątroby, żółtaczką i niewydolność wątroby)	
<b><u>Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej</u></b>		nadmierne pocenie się, wysypka*	obrzęk okołoczołowy *, pokrzywka *, łysienie *, świąd *, plamica *, zapalenie skóry, suchość skóry, obrzęk twarzy, zimny pot	rzadkie przypadki ciężkich skórnych działań niepożądanych (SCAR): np. Zespół Stevensa-Johnsona * i martwica naskórka * §, reakcja skórna * §, nadwrażliwość na światło §, obrzęk naczyńiorucho wy, zaburzenia struktury włosa, nieprzyjemny zapach skóry, zapalenie pęcherza, wysypka pęcherzykowa	
<b><u>Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej</u></b>		bóle pleców, bóle stawów *, bóle mięśni	choroba zwyrodnieniowa stawów, drganie mięśni, kurcze mięśni *, osłabienie mięśni	rabdomioliza * §, zaburzenie kości	szczękościsk
<b><u>Zaburzenia nerek i dróg moczowych</u></b>			częstomocz, zaburzenie mikcji, zatrzymanie moczu, nietrzymanie moczu *, poliuria, nokturia	nietrzymanie moczu *, skąpomocz	
<b><u>Zaburzenia układu rozrodczego i piersi</u></b>	niepowodzenie wytrysku	nieregularna menstruacja *, zaburzenia erekcji,	zaburzenia seksualne, krwawienie miesiączkowe, krwotok z pochwy, zaburzenia seksualne u kobiet	mlekokot *, zanikowe zapalenie sromu i pochwy, wydzieliny narządów płciowych, zapalenie nerwu wzrokowego * §, ginekomastia *, priapizm *	krwotok poporodowy#;
<b><u>Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania</u></b>	zmeczenie*	złe samopoczucie *, ból w klatce piersiowej *, astenia *, gorączka *	obrzęk obwodowy *, dreszcze, zaburzenia chodu *, pragnienie	przepuklina, zmniejszenie tolerancji na lek	
<b><u>Badania diagnostyczne</u></b>		zwiększenie masy ciała *	zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej *,	podwyższony poziom cholesterolu we	

			zwiększenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej *, zmniejszenie masy ciała*	krwi *, nieprawidłowe wyniki badań klinicznych w laboratorium, nieprawidłowe nasienie, zmieniona funkcja płytek *	
<b>Urazy i zatrucia</b>		urazy			
<b>Procedury medyczne i chirurgiczne</b>				zabieg rozszerzania naczyń	
* ADR zidentyfikowane po wprowadzeniu produktu na rynek § ADR częstotliwość reprezentowana przez szacowany górny limit 95% przedziału ufności za pomocą "Reguły 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 nagłe) 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 osób 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, zmniejszenie masy ciała, skurcze mięśni, nieprawidłowe sny, apatia, albuminuria, częstomocz, wielomocz, bóle piersi, zaburzenia miesiączkowania, łysienie, zapalenie skóry, nieprawidłowy zapach skóry, pokrzywka, bruksizm, uderzenia gorąca.

*Częstość nieznaną:* mimowolne oddawanie moczu

### Wpływ klasy leku

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

### Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych, Al. Jerozolimskie 181C, 02-222 Warszawa, tel.: +48 22 49 21 301, faks: +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. Stwierdzano zgony po przedawkowaniu sertraliny, samej lub w skojarzeniu z innymi lekami i (lub) alkoholem. Dlatego w każdym przypadku przedawkowania należy podjąć intensywne postępowanie medyczne.

##### Objawy

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

Po przedawkowaniu sertraliny, zgłaszano również wydłużenie odstępu QTc lub wystąpienie częstoskurczu komorowego typu *torsade de pointes*, dlatego należy monitorować zapis EKG (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 aktywny, który można zastosować w połączeniu ze środkiem przeczyszczającym, może być równie lub bardziej skuteczny niż płukanie żołądka i należy brać go pod uwagę w leczeniu przedawkowania. Nie zaleca się indukowania wymiotów. Zaleca się monitorowanie pracy 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.

Przedawkowanie sertraliny może powodować wydłużenie odstępu QT, dlatego zaleca się monitorowanie EKG we wszystkich przypadkach przedawkowania sertraliny.

## **5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE**

### **5.1 Właściwości farmakodynamiczne**

Grupa farmakoterapeutyczna: selektywny inhibitor wychwytu zwrotnego serotoniny.  
kod ATC: N 06 AB 06

##### *Mechanizm działania*

Sertralina jest silnym i swoistym inhibitorem wychwytu serotoniny (5HT), który w komórkach nerwowych zwierząt w badaniach *in vitro* nasila działanie 5HT. Ma jedynie bardzo słaby wpływ na wychwyt zwrotny noradrenaliny i dopaminy.

W dawkach leczniczych sertralina blokuje wychwyt serotoniny w płytkach krwi ludzi. W badaniach na zwierzętach nie wykazano, aby lek działał stymulująco, sedatywnie, cholinolitycznie lub kardi toksycznie. W kontrolowanych badaniach u zdrowych ochotników sertralina nie powodowała



sedacji ani nie wpływała na sprawność psychomotoryczną. Jako selektywny inhibitor wychwytu 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, podobnie jak innych leków przeciwdepresyjnych i przeciwobsesyjnych, prowadzi do zmniejszenia liczby i wrażliwości receptorów noradrenergicznych w mózgu.

Nie wykazano, aby sertralina powodowała skłonność do nadużywania. W kontrolowanym placebo, podwójnie zaślepionym badaniu porównawczym skłonności do nadużywania sertraliny, alprazolamu i d-amfetaminy u ludzi sertralina nie powodowała dodatkich działań subiektywnych wskazujących na możliwość uzależniania. 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 ani nie wywołuje zaburzeń psychoruchowych związanych ze stosowaniem alprazolamu. Sertralina nie działa jako dodatni wzmacniacz u małej grupy szkolenych w zakresie samodzielnego pobierania kokainy, jak też nie zastępuje ani d-amfetaminy, ani pentobarbitalu jako bodźca dyskryminującego u małej grupy.

### Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

#### Duże zaburzenie depresyjne

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

#### Zespół 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 dedykowanym, dogłębnym badaniu odstępu QTc, przeprowadzonym w stanie stacjonarnym po podaniu leku w stężeniach przekraczających stężenia terapeutyczne u zdrowych ochotników (którym podawano dawkę 400 mg/dobę - dwukrotnie wyższą od zalecanej maksymalnej dawki), górna granica dwustronnego 90% przedziału ufności dla średniej różnicy QTcF między sertralina i placebo (11,666 msec) obliczonej metodą najmniejszych kwadratów z dopasowaniem w czasie była wyższa niż wstępnie określona wartość progowa 10 msec w okresie 4 godzin po podaniu dawki. Analiza zależności dawka-odpowiedź wskazała na nieznacznie dodatnią relację między QTcF i stężeniem sertraliny w osoczu [0,036 msec/(ng/ml); p<0,0001]. Na podstawie modelu- dawka- odpowiedź, wartość progowa dla klinicznie istotnego wydłużenia odstępu QTcF (tzn., przekraczającego 10 msec dla zakładanego 90% CI) jest co najmniej 2,6-razy większa od średniej wartości Cmax (86 ng/ml) po przyjęciu 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 ambulatoryjnym leczeniu dzieci (6-12 lat) i młodzieży (13-17 lat) bez depresji, chorujących na zaburzenie obsesyjno-kompulsyjne (ZO-K). Po tygodniu prowadzonej metodą pojedynczo ślepej próby fazy wstępnej,

pacjentów przydzielono losowo do grupy leczonej przez dwanaście tygodni zmienną dawką sertraliny lub do grupy placebo. Początkowa dawka u dzieci (6-12 lat) wynosiła 25 mg. U pacjentów z grupy otrzymującej sertralinę stwierdzono istotnie większą poprawę według skali Children's Yale-Brown Obsessive Compulsive Scale CY-BOCS ( $p = 0,005$ ), skali NIMH Global Obsessive Compulsive Scale ( $p = 0,019$ ) i skali CGI Improvement ( $p = 0,002$ ) niż u tych z grupy placebo. Ponadto zaobserwowano również tendencję do większej poprawy w grupie leczonej sertralina, w porównaniu do grupy otrzymującej placebo według skali CGI Severity ( $p = 0,089$ ).

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

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

#### Dzieci i młodzież

Brak danych dotyczących dzieci poniżej 6 lat.

## **5.2 Właściwości farmakokinetyczne**

### Wchłanianie

U ludzi po podaniu doustnym dawki od 50 do 200 mg raz na dobę przez 14 dni maksymalne stężenie sertraliny w osoczu występowało po 4,5 do 8,4 godzinach po codziennym podaniu leku. Pokarm nie ma istotnego wpływu na biodostępność tabletek 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 przez CYP3A4, CYP2C19 (patrz punkt 4.5) i CYP2B6. Sertralina i jej główny metabolit, desmetylosertralina, są także substratami P-glikoproteiny w warunkach *in vitro*.

### Eliminacja

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

### Liniowość lub nieliniowość

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

### Farmakokinetyka w szczególnych grupach pacjentów

#### *Dzieci i młodzież z ZO-K*

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

#### *Młodzież i pacjenci 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 produkty lecznicze z udziałem CYP2C19 w porównaniu z osobami szybko metabolizującymi. Kliniczne znaczenie tej obserwacji jest niejasne; dawkę produktu leczniczego 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 rakotwórczości nie ujawniają występowania szczególnego ryzyka u ludzi.

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

Wyniki badań na gryzoniach i zwierzętach niebędących gryzoniami nie wykazały 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

Krzemionka koloidalna bezwodna

Celuloza mikrokrystaliczna

Kroskarmeloza sodowa

Kopowidon

Laktoza jednowodna

Magnezu stearynian

#### Otoczka (Opadry White Y-5-7068)

Hypromeloza 3cP

Hydroksypropyloceluloza

Makrogol 400

Tytanu dwutlenek (E171)

Hypromeloza 50cP

### **6.2 Niezgodności farmaceutyczne**

Nie dotyczy.

### **6.3 Okres ważności**

3 lata.

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

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 25°C.

### **6.5 Rodzaj i zawartość opakowania**

Blistry PVC/Aluminium w tekturowym pudełku: 14, 20, 28, 30, 42, 50, 98 i 100 tabletek powlekanych.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

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

Brak szczególnych wymagań.

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

Actavis Group PTC ehf.

Dalshraun 1

220 Hafnarfjörður

Islandia

## **8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

50 mg: 12116  
100 mg: 12117

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 15.02.2006  
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 20.05.2011

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

22.06.2023 r.