

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Stimuloton, 50 mg, tabletki powlekane

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Substancja czynna:

Każda tabletki powlekana zawiera 50 mg sertraliny (*Sertralinum*) w postaci chlorowodorku.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletka powlekana.

Białe lub prawie białe, owalne, obustronnie wypukłe tabletki powlekane z napisem E271 po jednej stronie oraz z rowkiem dzielącym po drugiej stronie.

Tabletkę można podzielić na równe dawki.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Sertralina jest wskazana w leczeniu:

- Epizodów dużej depresji. Zapobieganiu nawrotowi epizodów dużej depresji.
- Zaburzeń obsesyjno-kompulsyjnych (ZO-K) u dorosłych oraz dzieci i młodzieży w wieku 6-17 lat.
- Lęku napadowego z towarzyszącą (lub nie) agorafobią.
- Zespołu lęku pourazowego (tzw. *post-traumatic stress disorder*, PTSD).
- Zespołu lęku społecznego.

4.2. Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Leczenie początkowe

Depresja i zaburzenia obsesyjno-kompulsyjne (ZO-K)

Leczenie sertralina należy rozpocząć od dawki 50 mg na dobę.

Lęk napadowy, zespół lęku pourazowego (PTSD) i zespół lęku społecznego

Leczenie należy rozpocząć od dawki 25 mg na dobę. Po upływie tygodnia dawkę można zwiększyć do 50 mg na dobę. Ten schemat dawkowania powoduje zmniejszenie częstości działań niepożądanych charakterystycznych dla początkowej fazy leczenia lęku napadowego.

Dostosowanie dawki

Depresja, zaburzenia obsesyjno-kompulsyjne (ZO-K), lęk napadowy, zespół lęku społecznego i zespół lęku pourazowego (PTSD)

U pacjentów niereagujących na dawkę 50 mg, korzystne bywa jej zwiększenie. 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 sertraliny (wynoszący 24 h), nie należy zmieniać dawkowania częściej niż raz na tydzień.

Początek działania terapeutycznego może nastąpić w ciągu 7 dni, jednakże zauważalne efekty działania widoczne są zazwyczaj po dłuższym okresie leczenia, szczególnie w przypadku zaburzenia obsesyjno-kompulsyjne (ZO-K).

Leczenie podtrzymujące

W leczeniu długoterminowym należy stosować możliwie jak najmniejsze dawki zapewniające efekt terapeutyczny, dostosowywane zależnie od potrzeby.

Depresja

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

Lęk napadowy i zaburzenia obsesyjno-kompulsyjne (ZO-K)

W przypadku lęku napadowego i zaburzeń obsesyjno-kompulsyjne (ZO-K) należy regularnie oceniać potrzebę kontynuowania leczenia, ponieważ nie wykazano skuteczności w zapobieganiu nawrotom tych chorób.

Dzieci i młodzież

Stosowanie u dzieci i młodzieży z zaburzeniami obsesyjno-kompulsyjnymi (ZO-K)

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

Wiek 6-12 lat: początkowo 25 mg raz na dobę. Po tygodniu dawkę można zwiększyć do 50 mg raz na dobę.

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

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

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

Osoby 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).

Zaburzenia czynności wątroby

U pacjentów z niewydolnością wątroby sertralinę należy stosować ostrożnie. Należy stosować mniejsze dawki produktu leczniczego lub podawać produkt leczniczy rzadziej (patrz punkt 4.4). Ponieważ brak odpowiednich danych klinicznych, sertraliny nie należy stosować u pacjentów z ciężką niewydolnością wątroby (patrz punkt 4.4).

Zaburzenia czynności nerek

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

Objawy odstawienia po przerwaniu leczenia sertralina

Należy unikać nagłego odstawienia. Zaprztając leczenia sertralina, należy stopniowo zmniejszać dawkę przez okres co najmniej jednego lub dwóch tygodni, aby ograniczyć ryzyko wystąpienia reakcji z odstawienia (patrz punkty 4.4 i 4.8). Jeżeli po zmniejszeniu dawki lub po zakończeniu leczenia wystąpią objawy odstawienia produktu leczniczego, których pacjent nie toleruje, należy rozważyć powrót do wcześniej zaleconej dawki. Następnie lekarz może kontynuować zmniejszanie dawki, ale w sposób bardziej stopniowy.

Sposób podawania

Podanie doustne.

Stimuloton należy przyjmować jednorazowo w ciągu doby (rano lub wieczorem).

Pokarm nie wpływa na wchłanianie produktu leczniczego, dlatego tabletki można przyjmować 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 nieodwracalnych inhibitorów monoaminooksydazy (MAO) jest przeciwwskazane z uwagi na ryzyko wywołania zespołu serotoninowego, który przebiega z objawami takimi jak pobudzenie psychoruchowe, drżenie mięśniowe i hipertermia.
- Nie należy rozpoczynać stosowania sertraliny przez co najmniej 14 dni od zakończenia leczenia nieodwracalnym inhibitorem monoaminooksydazy (MAO). Sertralinę należy odstawić co najmniej 7 dni przed rozpoczęciem leczenia nieodwracalnym inhibitorem monoaminooksydazy (MAO) (patrz punkt 4.5).
- Jednoczesne stosowanie pimozydu jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.5).

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Zespół serotoninowy (ang. Serotonin Syndrome, SS) lub złośliwy zespół neuroleptyczny (ang. Neuroleptic Malignant Syndrome, NMS)

Rozwój potencjalnie zagrażających życiu zespołów, takich jak zespół serotoninowy (SS) lub złośliwy zespół neuroleptyczny (NMS), zaobserwowano u osób przyjmujących selektywne inhibitory wychwytu zwrotnego serotoniny (SSRI) (ang. *selective serotonin reuptake inhibitors*, SSRI), w tym u pacjentów przyjmujących sertralinę. Ryzyko wystąpienia zespołu serotoninowego (SS) lub złośliwego zespołu neuroleptycznego (NMS) wzrasta, gdy produkty lecznicze serotoninergiczne (w tym tryptany) stosuje się równocześnie z produktami leczniczymi, które upośledzają metabolizm serotoniny (w tym z inhibitorami monoaminooksydazy (MAO), np. błękitem metylenowym), produktami leczniczymi przeciwpsychotycznymi i innymi antagonistami dopaminy oraz lekami opioidowymi, takimi jak buprenorfina (lub jej połączenie z naloksonem).

Jeśli jednoczesne przyjmowanie innych leków serotoninergicznych jest klinicznie uzasadnione, pacjenta należy obserwować pod kątem wystąpienia objawów przedmiotowych i podmiotowych zespołu serotoninowego (SS) lub złośliwego zespołu neuroleptycznego (NMS) (patrz punkt 4.3), zwłaszcza w początkowej fazie leczenia i podczas zwiększania dawki. Objawy zespołu serotoninowego mogą obejmować zmiany stanu psychicznego, niestabilność autonomiczną, zaburzenia nerwowo-mięśniowe lub objawy dotyczące układu pokarmowego.

Jeśli podejrzewa się występowanie zespołu serotoninowego, należy rozważyć zmniejszenie dawki lub przerwanie leczenia, w zależności od nasilenia objawów.

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

Istnieją ograniczone dane z kontrolowanych badań na temat optymalnego czasu zmiany terapii z selektywnymi inhibitorami wychwytu zwrotnego serotoniny (SSRI), produktów leczniczych przeciwdepresyjnych lub produktów leczniczych przeciwobsesyjnych na sertralinę. Podczas takiej zmiany należy zachować ostrożność i rozsądną ocenę medyczną, szczególnie w przypadku zmiany z produktów leczniczych długo działających, takich jak fluoksetyna.

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

Równoczesne podawanie sertraliny z innymi produktami leczniczymi, które nasilają neuroprzeżywalność serotonergiczną, takimi jak tryptofan lub fenfluramina czy agoniści 5-HT, bądź produktami ziołowymi zawierającymi ziele dziurawca zwyczajnego (*Hypericum perforatum*), należy podejmować ostrożnie, a w miarę możliwości należy tego unikać ze względu na możliwość interakcji farmakodynamicznych.

Wydłużenie odstępu QT, częstoskurcz typu torsade de pointes (TdP)

Po wprowadzeniu sertraliny do obrotu opisywano przypadki wydłużenia odstępu QT i niemierności komorowej typu *torsade de pointes* (TdP). Większość opisywanych przypadków wystąpiła u pacjentów z

innymi czynnikami ryzyka wydłużenia odstępu QT, częstoskurczu typu *torsade de pointes* (TdP). Wpływ na wydłużenie odstępu QTc potwierdzono w szczegółowym badaniu odstępu QTc z udziałem zdrowych ochotników. Istnieje statystycznie istotna dodatnia korelacja między ekspozycją a reakcją na ten lek. Z tego względu sertraline należy stosować z ostrożnością u pacjentów z czynnikami ryzyka wydłużenia odstępu QT, takimi jak choroby serca, hipokaliemia lub hipomagnezemia, dodatni wywiad rodzinny w kierunku wydłużenia odstępu QTc, bradykardia i jednoczesne stosowanie leków wydłużających odstępek QTc (patrz punkty 4.5 i 5.1).

Aktywacja manii lub hipomanii

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

Schizofrenia

U pacjentów ze schizofrenią może dojść do nasilenia objawów psychiatrycznych.

Napady padaczkowe

U pacjentów leczonych sertralina mogą wystąpić napady padaczkowe. Należy unikać stosowania sertraliny u pacjentów z niestabilną padaczką, a pacjentów z kontrolowaną padaczką należy uważnie monitorować. Sertraline należy odstawić u każdego pacjenta, u którego pojawią się 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 do tego czasu poddać ścisłej obserwacji. Z doświadczeń klinicznych wynika, że ryzyko samobójstwa może zwiększyć się we wczesnym etapie powrotu do zdrowia.

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

Pacjenci z zachowaniami samobójczymi w wywiadzie lub pacjenci przejawiający przed rozpoczęciem leczenia znaczny stopień skłonności samobójczej, należą do grupy zwiększonego ryzyka wystąpienia myśli samobójczych lub prób samobójczych i należy ich poddać ścisłej obserwacji w trakcie leczenia. Metaanaliza kontrolowanych placebo badań klinicznych nad produktami leczniczymi 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 produkty lecznicze 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 wystąpienia, o konieczności niezwłocznego zwrócenia się do lekarza.

Dzieci i młodzież

Produktu leczniczego Stimuloton nie należy stosować w leczeniu dzieci i młodzieży poniżej 18. roku życia z wyjątkiem pacjentów z zaburzeniami obsesyjno-kompulsyjnymi (ZO-K) 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 produktami leczniczymi 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. Ponadto dostępne są jedynie ograniczone dane na temat bezpieczeństwa długotrwałego stosowania u dzieci i młodzieży, dotyczące wzrostu, dojrzewania oraz rozwoju poznawczego i rozwoju zachowania. Po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu opisano

kilka przypadków opóźnionego wzrostu i pokwitania. Znaczenie kliniczne i związek przyczynowy nie są jasne (patrz punkt 5.3 odpowiednie dane przedkliniczne dotyczące bezpieczeństwa). Stan zdrowia dzieci leczonych długotrwale powinien być kontrolowany przez lekarza w celu wykrycia nieprawidłowości dotyczących wzrostu i rozwoju.

Nietypowe krwawienie, krwotok

Zgłaszano nietypowe krwawienia skórne podczas stosowania selektywnych inhibitorów wychwyty zwrotnego serotoniny, w tym wybroczyny i plamicę oraz inne incydenty krwotoczne, takie jak krwawienie z przewodu pokarmowego lub krwawienie ginekologiczne, w tym krwawienia prowadzące do zgonu. Zaleca się zachowanie ostrożności u pacjentów przyjmujących selektywne inhibitory wychwyty zwrotnego serotoniny (SSRI), szczególnie w przypadku równoczesnego stosowania produktów leczniczych, o których wiadomo, że wykazują niekorzystny wpływ na czynność płytek (np. leki przeciwzakrzepowe, nietypowe leki przeciwpsychotyczne i fenotiazyna, 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).

Leki z grupy selektywnych inhibitorów wychwyty zwrotnego serotoniny (SSRI) i inhibitorów wychwyty zwrotnego serotoniny i noradrenaliny (SNRI) (ang. *serotonin norepinephrine reuptake inhibitors*, SNRI) mogą zwiększać ryzyko wystąpienia krwotoku poporodowego (patrz punkty 4.6 i 4.8).

Hiponatremia

Podczas leczenia produktami leczniczymi z grup selektywnych inhibitorów wychwyty zwrotnego serotoniny (SSRI) i inhibitorów wychwyty zwrotnego serotoniny i noradrenaliny (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 poziomu sodu w surowicy poniżej 110 mmol/l.

U pacjentów w podeszłym wieku ryzyko wystąpienia hiponatremii podczas stosowania produktów leczniczych z grup selektywnych inhibitorów wychwyty zwrotnego serotoniny (SSRI) i inhibitorów wychwyty zwrotnego serotoniny i noradrenaliny (SNRI) może być większe. Także u pacjentów przyjmujących diuretyki lub z innego powodu narażonych na spadek objętości osocza ryzyko może być większe (patrz punkt „Osoby 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 przypadku nagłego odstawienia (patrz punkt 4.8). W badaniach klinicznych wśród pacjentów leczonych sertralina częstość zgłaszanych reakcji związanych z odstawieniem produktu leczniczego wynosiła 23% u osób odstawiających sertralina w porównaniu z 12% u osób, które nadal otrzymywały leczenie sertralina.

Ryzyko objawów odstawienia może zależeć od wielu czynników, w tym czasu stosowania i dawki produktu leczniczego, a także szybkości redukcji dawek. Najczęściej zgłaszanymi reakcjami są zawroty głowy, zaburzenia czuciowe (w tym parestezje), zaburzenia snu (w tym bezsenność i intensywne sny), pobudzenie lub niepokój, nudności i (lub) wymioty, drżenia i bóle głowy. Zazwyczaj objawy te mają łagodne lub umiarkowane nasilenie; jednak u niektórych pacjentów mogą one być ciężkie. Zwykle występują one w ciągu pierwszych kilku dni po przerwaniu leczenia, lecz istnieją bardzo rzadkie doniesienia na temat wystąpienia takich objawów u pacjentów, którzy przez niedopatrzenie pominęli dawkę produktu leczniczego. Na ogół objawy te mają charakter samoograniczający i ustępują w ciągu 2 tygodni, choć u niektórych osób mogą one 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).

Aktywność, pobudzenie psychoruchowe

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

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

Zaburzenia czynności nerek

Sertralina jest w znacznym stopniu metabolizowana, a wydalanie niezmienionego produktu leczniczego 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.

Osoby w podeszłym wieku

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

Stosowanie produktów leczniczych z grup selektywnych inhibitorów wychwyty zwrotnego serotoniny (SSRI) i inhibitorów wychwyty zwrotnego serotoniny i noradrenaliny (SNRI), w tym sertraliny, może się jednak wiązać z przypadkami klinicznie istotnej hiponatremii u osób w podeszłym wieku, które mogą być bardziej narażone na to zdarzenie niepożądane (patrz podpunkt Hiponatremia w punkcie 4.4).

Cukrzyca

U pacjentów z cukrzycą leczenie produktami leczniczymi z grupy selektywnych inhibitorów wychwyty zwrotnego serotoniny (SSRI) może zmieniać kontrolę glikemii. Konieczne może być dostosowanie dawki insuliny i (lub) używanych jednocześnie doustnych produktów leczniczych przeciwcukrzycowych.

Terapia elektrowstrząsowa (EW)

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

Sok grejpfrutowy

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

Wpływ na wyniki przesiewowych badań moczu

U pacjentów przyjmujących sertralinę opisywano fałszywie dodatnie wyniki przesiewowych testów immunologicznych na obecność benzodiazepin. Jest to efekt braku swoistości testów przesiewowych. Wyniki testów mogą być fałszywie dodatnie jeszcze przez wiele dni po zakończeniu leczenia sertralina. Należy potwierdzić wynik, stosując metody chromatografii gazowej lub spektrometrii masowej, co umożliwi odróżnienie sertraliny od benzodiazepin.

Jaskra z zamkniętym kątem przesączania

Produkty lecznicze z grupy selektywnych inhibitorów wychwyty zwrotnego serotoniny (SSRI), w tym sertralina, mogą wpływać na wielkość źrenic, wywołując ich 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.

Zaburzenia czynności seksualnych

Selektywne inhibitory wychwyty zwrotnego serotoniny (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 selektywnych inhibitorów wychwyty zwrotnego serotoniny (SSRI).

Sód

Ten lek zawiera mniej niż 1 mmol sodu (23 mg) w jednej tabletkie, to znaczy, że jest zasadniczo „wolny od sodu”.

4.5. Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Przeciwwskazane

Inhibitory monoaminooksydazy (MAO):

Nieodwracalne inhibitory monoaminooksydazy MAO (np. selegilina)

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

Odwracalny, selektywny inhibitor monoaminooksydazy MAO-A (moklobemid)

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

Odwracalny, nieselektywny inhibitor monoaminooksydazy MAO (linezolid)

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

Donoszono o ciężkich reakcjach niepożądanych u pacjentów, u których zakończono leczenie inhibitorem monoaminooksydazy MAO (np. błękit metylenowy) wkrótce przed rozpoczęciem stosowania sertraliny lub u których odstawiono sertralina tuż przed zastosowaniem inhibitora monoaminooksydazy 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 lecznicze działające hamująco na ośrodkowy układ nerwowy (OUN), alkohol

Podawanie sertraliny w dawce 200 mg na dobę osobom zdrowym nie nasilało działania alkoholu, karbamazepiny, haloperydolu ani fenytoiny na funkcje poznawcze i sprawność psychomotoryczną u osób zdrowych. Jednak nie jest zalecane picie alkoholu podczas stosowania sertraliny.

Inne produkty lecznicze serotoninerгіczne

Ostrożność należy też zachować podczas stosowania fentanylu, (stosowanego w znieczuleniu ogólnym oraz leczeniu przewlekłego bólu), innych substancji działających na układ serotoniny (w tym innych

serotonergicznych środków przeciwdepresyjnych, pochodnych amfetaminy, tryptanów) oraz innych leków opioidowych takich jak buprenorfina (lub jej połączenie z naloksonem), ponieważ zwiększają one ryzyko zespołu serotoninowego, choroby mogącej zagrażać życiu (patrz punkt 4.4).

Specjalne ostrzeżenia

Produkty lecznicze wydłużające odstęp QT

Ryzyko wydłużenia odstępu QTc i (lub) arytmii komorowych typu *torsade de pointes*, (TdP) może wzrastać w razie jednoczesnego stosowania innych produktów leczniczych wydłużających odstęp QTc (np. niektórych produktów leczniczych przeciwpsychotycznych czy antybiotyków) (patrz punkt 4.4).

Lit

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

Fenytoina

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

Tryptany

Po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu 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, które w rzadkich przypadkach może zmieniać wartość INR. W związku z tym czas protrombinowy powinien być badany przed rozpoczęciem i po zakończeniu leczenia sertralina.

Interakcje z innymi produktami leczniczymi, digoksyną, atenololem, cymetydyną

Równoczesne 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 lecznicze mające wpływ na czynność płytek

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

Produkty lecznicze zwiotczające mięśnie

Produkty lecznicze z grupy SSRI mogą zmniejszać aktywność cholinesterazy w osoczu, co wydłuża blokowanie przewodnictwa nerwowo-mięśniowego przez miwakurium lub inne substancje o takim działaniu.

Produkty lecznicze metabolizowane przez cytochrom P450

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

Sertralina nie hamuje aktywności izoenzymów CYP 3A4, CYP 2C9, CYP 2C19 i CYP 1A2 w stopniu klinicznie istotnym. Potwierdzono to w badaniach interakcji *in vivo* z zastosowaniem substratów CYP 3A4 (endogennego kortyzolu, karbamazepiny, terfenadyny, alprazolamu), substratu CYP 2C19 (diazepamu) i substratów CYP 2C9 (tolbutamidu, glibenklamidu i fenytoiny). Badania *in vitro* wykazały, że sertralina nie wywiera wpływu lub tylko nieznacznie hamuje aktywność izoenzymu CYP 1A2.

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

Na podstawie badania interakcji z sokiem grejpfrutowym nie można wykluczyć, że jednoczesne podanie sertraliny i silnych inhibitorów CYP3A4, np. inhibitorów proteazy, ketokonazolu, itrakonazolu, pozakonazolu, worykonazolu, klarytromycyny, telitromycyny i nefazodonu, nie zwiększy jeszcze bardziej narażenia na sertralina. Dotyczy to także umiarkowanie silnych inhibitorów CYP3A4, takich jak aprepitant, erytromycyna, flukonazol, werapamil czy diltiazem. Podczas leczenia sertralina należy unikać przyjmowania silnych inhibitorów CYP3A4.

U osób z wolnym metabolizmem przy udziale CYP2C19 stężenie sertraliny w osoczu jest o ok. 50% wyższe w porównaniu z osobami szybko metabolizującymi (patrz punkt 5.2). Nie można wykluczyć interakcji z silnymi inhibitorami CYP2C19, takimi jak omeprazol, lanzoprazol, pantoprazol, rabeprazol, fluoksetyna, fluwoksamina.

Jednoczesne podawanie sertraliny i metamizolu, który jest induktorem enzymów metabolizujących, w tym CYP2B6 i CYP3A4, może zmniejszyć stężenie sertraliny w osoczu i ograniczyć jej skuteczność kliniczną. Dlatego też zaleca się ostrożność podczas jednoczesnego podawania metamizolu i sertraliny; 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 produktu leczniczego u kobiet w ciąży. Jednak w przeprowadzonych badaniach doświadczalnych nie obserwowano wad wrodzonych wywołanych przez sertralina. Badania na zwierzętach wykazały wpływ produktu leczniczego na płodność, prawdopodobnie spowodowany toksycznym działaniem farmakodynamicznym substancji na matkę i (lub) bezpośrednim działaniem farmakodynamicznym substancji na płód (patrz punkt 5.3).

Zaobserwowano objawy odpowiadające objawom z odstawienia u niektórych noworodków, których matkom w trakcie ciąży podawano sertralina. To zjawisko występowało również w przypadku innych produktów leczniczych przeciwdepresyjnych z grupy selektywnych inhibitorów wychwytu zwrotnego serotoniny (SSRI). Nie zaleca się stosowania sertraliny w czasie ciąży, chyba że stan kliniczny kobiety uzasadnia taką potrzebę, a potencjalne korzyści z leczenia przeważają nad ewentualnymi zagrożeniami.

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

Z danych epidemiologicznych wynika, że stosowanie produktów leczniczych z grupy selektywnych inhibitorów wychwyty zwrotnego serotoniny (SSRI) w trakcie ciąży, szczególnie w późnym jej okresie, może zwiększać ryzyko wystąpienia zespołu przetrwałego nadciśnienia płucnego u noworodków (PPHN). Obserwowano ryzyko na poziomie ok. 5 przypadków na 1000 ciąż. W populacji ogólnej występuje od 1 do 2 przypadków zespołu przetrwałego nadciśnienia płucnego u noworodków (PPHN) na 1000 ciąż.

Dane obserwacyjne wskazują na występowanie zwiększonego (mniej niż dwukrotnie) ryzyka krwotoku poporodowego po narażeniu na działanie leków z grupy selektywnych inhibitorów wychwyty zwrotnego serotoniny (SSRI) lub inhibitorów wychwyty zwrotnego serotoniny i noradrenaliny (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 stwierdzano na ogół bardzo niskie lub niewykrywalne stężenie produktu leczniczego w surowicy, z pojedynczym wyjątkiem niemowlęcia ze stężeniem sertraliny odpowiadającym około 50% wartości stwierdzonej u matki (jednak bez zauważalnego wpływu na stan zdrowia tego niemowlęcia).

Dotychczas nie donoszono o występowaniu jakichkolwiek działań niepożądanych u niemowląt karmionych piersią przez matki stosujące sertralinę, jednak nie można wykluczyć ryzyka takich działań.

Nie zaleca się stosowania produktu leczniczego u matek karmiących piersią, chyba że w ocenie lekarza związane z tym korzyści przewyższają ryzyko.

Płodność

W badaniach na zwierzętach nie wykazano wpływu sertraliny na parametry płodności (patrz punkt 5.3.). Z opisów przypadków stosowania niektórych produktów leczniczych z grupy SSRI u ludzi wynika, że wpływ na jakość nasienia jest przemijający.

Jak dotąd nie obserwowano wpływu produktu leczniczego 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. Produkty lecznicze przeciwdepresyjne mogą jednak upośledzać psychiczne lub fizyczne funkcje konieczne do sprawnego wykonywania potencjalnie niebezpiecznych zadań, takich jak prowadzenie samochodu lub obsługiwanie maszyn, przed czym należy przestrzec pacjenta.

4.8. Działania niepożądane

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

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

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

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

| <p align="center">Tabela 1: Działania niepożądane</p> <p align="center">Częstość działań niepożądanych zaobserwowanych w kontrolowanych za pomocą placebo badaniach dotyczących depresji, ZO-K, lęku napadowego, PTSD i zespołu lęku społecznego.</p> <p align="center">Połączona analiza i doniesienia po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu.</p> | | | | | |
|--|------------------------------|---|--|--|--|
| Klasyfikacja układów i narządów | Bardzo często (≥1/10) | Często (≥1/100 do <1/10) | Niezbyt często (≥1/1000 to <1/100) | Rzadko (≥1/10 000 do <1/1000) | Częstość nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych) |
| Zakażenia i zarażenia pasożytnicze | | 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) | | | nowotwór | | |
| Zaburzenia krwi i układu chłonnego | | | | powiększenie węzłów chłonnych, małopłytkowość ^{*,§} , leukopenia ^{*§} | |
| <p align="center">Tabela 1: Działania niepożądane</p> <p align="center">Częstość działań niepożądanych zaobserwowanych w kontrolowanych za pomocą placebo badaniach dotyczących depresji, ZO-K, lęku napadowego, PTSD i zespołu lęku społecznego.</p> <p align="center">Połączona analiza i doniesienia po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu.</p> | | | | | |
| Klasyfikacja układów i narządów | Bardzo często (≥1/10) | Często (≥1/100 do <1/10) | Niezbyt często (≥1/1000 to <1/100) | Rzadko (≥1/10 000 do <1/1000) | Częstość nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych) |
| Zaburzenia układu immunologicznego | | | nadwrażliwość [*] , alergja sezonowa [*] | reakcje anafilaktoidalne [*] | |
| Zaburzenia endokrynologiczne | | | niedoczynność tarczycy [*] | hiperprolaktynemia ^{*§} , nieprawidłowe wydzielanie hormonu antydiuretycznego ^{*§} | |
| Zaburzenia metabolizmu i odżywiania | | zmniejszenie łaknienia, zwiększenie łaknienia [*] | | hipercholesterolemia, cukrzyca [*] , hipoglikemia [*] , hiperglikemia ^{*§} , hiponatremia ^{*§} | |

| | | | | | |
|-----------------------|------------|--|--|--|--|
| Zaburzenia psychiczne | bezsenność | lęk*, depresja*, pobudzenie*, zmniejszenie libido*, nerwowość, depersonalizacja, koszmary senne, bruksizm* | myśli i(lub) zachowania samobójcze, zaburzenia psychotyczne*, zaburzenia myślenia, apatia, omamy*, agresja*, nastrój euforyczny*, urojenia | zaburzenia konwersyjne*§, dziwaczne sny*§, uzależnienie od leków, lunatyzm, przedwczesny wytrysk | |
|-----------------------|------------|--|--|--|--|

Tabela 1: Działania niepożądane

Częstość działań niepożądanych zaobserwowanych w kontrolowanych za pomocą placebo badaniach dotyczących depresji, ZO-K, lęku napadowego, PTSD i zespołu lęku społecznego. Połączona analiza i doniesienia po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu.

| Klasyfikacja układów i narządów | Bardzo często (≥1/10) | Często (≥1/100 do <1/10) | Niezbyt często (≥1/1000 to <1/100) | Rzadko (≥1/10 000 do <1/1000) | Częstość nieznaną (nie może być określona na podstawie dostępnych danych) |
|--|-------------------------------------|--|--|--|--|
| Zaburzenia układu nerwowego | zawroty głowy, bóle głowy*, Senność | drżenie, zaburzenia ruchowe (w tym zaburzenia pozapiramidowe, takie jak: hiperkinezja, hipertonia, dystonia, zgrzytanie zębami lub zaburzenia chodu), parestezje*, wzmożone napięcie mięśni*, zaburzenia uwagi, zaburzenia smaku | niepamięć, niedoczulica*, mimowolne skurcze mięśni*, omdlenia*, hiperkinezja*, migrena*, drgawki*, ułożeniowe zawroty głowy, zaburzenia koordynacji, zaburzenia mowy | śpiączka*, akatyzja (patrz punkt 4.4), dyskineza, przeczulica, skurcz naczyń mózgowych (w tym zespół przejściowego skurczu naczyń mózgowych oraz zespół Calla-Fleminga)*§, niepokój psychoruchowy*§ (patrz punkt 4.4), zaburzenia czucia, choreoatetoz*§; objawy przedmiotowe i podmiotowe związane z zespołem serotoninowym* lub złośliwym zespołem neuroleptycznym, takie jak: pobudzenie, splątanie, obfite pocenie | |

| | | | | |
|--|--|--|--|--|
| | | | się, biegunka, gorączka, nadciśnienie tętnicze, | |
|--|--|--|--|--|

Tabela 1: Działania niepożądane

Częstość działań niepożądanych zaobserwowanych w kontrolowanych za pomocą placebo badaniach dotyczących depresji, ZO-K, lęku napadowego, PTSD i zespołu lęku społecznego. Połączona analiza i doniesienia po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu.

| Klasyfikacja układów i narządów | Bardzo często (≥1/10) | Często (≥1/100 do <1/10) | Niezbyt często (≥1/1000 to <1/100) | Rzadko (≥1/10 000 do <1/1000) | Częstość nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych) |
|---------------------------------|-----------------------|--------------------------|------------------------------------|---|---|
| | | | | sztywność mięśni, tachykardia [§] . W niektórych przypadkach miało to związek z jednoczesnym stosowaniem leków serotonergicznym. | |
| Zaburzenia oka | | zaburzenia widzenia* | rozszerzenie źrenic* | ubytki pola widzenia, jaskra, podwójne widzenie, światłowstręt, krwotok do komory przedniej oka* [§] , anizokoria* [§] , nieprawidłowe widzenie [§] , zaburzenia wydzielania łez | makulopatia |
| Zaburzenia ucha i błędnika | | szum uszny* | ból ucha | | |
| Zaburzenia serca | | 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) | |

| <p align="center">Tabela 1: Działania niepożądane</p> <p align="center">Częstość działań niepożądanych zaobserwowanych w kontrolowanych za pomocą placebo badaniach dotyczących depresji, ZO-K, lęku napadowego, PTSD i zespołu lęku społecznego.</p> <p align="center">Połączona analiza i doniesienia po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu.</p> | | | | | |
|--|--|--|--|--|--|
| Klasyfikacja układów i narządów | Bardzo często (≥1/10) | Często (≥1/100 do <1/10) | Niezbyt często (≥1/1000 to <1/100) | Rzadko (≥1/10 000 do <1/1000) | Częstość nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych) |
| Zaburzenia naczyniowe | | uderzenia gorąca* | nieprawidłowe krwawienia (takie jak krwawienia z przewodu pokarmowego)*, nadciśnienie tętnicze*, nagłe zaczerwienienie skóry, krwimocz* | niedokrwienie obwodowe | |
| Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia | | ziewanie* | duszność, krwawienie z nosa*, skurcz oskrzeli* | hiperwentylacja, choroba śródmiąższowa płuc*§, skurcz krtani, dysfonia, świst krtaniowy*§, hipowentylacja, czkawka | |
| Zaburzenia żołądka i jelit | nudności, biegunka, suchość w jamie ustnej | niestrawność, zaparcia*, ból brzucha*, wymioty*, wzdęcia | smoliste stolce, choroby zębów, zapalenie przełyku, zapalenie języka, hemoroidy, nadmierne wydzielanie śliny, dysfagia, odbijanie, zaburzenia języka | owrzodzenie ust, zapalenie trzustki*§, obecność świeżej krwi w stolcu, owrzodzenie języka, zapalenie jamy ustnej | mikroskopowe zapalenie jelita grubego |

Tabela 1: Działania niepożądane

Częstość działań niepożądanych zaobserwowanych w kontrolowanych za pomocą placebo badaniach dotyczących depresji, ZO-K, lęku napadowego, PTSD i zespołu lęku społecznego. Połączona analiza i doniesienia po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu.

| Klasyfikacja układów i narządów | Bardzo często (≥1/10) | Często (≥1/100 do <1/10) | Niezbyt często (≥1/1000 to <1/100) | Rzadko (≥1/10 000 do <1/1000) | Częstość nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych) |
|--|------------------------------|------------------------------------|--|---|--|
| Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych | | | | zaburzenia czynności wątroby, ciężkie zdarzenia wątrobowe (w tym zapalenie wątroby, żółtaczką oraz niewydolność wątroby) | |
| Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej | | nadmierne pocenie się, wysypka* | obrzęk okołoooczodołowy*, pokrzywka*, łysienie*, świąd*, plamica*, zapalenie skóry, suchość skóry, obrzęk twarzy, zimne poty | ciężkie działania niepożądane 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 | |

Tabela 1: Działania niepożądane

Częstość działań niepożądanych zaobserwowanych w kontrolowanych za pomocą placebo badaniach dotyczących depresji, ZO-K, lęku napadowego, PTSD i zespołu lęku społecznego. Połączona analiza i doniesienia po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu.

| Klasyfikacja układów i narządów | Bardzo często (≥1/10) | Często (≥1/100 do <1/10) | Niezbyt często (≥1/1000 to <1/100) | Rzadko (≥1/10 000 do <1/1000) | Częstość nieznaną (nie może być określona na podstawie dostępnych danych) |
|---|---------------------------------|--|--|--|---|
| Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej | | bóle kręgosłupa, ból stawów*, ból mięśni | choroba zwyrodnieniowa stawów, tiki mięśniowe, bolesne skurcze mięśni*, osłabienie mięśni | rabdomioliza*, zaburzenia kości | szczękoscisk* |
| Zaburzenia nerek i dróg moczowych | | | częstomocz, zaburzenia w oddawaniu moczu, zatrzymanie moczu*, nietrzymanie moczu*, wielomocz, oddawanie moczu w nocy | opóźnienie w oddawaniu moczu*, skąpomocz | |
| Zaburzenia układu rozrodczego i piersi | niemożność osiągnięcia wytrysku | nieregularne miesiączkowanie*, zaburzenia wzwodu | zaburzenia seksualne, krwotok miesiączkowy, krwotok z dróg rodnych, zaburzenia seksualne u kobiet | mlekotok*, zanikowe zapalenie sromu i pochwy, wydzielina z narządów płciowych, zapalenie żołądki i napletka*, ginekomastia*, bolesny wzwód prącia* | krwotok poporodowy* |
| Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania | zmęczenie* | złe samopoczucie*, ból w klatce piersiowej*, astenia*, gorączka* | obrzęki obwodowe*, dreszcze, zaburzenia chodu*, nadmierne pragnienie | przepuklina, zmniejszenie tolerancji lekowej | |
| Badania diagnostyczne | | zwiększenie masy ciała* | zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej* | zwiększone stężenie cholesterolu*, nieprawidłowe | |

| Tabela 1: Działania niepożądane | | | | | |
|--|------------------------------|------------------------------------|---|--|--|
| Częstość działań niepożądanych zaobserwowanych w kontrolowanych za pomocą placebo badaniach dotyczących depresji, ZO-K, lęku napadowego, PTSD i zespołu lęku społecznego. Połączona analiza i doniesienia po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu. | | | | | |
| Klasyfikacja układów i narządów | Bardzo często (≥1/10) | Często (≥1/100 do <1/10) | Niezbyt często (≥1/1000 to <1/100) | Rzadko (≥1/10 000 do <1/1000) | Częstość nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych) |
| | | | zwiększenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej*, zmniejszenie masy ciała* | wyniki badań laboratoryjnych, nieprawidłowości w wynikach badań nasienia, zaburzenia czynności płytek krwi*§ | |
| Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach | | urazy | | | |
| Procedury medyczne i chirurgiczne | | | | zabieg rozszerzania naczyń | |
| * Działania niepożądane zidentyfikowane po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu ** Zdarzenie to zgłaszano dla grupy leków SSRI i SNRI (patrz punkty 4.4 i 4.6). | | | | | |
| § Częstość działań niepożądanych przedstawiona na podstawie oszacowanej górnej granicy 95% przedziału ufności z zastosowaniem „Zasady 3”. | | | | | |

Objawy odstawienia obserwowane po przerwaniu leczenia sertralina

Odstawienie sertraliny (szczególnie nagłe) często powoduje objawy odstawienia. Najczęściej zgłaszanymi działaniami są: zawroty głowy, zaburzenia czuciowe (w tym parestezje), zaburzenia snu (w tym bezsenność i intensywne sny), pobudzenie lub niepokój, nudności i (lub) wymioty, drżenie 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 też, gdy leczenie sertralina nie jest już konieczne, zaleca się stopniowe zmniejszanie dawek (patrz punkty 4.2 i 4.4).

Osoby w podeszłym wieku

Produkty lecznicze z grupy selektywnych inhibitorów wychwyty zwrotnego serotoniny (SSRI) lub inhibitorów wychwyty zwrotnego serotoniny i noradrenaliny (SNRI), w tym sertralina, mogą być związane z przypadkami klinicznie istotnej hiponatremii u osób w podeszłym wieku, które mogą być bardziej narażone na to działanie niepożądane (patrz punkt 4.4).

Dzieci i młodzież

U ponad 600 pacjentów pediatrycznych leczonych sertralina ą ogólny profil reakcji niepożądanych był zazwyczaj podobny do zaobserwowanego w badaniach z udziałem osób dorosłych. W kontrolowanych badaniach (n = 281 pacjentów leczonych sertralina ą) 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, hiperkineza, migrena, senność, drżenia, zaburzenia widzenia, suchość w jamie ustnej, niestrawność, koszmary senne, zmęczenie, nietrzymanie moczu, wysypka, trądzik, krwawienie z nosa, wzdęcia.

Niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$): wydłużenie odstępu QT w EKG, próby samobójcze, drgawki, zaburzenia pozapiramidowe, 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, nietypowe sny, apatia, albuminuria, częstomocz, wielomocz, bóle piersi, zaburzenia miesiączkowania, łysienie, zapalenie skóry, nieprawidłowy zapach skóry, pokrzywka, bruksizm, uderzenia gorąca.

Częstość nieznaną: mimowolne oddawanie moczu.

Działanie związane z grupą leku

Badania epidemiologiczne, przeprowadzone głównie u pacjentów w wieku 50 lat i starszych, wykazały zwiększone ryzyko złamań kości u pacjentów otrzymujących produkty lecznicze z grupy SSRI (selektywne inhibitory zwrotnego wychwytu serotoniny) i TCA (trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne). Mechanizm powstawania takiego ryzyka jest nieznaną.

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 sertraliny zależy od badanej populacji i (lub) podawanych jednocześnie produktów leczniczych. Opisywano zgony związane z przedawkowaniem sertraliny, zarówno w monoterapii, jak i w połączeniu z innymi produktami leczniczymi i (lub) alkoholem. Dlatego w każdym przypadku przedawkowania należy podjąć intensywne postępowanie medyczne.

Objawy

Objawy przedawkowania obejmują działania niepożądane wywołane przez serotoninę, jak senność, zaburzenia żołądkowo-jelitowe (nudności, wymioty), tachykardię, drżenia, pobudzenie i zawroty głowy. Rzadziej opisywanym objawem była śpiączka.

Po przedawkowaniu sertraliny opisywano wydłużenie odstępu QTc, wystąpienie częstoskurczu typu *torsade de pointes* (TdP); z tego względu we wszystkich przypadkach przedawkowania sertraliny zalecane jest monitorowanie czynności serca przy użyciu EKG

Leczenie

Nie istnieje swoista odtrutka dla sertraliny. Zalecane jest zapewnienie i utrzymanie drożności dróg oddechowych oraz, jeśli jest to konieczne, odpowiednie dostarczanie tlenu i wentylacja. Węgiel aktywny, który można zastosować w połączeniu ze środkiem przeczyszczającym, może być tak samo lub bardziej skuteczny jak płukanie żołądka i należy brać go pod uwagę przy leczeniu przedawkowania. Nie zaleca się indukowania wymiotów. Zaleca się monitorowanie czynności serca i czynności życiowych, 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, leki przeciwdepresyjne, wybiórcze inhibitory wychwytu zwrotnego serotoniny (SSRI).

Kod ATC: N06A B06

Mechanizm działania

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

W dawkach leczniczych, sertralina blokuje wychwyt serotoniny w płytkach krwi ludzi. W badaniach na zwierzętach nie wykazano, aby produkt leczniczy 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 (cholinergicznym), serotoninowych, dopaminergicznym, adrenergicznym, histaminergicznym, 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 produktów leczniczych przeciwdepresyjnych i stosowanych w leczeniu zaburzeń obsesyjno-kompulsyjnych (ZO-K).

Nie wykazano, aby sertralina powodowała skłonność do nadużywania. W kontrolowanym za pomocą placebo, podwójnie zaślepionym badaniu porównawczym skłonności do nadużywania sertraliny, alprazolamu i d-amfetaminy u ludzi sertralina nie powodowała 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 produktu leczniczego, euforii i możliwości nadużywania. Sertralina nie powoduje ani pobudzenia, ani niepokoju, jakie są związane z d-amfetaminą, jak też nie wykazuje działania uspokajającego i nie wywołuje zaburzeń psychoruchowych związanych ze stosowaniem alprazolamu. Sertralina nie działa jako dodatnie wzmocnienie u małych reżus szkolonych w zakresie samodzielnego

podawania kokainy, jak też nie zastępuję ani d-amfetaminy, ani pentobarbitalu, jako bodźca dyskryminującego u małych rebus.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Duże zaburzenie depresyjne

Przeprowadzono badanie z udziałem pacjentów ambulatoryjnych z depresją, u których wystąpiła odpowiedź pod koniec wstępnej, 8-tygodniowej, otwartej fazy leczenia sertralina w dawce 50-200 mg/dobę. Pacjentów tych (n = 295) przydzielono losowo 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%.

Zespół lęku pourazowego, (PTSD).

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

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 odstepu QTcF wyliczonej metodą najmniejszych kwadratów między sertralina a placebo (11,666 ms) była większa od ustalonego przed badaniem progu 10 ms w punkcie czasowym przypadającym 4 godziny po podaniu badanego leku. Analiza zależności między poziomem ekspozycji a odpowiedzią wykazała nieznacznie pozytywny związek między odstępem 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 odstepu 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).

Zaburzenie obsesyjno-kompulsyjne (ZO-K) u dzieci

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 grupy leczonej przez dwa tygodnie zmienną dawką sertraliny lub do grupy placebo. Początkowa dawka u dzieci (6-12 lat) wynosiła 25 mg. U pacjentów z 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 z 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 sertraline 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 i w 37% pacjentów leczonych placebo ($p = 0,03$).

Brak danych dotyczących bezpieczeństwa i skuteczności długotrwałego stosowania produktu leczniczego 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 produktu leczniczego. Pokarm nie ma istotnego wpływu na biodostępność tabletek sertraliny.

Dystrybucja

Okolo 98% krążącej substancji czynnej 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 osiągnięte po jednym tygodniu podawania produktu leczniczego raz na dobę. Okres półtrwania N-desmetylosertraliny pozostaje w zakresie od 62 do 104 godzin. Zarówno sertralina, jak i N-desmetylosertralina są w znacznym stopniu metabolizowane u ludzi, 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 nielineowość

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

Farmakokinetyka w szczególnych grupach pacjentów

Dzieci i młodzież z zaburzeniami obsesyjno-kompulsyjnymi (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 produktu leczniczego w dawce 25 i 50 mg były równie dobrze tolerowane. W przypadku dawki 200 mg stężenia sertraliny w osoczu w stanie stacjonarnym w grupie dzieci w wieku od 6 do 12 lat były o około 35% większe niż u dzieci w wieku od 13 do 17 lat, i o 21% większe niż w grupie referencyjnej osób dorosłych. Nie stwierdzono istotnych różnic klirensu kreatyniny 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 produkt leczniczy należy dawkować podobnie jak u dorosłych.

Młodzież i osoby w podeszłym wieku

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

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).

Zaburzenia czynności nerek

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

Farmakogenomika

Stężenie sertraliny w osoczu było większe o około 50% u osób wolno metabolizujących 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 potencjalnego działania rakotwórczego, nie ujawniają szczególnego zagrożenia dla człowieka. W badaniach oceniających toksyczny wpływ na reprodukcję przeprowadzonych na zwierzętach nie stwierdzono oznak teratogenności ani niekorzystnego wpływu produktu leczniczego na płodność u mężczyzn. Zaobserwowana fetotoksyczność była prawdopodobnie związana z toksycznym działaniem produktu leczniczego na matkę.

W badaniach na zwierzętach (zarówno na gryzoniach, jak i na innych gatunkach) nie wykazano wpływu produktu leczniczego na płodność. Do skrócenia przeżycia młodych osobników po urodzeniu i zmniejszenia ich masy ciała doszło jedynie podczas pierwszych kilku dni po urodzeniu. Uzyskane dane wskazują na to, że wczesna umieralność okołoporodowa wynikała z działania produktu leczniczego *in utero* po 15. dniu ciąży. Opóźnienia rozwoju stwierdzone u młodych osobników urodzonych przez otrzymujące produkt leczniczy samice wynikały prawdopodobnie z wpływu produktu leczniczego na samice, w związku z czym nie wiążą się z istotnie wyższym ryzykiem u ludzi.

Dane z badań na zwierzętach (w tym gryzoniach) nie wykazały wpływu produktu leczniczego na płodność.

Badania na zwierzętach młodocianych

Przeprowadzono badanie toksyczności u młodocianych szczurów, w którym samcom i samicom podawano doustnie sertralinę w dawkach 10, 40 lub 80 mg/kg/d począwszy od 21. a skończywszy na 56.

dniu po urodzeniu, obserwację zwierząt prowadzono zaś do 196. dnia po urodzeniu. Obserwowano opóźnienie dojrzewania płciowego (u samców przy dawce 80 mg/kg a u samic już przy ≥ 10 mg/kg), ale mimo tego, ani u samców ani u samic nie stwierdzono żadnych związanych z sertralina efektów wpływających na końcowe punkty reprodukcyjne, jakie oceniano. Ponadto w dniach 21 do 56 po urodzeniu u zwierząt obserwowano też odwodnienie, barwny wyciek z nosa i zmniejszenie średniego przyrostu masy ciała. Wszystkie wymienione efekty przypisywane podawaniu sertraliny zanikły w trakcie fazy obserwacji (do 196 dnia po urodzeniu). Znaczenie kliniczne obserwowanych u szczurów skutków podawania sertraliny nie zostało wyjaśnione.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Magnezu stearynian
Hydroksypropyloceluloza
Karboksymetyloskrobia sodowa
Wapnia wodorofosforan dwuwodny
Celuloza mikrokrystaliczna

Otoczka:

Hypromeloza
Makrogol 6000
Tytanu dwutlenek E 171

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

Blistry z PVC/PVdC/Aluminium zawierające po 10 tabletek, pakowane po 3 w tekturowe pudełka z ulotką informacyjną.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

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

PROTERAPIA Spółka z o.o.
ul. Komitetu Obrony Robotników 45 D
02-146 Warszawa

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

9948

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 08.08.2003
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 09.07.2013

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

11.12.2023