

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Sertralinum 123ratio, 100 mg, tabletki powlekane

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletka powlekana zawiera 100 mg sertraliny – *Sertralinum* (w postaci chlorowodoru sertraliny).

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletka powlekana.

Jasnożółta, tabletka powlekana w kształcie elipsy, z rowkiem dzielącym na jednej stronie i wytłoczeniami „9” i „3” po obu stronach rowka. Na drugiej stronie tabletki znajduje się wytłoczenie „7177”.

Tabletkę można podzielić na połowy.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Sertralina jest wskazana do leczenia epizodów dużej depresji. Zapobieganie nawrotowi epizodów dużej depresji.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Sertralina powinna być podawana jeden raz na dobę, rano lub wieczorem.

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

Początek leczenia

Leczenie sertralina należy rozpocząć od dawki 50 mg na dobę.

Zwiększanie dawki

Pacjenci niereagujący na dawkę 50 mg, mogą wymagać jej zwiększenia. Zmiany dawkowania należy dokonywać w odstępach co najmniej jednego tygodnia, każdorazowo o 50 mg, aż do maksymalnej dawki 200 mg na dobę. Biorąc pod uwagę okres półtrwania eliminacji sertraliny (wynoszący 24 godz.), nie należy zmieniać dawkowania częściej niż raz na tydzień.

Początek działania terapeutycznego może nastąpić w ciągu 7 dni, jednakże dla osiągnięcia pełnego efektu potrzeba zwykle więcej czasu.

Leczenie podtrzymujące

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

Długotrwałe leczenie może być również właściwe w celu zapobiegania nawrotom epizodów dużej depresji. W większości przypadków zalecana dawka jest taka sama, jaką stosuje się w trakcie

bieżącego epizodu. Chorzy na depresję powinni być leczeni przez wystarczająco długi okres, co najmniej 6 miesięcy, aby upewnić się, że objawy choroby ustąpiły.

Dzieci i młodzież

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

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

Stosowanie u pacjentów w podeszłym wieku

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

Stosowanie u pacjentów z niewydolnością wątroby

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

Stosowanie u pacjentów z niewydolnością nerek

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

Objawy odstawienia po przerwaniu leczenia sertralina

Należy unikać nagłego odstawienia leku. Zaprząc leczenie sertralina, dawka powinna być zmniejszana stopniowo przez okres co najmniej jednego do dwóch tygodni w celu zmniejszenia ryzyka wystąpienia reakcji z odstawienia (patrz punkt 4.4 i 4.8).

Jeśli po zmniejszeniu dawki lub po przerwaniu leczenia wystąpią objawy źle tolerowane przez pacjenta, należy rozważyć ponowne podanie zalecanej dawki. Następnie lekarz może kontynuować zmniejszanie dawki, ale bardziej stopniowo.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na sertralina lub na którąkolwiek substancję pomocniczą.

Jednoczesne stosowanie nieodwracalnych inhibitorów monoaminoooksydazy (MAO) jest przeciwwskazane z uwagi na ryzyko zespołu serotoninowego, który przebiega z objawami takimi, jak pobudzenie psychoruchowe, drżenie mięśniowe i hipertermia.

Nie należy rozpoczynać stosowania sertraliny w ciągu co najmniej 14 dni od zakończenia leczenia nieodwracalnym inhibitorem MAO. Sertralina należy odstawić na co najmniej 7 dni przed rozpoczęciem leczenia nieodwracalnym inhibitorem MAO (patrz punkt 4.5).

Jednoczesne stosowanie pimozydu jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.5).

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

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

Rozwój potencjalnie zagrażających życiu zespołów, takich jak zespół serotoninowy (SS) lub złośliwy zespół neuroleptyczny (NMS) zaobserwowano u osób przyjmujących selektywne inhibitory wychwyty zwrotnego serotonininy (ang. selective serotonin reuptake inhibitors – SSRI), w tym u pacjentów przyjmujących sertralina. Ryzyko wystąpienia SS lub NMS wzrasta, gdy leki serotoninergiczne (w tym tryptany) stosuje się równocześnie z lekami, które upośledzają metabolizm serotonininy (w tym inhibitorami MAO), lekami przeciwpsychotycznymi i innymi antagonistami dopaminy. Pacjentów należy obserwować pod kątem wystąpienia objawów przedmiotowych i podmiotowych zespołów SS lub NMS (patrz punkt 4.3).

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

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

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

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

Aktywacja hipomanii lub manii

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

Schizofrenia

U pacjentów ze schizofrenią mogą się nasilić objawy psychotyczne.

Napady padaczkowe

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

Samobójstwo, myśli samobójcze, próby samobójcze lub kliniczne nasilenie choroby

Depresja związana jest ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia myśli samobójczych, samookaleczenia oraz samobójstwa (zdarzenia związane z samobójstwem). Ryzyko to utrzymuje się do czasu uzyskania znacznej 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 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 badań klinicznych z grupą kontrolną placebo nad lekami przeciwdepresyjnymi, stosowanymi u dorosłych pacjentów z zaburzeniami psychicznymi, wykazała zwiększone (w porównaniu z placebo) ryzyko zachowań samobójczych u pacjentów w wieku poniżej 25 lat, stosujących leki przeciwdepresyjne.

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

Stosowanie u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat

Nie należy stosować sertraliny w leczeniu dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat, z wyjątkiem pacjentów z zaburzeniami obsesyjno-kompulsyjnymi w wieku 6–17 lat. Podczas przeprowadzonych badań klinicznych u dzieci i młodzieży otrzymujących leki przeciwdepresyjne obserwowano zwiększoną, w porównaniu do grupy otrzymującej placebo, częstość zachowań samobójczych (próby samobójstwa i myśli samobójcze) oraz wrogości (głównie agresja, zachowanie buntownicze i przejawy gniewu). Jeśli mimo to, ze względu na potrzebę kliniczną, podjęta zostanie decyzja o leczeniu, należy uważnie obserwować pacjenta, czy nie pojawiają się u niego objawy samobójcze. Ponadto, brak długoterminowych danych dotyczących bezpieczeństwa stosowania u dzieci i młodzieży, w odniesieniu do wzrostu, dojrzewania oraz rozwoju poznawczego i rozwoju zachowania. Stan zdrowia dzieci leczonych długotrwale powinien być kontrolowany przez lekarza w celu wykrycia nieprawidłowości w tych układach narządów.

Nieprawidłowe krwawienie/krwotok

Podczas leczenia produktami leczniczymi z grupy SSRI opisywano przypadki nieprawidłowych krwawień w obrębie skóry, takich jak wybroczyny i plamica oraz innych zdarzeń krwotocznych, takich jak krwawienie z przewodu pokarmowego lub krwawienie ginekologiczne. Zaleca się ostrożność u pacjentów stosujących selektywne inhibitory wychwytu zwrotnego serotoniny, szczególnie podczas jednoczesnego stosowania leków, o których wiadomo, że wykazują niekorzystny wpływ na czynność płytek (np. antykoagulanty, atypowe przeciwpsychotyczne produkty lecznicze i pochodne fenotiazyny, większość trójpierścieniowych leków przeciwdepresyjnych, kwas acetylosalicylowy i niesteroidowe leki przeciwzapalne [NLPZ]), jak również u pacjentów z zaburzeniami związanymi z krwawieniem w wywiadzie (patrz również punkt 4.5).

Hiponatremia

Podczas leczenia lekami z grupy SSRI lub z grupy inhibitorów wychwytu zwrotnego serotoniny i noradrenaliny (ang. serotonin norepinephrine reuptake inhibitors – SNRI), w tym sertralina, może wystąpić hiponatremia. W wielu przypadkach wydaje się, że hiponatremia jest wynikiem zespołu niewłaściwego wydzielania hormonu antydiuretycznego (ang. syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion – SIADH). Opisywano przypadki obniżenia stężenia sodu w surowicy poniżej 110 mmol/l.

Pacjenci w podeszłym wieku mogą być narażeni na większe ryzyko wystąpienia hiponatremii podczas stosowania leków z grupy SSRI lub SNRI. Także pacjenci przyjmujący diuretyki lub z innego powodu narażeni na spadek objętości osocza mogą być narażeni na większe ryzyko (patrz punkt Stosowanie u pacjentów w podeszłym wieku). U pacjentów z hiponatremią z objawami należy rozważyć odstawienie sertraliny i wdrożenie odpowiedniego postępowania medycznego. Do objawów przedmiotowych i podmiotowych hiponatremii należą 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 występowania zgłaszanych reakcji związanych z odstawieniem leku wynosiła 23% u osób odstawiających sertralina w porównaniu z 12% u osób, które nadal otrzymywały leczenie sertralina.

Ryzyko objawów odstawiennych może być uzależnione od szeregu czynników, w tym czasu stosowania i dawki produktu, a także szybkości zmniejszania dawki produktu. 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. Jednakże, u niektórych pacjentów mogą one być ciężkie. Zazwyczaj 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 leku. Zazwyczaj objawy te mają charakter samoograniczający i zwykle 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).

Aktyzja/niepokój psychoruchowy

Stosowanie sertraliny jest związane z występowaniem aktyzji, charakteryzującej się subiektywnie nieprzyjemnym odczuciem lub wyczerpującym niepokojem, a także potrzebą poruszania się, często skojarzoną z niemożliwością utrzymania spokojnej pozycji stojącej lub siedzącej. Te objawy są najbardziej prawdopodobne podczas kilku pierwszych tygodni leczenia. Zwiększenie dawki u pacjentów, u których wystąpią takie objawy, może przynieść szkodę.

Niewydolność wątroby

Sertralina jest w znacznym stopniu metabolizowana przez wątrobę. Badanie farmakokinetyczne z zastosowaniem wielu dawek u pacjentów z łagodną, 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 stopnia wiązania się leku z białkami osocza pomiędzy obiema grupami. Podczas stosowania sertraliny u pacjentów z chorobami wątroby należy zachować ostrożność. W przypadku podawania sertraliny pacjentom z niewydolnością wątroby należy rozważyć zmniejszenie dawek leku lub jego rzadsze podawanie. Nie należy stosować sertraliny u pacjentów z ciężką niewydolnością wątroby (patrz punkt 4.2).

Niewydolność nerek

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

Stosowanie u pacjentów w podeszłym wieku

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

Leki z grupy SSRI lub SNRI, w tym sertralina, mogą jednak być związane z przypadkami klinicznie istotnej hiponatremii u osób w podeszłym wieku, które mogą być bardziej narażone na to zdarzenie niepożądane (patrz podpunkt Hiponatremia w punkcie 4.4).

Cukrzyca

U pacjentów z cukrzycą leczenie lekami z grupy SSRI może zmieniać wyrównanie glikemii. Dawka insuliny i (lub) leków przeciwcukrzycowych może być wymagana do dostosowania.

Terapia elektrowstrząsowa

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

Sok grejpfrutowy

Nie jest zalecane podawanie sertraliny z sokiem grejpfrutowym (patrz punkt 4.5).

Zakłócenia badań przesiewowych moczu

Fałszywie dodatnie przesiewowe testy immunologiczne moczu dla benzodiazepiny odnotowano u pacjentów stosujących sertralinę. Spowodowane jest to brakiem specyficzności testów przesiewowych. Fałszywie dodatnich wyników badań można się spodziewać po kilku dniach od zakończenia leczenia sertralina. Potwierdzające badania, np. chromatografii gazowej / spektrometrii masowej, pozwolą odróżnić sertralina od benzodiazepin.

Jaskrą z zamkniętym kątem

SSRI w tym sertralina może mieć wpływ na wielkość źrenicy, w wyniku rozszerzenia źrenicy. Ten efekt poszerzający źrenicę powinien zmniejszyć kąt oka, powodując zwiększenie ciśnienia wewnątrzgałkowego i jaskrę z zamkniętym kątem, szczególnie u pacjentów predysponowanych. Sertralina powinna być używana ostrożnie u pacjentów z jaskrą z zamkniętym kątem lub jaskrą w wywiadzie.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Przeciwwskazane

Inhibitory monoaminooksydazy (MAO):

Nieodwracalne inhibitory monoaminooksydazy (np. selegilina)

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

Odwracalny, selektywny inhibitor MAO-A (moklobemid)

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

Odwracalny, nieselektywny inhibitor MAO (linezolid)

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

Donoszono o ciężkich reakcjach niepożądanych u pacjentów, u których zakończono leczenie inhibitorem MAO niedawno 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), obserwowano zwiększone stężenie pimozydu o około 35%. Nie wiązało się to z żadnymi zmianami w EKG. Ponieważ mechanizm tej interakcji jest nieznany oraz ze względu na wąski indeks terapeutyczny pimozydu, przeciwwskazane jest jednoczesne stosowanie sertraliny i pimozydu (patrz punkt 4.3).

Jednoczesne stosowanie z sertralina nie jest zalecane

Leki działające hamująco na ośrodkowy układ nerwowy i alkohol

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

Inne leki serotoninerгіczne

Patrz punkt 4.4.

Należy zachować ostrożność z fentanylem stosowanym w znieczuleniu ogólnym i w leczeniu bólu.

Specjalne ostrzeżenia

Lit

Wyniki badania z udziałem grupy kontrolnej otrzymującej placebo przeprowadzonego u osób zdrowych wskazują, że jednoczesne podawanie sertraliny i litu nie zmieniało znacząco właściwości farmakokinetycznych 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

Badanie z grupą kontrolną placebo, z udziałem 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 wysokiej ekspozycji na fenytoinę w organizmie pacjentów stosujących sertralinę, zaleca się na początku stosowania sertraliny monitorowanie osoczowego stężenia fenytoiny w celu właściwego dostosowania jej dawki. Dodatkowo, jednoczesne stosowanie fenytoiny może powodować zmniejszenie stężenia sertraliny w osoczu. Nie można wykluczyć, że inne induktory CYP3A4, np. fenobarbital, karbamazepina, dziurawiec zwyczajny, ryfampycyna mogą powodować zmniejszenie stężenia sertraliny.

Tryptany

W okresie porejestacyjnym opisywano rzadkie przypadki osłabienia, nadmiernej odpowiedzi ruchowej, braku koordynacji, splątania, lęku i pobudzenia podczas jednoczesnego stosowania sertraliny i sumatryptanu. Objawy zespołu serotoninowego mogą również występować po zastosowaniu innych produktów leczniczych tej samej grupy (tryptany). Jeżeli zatem jednoczesne stosowanie sertraliny i tryptanów jest klinicznie uzasadnione, wskazana jest obserwacja pacjenta (patrz punkt 4.4).

Warfaryna

Jednoczesne stosowanie sertraliny w dawce 200 mg na dobę oraz warfaryny powodowało niewielkie, istotne statystycznie wydłużenie czasu protrombinowego, które w rzadkich przypadkach może zmieniać wartość INR. W związku z tym przed rozpoczęciem i po zakończeniu leczenia sertralina należy badać czas protrombinowy.

Interakcje z innymi lekami, digoksyną, atenololem, cymetydyną

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

Leki mające wpływ na czynność płytek

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

Produkty lecznicze metabolizowane przez cytochrom P450

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

Sertralina nie hamuje aktywności izoenzymów CYP 3A4, CYP 2C9, CYP 2C19 ani CYP 1A2 w stopniu klinicznie istotnym. Potwierdzono to w badaniach interakcji *in vivo* z zastosowaniem substratów CYP 3A4 (endogenego kortyzolu, karbamazepiny, terfenadyny, alprazolamu), substratu CYP 2C19 (diazepamu) i substratów CYP 2C9 (tolbutamidu, glibenklamidu i fenytoiny). Badania *in*

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

Badanie cross-over u ośmiu zdrowych Japończyków pokazało, że spożycie trzech szklanek soku grejpfrutowego na dobę, zwiększa stężenie sertraliny w osoczu o około 100%. Dlatego należy unikać picia 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. inhibitory proteazy, ketokonazol, itrakonazol, pozakonazol, worykonazol, klarytromycyna, telitromycyna i nefazodon, spowoduje jeszcze większy wzrost stężenia sertraliny. Dotyczy to także umiarkowanych inhibitorów CYP3A4, np. aprepitant, erytromycyna, flukonazol, werapamil i diltiazem. Należy unikać przyjmowania inhibitorów CYP3A4 podczas leczenia sertralina.

Poziomy sertraliny w osoczu są większe o około 50% w słabym metabolizmie CYP2C19 w porównaniu do szybkich metabolizmów (patrz punkt 5.2). Interakcje z silnymi inhibitorami CYP2C19, np. omeprazol, lanzoprazol, pantoprazol, rabeprazol, fluoksetyna, fluwoksamina, nie mogą być wykluczone.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Nie są dostępne badania z odpowiednią grupą kontrolną dotyczące stosowania leku u kobiet w ciąży. Jednak w licznych badaniach doświadczalnych nie obserwowano wad wrodzonych wywołanych przez sertralina. Badania na zwierzętach wykazały wpływ leku na płodność, prawdopodobnie spowodowany toksycznym działaniem farmakodynamicznym substancji na matkę i (lub) bezpośrednim działaniem farmakodynamicznym substancji na płód (patrz punkt 5.3).

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

Jeśli matka kontynuuje stosowanie sertraliny w późnych okresach ciąży, zwłaszcza w trzecim trymestrze, noworodka należy poddać obserwacji. Po stosowaniu sertraliny przez matkę w późnych okresach ciąży, u noworodka mogą wystąpić następujące objawy: ostra niewydolność oddechowa, sinica, bezdech, napady drgawkowe, wahania temperatury ciała, trudności z przyjmowaniem pokarmu, wymioty, hipoglikemia, wzmożone napięcie mięśniowe, obniżone napięcie mięśniowe, wygórowanie odruchów, drżenia mięśniowe, skurcze mięśni, drażliwość, letarg, 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).

Z danych epidemiologicznych wynika, że stosowanie leków z grupy SSRI w trakcie ciąży, szczególnie w późnym jej okresie, może zwiększać ryzyko wystąpienia zespołu przetrwałego nadciśnienia płucnego u noworodków (ang. persistent pulmonary hypertension in the newborn – PPHN).

Obserwowano ryzyko na poziomie około 5 przypadków na 1000 ciąż. W populacji ogólnej występuje od 1 do 2 przypadków PPHN na 1000 ciąż.

Karmienie piersią

Opublikowane dane dotyczące stężeń sertraliny w mleku matki wskazują, że do mleka przenikają niewielkie ilości sertraliny i jej metabolitu N-desmetylosertraliny. U niemowląt karmionych piersią stwierdzano na ogół bardzo małe lub niewykrywalne wartości stężenia leku w surowicy, z pojedynczym wyjątkiem niemowlęcia ze stężeniem sertraliny w surowicy 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.

Płodność

W badaniach na zwierzętach nie wykazano wpływu sertraliny na płodność (patrz punkt 5.3). Zgłoszenia dotyczące stosowania niektórych selektywnych inhibitorów wychwyty zwrotnego serotoniny (SSRI) u ludzi wykazały, że wpływ na jakość spermy jest odwracalny. Nie zaobserwowano dotychczas istotnego wpływu na płodność u ludzi.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Badania z zakresu farmakologii klinicznej wykazały, że sertralina nie wpływa na sprawność psychomotoryczną. Leki przeciwdepresyjne mogą jednak upośledzać psychiczne lub fizyczne funkcje konieczne do sprawnego wykonywania potencjalnie niebezpiecznych zadań, takich jak prowadzenie samochodu lub obsługiwanie maszyn, przed czym należy przestrzec pacjenta.

4.8 Działania niepożądane

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

Rodzaje i częstość występowania działań niepożądanych często obserwowanych w badaniach z podwójnie ślepą próbą, z grupą kontrolną placebo, z udziałem pacjentów z zaburzeniem obsesyjno-kompulsyjnym, napadami paniki, zespołem stresu pourazowego i zespołem lęku społecznego były podobne do zaobserwowanych w badaniach klinicznych pacjentów z depresją.

Zgłaszano następujące działania niepożądane zaobserwowane po wprowadzeniu produktu do obrotu (częstość nieznana) oraz w badaniach klinicznych z grupą kontrolną placebo (z udziałem łącznie 2542 pacjentów leczonych sertralina i 2145 osób otrzymujących placebo), dotyczących depresji, zespołu obsesyjno-kompulsyjnego, napadów paniki, zespołu stresu pourazowego i zespołu lęku społecznego.

Niektóre działania niepożądane mogą zmniejszać swoje nasilenie i częstość występowania w trakcie dalszego leczenia i zazwyczaj nie wymagają odstawienia leku.

Częstość reakcji niepożądanych zaobserwowanych w badaniach z grupą kontrolną placebo dotyczących depresji, zespołu obsesyjno-kompulsyjnego, napadów paniki, zespołu stresu pourazowego i zespołu lęku społecznego: połączona analiza i doniesienia po wprowadzeniu leku do obrotu (częstość nie jest znana).

Częstość występowania działań niepożądanych została podana zgodnie z: (bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$) i rzadko ($\geq 1/10\,000$ do $< 1/1000$), bardzo rzadko ($< 1/10000$; łącznie z pojedynczymi przypadkami), nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Układ/ narząd	Bardzo często ($\geq 1/10$)	Często ($\geq 1/100$, $< 1/10$)	Niezbyt często ($\geq 1/1000$, $< 1/100$)	Rzadko ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1000$)	Częstość nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych)
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze		Zapalenie gardła	Zakażenie górnych dróg oddechowych, nieżyt nosa	Zapalenie uchyłków jelita, zapalenie żołądka i jelit, zapalenie ucha środkowego	
Nowotwory łagodne,				Nowotwory†	

<i>złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)</i>					
<i>Zaburzenia krwi i układu chłonnego</i>				Uogólnione powiększenie węzłów chłonnych	Leukopenia, małopłytkowość
<i>Zaburzenia układu immunologicznego</i>					Reakcje rzekomoanafilaktyczne, reakcje alergiczne, alergia
<i>Zaburzenia endokrynologiczne</i>					Hiperprolaktynemia, niedoczynność tarczycy, zespół nadmiernego wydzielania wazopresyny
<i>Zaburzenia metabolizmu i odżywiania</i>		Jadłowstręt, zwiększenie apetytu*		Hipercholesterolemia, hipoglikemia	Hiponatremia
<i>Zaburzenia psychiczne</i>	Bezsenna (19%)	Depresja*, depersonalizacja, koszmary senne, lęk*, pobudzenie*, nerwowość, zmniejszenie libido*, bruksizm	Omamy*, euforia*, apatia, nieprawidłowe myślenie	Zaburzenia konwersyjne, uzależnienie od leków, zaburzenia psychotyczne*, agresja*, paranoja, myśli i (lub) zachowania samobójcze***, lunatyzm, przedwczesny wytrysk	Przeżycia senne
<i>Zaburzenia układu nerwowego</i>	Zawroty głowy (11%), senność (13%), bóle głowy (21%)*	Zaburzenia czucia*, drżenie, wzmożone napięcie, zaburzenia smaku, zaburzenia koncentracji	Drgawki*, mimowolne ruchy mięśni*, zaburzenia koordynacji, hiperkinezy, niepamięć, niedoczulica*, zaburzenia mowy, ułożeniowe zawroty głowy, migrena*	Śpiączka*, choreoatetoza, dyskineza, przeczulica, zaburzenia czucia	Zaburzenia ruchowe (w tym zaburzenia pozapiramidowe, takie jak: hiperkineza, hipertonia, dystonia, zgrzytanie zębami i zaburzenia chodu), omdlenia Również zgłaszane były objawy związane z zespołem serotoninowym lub złośliwy zespół neuroleptyczny: w niektórych przypadkach związane z jednoczesnym stosowaniem leków serotoninergicznych zawartych pobudzenie, splątanie, pocenie się, biegunka, gorączka, nadciśnienie, sztywność i tachykardia. Akutyza i niepokój psychoruchowy (patrz punkt 4.4), skurcz naczyń mózgowych (w tym zespołu vasoconstriction odwracalnym mózgowym i zespołu call-fleming).
<i>Zaburzenia oka</i>		Zaburzenia widzenia		Jaskra, zaburzenia wydzielania łez, ubytki pola widzenia, podwójne widzenie,	Nieprawidłowe widzenie, niejednakowe źrenice

				światłowstręt, krwotok do komory przedniej oka, rozszerzenie żrenic*	
<i>Zaburzenia ucha i błędniaka</i>		Szum uszny*	Ból ucha		
<i>Zaburzenia serca</i>		Kołatanie serca*	Tachykardia	Zawał serca, bradykardia, choroba serca	
<i>Zaburzenia naczyniowe</i>		Uderzenia gorąca*	Nadciśnienie tętnicze*, nagłe zaczerwienienie skóry	Niedokrwienie obwodowe	Nieprawidłowe krwawienia (krwawienia z nosa, z przewodu pokarmowego lub krew w moczu)
<i>Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpierśia</i>		Ziewanie*	Skurcz oskrzeli*, duszność, krwawienie z nosa	Skurcz krtani, hiperwentylacja, niedotlenienie, świst krtaniowy, dysfonia, czkawka	Śródmiąższowe choroby płuc
<i>Zaburzenia żołądka i jelit</i>	biegunka (18%), nudności (24%), suchość w jamie ustnej (14%)	ból brzucha*, wymioty*, zaparcia, niestrawność, wzdęcia	Zapalenie przełyku, dysfagia, guzy krwawnicowe, nadmierne wydzielanie śliny, zaburzenia języka, odbijanie się ze zwracaniem treści żołądkowej	Smoliste stolce, świeża krew w kale, zapalenie jamy ustnej, owrzodzenie języka, choroby zębów, zapalenie języka, owrzodzenie ust	Zapalenie trzustki
<i>Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych</i>				Nieprawidłowa czynność wątroby	Ciężkie zaburzenia wątrobowe (w tym zapalenie wątroby, żółtaczka oraz niewydolność wątroby)
<i>Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej</i>		Wysypka*, nadmierne pocenie się	Obrzęk okołooczdolowy*, plamica*, łysienie*, zimny pot, sucha skóra, pokrzywka*	Zapalenie skóry, pęcherzowe zapalenie, wysypka grudkowa, nieprawidłowa struktura włosów, nieprawidłowy zapach skóry	Rzadkie zgłoszenia ciężkich działań niepożądanych ze strony skóry: np. zespół Stevensa i Johnsa oraz martwica naskórka, obrzęk naczynioruchowy, obrzęk twarzy, wrażliwość na światło, reakcja skórna, świąd
<i>Zaburzenia mięśniowo- szkieletowe i tkanki łącznej</i>		Ból mięśniowy	Choroba zwyrodnieniowa stawów, osłabienie mięśniowe, bóle pleców, tiki mięśniowe	Zaburzenia kości	Ból stawów, skurcze mięśni
<i>Zaburzenia nerek i dróg moczowych</i>			Oddawanie moczu w nocy, zatrzymanie moczu*, wielomocz, częstomocz, zaburzenia oddawania moczu	Skąpomocz, nieutrzymanie moczu*, opóźnienie w oddawaniu moczu	
<i>Zaburzenia układu rozdroczego i piersi**</i>	Brak wytrysku (14%)	Zaburzenia czynności seksualnych, zaburzenia wzrodu	Krwawienia z pochwy, zaburzenia czynności seksualnych u kobiet	Krwotok miesiączkowy, zanikowe zapalenie sromu i pochwy, zapalenie żołądki i napletka, upławy, bolesny wzród prącia*,	Ginekomastia, nieregularne miesiączki

				mlekotok*	
<i>Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania</i>	Zmęczenie (10%)*	Ból w klatce piersiowej*	Złe samopoczucie*, dreszcze, gorączka*, astenia*, pragnienie	Przepuklina, zmniejszenie tolerancji na leki, utrudniony chód,	Obrzęk obwodowy
<i>Badania diagnostyczne</i>			Zmniejszenie masy ciała*, zwiększenie masy ciała*	Zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej*, zwiększenie aktywności aminotransferazy asparaginowej*, nieprawidłowe nasienie	Nieprawidłowe wyniki badań laboratoryjnych, zaburzenia czynności płytek krwi, zwiększone stężenie cholesterolu w surowicy
<i>Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach</i>				Urazy	
<i>Procedury medyczne i chirurgiczne</i>				Zabieg rozszerzania naczyń	

W przypadku wystąpienia działań niepożądanych w przebiegu depresji, zespołu obsesyjno-kompulsyjnego, napadów paniki, zespołu stresu pourazowego i zespołu lęku społecznego, pojęcie dotyczące układów organizmu należy przeklasyfikować według pojęć dotyczących układów organizmu obowiązujących w badaniach nad depresją.

†Zgłoszono jeden przypadek nowotworu u jednego pacjenta otrzymującego sertralinę, w porównaniu z brakiem takich przypadków w grupie otrzymującej placebo.

*Te działania niepożądane wystąpiły również podczas badań po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu.

**W mianowniku uwzględniono łączną liczbę pacjentów obu płci w danej grupie: sertralina (1118 mężczyzn, 1424 kobiet), placebo (926 mężczyzn, 1219 kobiet)

W przypadku zespołu obsesyjno-kompulsyjnego – wyłącznie badania krótkoterminowe, trwające od 1 do 12 tygodni.

***W trakcie leczenia sertralina lub wkrótce po zakończeniu stosowania tego leku stwierdzano przypadki myśli samobójczych i zachowań samobójczych (patrz punkt 4.4).

Objawy odstawienia obserwowane po przerwaniu leczenia sertralina

Przerwanie leczenia sertralina (zwłaszcza nagle) często powoduje wystąpienie objawów odstawienia. Najczęściej zgłaszanymi reakcjami są: zawroty głowy, zaburzenia czucia (w tym parestezje), zaburzenia snu (w tym bezsenność i nasilone sny), pobudzenie lub lęk, nudności i (lub) wymioty, drżenie i bóle głowy. Na ogół wymienione objawy są łagodne do umiarkowanych i mają charakter samoograniczający, jednakże u części pacjentów mogą być ciężkie i (lub) przedłużone. W związku z powyższym, jeśli leczenie sertralina nie jest dłużej wymagane, zaleca się stopniowe zmniejszanie dawki (patrz punkty 4.2 i 4.4).

Populacja osób w podeszłym wieku

Leki z grupy SSRI lub SNRI, w tym sertralina, mogą być związane z przypadkami klinicznie istotnej hiponatremii u osób w podeszłym wieku, które mogą być bardziej narażone na to działanie niepożądane (patrz punkt 4.4).

Pacjenci pediatryczni

U ponad 600 pacjentów pediatrycznych leczonych sertralina ogólna charakterystyka działań niepożądanych była zazwyczaj podobna do zaobserwowanej w badaniach z udziałem osób dorosłych.

W badaniach z grupą kontrolną (n=281 pacjentów leczonych sertralina) zaobserwowano następujące działania niepożądane:

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

Często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$): ból 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 nocne, zmęczenie, nietrzymanie moczu, wysypka, trądzik, krwawienie z nosa, wzdęcia.

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

Częstość nieznana: mimowolne oddawanie moczu.

Wpływ grupy leku

W badaniach epidemiologicznych przeprowadzonych głównie wśród osób w wieku 50 lat i powyżej wykazano wzrost ryzyka złamań kości u pacjentów przyjmujących leki z grupy SSRI i TCA. Mechanizm prowadzący do takiego ryzyka nie jest znany.

4.9 Przedawkowanie

Dostępne dane wskazują na to, że sertralina posiada duży margines bezpieczeństwa przy przedawkowaniu. Opisywano przedawkowanie samej sertraliny w dawce do 13,5 g. Zaobserwowano zgony po przedawkowaniu sertraliny, głównie w skojarzeniu z innymi lekami i (lub) alkoholem. Dlatego też w każdym przypadku przedawkowania należy podjąć intensywne postępowanie medyczne.

Objawy

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

Leczenie

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

Przedawkowanie sertralina może wydłużać odstęp QT, dlatego jest zalecane monitorowanie EKG we wszystkich przypadkach zatrucia z przedawkowania sertraliny.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciwdepresyjne, selektywne inhibitory wychwyty zwrotnego serotoniny (SSRI), kod ATC: N06A B06

Sertralina jest silnie działającym i swoistym inhibitorem wychwyty 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 u ludzi. W badaniach na zwierzętach nie wykazano, aby lek działał stymulująco, sedatywnie, cholinolitycznie lub kardiotoxycznie. W badaniach z grupą kontrolną u zdrowych ochotników sertralina nie miała działania sedatywnego, ani nie wpływała na sprawność psychomotoryczną. Jako selektywny inhibitor wychwyty 5HT, sertralina nie wpływa na przekąźnictwo katecholaminergiczne. Sertralina nie wykazuje powinowactwa do receptorów muskarynowych (cholinergicznych), serotoninowych, dopaminergicznych, adrenergicznych, histaminergicznych, GABA ani do receptorów benzodiazepinowych. Długotrwałe podawanie sertraliny zwierzętom prowadzi do zmniejszenia liczby i wrażliwości receptorów noradrenergicznych w mózgu. Podobny efekt obserwowano podczas podawania innych leków przeciwdepresyjnych i stosowanych w leczeniu zaburzeń obsesyjno-kompulsyjnych.

Nie wykazano, aby sertralina powodowała skłonność do nadużywania. W badaniu porównawczym z grupą kontrolną placebo, z podwójnie ślełą próbą, dotyczącym 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 leku, euforii i możliwości nadużywania. Sertralina nie powoduje ani stymulacji, ani niepokoju, jakie są związane z d-amfetaminą, jak też nie wykazuje działania uspokajającego i zaburzeń psychoruchowych związanych ze stosowaniem alprazolamu. Sertralina nie działa jako dodatnie wzmocnienie u małp reżus szkolonych w zakresie samodzielnego podawania kokainy, jak też nie zastępuje ani d-amfetaminy, ani pentobarbitalu, jako bodźca dyskryminującego u małp reżus.

Badania kliniczne

Duże zaburzenia depresyjne

Przeprowadzono badanie z udziałem pacjentów ambulatoryjnych z depresją, u których wystąpiła odpowiedź przy końcu wstępnej, 8-tygodniowej, otwartej fazy leczenia sertralina w dawce 50–200 mg na dobę. Pacjentów tych (n=295) randomizowano do grupy kontynuującej przez 44 tygodnie prowadzone metodą podwójnie ślepej próby leczenie sertralina w dawce 50–200 mg na 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 na 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%.

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

Brak danych dotyczących dzieci poniżej 6 lat.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

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

Dystrybucja

Okolo 98% krążącego leku jest związane z białkami osocza.

Biotransformacja

Sertralina podlega intensywnemu metabolizmowi podczas pierwszego przejścia przez wątrobę.

Wydalenie

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 wydalone z kałem i z moczem w równych ilościach. Jedynie niewielka ilość (<0,2%) niezmienionej sertraliny jest wydalana z moczem.

Właściwości farmakokinetyczne w szczególnych grupach pacjentów

Młodzież i pacjenci w podeszłym wieku

Właściwości farmakokinetyczne leku u młodzieży i osób w podeszłym wieku nie różnią się w sposób istotny od właściwości farmakokinetycznych 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.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Dane niekliniczne wynikające z konwencjonalnych badań farmakologicznych dotyczących bezpieczeństwa, toksyczności po podaniu wielokrotnym, genotoksyczności i potencjalnego działania rakotwórczego, nie ujawniają żadnego szczególnego zagrożenia dla człowieka. W badaniach oceniających toksyczny wpływ na reprodukcję przeprowadzonych na zwierzętach nie stwierdzono cech działania teratogennego ani niekorzystnego wpływu leku na płodność u męskich osobników. Badania na zwierzętach, od gryzoni do zwierząt nie należących do gryzoni nie wykazały wpływu na płodność. 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 stwierdzone 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.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Rdzeń

Celuloza mikrokrystaliczna
Wapnia wodorofosforan dwuwodny
Powidon PVK-30
Kroscarmeloza sodowa
Magnezu stearynian

Otoczka Opadry 12F22609 yellow:

Hypromeloza (E 464)
Tytanu dwutlenek (E 171)

Makrogol 6000
Polisorbat 80
Żelaza tlenek żółty (E172)
Żelaza tlenek czarny (E 172)

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

2 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Brak szczególnych wymagań dotyczących przechowywania produktu leczniczego.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Przezroczysty lub biały nieprzezroczysty blister PVC/PVDC/Aluminium.
Wielkość opakowań: 7, 10, 15, 20, 28, 30, 50, 60, 98, 100, 105, 200, 294 i 300 tabletek.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

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

Bez szczególnych wymagań.

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

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

123ratio Sp. z o.o.
ul. Emilii Plater 53
00-113 Warszawa

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Pozwolenie nr: 12905

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

10.05.2007 r. / 03.03.2011 r. / 07.09.2012 r.

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

24.08.2015