

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Sertralina Krka, 50 mg, tabletki powlekane
Sertralina Krka, 100 mg, tabletki powlekane

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

50 mg, tabletki powlekane:

Każda tabletki powlekana zawiera 55,95 mg sertraliny chlorowodoru, co odpowiada 50 mg sertraliny (*Sertralinum*).

100 mg, tabletki powlekane:

Każda tabletki powlekana zawiera 111,9 mg sertraliny chlorowodoru, co odpowiada 100 mg sertraliny (*Sertralinum*).

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletka powlekana.

50 mg, tabletki powlekane:

Białe, owalne, lekko obustronnie wypukłe tabletki powlekane, z linią podziału po jednej stronie oraz znakiem S3 po drugiej stronie. Tabletkę można podzielić na połowy.

100 mg, tabletki powlekane:

Białe, okrągłe tabletki powlekane, z linią podziału po jednej stronie. Tabletkę można podzielić na połowy.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Epizody dużej depresji. Zapobieganie nawrotom epizodów dużej depresji.

Lęk napadowy z towarzyszącą (lub nie) agorafobią.

Zaburzenia obsesyjno-kompulsyjne (ZO-K) u dorosłych oraz dzieci i młodzieży w wieku 6-17 lat.

Zespół lęku społecznego.

Zespół stresu pourazowego (ang. post-traumatic stress disorder, PTSD).

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Sertralinę należy podawać raz na dobę, rano lub wieczorem.

Tabletki można przyjmować z posiłkiem lub niezależnie od posiłków.

Początek leczenia

Depresja i ZO-K

Leczenie należy rozpocząć od dawki 50 mg na dobę.

Lęk napadowy, PTSD i zespół lęku społecznego

Leczenie należy rozpocząć od dawki 25 mg na dobę. Po upływie jednego tygodnia dawkę należy zwiększyć do 50 mg raz na dobę. Wykazano, że ten schemat dawkowania powoduje zmniejszenie

częstości działań niepożądanych charakterystycznych dla początkowej fazy leczenia zespołu lęku napadowego.

Zwiększanie dawki

Depresja, ZO-K, zespół lęku napadowego, zespół lęku społecznego i PTSD

Pacjenci nie reagujący na dawkę 50 mg, mogą wymagać jej zwiększenia. Zmian dawkowania należy dokonywać w odstępach co najmniej jednego tygodnia, każdorazowo o 50 mg, aż do osiągnięcia dawki maksymalnej 200 mg na dobę. Ze względu na okres półtrwania sertraliny w fazie eliminacji, który wynosi 24 godziny, dawkowania nie należy zmieniać częściej niż raz na tydzień.

Początek działania terapeutycznego może nastąpić w ciągu 7 dni. Aby osiągnąć efekt terapeutyczny, zwłaszcza w leczeniu pacjentów z ZO-K, niezbędny jest jednak dłuższy okres leczenia.

Leczenie podtrzymujące

Podczas długotrwałego leczenia podtrzymującego dawkowanie powinno być utrzymane na poziomie najmniejszej skutecznej dawki, a następnie dostosowane zależnie od odpowiedzi pacjenta na leczenie.

Depresja

Długotrwałe leczenie może być również konieczne w celu zapobiegania nawrotom epizodów dużej depresji. W większości przypadków dawka zalecana przy zapobieganiu nawrotom epizodów depresji jest taka sama, jak dawka stosowana w leczeniu bieżącego epizodu. Pacjentów z depresją należy leczyć wystarczająco długo, przez okres co najmniej 6 miesięcy, aby upewnić się, że objawy choroby ustąpiły.

Lęk napadowy i ZO-K

W przypadku leku napadowego i ZO-K należy regularnie oceniać potrzebę kontynuowania leczenia, ponieważ w tych zaburzeniach zdolność zapobiegania nawrotom nie została udowodniona.

Dzieci i młodzież

Stosowanie u dzieci i młodzieży z zaburzeniami obsesyjno-kompulsyjnymi

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

Wiek 6-12 lat: dawka początkowa 25 mg raz na dobę. Po upływie jednego tygodnia dawkę można zwiększyć do 50 mg raz na dobę.

Gdy brak spodziewanej reakcji na leczenie, dawkowanie można dalej zwiększać o 50 mg/dobę, w zależności od potrzeb, w ciągu kilku tygodni. Maksymalna dawka dobową to 200 mg. Przy zwiększaniu dawki powyżej 50 mg należy wziąć pod uwagę fakt, iż dzieci mają zwykle mniejszą masę ciała niż dorośli. Nie należy zmieniać dawkowania częściej niż raz na tydzień.

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

Brak danych dotyczących stosowania sertraliny u dzieci w wieku poniżej 6 lat (patrz także punkt 4.4).

Stosowanie u pacjentów w podeszłym wieku

Należy zachować ostrożność przy ustalaniu dawkowania u osób w podeszłym wieku ze względu na zwiększone ryzyko hiponatremii (patrz punkt 4.4).

Stosowanie u pacjentów z niewydolnością wątroby

Stosowanie sertraliny u pacjentów z chorobami wątroby wymaga ostrożności. U pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby należy stosować mniejsze dawki bądź wydłużyć okres pomiędzy kolejnymi dawkami (patrz punkt 4.4). Ze względu na brak danych klinicznych, sertraliny nie należy stosować u pacjentów z ciężkim zaburzeniem czynności wątroby (patrz punkt 4.4).

Stosowanie u pacjentów z niewydolnością nerek

Nie ma konieczności zmiany dawkowania u pacjentów z niewydolnością nerek (patrz punkt 4.4).

Objawy odstawienia po przerwaniu leczenia sertralina

Należy unikać nagłego przerwania leczenia. Przy odstawianiu leczenia sertralina, dawkę należy stopniowo zmniejszać przez okres co najmniej jednego do dwóch tygodni, aby zmniejszyć ryzyko wystąpienia objawów odstawienia (patrz punkty 4.4 i 4.8). Jeśli po zmniejszeniu dawki bądź zakończeniu leczenia wystąpią objawy, których pacjent nie toleruje, należy rozważyć ponowne wdrożenie uprzednio stosowanego dawkowania. Następnie lekarz prowadzący może zalecić bardziej stopniowe zmniejszenie dawki.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek z substancji pomocniczych.

Przeciwwskazane jest jednoczesne stosowanie sertraliny z nieodwracalnymi inhibitorami monoaminooksydazy (MAO) z uwagi na ryzyko zespołu serotoninowego, którego objawy obejmują: pobudzenie, drżenie oraz hipertermię. 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 przyjmowanie pimozydu jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.5).

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Zmiana leczenia z selektywnych inhibitorów zwrotnego wychwyty serotonininy (SSRI), leków przeciwdepresyjnych lub przeciwobsesyjnych na sertralina

Istnieją jedynie ograniczone doświadczenia z badań kontrolowanych dotyczące optymalnego momentu zmiany terapii lekami z grupy SSRI, lekami przeciwdepresyjnymi i przeciwobsesyjnymi na sertralina. Podczas takiej zmiany należy zachować ostrożność i rozsądną ocenę medyczną, szczególnie w przypadku zmiany z leków długo działających, takich jak fluoksetyna.

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

Jednoczesne podawanie sertraliny z innymi lekami nasilającymi działanie neuroprzeżytkowania serotoninergicznego (np. tryptofanem, fenfluraminą czy lekami z grupy agonistów 5-HT) bądź lekami ziołowymi zawierającymi dziurawiec (*Hypericum perforatum*), wymaga ostrożności. W miarę możliwości należy unikać jednoczesnego stosowania tych leków z sertralina ze względu na możliwość interakcji farmakodynamicznych.

Wystąpienie hipomanii lub manii

Objawy manii lub hipomanii obserwowano u niewielkiego odsetka pacjentów leczonych dopuszczonymi do obrotu lekami przeciwdepresyjnymi i przeciwobsesyjnymi, w tym sertralina. Z tego względu należy zachować ostrożność stosując sertralina w leczeniu pacjentów z manią/hipomanią w wywiadzie. Konieczna jest ścisła obserwacja lekarska. Sertralina należy odstawić, jeżeli pacjent wchodzi w fazę maniakałną.

Schizofrenia

U pacjentów ze schizofrenią może wystąpić nasilenie objawów psychiatrycznych.

Napady padaczkowe

U pacjentów leczonych sertralina mogą wystąpić napady padaczkowe: należy unikać stosowania sertraliny u pacjentów z niestabilną padaczką; pacjenci z padaczką kontrolowaną wymagają ścisłego monitorowania. Sertralina należy odstawić u każdego pacjenta, u którego wystąpią napady padaczkowe.

Samobójstwo, myśli samobójcze lub pogorszenie objawów klinicznych

Depresja jest związana ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia myśli samobójczych, samookaleczenia oraz samobójstwa. Ryzyko to utrzymuje się do czasu uzyskania znaczącej poprawy. 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 dużą depresją. W związku z tym u pacjentów leczonych z powodu innych zaburzeń psychicznych należy podjąć takie same środki ostrożności jak u pacjentów z dużą depresją.

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

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

Stosowanie u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 roku życia

Sertraliny nie należy stosować w leczeniu dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18. roku życia z wyjątkiem pacjentów z zaburzeniami obsesyjno-kompulsyjnymi w wieku 6-17 lat. W czasie badań klinicznych zachowania samobójcze (myśli i próby samobójcze) oraz wrogość (szczególnie agresja, zachowania buntownicze i przejawy gniewu) obserwowano częściej u dzieci i młodzieży leczonych lekami przeciwdepresyjnymi niż w grupie, w której podawano placebo. Jeśli na skutek istniejącej potrzeby klinicznej podjęta zostanie decyzja o leczeniu, pacjent powinien być uważnie obserwowany czy nie wystąpią u niego objawy samobójcze. Ponadto brak długoterminowych danych dotyczących bezpieczeństwa stosowania u dzieci i młodzieży dotyczących 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 i narządach.

Nieprawidłowe krwawienie lub krwotok

Istnieją doniesienia na temat nieprawidłowych krwawień skórnych, takich jak wybroczyny i plamica oraz innych incydentów krwotocznych, takich jak krwawienie z przewodu pokarmowego lub krwawienie ginekologiczne, podczas stosowania SSRI. Zaleca się zachowanie ostrożności u pacjentów przyjmujących SSRI, szczególnie w przypadku jednoczesnego stosowania leków, o których wiadomo, że wykazują niekorzystny wpływ na czynność płytek (np. antykoagulanty, nietypowe leki przeciwpyschotyczne i fenotiazyny, większość trójpierścieniowych leków przeciwdepresyjnych, kwas acetylosalicylowy i niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ)), jak również u pacjentów z zaburzeniami związanymi z krwawieniem w wywiadzie (patrz punkt 4.5).

Hiponatremia

Podczas leczenia lekami z grup SSRI lub SNRI, w tym sertralina, może wystąpić hiponatremia. W wielu przypadkach wydaje się, że hiponatremia jest konsekwencją zespołu niewłaściwego wydzielania hormonu antydiuretycznego (SIADH). Opisywano przypadki zmniejszenia stężenia sodu w surowicy poniżej 110 mmol/l. Na większe ryzyko hiponatremii podczas przyjmowania leków z grup SSRI lub SNRI mogą być narażeni pacjenci w podeszłym wieku. Również pacjenci przyjmujący leki diuretyczne lub inne, które zmniejszają objętość płynów mogą być narażeni na większe ryzyko (patrz

punkt: Stosowanie u osób w podeszłym wieku). U pacjentów z objawową hiponatremią należy rozważyć odstawienie sertraliny i zastosowanie odpowiedniego postępowania medycznego. Do objawów przedmiotowych i podmiotowych hiponatremii należą: ból głowy, trudności z koncentracją, zaburzenia pamięci, splątanie, osłabienie i zaburzenia równowagi, które mogą powodować upadki. Objawy przedmiotowe i podmiotowe związane z przypadkami o cięższym i (lub) bardziej nagłym przebiegu obejmują omamy, omdlenia, drgawki, śpiączkę, zatrzymanie oddechu oraz zgon.

Objawy odstawienia po przerwaniu leczenia sertralina

Objawy odstawienia występują często, zwłaszcza w przypadku gwałtownego odstawienia leku (patrz punkt 4.8). W badaniach klinicznych prowadzonych u pacjentów leczonych sertralina częstość zgłaszanych reakcji odstawienia wynosiła 23% u osób odstawiających sertralina w porównaniu z 12% u osób nadal nią leczonych.

Ryzyko objawów odstawienia może być uzależnione od wielu czynników, w tym czasu leczenia, wielkości dawki oraz szybkości zmniejszania dawkowania. Najczęściej zgłaszane objawy to: zawroty głowy, zaburzenia czucia (w tym parestezje), zaburzenia snu (w tym bezsenność i intensywne sny), pobudzenie lub lęk, nudności i (lub) wymioty, drżenie mięśni oraz bóle głowy. Nasilenie wymienionych objawów jest zwykle łagodne do umiarkowanego, jednak u niektórych pacjentów ich przebieg może być ciężki. Zwykle występują one w ciągu pierwszych kilku dni po przerwaniu leczenia, odnotowano również bardzo rzadko przypadki tego typu u pacjentów, którzy przypadkowo pominęli dawkę leku. Na ogół objawy ustępują samoistnie w ciągu dwóch tygodni, ale u niektórych pacjentów mogą utrzymywać się dłużej (do 2-3 miesięcy, a nawet dłużej). W związku z tym, przed całkowitym odstawieniem leku zaleca się stopniowe zmniejszanie dawki w ciągu kilku tygodni lub miesięcy, w zależności od potrzeb pacjenta (patrz punkt 4.2).

Aktyzja (niepokój psychoruchowy)

Stosowanie sertraliny wiąże się z występowaniem aktyzji, stanu polegającego na subiektywnym odczuwaniu nieprzyjemnego lub przykrego niepokoju wraz z towarzyszącą niemożnością stania lub siedzenia w jednym miejscu. Aktyzja najczęściej występuje w ciągu pierwszych kilku tygodni leczenia. U pacjentów, u których wystąpią te objawy, zwiększanie dawki leku może być szkodliwe.

Zaburzenia czynności wątroby

Sertralina jest w znacznym stopniu metabolizowana w wątrobie. Badania farmakokinetyczne po podaniu wielokrotnym u pacjentów z łagodną i wyrównaną postacią marskości wątroby wykazały wydłużenie okresu półtrwania w fazie eliminacji oraz około trzykrotne zwiększenie wartości AUC i stężenia maksymalnego (C_{max}) w porównaniu z pacjentami z prawidłową czynnością wątroby. Nie zaobserwowano istotnych różnic w wiązaniu się leku z białkami osocza między tymi grupami. Podczas stosowania sertraliny u pacjentów z chorobami wątroby należy zachować ostrożność. U pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby należy rozważyć stosowanie mniejszych dawek sertraliny bądź wydłużenie odstępu między kolejnymi dawkami. Sertraliny nie należy stosować u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (patrz punkt 4.2).

Zaburzenia czynności nerek

Ze względu na znaczny metabolizm w wątrobie tylko nieznaczna część niezmienionej sertraliny wydalana jest przez nerki. U pacjentów z lekkimi do umiarkowanych (klirens kreatyniny 30 do 60 ml/min) lub umiarkowanymi do ciężkich (klirens kreatyniny 10 do 29 ml/min) zaburzeniami czynności nerek parametry farmakokinetyczne (AUC_{0-24} i C_{max}) po podaniu wielokrotnym nie różniły się istotnie od oznaczanych u pacjentów z prawidłową czynnością nerek. Sertraliny nie wymaga korygowania dawek w zależności od stopnia niewydolności nerek.

Stosowanie u pacjentów w podeszłym wieku

W badaniach klinicznych uczestniczyło ponad 700 pacjentów w podeszłym wieku (>65 lat). Schemat i częstość działań niepożądanych u osób w wieku podeszłym były podobne, jak u pacjentów w młodszym wieku.

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

Cukrzyca

U pacjentów z cukrzycą leczenie lekami z grupy SSRI może wpływać na kontrolę glikemii, prawdopodobnie ze względu na zmniejszenie objawów depresji. U pacjentów leczonych sertralina należy regularnie kontrolować stężenie glukozy we krwi. Konieczne może być dostosowanie dawki insuliny i (lub) doustnych leków przeciwcukrzycowych.

Leczenie elektrowstrząsami

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

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Leki przeciwwskazane

Inhibitory monoaminooksydazy (MAO)

Nieodwracalne (nieselektywne) inhibitory MAO (selegilina)

Sertraliny nie należy stosować w skojarzeniu z lekami z grupy nieodwracalnych (nieselektywnych) inhibitorów MAO, np. selegiliną. Nie należy rozpoczynać stosowania sertraliny przez co najmniej 14 dni od zakończenia leczenia nieodwracalnym (nieselektywnym) inhibitorem MAO. Sertralina należy odstawić na co najmniej 7 dni przed rozpoczęciem leczenia nieodwracalnym (nieselektywnym) inhibitorem MAO (patrz punkt 4.3).

Odwracalny, selektywny inhibitor MAO-A (moklobemid)

Ze względu na ryzyko zespołu serotoninowego nie zaleca się stosowania sertraliny w skojarzeniu z odwracalnym i selektywnym inhibitorem MAO, np. moklobemidem. 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, którego nie należy stosować u pacjentów leczonych sertralina (patrz punkt 4.3).

Donoszono o ciężkich działaniach niepożądanych u pacjentów, u których zakończono leczenie inhibitorem MAO tuż przed rozpoczęciem podawania sertraliny lub u których sertralina została odstawiona tuż przed wdrożeniem leczenia inhibitorem MAO. Reakcje te obejmowały drżenie mięśniowe, mioklonie, obfite poty, nudności, wymioty, nagłe zaczerwienienie skóry, zawroty głowy i hipertermię z cechami przypominającymi złośliwy zespół neuroleptyczny, drgawki oraz zgon.

Pimozyd

W badaniu z pojedynczą małą dawką pimozydu (2 mg) stosowanego jednocześnie z sertralina stwierdzono zwiększone stężenie pimozydu o ok. 35%. Zwiększenie stężenia nie wiązało się jednak ze zmianami w zapisie EKG. Mechanizm tej interakcji nie jest znany, jednak z uwagi na wąski indeks terapeutyczny pimozydu, równoczesne stosowanie sertraliny i pimozydu jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3).

Niezalecane stosowanie z sertralina

Leki działające hamująco na OUN, alkohol

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

Inne leki serotoninerгіczne.

Patrz punkt 4.4.

Specjalne środki ostrożności

Lit

W badaniach kontrolowanych placebo przeprowadzonych u zdrowych ochotników wykazano, że równoczesne stosowanie sertraliny i litu nie powodowało istotnych zmian farmakokinetyki litu, lecz nasilało drżenia (w porównaniu do grupy otrzymującej placebo), co sugeruje możliwość interakcji farmakodynamicznych. Podczas jednoczesnego podawania sertraliny i litu zaleca się odpowiednie monitorowanie pacjentów.

Fenytoina

Badanie kontrolowane placebo przeprowadzone u zdrowych ochotników wykazało, że długotrwałe stosowanie sertraliny w dawce 200 mg na dobę nie wywołuje klinicznie istotnego hamowania metabolizmu fenytoiny. Ponieważ jednak pojawiają się doniesienia o przypadkach dużej ekspozycji na fenytoinę w organizmie pacjentów stosujących sertralinę, na początku leczenia sertralina zaleca się monitorowanie osoczowego stężenia fenytoiny w celu właściwego dostosowania dawkowania. Jednoczesne stosowanie fenytoiny może ponadto powodować zmniejszenie stężenia sertraliny w osoczu.

Tryptany

Po wprowadzeniu leku do obrotu odnotowywano rzadko 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 leków z tej samej grupy (tryptanów). Jeżeli jednoczesne stosowanie sertraliny i tryptanów jest uzasadnione z klinicznego punktu widzenia, zaleca się odpowiednie monitorowanie stanu pacjenta (patrz punkt 4.4).

Warfaryna

Jednoczesne przyjmowanie sertraliny (w dawce 200 mg na dobę) i warfaryny powodowało niewielkie, lecz statystycznie istotne wydłużenie czasu protrombinowego, rzadko może prowadzić do zmian wartości INR.

W związku z tym należy uważnie kontrolować czas protrombinowy na początku terapii sertralina oraz po jej zakończeniu.

Interakcje z innymi lekami, digoksyną, atenolem, cymetydyną

Jednoczesne podawanie cymetydiny powodowało istotne obniżenie klirensu sertraliny. Znaczenie kliniczne tych zmian nie jest znane. Sertralina nie wykazywała wpływu na działanie atenololu blokującego receptory beta-adrenergiczne. Nie zaobserwowano interakcji między sertralina (w dawce 200 mg na dobę) a digoksyną.

Leki wpływające na czynność płytek

Ryzyko krwawień może zwiększać się podczas podawania leków mających wpływ na czynność płytek (np. NLPZ, kwasu acetylosalicylowy i tyklopidyna) bądź innych leków, które mogą zwiększać ryzyko krwawień, równocześnie z lekami z grupy SSRI (w tym sertralina) (patrz punkt 4.4).

Leki metabolizowane przez cytochrom P450

Sertralina może działać jak łagodny do umiarkowanego inhibitor cytochromu CYP 2D6. Długotrwałe podawanie sertraliny w dawce 50 mg na dobę spowodowało umiarkowane zwiększenie (średnio o 23–37%) stężenia dezypraminy (markera aktywności izoenzymu CYP 2D6) w osoczu w stanie stacjonarnym. Mogą ponadto wystąpić istotne klinicznie interakcje z innymi substratami cytochromu CYP 2D6 o wąskim indeksie terapeutycznym, np. lekami antyarytmicznymi klasy 1C (takimi, jak propafenon i flekainid), trójpierścieniowymi lekami przeciwdepresyjnymi i typowymi lekami przeciwpsychotycznymi, zwłaszcza w przypadku większych dawek sertraliny.

Sertralina nie hamuje w stopniu klinicznie istotnym aktywności CYP 3A4, CYP 2C9, CYP 2C19 ani CYP 1A2. Zostało to potwierdzone w badaniach interakcji *in vivo* z substratami CYP 3A4 (endogennym kortyzolem, karbamazepiną, terfenadyną, alprazolamem), substratem CYP 2C19 (diazepamem) oraz substratami CYP 2C9 (tolbutamidem, glibenklamidem i fenytoiną). Badania *in vitro* wskazują, że sertralina nie wywiera żadnego wpływu bądź tylko nieznacznie hamuje aktywność CYP 1A2.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Nie są dostępne odpowiednio kontrolowane badania dotyczące stosowania sertraliny u kobiet w ciąży. Jednak analiza znacznej ilości zgromadzonych danych nie wskazuje, aby sertralina wywoływała wady wrodzone. Badania na zwierzętach wykazały wpływ leku na płodność, prawdopodobnie ze względu na toksyczne działanie farmakodynamiczne leku na matkę i (lub) bezpośredni wpływ farmakodynamiczny na płód (patrz punkt 5.3).

Wyniki badań epidemiologicznych wskazują, że stosowanie inhibitorów wychwyty zwrotnego serotoniny (SSRI) u kobiet w ciąży, zwłaszcza w trzecim trymestrze, może zwiększać ryzyko zespołu przetrwałego nadciśnienia płucnego noworodka (PPHN - ang. persistent pulmonary hypertension in the newborn). Obserwowane ryzyko wynosiło około 5 przypadków na 1000 ciąż wobec 1 do 2 przypadków PPHN na 1000 ciąż w populacji ogólnej.

Zgłaszano przypadki, w których stosowanie sertraliny w okresie ciąży powodowało objawy (odpowiadające objawom odstawienia) u niektórych noworodków, których matki były leczone sertralina. Zjawisko to obserwowano również w przypadku innych leków przeciwdepresyjnych z grupy SSRI. Nie zaleca się stosowania sertraliny w czasie ciąży poza przypadkami, kiedy stan kliniczny kobiety uzasadnia podawanie leku, a potencjalne korzyści z leczenia przeważają nad ewentualnym ryzykiem.

Jeśli matka kontynuuje leczenie sertralina w późniejszym okresie ciąży (zwłaszcza w trzecim trymestrze), noworodek wymaga obserwacji. U noworodków, których matki przyjmują sertralina w późniejszym okresie ciąży, można zaobserwować następujące objawy: niewydolność oddechową, sinicę, bezdech, napady drgawkowe, wahania temperatury ciała, trudności z przyjmowaniem pokarmu, wymioty, hipoglikemię, wzmożone napięcie mięśniowe, obniżone napięcie mięśniowe, wzmożenie odruchów, drżenia mięśniowe, skurcze mięśni, drażliwość, podsypianie, ciągły płacz, senność i zaburzenia snu. Objawy te mogą wynikać z działania serotonergicznego albo być objawami odstawienia. W większości przypadków powikłania rozwijają się natychmiast lub w krótkim czasie (mniej niż 24 godzin) po porodzie.

Laktacja

Z danych literaturowych dotyczących stężeń sertraliny w mleku matki wynika, że do mleka przenikają niewielkie ilości sertraliny i jej metabolitu N-desmetylosertraliny. U niemowląt stwierdzano zazwyczaj bardzo małe do niewykrywalnych stężenia leku w surowicy. Jedynym wyjątkiem było niemowlę, u którego stężenie sertraliny odpowiadało około 50% wartości stężenia oznaczonego u matki (jednak bez zauważalnego wpływu na stan zdrowia dziecka). Nie było jak dotąd doniesień o występowaniu działań niepożądanych u niemowląt karmionych piersią przez matki przyjmujące sertralina, jednak nie można wykluczyć ryzyka wystąpienia takich działań. Nie zaleca się stosowania leku u matek karmiących piersią, poza przypadkami, kiedy w ocenie lekarza korzyści z przyjmowania leku przewyższają ryzyko.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Badania dotyczące farmakologii klinicznej wykazały, że sertralina nie ma wpływu na sprawność psychomotoryczną. Jednak z uwagi na to, że leki psychotropowe mogą zaburzać psychiczną bądź fizyczną sprawność niezbędną do wykonywania potencjalnie niebezpiecznych czynności, np. prowadzenia pojazdów lub obsługi maszyn, należy ostrzec pacjenta o takiej możliwości.

4.8 Działania niepożądane

Najczęściej zgłaszanym działaniem niepożądanym są nudności. W leczeniu zespołu lęku społecznego u 14% mężczyzn odnotowano zaburzenia seksualne (niezdolność do ejakulacji) w porównaniu z 0% w grupie otrzymującej placebo. Działania niepożądane zależą od dawki i często przemijają w późniejszym okresie leczenia.

Profil działań niepożądanych zazwyczaj stwierdzany w badaniach z podwójnie ślepą próbą i kontrolą placebo u pacjentów z ZO-K, zespołem lęku napadowego, PTSD oraz zespołem lęku społecznego był zbliżony do profilu obserwowanego w badaniach klinicznych u pacjentów z depresją.

Tabela 1 przedstawia działania niepożądane obserwowane w okresie po wprowadzeniu leku do obrotu (ich częstość nie jest znana) oraz w badaniach klinicznych z kontrolą placebo (z udziałem łącznie 2542 pacjentów leczonych sertralina i 2145 osób otrzymujących placebo) dotyczących depresji, ZO-K, zespołu lęku napadowego, PTSD i zespołu lęku społecznego.

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

Tabela 1: Działania niepożądane

Częstość działań niepożądanych obserwowanych w kontrolowanych placebo badaniach dotyczących depresji, ZO-K, zespołu lęku napadowego, PTSD i zespołu lęku społecznego. Połączona analiza i doniesienia zgłaszane w okresie po wprowadzeniu leku do obrotu (częstość występowania nieznana).

Bardzo często (≥ 1/10)	Często (≥ 1/100 do < 1/10)	Niezbyst często (≥ 1/1000 do < 1/100)	Rzadko (≥ 1/10000 do < 1/1000)	Bardzo rzadko (< 1/10000)	Częstość nieznana
<i>Zakażenia i zarażenia pasożytnicze</i>					
	Zapalenie gardła	Zakażenia górnych dróg oddechowych. Zapalenie błony śluzowej nosa	Zapalenie uchyłków jelita. Zapalenie żołądka i jelit. Zapalenie ucha środkowego.		
<i>Nowotwory łagodne i złośliwe (w tym torbiele i polipy)</i>					
			Nowotwór†		
<i>Zaburzenia krwi i układu chłonnego</i>					
			Powiększenie węzłów chłonnych		Leukopenia. Małopłytkowość.
<i>Zaburzenia układu immunologicznego</i>					
					Reakcje anafilaktoidalne. Reakcje alergiczne. Alergia.
<i>Zaburzenia endokrynologiczne</i>					
					Hiperprolaktynemia. Niedoczynność tarczycy i zespół nadmiernego

Bardzo często (≥ 1/10)	Często (≥ 1/100 do < 1/10)	Niezbyt często (≥ 1/1000 do < 1/100)	Rzadko (≥ 1/10000 do < 1/1000)	Bardzo rzadko (< 1/10000)	Częstość nieznana
					wydzielania hormonu antydiuretycznego (ADH)
<i>Zaburzenia metabolizmu i odżywiania</i>					
	Jadłowstręt. Nasilone łaknienie*		Hipercholesterolemia Hipoglikemia.		Hiponatremia.
<i>Zaburzenia psychiczne</i>					
Bezsenność (19%)	Depresja*. Depersonalizacja Koszmary senne. Lęk*. Pobudzenie*. Nerwowość. Zmniejszenie libido*. Bruksizm.	Omamy*. Euforia*. Apatia. Zaburzenia myślenia.	Zaburzenia konwersyjne. Uzależnienie od leku. Zaburzenia psychotyczne*. Agresja*. Paranoja. Wyobrażenia samobójcze. Lunatyzm. Przedwczesny wytrysk.		Koszmary senne. Myśli i (lub) zachowania samobójcze.***
<i>Zaburzenia układu nerwowego</i>					
Zawroty głowy (11%). Senność (13%). Bóle głowy (21%).*	Parestezje*. Drżenie. Hipertonia, Zaburzenia smaku. Zaburzenia koncentracji.	Drgawki*. Mimowolne skurcze mięśni*. Zaburzenia koordynacji. Hiperkineza. Amnezja. Niedoczulica*. Zaburzenia mowy. Położeniowe zawroty głowy. Migrena*	Śpiączka*. Choreoatetozja. Dyskineza. Przeczulica. Zaburzenia czucia.		Zaburzenia ruchowe (w tym zaburzenia pozapiramidowe, takie jak: hiperkinezja, hipertonia, zgrzytanie zębami i zaburzenia chodu). Omdlenia. Zgłaszano również objawy przedmiotowe i podmiotowe związane z zespołem serotoninowym, np.: pobudzenie, splątanie, obfite pocenie się, biegunka, gorączka, nadciśnienie tętnicze, sztywność,

Bardzo często ($\geq 1/10$)	Często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$)	Niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$)	Rzadko ($\geq 1/10000$ do $< 1/1000$)	Bardzo rzadko ($< 1/10000$)	Częstość nieznana
					tachykardia. W niektórych przypadkach miało to związek z jednoczesnym stosowaniem leków serotoninergicznych. Aktyzja i niepokój psychoruchowy (patrz punkt 4.4).
<i>Zaburzenia oka</i>					
	Zaburzenia widzenia		Jaskra. Zaburzenia wydzielania łez. Ubytki pola widzenia. Podwójne widzenie. Światłowstręt. Krwawienie do komory przedniej oka. Rozszerzenie źrenic.*		Nieprawidłowe widzenie.
<i>Zaburzenia ucha i błędnika</i>					
	Szumy uszne.*	Ból ucha.			
<i>Zaburzenia serca</i>					
	Kołatanie serca.*	Tachykardia.	Zawał mięśnia sercowego. Bradykardia. Zaburzenia serca.		
<i>Zaburzenia naczyniowe</i>					
	Uderzenia gorąca.*	Nadciśnienie tętnicze*. Nagłe zaczerwienienie skóry.	Niedokrwienie obwodowe.		Nieprawidłowe krwawienia (np. z nosa, z przewodu pokarmowego lub obecność krwi w moczu).
<i>Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia</i>					
	Ziewanie*	Skurcz oskrzeli*. Dusznosc. Krwawienia z nosa.	Skurcz krtani. Hiperwentylacja. Niedotlenienie. Świst krtaniowy. Dysfonia. Czkawka.		

Bardzo często (≥ 1/10)	Często (≥1/100 do <1/10)	Niezbyst często (≥ 1/1000 do <1/100)	Rzadko (≥ 1/10000 do < 1/1000)	Bardzo rzadko (<1/10000)	Częstość nieznana
<i>Zaburzenia żołądka i jelit</i>					
Biegunka (18%). Nudności (24%). Suchość w jamie ustnej (14%).	Bóle brzucha*. Wymioty*. Zaparcia*. Niestrawność. Wzdęcia z oddawaniem wiatrów.	Zapalenie przełyku. Dysfagia. Guzy krwawicowe. Nadmierne wydzielanie śliny. Zaburzenia języka. Odbijanie ze zwracaniem treści żołądkowej.	Smoliste stolce. Obecność świeżej krwi w kale. Zapalenie błony śluzowej jamy ustnej. Owrzodzenie języka. Zaburzenia zębów. Zapalenie języka. Owrzodzenie ust.		Zapalenie trzustki.
<i>Zaburzenia wątrobowy i dróg żółciowych</i>					
			Zaburzenia czynności wątroby.		Ciężkie choroby wątroby (w tym zapalenie wątroby, żółtaczką i niewydolność wątroby).
<i>Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej</i>					
	Wysypka*. Nadmierna potliwość.	Obrzęk okołoo- czodołowy*. Plamica*. Łysienie*. Zimne poty. Sucha skóra. Pokrzywka.*	Zapalenie skóry. Zapalenie pęcherzowe skóry. Wysypka grudkowa. Nieprawidłowa struktura włosów. Nieprawidłowy zapach skóry.		Rzadko zgłaszano ciężkie przypadki działań niepożądanych ze strony skóry (CDNS): np. zespół Stevensa- Johnsena oraz martwica naskórka. Obrzęk naczynioruchowy Obrzęk twarzy. Nadwrażliwość na światło. Reakcje skórne. Świąd.
<i>Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej</i>					
	Bóle mięśni	Zapalenie stawów i kości. Osłabienie mięśni. Bóle pleców. Tiki mięśniowe.	Zaburzenia kości.		Bóle stawów. Kurcze mięśni.
<i>Zaburzenia nerek i dróg moczowych</i>					

Bardzo często (≥ 1/10)	Często (≥1/100 do <1/10)	Niezbyt często (≥ 1/1000 do <1/100)	Rzadko (≥ 1/10000 do < 1/1000)	Bardzo rzadko (<1/10000)	Częstość nieznana
		Oddawanie moczu w nocy. Zatrzymanie moczu*. Wielomocz. Częstomocz. Zaburzenia związane z oddawaniem moczu.	Skąpomocz. Nietrzymanie moczu*. Opóźnienie w oddawaniu moczu.		
<i>Zaburzenia układu rozrodczego i piersi**</i>					
Zaburzenia wytrysku (14%).	Zaburzenia czynności seksualnych. Zaburzenia wzwodu.	Krwawienia z pochwy. Zaburzenia czynności seksualnych u kobiet.	Krwotok miesiączkowy. Zanikowe zapalenie sromu i pochwy. Zapalenie żołędzi i napletka. Upławy. Bolesny wzwód prącia*. Mlekotok*.		Ginekomastia. Nieregularne miesiączkowanie
<i>Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania</i>					
Zmęczenie (10%)*	Ból w klatce piersiowej*	Złe samopoczucie*, Dreszcze. Gorączka*, Astenia*, Pragnienie.	Przepuklina. Zwłóknienie w miejscu wstrzyknięcia. Zmniejszenie tolerancji lekowej. Zaburzenia chodu. Zdarzenie niemożliwe do oceny.		Obrzęki obwodowe.
<i>Badania</i>					
		Zmniejszenie masy ciała*. Zwiększenie masy ciała*.	Zwiększenie aktywności amino- transferazy alaninowej*. Zwiększenie aktywności amino- transferazy asparaginianowej*. Nieprawidłowości związane z nasieniem.		Nieprawidłowe wyniki badań laboratoryjnych. Zaburzenia czynności płytek krwi. Zwiększone stężenie cholesterolu w surowicy.
<i>Urazy i zatrucia</i>					
			Urazy.		
<i>Procedury medyczne i chirurgiczne</i>					

Bardzo często (≥ 1/10)	Często (≥1/100 do <1/10)	Niezbyst często (≥ 1/1000 do <1/100)	Rzadko (≥ 1/10000 do < 1/1000)	Bardzo rzadko (<1/10000)	Częstość nieznana
			Zabieg rozszerzania naczyń.		
<i>W przypadku wystąpienia działań niepożądanych w przebiegu depresji, ZO-K, zespołu lęku napadowego, PTSD i zespołu lęku społecznego, pojęcie dotyczące układów organizmu wymaga ponownej reklasyfikacji według pojęć dotyczących układów organizmu obowiązujących w badaniach nad depresją.</i> <i>† Zgłoszono jeden przypadek nowotworu u pacjenta otrzymującego sertralinę. W grupie otrzymującej placebo nie odnotowano takich przypadków.</i> <i>* te działania niepożądane wystąpiły również w okresie po wprowadzeniu leku do obrotu.</i> <i>** w mianowniku podano łączną liczbę pacjentów w danej grupie wyodrębnionej według płci: sertralina (1118 mężczyzn, 1424 kobiety), placebo (926 mężczyzn, 1219 kobiet).</i> <i>W przypadku ZO-K – wyłącznie badania krótkoterminowe, obejmujące od 1 do 12 tygodni.</i> <i>*** Opisywano również przypadki myśli i zachowań samobójczych w trakcie leczenia sertralina oraz we wczesnym okresie po odstawieniu leku (patrz punkt 4.4).</i>					

Objawy odstawienia po przerwaniu leczenia sertralina

Odstawienie sertraliny (zwłaszcza nagle) często wywołuje objawy odstawienia. Najczęściej zgłaszane objawy to: zawroty głowy, zaburzenia czucia, (w tym parestezje), zaburzenia snu (w tym bezsenność i intensywne sny), pobudzenie lub lęk, nudności i (lub) wymioty, drżenie mięśni oraz bóle głowy. Zazwyczaj wymienione objawy mają nasilenie łagodne do umiarkowanego i ustępują samoistnie, jednak u niektórych pacjentów mogą być ciężkie i (lub) utrzymywać się przez dłuższy czas. W związku z tym, jeżeli leczenie sertralina nie jest już konieczne, zaleca się stopniowe odstawianie leku poprzez zmniejszanie dawek (patrz punkty 4.2 oraz 4.4).

Pacjenci w podeszłym wieku

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

Dzieci i młodzież

U ponad 600 pacjentów pediatrycznych leczonych sertralina ogólny profil reakcji niepożądanych był zazwyczaj zbliżony do obserwowanego w badaniach z udziałem osób dorosłych. W badaniach kontrolowanych (n=281 pacjentów leczonych sertralina) odnotowano następujące działania niepożądane:

Bardzo często (≥1/10): Bóle głowy (22%), bezsenność (21%), biegunka (11%) i nudności (15%).

Często (≥1/100 do <1/10): Bóle w klatce piersiowej, mania, gorączka, wymioty, jadłowstręt, labilność emocjonalna, agresja, pobudzenie, nerwowość, zaburzenia uwagi, zawroty głowy, hiperkineza, migrena, senność, drżenia, zaburzenia widzenia, suchota w jamie ustnej, niestrawność, koszmary senne, zmęczenie, nietrzymanie moczu, wysypka, trądzik, krwawienie z nosa, wzdęcia

Niezbyst często (≥1/1000 do <1/100): Wydłużenie odcinka QT w EKG, próby samobójcze, drgawki, zaburzenia pozapiramidalne, parestezje, depresja, omamy, plamica, hiperwentylacja, niedokrwistość, zaburzenia czynności wątroby, podwyższony poziom aminotransferazy alaninowej, zapalenie pęcherza, opryszczka, zapalenie ucha zewnętrznego, bóle uszu, bóle oczu, rozszerzenie źrenicy, złe samopoczucie, krwimocz, wysypka krostkowa, nieżyt nosa, urazy, zmniejszenie masy ciała, kurcze mięśni, nieprawidłowe sny, apatia, białkomocz, częstomocz, wielomocz, bóle piersi, zaburzenia miesiączkowania, łysienie, zapalenie skóry, zaburzenia skórne, nieprawidłowy zapach skóry, pokrzywka, bruksizm, uderzenia gorąca.

Działania niepożądane związane z grupą leków

Badania epidemiologiczne, przeprowadzone głównie u pacjentów w wieku 50 lat i starszych, wykazały zwiększone ryzyko złamań kości u pacjentów przyjmujących leki z grupy SSRI i trójpierścieniowych leków przeciwdepresyjnych (ang. TCAs). Mechanizm prowadzący do zwiększenia tego ryzyka nie jest znany.

4.9 Przedawkowanie

Toksyczność

Dostępne dane wskazują, że sertralina wykazuje szeroki margines bezpieczeństwa po przedawkowaniu. Istnieją doniesienia o przyjęciu do 13,5 g samej sertraliny. Przypadki śmiertelne związane z przedawkowaniem sertraliny występowały głównie wtedy, gdy równocześnie przyjmowano inne leki i (lub) alkohol. W razie przedawkowania zaleca się więc zastosowanie intensywnego leczenia.

Objawy

Do objawów przedawkowania należą działania niepożądane zależne od serotoniny, np. senność, zaburzenia trawienne (nudności, wymioty), częstoskurcz, drżenie mięśni, pobudzenie i zawroty głowy. Rzadziej występowała śpiączka.

Leczenie

Brak swoistego antidotum dla sertraliny. Zaleca się następujący sposób postępowania: zapewnienie drożności dróg oddechowych i odpowiedniej wentylacji oraz tlenoterapia. Podanie węgla aktywowanego, również w połączeniu ze środkiem przeczyszczającym, może być równie skuteczne, bądź skuteczniejsze, niż płukanie żołądka. Nie zaleca się prowokowania wymiotów. Zaleca się monitorowanie czynności układu sercowo-naczyniowego oraz pozostałych czynności życiowych, a także zastosowanie ogólnego leczenia objawowego i środków wspomagających. Ze względu na dużą objętość dystrybucji sertraliny, skuteczność wymuszonej diurezy, dializy, hemoperfuzji i transfuzji wymiennej jest wątpliwa.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Selektywne inhibitory wychwytu zwrotnego serotoniny (SSRI).
Kod ATC: N06 AB06

Sertralina jest silnym i swoistym inhibitorem wychwytu serotoniny (5HT) w komórkach nerwowych w badaniach *in vitro*, nasila działanie 5HT u zwierząt. Ma ona jedynie bardzo słaby wpływ na wychwyt zwrotny noradrenaliny i dopaminy. W dawkach leczniczych, sertralina blokuje wychwyt serotoniny w płytkach krwi ludzi. W badaniach na zwierzętach nie wykazano, aby lek działał stymulująco, sedatywnie, cholinolitycznie lub kardiotoxycznie. W kontrolowanych badaniach u zdrowych ochotników sertralina nie powodowała sedacji, ani nie wpływała na sprawność psychomotoryczną. Jako selektywny inhibitor wychwytu 5HT, sertralina nie zwiększa aktywności katecholaminergicznej. 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 przeciwbólesyjnych.

Nie wykazano, aby sertralina powodowała skłonność do nadużywania. W kontrolowanym za pomocą placebo, podwójnie zaślepionym, randomizowanym badaniu porównawczym dotyczącym skłonności do nadużywania sertraliny, alprazolamu i d-amfetaminy u ludzi, sertralina nie powodowała dodatknych 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 małych reżus.

Badania kliniczne

Epizody dużej depresji

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

U pacjentów otrzymujących sertralina zaobserwowano statystycznie istotną mniejszą częstość nawrotów, niż wśród pacjentów otrzymujących placebo. Średnia dawka u osób, które ukończyły badanie, wynosiła 70 mg/dobę. Odsetek osób reagujących na leczenie (określony jako odsetek pacjentów, u których nie doszło do nawrotu choroby) w grupach otrzymujących sertralina i placebo wyniósł odpowiednio 83,4% i 60,8%.

Zespół stresu 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% v. 34,5%, mężczyźni: 53,9% v. 38,2%) Liczba pacjentów, mężczyzn i kobiet, w połączonych badaniach populacji ogólnej wynosiła odpowiednio 184 i 430, dlatego wyniki dotyczące kobiet są lepiej ugruntowane, natomiast u mężczyzn wyraźny jest wpływ innych zmiennych początkowych (większa częstość nadużywania substancji, dłuższy czas trwania, źródło urazu, itp.), które korelują ze zmniejszeniem efektu działania leku.

Dzieci i młodzież z ZO-K

Oceniano bezpieczeństwo i skuteczność stosowania sertraliny (50 do 200 mg/dobę) w leczeniu dzieci (6 do 12 lat) i młodzieży (13 do 17 lat) bez depresji, leczonych ambulatoryjnie, chorujących na zaburzenie obsesyjno-kompulsyjne (ZO-K). Po tygodniu prowadzonej metodą pojedynczo ślepej próby fazy wstępnej, pacjentów przydzielono w sposób randomizowany do grup leczonych przez dwanaście tygodni zmienną dawką sertraliny lub placebo. Początkowa dawka u dzieci (6 do 12 lat) wynosiła 25 mg. U pacjentów przydzielonych do grupy otrzymującej sertralina stwierdzono istotnie większą poprawę według skali Children's Yale-Brown Obsessive Compulsive Scale CY-BOCS ($p = 0,005$), skali NIMH Global Obsessive Compulsive Scale ($p = 0,019$) i skali CGI Improvement ($p = 0,002$) niż u tych, którym przydzielono do grupy placebo. Ponadto zaobserwowano również tendencję do większej poprawy w grupie leczonej sertralina, w porównaniu do grupy otrzymującej placebo według skali CGI Severity ($p = 0,089$). W skali CY-BOCs średni wynik początkowy i zmiana w stosunku do wartości początkowej w grupie placebo wynosiły odpowiednio $22,25 \pm 6,15$ i $-3,4 \pm 0,82$, natomiast w grupie otrzymującej sertralina średni wynik początkowy i zmiana w stosunku do wartości początkowej w grupie placebo wynosiły odpowiednio $23,36 \pm 4,56$ i $-6,8 \pm 0,87$. W analizie post hoc osoby odpowiadające na leczenie, definiowane jako pacjenci z 25-procentowym lub większym obniżeniem CY-BOCs (podstawowej miary skuteczności) w okresie od rozpoczęcia leczenia do osiągnięcia zaplanowanego punktu końcowego, należeli w 53% do grupy pacjentów leczonych sertralina, w porównaniu do 37% pacjentów leczonych placebo ($p = 0,03$).

Brak danych dotyczących bezpieczeństwa i skuteczności długotrwałego stosowania u dzieci i młodzieży.

Brak danych dotyczących stosowania u dzieci w wieku poniżej 6 lat.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

Profil farmakokinetyczny sertraliny jest proporcjonalny do dawki w zakresie dawek 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

Wiązanie sertraliny z białkami osocza wynosi około 98%.

Metabolizm

Sertralina podlega intensywnemu metabolizmowi podczas pierwszego przejścia przez wątrobę.

Wydalanie

Średni okres półtrwania sertraliny wynosi około 26 godzin (zakres 22 do 36 godzin). Zgodnie z okresem półtrwania w końcowej fazie 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.

Farmakokinetyka w szczególnych grupach pacjentów

Dzieci i młodzież z ZO-K

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

Młodzież i osoby w podeszłym wieku

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

Zaburzenia czynności wątroby

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

Zaburzenia czynności nerek

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

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Dane przedkliniczne, uzyskane na podstawie konwencjonalnych badań farmakologicznych dotyczących bezpieczeństwa stosowania, toksyczności po podaniu wielokrotnym, genotoksyczności i potencjalnego działania rakotwórczego, nie ujawniają występowania szczególnego zagrożenia dla człowieka. W badaniach oceniających toksyczny wpływ na reprodukcję przeprowadzonych na zwierzętach nie stwierdzono oznak teratogenności ani niekorzystnego wpływu leku na płodność u mężczyzn. 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 poporodowa wynikała z działania leku *in utero* po 15 dniu ciąży. Opóźnienia rozwoju stwierdzane u młodych osobników urodzonych przez otrzymujące lek samice wynikały

prawdopodobnie z wpływu leku na samice, w związku z czym nie wiążą się z istotnie wyższym ryzykiem u ludzi.

6. SZCZEGÓŁOWE DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Rdzeń tabletki:

Wapnia wodorofosforan dwuwodny
Celuloza mikrokryształiczna
Karboksymetyloskrobia sodowa (typ A)
Hydroksypropyloceluloza
Talk
Magnezu stearynian

Otoczka tabletki:

Hypromeloza
Tytanu dwutlenek (E 171)
Talk
Glikol propylenowy

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

Blister: 5 lat
Pojemnik: 4 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Brak szczególnych środków ostrożności dotyczących przechowywania produktu leczniczego.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Blister z folii PVC/Aluminium w pudełku tekturowym.
Opakowania: 10, 14, 20, 28, 30, 50, 98 i 100 tabletek powlekanych.

Pojemnik z HDPE z zamknięciem z polipropylenu: 250 tabletek powlekanych.
Pojemnik zawiera kapsułkę ze środkiem pochłaniającym wilgoć.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Szczególne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowywania produktu leczniczego do stosowania

Bez szczególnych wymagań.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

KRKA, d. d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Słowenia

8. NUMER (Y) POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

50 mg: Pozwolenie nr

100 mg: Pozwolenie nr

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

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO