

  
2011-08-21

## **CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO**

### **1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Sertranorm, 50 mg, tabletki powlekane

### **2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY**

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

Substancja pomocnicza: 79,65 mg laktozy jednowodnej w tabletki powlekanej.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

### **3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA**

Tabletki powlekana

Białe, owalne, obustronnie wypukłe tabletki powlekane, z nacięciem po jednej stronie i nadrukiem "L" na drugiej stronie.

Tabletki może być podzielona na połowy.

### **4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE**

#### **4.1 Wskazania do stosowania**

Sertralina jest wskazana w leczeniu:

Epizodów dużej depresji. Zapobieganiu nawrotowi epizodów dużej depresji.

Lęku napadowego z towarzyszącą agorafobią lub bez agorafobii.

Zaburzeń obsesyjno-kompulsyjnych (ZO-K) u dorosłych i pacjentów pediatrycznych w wieku 6-17 lat.

Zespołu lęku społecznego.

Zespołu lęku pourazowego, tzw. *post-traumatic stress disorder* (PTSD)

#### **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

##### *Depresja i ZO-K*

Leczenie sertralina 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 tygodnia dawka powinna być zwiększona do 50 mg na dobę. Ten schemat dawkowania powoduje zmniejszenie częstości działań niepożądanych charakterystycznych dla początkowej fazy leczenia zaburzenia lękowego z napadami lęku.

### Zwiększanie dawki

#### *Depresja, ZO-K, lęk napadowy, zespół lęku społecznego i PTSD*

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

Początek działania terapeutycznego może nastąpić w ciągu 7 dni, jednakże dla osiągnięcia pełnego efektu potrzeba zazwyczaj więcej czasu, szczególnie w przypadku ZO-K.

### Leczenie podtrzymujące

W terapii długoterminowej należy stosować możliwie jak najmniejsze dawki, które zapewnią odpowiednią skuteczność terapeutyczną. Następnie należy dostosowywać dawki zależnie od potrzeby.

#### *Depresja*

Długotrwałe leczenie może być również konieczne 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.

#### *Lęk napadowy i ZO-K*

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

### Pacjenci pediatryczni

#### *Dzieci i młodzież z ZO-K*

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

Wiek 6-12 lat: początkowo 25 mg na dobę. Po tygodniu dawka może być zwiększona do 50 mg na dobę.

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

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

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

#### *Pacjenci w podeszłym wieku*

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

#### *Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby*

U pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby należy zachować szczególną ostrożność podczas stosowania sertraliny. Zaleca się zmniejszenie dawki lub wydłużenie odstępów pomiędzy kolejnymi dawkami (punkt 4.4). Sertraliny nie należy stosować w przypadku ciężkiej niewydolności wątroby z uwagi na brak danych z badań klinicznych (patrz punkt 4.4).

#### *Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek*

W przypadku zaburzenia czynności nerek nie jest konieczna zmiana dawkowania (patrz także punkt 4.4).

#### *Objawy odstawienia obserwowane po przerwaniu leczenia sertralina*

Należy unikać nagłego przerywania leczenia. Kiedy zachodzi potrzeba zakończenia leczenia lekiem Sertranorm, dawka powinna być stopniowo zmniejszana przez okres co najmniej jednego do dwóch tygodni w celu ograniczenia ryzyka wystąpienia reakcji odstawienia (patrz punkt 4.4 i 4.8). Jeżeli wystąpią objawy, których pacjent nie toleruje w następstwie zmniejszenia dawki lub na skutek zakończenia leczenia, można rozważyć powrót do poprzednio zaleczonej dawki. Następnie lekarz może zalecić zmniejszanie dawki, ale w wolniejszym tempie.

### **4.3 Przeciwwskazania**

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą produktu.

Sertraliny nie wolno jednocześnie stosować z nieodwracalnymi inhibitorami monoaminooksydazy (MAO), z uwagi na ryzyko wystąpienia 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).

Sertraliny nie wolno stosować jednocześnie z pimozydem (patrz także punkt 4.5).

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

#### *Zmiana z selektywnych inhibitorów wychwytu zwrotnego serotoniny (SSRI) lub innych leków przeciwdepresyjnych lub leków przeciwobsesyjnych*

Istnieją ograniczone doświadczenia z kontrolowanymi badaniami na temat optymalnego czasu zmiany z SSRI, leków przeciwdepresyjnych lub leków przeciwobsesyjnych na sertralina. Należy zachować ostrożność i rozsądną ocenę medyczną podczas takiej zmiany, szczególnie w przypadku zmiany leków długo działających, takich jak fluoksetyna.

#### *Inne leki o działaniu serotoninergicznym, np. tryptofan, fenfluramina i agoniści 5-HT*

Podczas jednoczesnego podawania sertraliny z innymi lekami, które nasilają neuroprzebieżność serotoninergiczną, takimi jak tryptofan, fenfluramina lub agoniści 5-HT, bądź z produktami ziołowymi zawierającymi dziurawiec (*Hypericum perforatum*) należy zachować ostrożność i jeśli to możliwe należy unikać takich skojarzeń ze względu na możliwość interakcji farmakodynamicznych.

#### *Uaktywnienie hipomanii lub manii*

U niewielkiego odsetka pacjentów leczonych dopuszczonymi do obrotu lekami przeciwdepresyjnymi i lekami przeciwobsesyjnymi, w tym sertralina obserwowano objawy manii/hipomanii. Z tego powodu sertralina należy ostrożnie stosować u pacjentów z epizodami manii/hipomanii w wywiadzie. Konieczny jest ścisły nadzór lekarza. U pacjentów wchodzących w fazę maniakałną należy przerwać leczenie sertralina.

### *Schizofrenia*

U pacjentów ze schizofrenią może wystąpić nasilenie objawów psychotycznych.

### *Napady padaczkowe*

U pacjentów leczonych sertralina mogą wystąpić napady padaczkowe. Dlatego należy unikać stosowania leku u pacjentów z niestabilną padaczką, a pacjenci z kontrolowaną padaczką powinni być uważnie monitorowani. Sertralina należy odstawić u każdego pacjenta, u którego wystąpią napady padaczkowe.

### *Samobójstwo/myśli samobójcze/kliniczne nasilenie choroby*

Depresja jest związana ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia myśli samobójczych, myśli o samouszkodzeniu i samobójstwie (zdarzenia związane z samobójstwem). Ryzyko to utrzymuje się do momentu uzyskania wyraźnej poprawy. Ponieważ poprawa może nie wystąpić przez pierwsze kilka tygodni leczenia lub dłużej, pacjentów należy uważnie obserwować aż do wystąpienia poprawy. Istnieje ogólne doświadczenie kliniczne, że ryzyko samobójstwa może się zwiększyć we wczesnym etapie powrotu do zdrowia.

Również inne zaburzenia psychiczne, w których sertralina jest zalecana, mogą mieć związek ze zwiększeniem ryzyka zdarzeń związanych z samobójstwem. Dodatkowo te zaburzenia psychiczne mogą współwystępować z dużym zaburzeniem depresyjnym. Te same środki ostrożności zalecane pacjentom z dużym zaburzeniem depresyjnym powinny być stosowane u pacjentów z innymi zaburzeniami psychicznymi.

Pacjenci ze zdarzeniami związanymi z samobójstwem w wywiadzie, którzy wykazują znaczny stopień myśli samobójczych przed rozpoczęciem leczenia, stanowią grupę większego ryzyka wystąpienia myśli lub prób samobójczych i powinni znajdować się pod szczególną opieką podczas 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*

Produktu Sertranorm nie należy stosować w leczeniu dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat z wyjątkiem pacjentów z zaburzeniami obsesyjno-kompulsyjnymi w wieku 6-17 lat. W toku prób klinicznych zachowania samobójcze (próby samobójstwa oraz myśli samobójcze) oraz wrogość (szczególnie agresję, zachowania buntownicze i przejawy gniewu) obserwowano częściej u dzieci i młodzieży leczonych lekami przeciwdepresyjnymi niż w grupie, której podawano placebo. Jeśli, w oparciu o istniejącą potrzebę kliniczną, podjęta jednak zostanie decyzja o leczeniu, pacjent powinien być uważnie obserwowany pod kątem wystąpienia objawów samobójczych. 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 narządów.

### *Nieprawidłowe krwawienia/krwotok*

Istnieją doniesienia o nieprawidłowych krwawieniach skórnych, takich jak wybroczyny i plamica oraz innych incydentach krwotocznych, takich jak krwawienie z przewodu pokarmowego lub krwawienie ginekologiczne, podczas stosowania SSRI. Zaleca się zachowanie ostrożności u pacjentów przyjmujących SSRI, szczególnie w przypadku równoczesnego przyjmowania leków o znanym niekorzystnym wpływie

na czynność płytek krwi (np. antykoagulanty, atypowe leki przeciwpsychotyczne i pochodne fenotiazyny, większość trójpierścieniowych leków przeciwdepresyjnych, kwas acetylosalicylowy i niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ)), jak również u pacjentów z krwawieniami w wywiadzie (patrz także punkt 4.5).

#### *Hiponatremia*

Podczas leczenia lekami z grup SSRI lub SNRI, w tym sertralina, może wystąpić hiponatremia. W wielu przypadkach wydaje się, że hiponatremia jest wynikiem zespołu niewłaściwego wydzielania hormonu antydiuretycznego (SIADH). Opisywano przypadki spadku poziomu sodu w surowicy poniżej 110 mmol/l.

Pacjenci w podeszłym wieku mogą być narażeni na większe ryzyko wystąpienia hiponatremii podczas stosowania leków z grup 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 osób w podeszłym wieku). U pacjentów z objawową hiponatremią należy rozważyć odstawienie sertraliny i wdrożenie odpowiedniego postępowania medycznego. Do objawów przedmiotowych i podmiotowych hiponatremii należy ból głowy, trudności z koncentracją, zaburzenia pamięci, splątanie, osłabienie i zaburzenia równowagi, które mogą prowadzić do upadków. Objawy przedmiotowe i podmiotowe związane z cięższymi i (lub) bardziej nagłymi przypadkami obejmują omamy, omdlenia, drgawki, śpiączkę, zatrzymanie oddechu oraz zgon.

#### *Objawy odstawienia obserwowane po przerwaniu leczenia sertralina*

Objawy odstawienia podczas odstawiania leku występują często, szczególnie gdy leczenie zostanie nagle przerwane (patrz punkt 4.8). W badaniach klinicznych wśród pacjentów leczonych sertralina częstość zgłaszanych reakcji związanych z odstawieniem leku wynosiła 23% u osób odstawiających sertralina w porównaniu z 12% u osób, które nadal otrzymywały leczenie sertralina.

Ryzyko objawów odstawienia może być zależne od różnych czynników, w tym czasu trwania leczenia i zalecanej dawki oraz szybkości zmniejszania dawki. Zawroty głowy, zaburzenia czucia (w tym parestezje), zaburzenia snu (w tym bezsenność i intensywne marzenia senne), pobudzenie lub lęk, nudności i (lub) wymioty, drżenie i ból głowy były obserwowane podczas odstawiania leków z grupy SSRI lub SNRI. Na ogół objawy te są łagodne do umiarkowanych, jednakże u niektórych pacjentów mogą być znacznie nasilone. Zazwyczaj występują one w ciągu kilku pierwszych dni odstawiania leku, ale istnieją też bardzo rzadkie doniesienia o wystąpieniu takich objawów u pacjentów, którzy przez nieuwagę pominięli dawkę leku. Na ogół objawy te mają charakter samoograniczający i zazwyczaj ustępują w ciągu 2 tygodni, chociaż u niektórych osób mogą się przedłużać (2-3 miesiące lub dłużej). Dlatego zaleca się stopniowe zmniejszanie dawki leku Sertranorm podczas odstawiania sertraliny przez okres kilku tygodni lub miesięcy, w zależności od potrzeb pacjenta (patrz punkt 4.2).

#### *Aktyzja/pobudzenie psychoruchowe*

Stosowanie sertraliny może być związane z wystąpieniem aktyzji, która charakteryzuje się subiektywnie nieprzyjemnym lub trudnym do zniesienia pobudzeniem psychoruchowym i potrzebą ruchu, z często towarzyszącą niemożnością siedzenia lub stania bez ruchu. Jest to bardziej prawdopodobne w ciągu pierwszych kilku tygodni leczenia. W przypadku pacjentów, u których występują te objawy, zwiększenie dawki może być szkodliwe.

#### *Zaburzenia czynności wątroby*

Sertralina jest w znacznym stopniu metabolizowana w wątrobie. Badanie farmakokinetyczne po podaniu wielokrotnych dawek u pacjentów z łagodną i stabilną marskością wątroby wykazały wydłużenie okresu półtrwania w fazie eliminacji oraz około trzykrotne zwiększenie wartości *AUC* i stężenia maksymalnego ( $C_{max}$ ) w porównaniu do pacjentów z prawidłową czynnością wątroby. Nie zaobserwowano istotnych różnic wiązania z białkami osocza pomiędzy tymi 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. Sertralina nie powinna być stosowana u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami wątroby (patrz punkt 4.2).

#### *Zaburzenia czynności nerek*

Sertralina jest w znacznym stopniu metabolizowana, a wydalanie niezmienionego leku z moczem stanowi mniej istotną drogę eliminacji. U pacjentów z łagodnymi 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. Sertralina nie wymaga korygowania dawkowania odpowiednio do stopnia niewydolności nerek.

#### *Osoby w podeszłym wieku*

Ponad 700 pacjentów w podeszłym wieku (>65 lat) uczestniczyło w badaniach klinicznych. Schemat i częstość reakcji niepożądanych u osób starszych były podobne jak wśród 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 zmieniać kontrolę glikemii, być może na skutek zmniejszenia nasilenia objawów depresji. Należy starannie monitorować stopień kontroli glikemii u pacjentów otrzymujących sertralinę. Może zachodzić konieczność dostosowania dawki insuliny i (lub) stosowanych jednocześnie doustnych leków przeciwcukrzycowych.

#### *Leczenie elektrowstrząsami*

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

#### *Produkty lecznicze zawierające laktozę:*

Sertranorm zawiera laktozę jednowodną (patrz punkt 6.1). Pacjenci z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, niedoborem laktazy typu Lapp lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy nie powinni przyjmować tego leku.

## **4.5 Interakcje z innymi lekami i inne rodzaje interakcji**

### Przeciwwskazania:

#### *Inhibitory monoaminoooksydazy (MAO)*

##### *Nieodwracalne (nieselektywne) inhibitory MAO (selegilina)*

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

##### *Odwracalny, selektywny inhibitor MAO-A (moklobemid)*

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

#### *Odwracalny, nieselektywny inhibitor MAO (linezolid)*

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

Donoszono o ciężkich reakcjach niepożądanych u pacjentów, u których zakończono leczenie inhibitorem MAO wkrótce przed rozpoczęciem stosowania sertraliny lub u których odstawiono sertralina tuż przed zastosowaniem inhibitora MAO. Reakcje te obejmowały drżenie mięśniowe, mioklonie, obfite poty, nudności, wymioty, nagłe zaczerwienienie skóry, nieukładowe zawroty głowy i hipertermię z cechami przypominającymi złośliwy zespół neuroleptyczny, drgawki i zgon.

#### *Pimozyd*

Zwiększone stężenie pimozydu w osoczu obserwowano w badaniu klinicznym, w którym pojedynczą dawkę pimozydu (2 mg) podawano jednocześnie z sertralina. Nie wiązało się to z jakimikolwiek zmianami EKG. Ponieważ mechanizm tej interakcji jest nieznan oraz ze względu na wąski indeks terapeutyczny pimozydu, przeciwwskazane jest równoczesne stosowanie sertraliny i pimozydu (patrz punkt 4.3).

#### *Niezalecane jest jednoczesne podawanie z sertralina:*

##### *Leki działające hamująco na OUN i alkohol*

Jednoczesne leczenie sertralina w dawce 200 mg na dobę nie nasilało wpływu alkoholu, karbamazepiny, haloperydolu ani fenytoiny na funkcje psychomotoryczne i funkcje poznawcze u zdrowych ochotników. Jednak spożywanie alkoholu podczas leczenia sertralina nie jest zalecane.

##### *Inne leki serotoninerгіczne*

Patrz punkt 4.4

#### *Specjalne ostrzeżenia*

##### *Lit*

W badaniach z grupą kontrolną otrzymującą placebo z udziałem zdrowych osób przyjmujących równocześnie lit i sertralina nie stwierdzono zmian w farmakokinetyce litu, jednakże zaobserwowano zwiększenie częstości występowania drżeń mięśniowych w stosunku do pacjentów przyjmujących placebo, co oznacza możliwe interakcje farmakodynamiczne. Pacjenci otrzymujący lit i sertralina powinni być odpowiednio monitorowani.

##### *Fenytoina*

Kontrolowane użyciem placebo badanie u zdrowych ochotników wskazuje, że długotrwałe stosowanie sertraliny w dawce 200 mg na dobę nie powoduje klinicznie istotnego hamowania metabolizmu fenytoiny. Niemniej jednak, ponieważ pojawiły się doniesienia o silnym wpływie fenytoiny na organizm pacjentów stosujących sertralina, zaleca się podczas rozpoczynania leczenia sertralina monitorowanie stężenia fenytoiny, w celu odpowiedniego dostosowania jej dawki. Jednoczesne podawanie fenytoiny może spowodować zmniejszenie stężenia sertraliny w osoczu.

##### *Tryptany*

W okresie porejestacyjnym opisywano rzadkie przypadki osłabienia, nadmiernej odpowiedzi ruchowej, braku koordynacji ruchowej, dezorientacji, niepokoju i pobudzenia podczas jednoczesnego leczenia sertralina i sumatryptanem. Objawy zespołu serotoninowego mogą również występować po zastosowaniu innych produktów leczniczych tej samej klasy (tryptany). Jeżeli są kliniczne wskazania do leczenia skojarzonego sertralina i tryptanem, zalecana jest odpowiednia 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 mogą zmieniać wartość INR. W związku z tym czas protrombinowy powinien być badany przed rozpoczęciem i po zakończeniu leczenia sertralina.

### *Interakcje z innymi lekami, digoksyną, atenololem, cymetydyną*

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

### *Produkty lecznicze metabolizowane przez enzymy cytochromu P450*

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

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

## **4.6 Ciąża i laktacja**

### *Ciąża*

Nie są dostępne odpowiednio kontrolowane badania dotyczące stosowania leku u kobiet w ciąży. Jednak w przeprowadzonych badaniach doświadczalnych nie obserwowano wad wrodzonych wywołanych przez stosowanie sertraliny. Badania na zwierzętach wykazały wpływ leku na płodność, prawdopodobnie spowodowany toksycznym działaniem farmakodynamicznym substancji na matkę, a także bezpośrednim działaniem farmakodynamicznym substancji na płód (patrz punkt 5.3).

Zaobserwowano, 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.

Noworodki, których matki przyjmowały sertralina w późniejszych okresach ciąży, szczególnie w trzecim trymestrze, należy obserwować. Następujące objawy mogą wystąpić u noworodków, których matki przyjmowały sertralina w późniejszych okresach ciąży: zaburzenia oddychania, sinica, bezdech, drgawki, zaburzenia termoregulacji, problemy z pobieraniem pokarmu, wymioty, hipoglikemia, wzmożone napięcie mięśniowe, hipotonia, obniżone napięcie mięśniowe, hiperrefleksja, drżenie, drżączka ze zdenerwowania,

drażliwość, letarg, płaczliwość, senność i problemy ze snem. Takie objawy mogą być także działaniami serotoninergicznymi lub objawami odstawiennymi. W większości przypadków powikłania pojawiają się natychmiast lub niedługo (przed upływem 24 godzin) po porodzie.

Wyniki badań epidemiologicznych wskazują, że stosowanie inhibitorów wychwyty zwrotnego serotoniny u kobiet w ciąży, zwłaszcza w trzecim trymestrze, może zwiększać ryzyko występowania zespołu przetrwałego nadciśnienia płucnego noworodka (ang. *persistent pulmonary hypertension of the newborn* PPHN). Zaobserwowano 5 takich przypadków na 1000 ciąż. W populacji ogólnej stwierdza się 1 do 2 przypadków zespołu przetrwałego nadciśnienia płucnego noworodka na 1000 ciąż.

#### *Laktacja*

Opublikowane dane dotyczące stężeń sertraliny w mleku matki wskazują, że do mleka matki przenikają bardzo niewielkie ilości sertraliny i jej metabolitu N-desmetylosertraliny. U niemowląt karmionych piersią stwierdzano na ogół bardzo niskie lub niewykrywalne wartości stężenia leku w surowicy, z pojedynczym wyjątkiem niemowlęcia ze stężeniem sertraliny odpowiadającym około 50% wartości stwierdzanej u matki (jednak bez zauważalnego wpływu na stan zdrowia tego niemowlęcia). Dotychczas nie donoszono o występowaniu jakichkolwiek działań niepożądanych u niemowląt karmionych piersią przez matki stosujące sertralinę, jednak nie można wykluczyć ryzyka takich działań.

Nie zaleca się stosowania leku w okresie laktacji, chyba że w ocenie lekarza spodziewane korzyści przewyższają ryzyko.

#### **4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn**

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

#### **4.8 Działania niepożądane**

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

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

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

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

#### *Tabela 1: Reakcje niepożądane*

Częstość reakcji niepożądanych zaobserwowanych w kontrolowanych za pomocą placebo badaniach dotyczących depresji, ZO-K, napadów paniki, PTSD i zespołu lęku społecznego. Połączona analiza i doniesienia po dopuszczeniu leku do obrotu (częstość nie jest znana).

Bardzo często (≥1/10)	Często (≥1/100 do <1/10)	Niezbyt często (≥1/1 000 do <1/100)	Rzadko (≥1/10 000 do <1/1 000)	Bardzo rzadko (<1/10 000)	Częstość nieznana
<i>Zakażenia i zarażenia pasożytnicze</i>					
	Zapalenie gardła	Zapalenie górnych dróg oddechowych, Nieżyt nosa	Zapalenie uchyłków jelita, Zapalenie żołądka i jelit, Zapalenie ucha środkowego		
<i>Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)</i>					
			Nowotwory†		
<i>Zaburzenia krwi i układu chłonnego</i>					
			Powiększenie węzłów chłonnych		Leukopenia, Małopłytkowość
<i>Zaburzenia układu immunologicznego</i>					
					Reakcje anafilaktyczne, 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>					
Bezsennaść (19%)	Depresja*, Depersonalizacja, Koszmary senne, Lęk*, Pobudzenie*, Nerwowość, Zmniejszenie libido*, Bruksizm	Omamy*, Euforia*, Apatia, Nieprawidłowe myślenie	Zaburzenia konwersyjne Uzależnienie od leków, Zaburzenia psychiczne*, Agresja*, Paranoja, Myśli samobójcze, Lunatyzm, Przedwczesny wytrysk		Paroniria, Myśli i (lub) zachowania samobójcze***
<i>Zaburzenia układu nerwowego</i>					
Zawroty głowy(11%), Senność (13%).	Zaburzenia czucia*, Drżenie, Wzmoczone	Drgawki*, Mimowolne ruchy mięśni*, Zaburzenia	Spiączka*, Choreoatetoz, Dyskineza, Przeczulica.		Zaburzenia ruchowe (w tym zaburzenia pozapiramidowe

<b>Bardzo często</b> (≥1/10)	<b>Często</b> (≥1/100 do <1/10)	<b>Niezbýt często</b> (≥1/1 000 do <1/100)	<b>Rzadko</b> (≥1/10 000 do <1/1 000)	<b>Bardzo rzadko</b> (<1/10 000)	<b>Częstość nieznana</b>
Bóle głowy (21%)*	napięcie, Zaburzenia smaku, Zaburzenia koncentracji	koordynacji, Hiperkinezy, Zaburzenia pamięci, Niedoczulica*, Zaburzenia mowy, Ułożeniowe zawroty głowy, Migrena*	Zaburzenia czucia		<p>takie jak: hiperkinezja, hipertonía, zgrzytanie zębami i zaburzenia chodu), Omdlenia.</p> <p>Objawy związane z zespołem serotoninowym takie jak: pobudzenie, splatanie, obfite pocenie się, biegunka, gorączka, nadciśnienie tętnicze, sztywność, tachykardia. W niektórych przypadkach miało to związek z jednoczesnym stosowaniem leków serotoninergicznych.</p> <p>Akazyja i niepokój psychoruchowy (patrz punkt 4.4)</p>
<i>Zaburzenia oka</i>					
	Zaburzenia widzenia	Jaskra, Zaburzenia wydzielania łez, Ubytki pola widzenia, Podwójne widzenie, Światłowstręt, Krwotok do komory przedniej oka, Rozszerzenie źrenic*			Nieprawidłowe widzenie
<i>Zaburzenia ucha i błędnika</i>					
	Szum uszny*	Ból ucha			
<i>Zaburzenia serca</i>					
	Kołatanie serca*	Tachykardia	Zawał serca, Bradykardia,		

Bardzo często (≥1/10)	Często (≥1/100 do <1/10)	Niezbyt często (≥1/1 000 do <1/100)	Rzadko (≥1/10 000 do <1/1 000)	Bardzo rzadko (<1/10 000)	Częstość nieznana
<i>Zaburzenia naczyniowe</i>					
	Uderzenia gorąca*	Nadciśnienie tętnicze*, Nagle zaczerwienienie	Niedokrwienie obwodowe		Nieprawidłowe krwawienia (krwawienia z nosa, z przewodu pokarmowego, krew w moczu)
<i>Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia</i>					
	Ziewanie*	Skurcz oskrzeli*, Duszność, Krwawienie z nosa	Skurcz krtani, Hiperwentylacja Niedotlenienie, Świst krtaniowy, Dysfonia, Czkawka		
<i>Zaburzenia żołądka i jelit</i>					
Biegunka (18%) Nudności (24%) Suchość w ustach (14%)	Ból brzucha*, Wymioty*, Zaparcia*, Niestrawność, Wzdęcia	Zapalenie przełyku, Dysfagia, Guzy krwawnicowe, Nadmierne wydzielanie śliny, Zaburzenia języka, Odbijanie się ze zwracaniem treści żołądkowej	Smołowate stolce, Obecność świeżej krwi w kale, Owrzodzenie języka, Zaburzenia zębów, Zapalenie języka, Owrzodzenie ust		Zapalenie trzustki
<i>Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych</i>					
			Nieprawidłowe funkcjonowanie wątroby		Poważne dolegliwości wątrobowe (w tym zapalenie wątroby, żółtaczka oraz niewydolność wątroby) oraz bezobjawowe podwyższenie aktywności transaminaz (SGOT i SGPT)
<i>Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej</i>					
	Wysypka* Nadmierne pocenie się	Obrzęk okołoooczdolowy*, Plamica*, Łysienie*, Zimny pot, Sucha skóra, Pokrzywka*	Zapalenie skóry, Zapalenie pęcherza, Wysypka grudkowa, Nieprawidłowa struktura włosów, Nieprawidłowy		Rzadkie zgłoszenia ciężkich działań niepożądanych ze strony skóry (CDNS): np. zespół Stevensa – Johnsona oraz martwica

Bardzo często (≥1/10)	Często (≥1/100 do <1/10)	Niezbýt często (≥1/1 000 do <1/100)	Rzadko (≥1/10 000 do <1/1 000)	Bardzo rzadko (<1/10 000)	Częstość nieznana
			zapach skóry		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 w oddawaniu 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 miesięczkowy, Zanikowe zapalenie sromu i pochwy, Zapalenie żołądki i napletka, Uplawy, Bolesny wzwód prącia*, Mlekotok*		Ginekomastia, Nieregularne miesiączki
<i>Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania</i>					
Zmęczenie (10%)*	Ból w klatce piersiowej*	Złe samopoczucie*, Dreszcze, Gorączka*, Astenia*, Pragnienie	Przepuklina, Zmniejszenie tolerancji lekowej, Utrudniony chód, Zdarzenie niemożliwe do oceny		Obrzęk obwodowy
<i>Badania diagnostyczne</i>					
		Zmniejszenie masy ciała*, Zwiększenie masy	Zwiększenie aktywności aminotransfe-		Nieprawidłowe wyniki badań laboratoryjnych,

Bardzo często (≥1/10)	Często (≥1/100 do <1/10)	Niezbyt często (≥1/1 000 do <1/100)	Rzadko (≥1/10 000 do <1/1 000)	Bardzo rzadko (<1/10 000)	Częstość nieznana
		ciała*	razy alaninowej*, Zwiększenie aktywności aminotransferazy asparaginowej*, Nieprawidłowe nasienie		Zaburzenia czynności płytek krwi, Zwiększone stężenie cholesterolu
<i>Urazy i zatrucia</i>					
			Urazy		
<i>Procedury medyczne i chirurgiczne</i>					
			Zabieg rozszerzania naczyń		
<p><i>W przypadku wystąpienia zdarzeń niepożądanych w przebiegu depresji, ZO-K, zespołu lęku panicznego, PTSD i zespołu lęku społecznego, pojęcie dotyczące układów organizmu należy przeklasyfikować według pojęć dotyczących układów organizmu obowiązujących w badaniach nad depresją.</i></p> <p>† Zgłoszono jeden przypadek nowotworu złośliwego u jednego pacjenta otrzymującego sertralinę, w porównaniu z brakiem takich przypadków w grupie otrzymującej placebo.</p> <p>* te działania niepożądane wystąpiły również podczas badań postmarketingowych</p> <p>** w mianowniku podano łączną liczbę pacjentów w danej grupie wyodrębnionej według płci: sertralina (1118 mężczyzn, 1424 kobiet), placebo (926 mężczyzn, 1219 kobiet)</p> <p>W przypadku ZO-K – wyłącznie badania krótkoterminowe, trwające od 1 do 12 tygodni.</p> <p>***w trakcie leczenia sertralina lub wkrótce po zakończeniu stosowania tego leku stwierdzano przypadki myśli samobójczych i zachowań samobójczych (patrz punkt 4.4).</p>					

#### *Objawy odstawienia obserwowane po przerwaniu leczenia sertralina*

Odstawienie sertraliny (szczególnie, kiedy jest nagłe) często prowadzi do wystąpienia objawów odstawienia. Najczęściej zgłaszanymi reakcjami są: zawroty głowy, zaburzenia czucia (w tym parestezje), zaburzenia snu (w tym bezsenność i intensywne marzenia sennne), pobudzenie lub lęk, nudności i (lub) wymioty, drżenie i bóle głowy. Przeważnie objawy te są łagodne do umiarkowanych i ustępują samoistnie, jednakże u niektórych pacjentów mogą być nasilone i (lub) mogą się przedłużyć. Dlatego jeśli nie jest zalecane kontynuowanie leczenia, należy stopniowo zmniejszać dawkę leku (patrz punkt 4.2 i punkt 4.4).

#### *Populacja osób w podeszłym wieku*

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

#### *Pacjenci pediatryczni*

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

**Bardzo często (≥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, anoreksja, labilność emocjonalna, agresja, pobudzenie, nerwowość, zaburzenia uwagi, zawroty głowy, hiperkinezyja, migrena, senność, drżenia, zaburzenia widzenia, suchość w jamie ustnej, niestrawność, koszmary nocne, zmęczenie, nietrzymanie moczu, wysypka, trądzik, krwawienie z nosa, wzdęcia.

*Niezbyt często ( $\geq 1/1000$  do  $< 1/100$ ):* wydłużenie odcinka QT w EKG, 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, krwiomocz, wysypka krostkowa, katar, urazy, spadek masy ciała, skurcze mięśni, nieprawidłowe skuteczny, apatia, albuminuria, częstomocz, wielomocz, bóle piersi, zaburzenia miesiączkowania, łysienie, zapalenie skóry, nieprawidłowy zapach skóry, pokrzywka, bruksizm, uderzenia gorąca.

#### *Działania niepożądane typowe dla leków z grupy SSRI i TCA*

Badania epidemiologiczne przeprowadzone na pacjentach w wieku 50 lat i starszych, którzy przyjmowali leki z grupy SSRI i TCA, wskazują na występowanie zwiększonego ryzyka złamań kości. Mechanizm tych działań jest nieznan.

### **4.9 Przedawkowanie**

#### *Toksyczność*

Dostępne dane wskazują, że sertralina ma szeroki margines bezpieczeństwa po przedawkowaniu. Zgłaszano przypadki przyjęcia do 13,5 g samej sertraliny. Zgony występowały głównie po przedawkowaniu sertraliny oraz jednoczesnym przyjęciu innych leków i (lub) alkoholu. W leczeniu przedawkowania zaleca się intensywne postępowanie medyczne.

#### *Objawy*

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

#### *Leczenie*

Nie istnieje swoista odtrutka dla sertraliny. Należy zapewnić i utrzymać drożności dróg oddechowych oraz zapewnić odpowiednie dostarczenie tlenu i wentylację, gdy jest to konieczne. Podaje się węgiel aktywowany w połączeniu ze środkiem przeczyszczającym, które to leczenie jest co najmniej tak skuteczne, jak płukanie żołądka i należy brać go pod uwagę przy leczeniu przedawkowania. Nie jest zalecane prowokowanie wymiotów. Zaleca się monitorowanie czynności serca i podstawowych parametrów fizjologicznych, jak też ogólne leczenie objawowe i podtrzymujące.

Z powodu dużej objętości dystrybucji sertraliny, jest mało prawdopodobne, aby wymuszona diureza, dializa, hemoperfuzja i transfuzja wymienna były skuteczne.

## **5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE**

### **5.1 Właściwości farmakodynamiczne**

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

Sertralina jest silnym i swoistym inhibitorem wychwytu serotoniny (5HT) w komórkach nerwowych w badaniach *in-vitro*, nasila działanie 5HT u zwierząt. Sertralina wywiera tylko bardzo słaby wpływ na wychwyt zwrotny noradrenaliny i dopaminy. W dawkach leczniczych sertralina hamuje wychwyt serotoniny przez ludzkie płytki krwi. W badaniach na zwierzętach nie wykazano działania pobudzającego, uspokajającego ani przeciwocholinergicznego lub kardiotoxycznego sertraliny. W kontrolowanych badaniach, w których uczestniczyły zdrowe osoby, sertralina nie wywierała działania uspokajającego, ani nie wpływała na aktywność psychomotoryczną. Jako selektywny inhibitor wychwytu 5HT, sertralina nie wpływa na przekąźnictwo katecholaminergiczne. Sertralina nie wykazuje powinowactwa do receptorów

muskarynowych (cholinergicznym), serotoninowych, dopaminergicznym, adrenergicznym, histaminergicznym, GABA, ani do receptorów benzodiazepinowym. Długotrwałe podawanie sertraliny zwierzętom prowadzi do zmniejszenia liczby i wrażliwości receptorów noradrenergicznych w mózgu. Podobny efekt obserwowano podczas podawania innych leków przeciwdepresyjnych i stosowanych w leczeniu ZO-K.

Nie wykazano, aby sertralina powodowała skłonność do nadużywania. W kontrolowanym za pomocą placebo podwójnie zaślepionym badaniu porównawczym skłonności do nadużywania sertraliny, alprazolamu i 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. Sertralin nie działa jako dodatnie wzmocnienie u małp rezus szkolonych w zakresie samodzielnego pobierania kokainy, jak też nie zastępuje ani d-amfetaminy, ani pentobarbitalu, jako bodźca dyskryminującego u małp rezus.

### Badania kliniczne

#### *Duże zaburzenie depresyjne*

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

#### *Zespół lęku pourazowego, tzw. post-traumatic stress disorder (PTSD).*

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

#### *Pacjenci pediatryczni z ZO-K*

Oceniano bezpieczeństwo i skuteczność stosowania sertraliny (50–200 mg/dobę) w leczeniu dzieci (6–12 lat) i młodzieży (13–17 lat) bez depresji, leczonych ambulatoryjnie, chorujących na zaburzenie obsesyjno-kompulsyjne (ZO-K). Po tygodniu prowadzonej metodą pojedynczo ślepej próby fazy wstępnej, pacjentów przydzielono w sposób randomizowany do grup leczonych przez dwanaście tygodni zmienną dawką sertraliny lub placebo. Początkowa dawka u dzieci (6–12 lat) wynosiła 25 mg. U pacjentów zrandomizowanych do grupy otrzymującej sertralina stwierdzono istotnie większą poprawę według skali Children's Yale-Brown Obsessive Compulsive Scale CY-BOCS ( $p = 0,005$ ), skali NIMH Global Obsessive Compulsive Scale ( $p = 0,019$ ) i skali CGI Improvement ( $p = 0,002$ ) niż u tych, których zrandomizowano do grupy placebo. Ponadto zaobserwowano również tendencję w kierunku większej poprawy w grupie leczonej sertralina, w porównaniu do grupy otrzymującej placebo według skali CGI Severity ( $p = 0,089$ ). W skali CY-BOCS średni wynik początkowy i zmiana w stosunku do wartości początkowej w grupie placebo wynosiły odpowiednio  $22,25 \pm 6,15$  i  $-3,4 \pm 0,82$ , natomiast w grupie

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

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

Brak danych dotyczących dzieci poniżej 6 lat.

## 5.2 Właściwości farmakokinetyczne

### *Wchłanianie*

Profil farmakokinetyczny sertraliny jest proporcjonalny w zakresie dawki 50 - 200 mg. Po podaniu doustnym dawki od 50 - 200 mg raz na dobę przez 14 dni, maksymalne stężenie sertraliny w osoczu osiągnięte było po 4,5 - 8,4 godzinach po codziennym podaniu leku.

Równoczesne spożywanie pokarmu nie wpływa w sposób istotny na biodostępność sertraliny.

### *Dystrybucja*

Okolo 98% krążącego leku jest związane z białkami osocza.

### *Biotransformacja*

Sertralina podlega intensywnemu metabolizmowi podczas pierwszego przejścia przez wątrobę.

### *Eliminacja*

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

### Farmakokinetyka w szczególnych grupach pacjentów

#### *Pacjenci pediatryczni z ZO-K*

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

#### *Młodzież i osoby w podeszłym wieku:*

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

#### *Zaburzenia czynności wątroby*

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

#### *Niewydolność nerek*

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

### **5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie**

Dane niekliniczne, uzyskane na podstawie konwencjonalnych badań farmakologicznych dotyczących bezpieczeństwa stosowania, toksyczności po podaniu wielokrotnym, genotoksyczności i potencjalnego działania rakotwórczego, nie ujawniają szczególnego zagrożenia dla człowieka. W badaniach oceniających toksyczny wpływ na reprodukcję przeprowadzonych na zwierzętach nie stwierdzono oznak teratogenności ani niekorzystnego wpływu leku na płodność u samców. Zaobserwowana fetotoksyczność była prawdopodobnie związana z toksycznym działaniem leku na matkę. Do skrócenia przeżycia młodych osobników po urodzeniu i zmniejszenia ich masy ciała doszło jedynie w pierwszych kilku dniach 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 tabletki:*

Laktoza jednowodna,  
Celuloza mikrokrystaliczna,  
Powidon K30,  
Kroskarmeloza sodowa,  
Magnezu stearynian.

#### *Otoczka tabletki:*

Hypromeloza 6,  
Talk,  
Glikol propylenowy,  
Tytanu dwutlenek (E171).

### **6.2 Niezgodności farmaceutyczne**

Nie dotyczy.

### **6.3 Okres ważności**

4 lata.

### **6.4 Specjalne środki ostrożności przy przechowywaniu**

Brak specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania.

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

Blistry PVC/PVDC/Aluminium w tekturowym pudełku: 7, 10, 14, 15, 20, 28, 30, 42, 50, 60, 98 i 100 tabletek.

Blistry podzielne na dawki pojedyncze PVC/PVDC/Aluminium w tekturowym pudełku: 28 x 1, 30 x 1, 50 x 1, 98 x 1 i 100 x 1 tabletek.

Okrągłe butelki HDPE z wieczkiem LDPE, z zabezpieczeniem gwarancyjnym: 100, 250 i 500 tabletek.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

#### **6.6 Szczególne środki ostrożności dotyczące usuwania**

Brak szczególnych wymagań.

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

+pharma arzneimittel gmbh  
Hafnerstraße 211  
A-8054 Graz  
Austria

### **8. NUMER(-Y) POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

Pozwolenie nr 14880

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

2008-09-23

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

**2011 -03- 2 1**