

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Setaloft, 50 mg, tabletki powlekane

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

50 mg, tabletki powlekane:

Każda tabletki powlekana zawiera chlorowoderek sertraliny w ilości odpowiadającej 50 mg sertraliny. Każda tabletki powlekana zawiera 19,8 mg laktozy jednowodnej.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki powlekane

50 mg, tabletki powlekane:

Białe do prawie białych, tabletki powlekane w kształcie kapsułki, z nacięciem na jednej stronie i nadrukiem „50” na drugiej. Rozmiar 4,2 x 10,3 mm. Tabletki może być podzielona na połowy.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Sertralina jest wskazana w leczeniu następujących chorób:

Duże epizody depresyjne. Zapobieganie nawrotom dużych epizodów depresyjnych.

Zaburzenie lękowe z napadami lęku z agorafobią lub bez agorafobii.

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

Fobia społeczna.

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

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

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

Sertralinę tabletki można podawać z posiłkiem lub niezależnie od posiłku.

Leczenie początkowe

Zaburzenia depresyjne i zaburzenie obsesyjno-kompulsyjne (ZO-K)

Leczenie sertralina należy rozpoczynać od dawki 50 mg na dobę.

Zaburzenie lękowe, zaburzenie stresowe pourazowe i fobia społeczna

Leczenie należy rozpoczynać od dawki 25 mg na dobę. Po upływie jednego tygodnia dawkę można zwiększyć do 50 mg jeden raz na dobę. W takim schemacie dawkowania wykazano zmniejszenie częstości występowania działań niepożądanych w początkowej fazie leczenia lęku napadowego.

Dostosowanie dawki

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

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

Jeżeli jest to konieczne, dawka może zostać zwiększona do 100 mg sertraliny na dobę. Maksymalna dawka dobową wynosi 200 mg sertraliny.

Jeśli wymagane jest zwiększenie dawki, dawka może być zwiększana stopniowo o 50 mg, w odstępach co najmniej jednotygodniowych. 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 leczniczego może nastąpić w ciągu 7 dni. Jednakże maksymalne działanie jest osiągnięte zazwyczaj po dłuższym okresie leczenia, zwłaszcza w przypadku zaburzeń obsesyjno-kompulsyjnych.

Leczenie podtrzymujące

W terapii długoterminowej należy stosować możliwie jak najmniejsze dawki, które zapewnią odpowiednią skuteczność terapeutyczną.

Zaburzenia depresyjne

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

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

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

Pacjenci pediatryczni

Dzieci i młodzież z zaburzeniami obsesyjno-kompulsyjnymi

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

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

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

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

Skuteczność nie została wykazana u pacjentów pediatrycznych w wieku poniżej 6 roku życia (patrz także punkt 4.4).

Pacjenci w podeszłym wieku

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

Stosowanie u pacjentów z niewydolnością wątroby

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

Pacjenci z niewydolnością nerek

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

Objawy odstawienia po zakończeniu leczenia

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

4.3 Przeciwwskazania

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

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

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

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

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

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

Aktywacja hipomanii lub manii

U niewielkiego odsetka pacjentów leczonych dopuszczonymi do obrotu lekami przeciwdepresyjnymi i lekami przeciwobsesyjnymi, w tym sertralina, obserwowano objawy manii i (lub) hipomanii.

Dlatego też sertralina należy stosować ostrożnie u pacjentów z epizodami manii i (lub) hipomanii w wywiadzie. Konieczna jest ścisła obserwacja przez lekarza. Sertralina należy odstawić u każdego pacjenta wchodzącego w fazę maniakalną.

Schizofrenia

U pacjentów ze schizofrenią może dojść do nasilenia objawów psychotycznych.

Napady padaczkowe

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

Samobójstwo, myśli samobójcze lub kliniczne nasilenie choroby

Depresja związana jest ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia myśli samobójczych, samookaleczenia oraz samobójstwa (zachowania samobójcze). Ryzyko to utrzymuje się do czasu uzyskania pełnej remisji. Ponieważ poprawa może nie nastąpić w ciągu kilku pierwszych tygodni leczenia lub dłużej, pacjentów należy poddać ścisłej obserwacji do czasu wystąpienia poprawy. Z doświadczeń klinicznych wynika, że ryzyko samobójstwa może zwiększyć się we wczesnym etapie powrotu do zdrowia.

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

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

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

Stosowanie u dzieci i młodzieży poniżej 18 roku życia

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

Nieprawidłowe krwawienie/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 razie równoczesnego stosowania leków, o których wiadomo, że wykazują niekorzystny wpływ na czynność płytek (np. przeciwzakrzepowe, 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 wynikiem zespołu niewłaściwego wydzielania hormonu antydiuretycznego (SIADH). Opisywano przypadki spadku stężenia sodu w surowicy poniżej 110 mmol/l. Pacjenci w podeszłym wieku mogą być narażeni na większe ryzyko 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: Stosowanie u osób w podeszłym wieku). U pacjentów z objawową hiponatremią należy rozważyć odstawienie sertraliny i wdrożenie odpowiedniego postępowania medycznego. Do objawów przedmiotowych i podmiotowych hiponatremii należy: ból głowy, trudności z koncentracją, zaburzenia pamięci, splątanie, osłabienie i zaburzenia równowagi, które mogą prowadzić do upadków. Objawy przedmiotowe i podmiotowe związane z cięższymi i (lub) bardziej nagłymi przypadkami obejmują: omamy, omdlenia, drgawki, śpiączkę, zatrzymanie oddechu oraz zgon.

Objawy odstawienia obserwowane po przerwaniu leczenia sertralina

Objawy odstawienia po przerwaniu leczenia występują często, szczególnie po nagłym odstawieniu (patrz punkt 4.8). W badaniach klinicznych wśród pacjentów leczonych sertralina częstota zgłaszanych reakcji związanych z odstawieniem leku wynosiła 23% u osób odstawiających sertralina w porównaniu z 12% u osób, które nadal leczono sertralina.

Ryzyko objawów z odstawienia może być uzależnione od szeregu czynników, w tym czasu stosowania i dawki leku, a także szybkości redukcji dawek. Najczęściej zgłaszanymi reakcjami są: zawroty głowy, zaburzenia czuciowe (w tym parestezje), zaburzenia snu (w tym bezsenność i intensywne sny), pobudzenie lub lęk, nudności i (lub) wymioty, drżenia i bóle głowy. Zazwyczaj objawy te mają łagodne lub umiarkowane nasilenie; jednak u niektórych pacjentów mogą one być ciężkie. Zazwyczaj występują w ciągu pierwszych kilku dni po przerwaniu leczenia, choć bardzo rzadko donoszono też o wystąpieniu takich objawów u pacjentów, którzy przez niedopatrzenie pominęli dawkę leku. Zazwyczaj objawy te mają charakter samoograniczający i ustępują w ciągu 2 tygodni, choć u niektórych osób mogą utrzymywać się dłużej (2-3 miesiące lub dłużej). Dlatego przy przerywaniu leczenia zaleca się stopniowe zmniejszanie dawek sertraliny w okresie kilku tygodni lub miesięcy, w zależności od potrzeb pacjenta (patrz punkt 4.2).

Aktywność/pobudzenie psychoruchowe

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

Niedoczynność wątroby

Sertralina jest w znacznym stopniu metabolizowana przez wątrobę. Badanie farmakokinetyczne z zastosowaniem dawek wielokrotnych u pacjentów z niewielką stabilną marskością wątroby wykazało wydłużenie okresu połowicznej eliminacji oraz około trzykrotnie większe wartości AUC i C_{max} w porównaniu z osobami zdrowymi. Nie zaobserwowano istotnych różnic w stopniu wiązania się leku z białkami osocza między obiema grupami. Należy zachować ostrożność, stosując sertralina u pacjentów z chorobami wątroby. W przypadku podawania sertraliny pacjentom z niewydolnością wątroby należy rozważyć zmniejszenie dawek leku lub jego rzadsze podawanie. Sertralina nie powinna być stosowana u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (patrz punkt 4.2).

Niedoczynność nerek

Sertralina jest w znacznym stopniu metabolizowana, a wydalanie niezmiennego leku z moczem stanowi mniej istotną drogę eliminacji. W badaniach z udziałem pacjentów z łagodną lub umiarkowaną niewydolnością nerek (klirens kreatyniny 30-60 ml/min) bądź z umiarkowaną lub ciężką niewydolnością nerek (klirens kreatyniny 10-29 ml/min), po zastosowaniu wielokrotnych dawek parametry farmakokinetyczne (AUC₀₋₂₄ lub C_{max}) nie różniły się w sposób istotny od wartości u osób z grupy kontrolnej. Sertralina nie wymaga korygowania dawek odpowiednio do stopnia zaburzenia czynności nerek.

Stosowanie u osób w podeszłym wieku

Ponad 700 pacjentów w podeszłym wieku (>65 lat) uczestniczyło w badaniach klinicznych. Rodzaj i częstota reakcji niepożądanych u osób starszych 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 pacjentów w podeszłym wieku, którzy mogą być bardziej narażeni na to zdarzenie niepożądane (patrz podpunkt Hiponatremia w punkcie 4.4).

Cukrzyca

U pacjentów z cukrzycą leczenie lekami z grupy SSRI może zmieniać kontrolę glikemii, być może na skutek zmniejszenia nasilenia objawów depresji. Należy starannie monitorować stopień kontroli glikemii u pacjentów otrzymujących sertralinę i być może dostosować dawkę insuliny i (lub) stosowanych jednocześnie doustnych leków przeciwcukrzycowych.

Terapia elektrowstrząsowa (EW)

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

Produkty lecznicze zawierające laktozę

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

4.5 Interakcje z innymi lekami i inne rodzaje interakcji

Przeciwwskazane

Inhibitory monoaminooksydazy (IMAO)

Nieodwracalne inhibitory MAO (np. selegilina)

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

Nie wolno rozpoczynać stosowania sertraliny w ciągu co najmniej 14 dni od zakończenia leczenia nieodwracalnym inhibitorem MAO. Sertralina musi być odstawiona na co najmniej 7 dni przed rozpoczęciem leczenia nieodwracalnym inhibitorem MAO (patrz punkt 4.3).

Odwracalny, selektywny inhibitor MAO-A (moklobemid)

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

Odwracalny, nieselektywny inhibitor MAO (linezolid)

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

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

Pimozyd

W badaniu z małą pojedynczą dawką pimozydu (2 mg) i jednocześnie podawaną sertralina, obserwowano zwiększone stężenie pimozydu o około 35%. Nie wiązało się to z jakimikolwiek zmianami EKG. Ponieważ mechanizm tej reakcji jest nieznan oraz ze względu na wąski indeks terapeutyczny pimozydu przeciwwskazane jest jednoczesne stosowanie sertraliny i pimozydu (patrz punkt 4.3).

Jednoczesne stosowanie z sertralina nie jest zalecane

Leki działające hamująco na OUN, alkohol

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

Inne leki serotoninerгіczne

Patrz punkt 4.4

Specjalne ostrzeżenia

Lit

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

Fenytoina

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

Tryptany

W okresie porejestracyjnym opisywano rzadkie przypadki osłabienia, nadmiernej odpowiedzi ruchowej, braku koordynacji, dezorientacji, lęku i pobudzenia podczas jednoczesnego stosowania sertraliny i sumatryptanu. Objawy zespołu serotoninowego mogą również występować po zastosowaniu innych produktów leczniczych tej samej klasy (tryptany).

Jeżeli zatem jednoczesne stosowanie sertraliny i tryptanów jest klinicznie uzasadnione, wskazana jest obserwacja pacjenta (patrz punkt 4.4).

Warfaryna

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

Interakcje z innymi lekami, digoksyną, atenolem, 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 między sertralina podawaną w dawce 200 mg na dobę a digoksyną.

Leki mające wpływ na czynność płytek

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

Leki metabolizowane przez cytochrom P450

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

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

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 ujawniono wad wrodzonych wywołanych przez sertraline. Badania na zwierzętach wykazały wpływ leku na płodność, prawdopodobnie spowodowany toksycznym działaniem farmakodynamicznym substancji na matkę, a także bezpośrednim działaniem farmakodynamicznym substancji na płód (patrz 5.3).

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

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

Wyniki badań epidemiologicznych wskazują, że stosowanie inhibitorów wychwyty zwrotnego serotoniny u kobiet w ciąży, zwłaszcza w trzecim trymestrze, może zwiększać ryzyko występowania zespołu przetrwałego nadciśnienia płucnego noworodka (ang. *persistent pulmonary hypertension of the newborn* PPHN). 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 przenikają 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 sertraline, jednak nie można wykluczyć ryzyka takich działań.

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

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwanie maszyn

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

4.8 Działania niepożądane

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

Profil działań niepożądanych często obserwowanych w podwójnie zaślepionych, kontrolowanych 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)	Niezbyst często (≥1/1000 do <1/100)	Rzadko (≥10 000 do <1/1000)	Bardzo rzadko (<1/10000)	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		Przeżycia senne, myśli lub zachowania samobójcze ***
<i>Zaburzenia układu nerwowego</i>					

Zawroty głowy (11%), senność (13%), bóle głowy (21%)*	Zaburzenia czucia*, drżenie, wzmożone napięcie, zaburzenia smaku, zaburzenia koncentracji	Drgawki*, mimowolne ruchy mięśni*, zaburzenia koordynacji, hiperkinezy, zaburzenia pamięci, niedoczulica*, zaburzenia mowy, zawroty głowy, migrena*	Śpiączka*, choreoatetoza, dyskineza, przeczulica, zaburzenia czucia		Zaburzenia ruchowe (w tym zaburzenia pozapiramidowe, takie jak: hiperkinezyja, hipertonia, zgrzytanie zębami i zaburzenia chodu) omdlenia. Objawy związane z zespołem serotoninowym, w niektórych przypadkach związane z jednoczesnym stosowaniem leków serotoninergicznych: pobudzenie, splątanie, obfite pocenie się, biegunka, gorączka, nadciśnienie tętnicze, sztywność i tachykardia Akatyzyja i niepokój psychoruchowy (patrz punkt 4.4)
<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, choroba serca		

<i>Zaburzenia naczyniowe</i>					
	Uderzenia gorąca*	Nadciśnienie tętnicze*, nagłe zaczerwienie skóry	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 jamie ustnej (14%)	Ból brzucha*, wymioty*, zaparcia*, niestrawność, wzdęcia	Zapalenie przełyku, dysfagia, guzy krwawnicowe, nadmierne wydzielanie śliny, zaburzenia języka, odbijanie się ze zwracaniem treści żołądkowej	Smółowate stolce, świeża krew w kale, owrzodzenie języka, choroby zębów, zapalenie języka, owrzodzenie ust		Zapalenie trzustki
<i>Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych</i>					
			Nieprawidłowa czynność wątroby		Poważne dolegliwości wątrobowe (w tym zapalenie wątroby, żółtaczką oraz niewydolność wątroby)
<i>Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej</i>					

	Wysypka* nadmierne pocenie się	Obrzęk okołoczo- dło- wowy*, plamica*, łysienie*, zimny pot, sucha skóra, pokrzywka*	Zapalenie skóry, zapalenie pęcherzowe, wysypka grudkowa, nieprawidłowa struktura włosów, nieprawidłowy zapach skóry		Rzadkie zgłoszenia ciężkich działań niepożądanych ze strony skóry (CDNS): np. zespół Stevensa – Johnsona oraz martwica naskórka, obrzęk naczynioruchowy, obrzęk twarzy, wrażliwość na światło, reakcja skórna, świąd
<i>Zaburzenia mięśniowo- szkieletowe i tkanki łącznej</i>					
	Ból mięśniowy	Choroba zwyrodnieniowa stawów, osłabienie mięśniowe, bóle pleców, tiki mięśniowe	Zaburzenia kości		Ból stawów, skurcze mięśni
<i>Zaburzenia nerek i dróg moczowych</i>					
		Oddawanie moczu w nocy, zatrzymanie moczu*, wielomocz, częstomocz, zaburzenia 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 miesiączkowy, zanikowe zapalenie sromu i pochwy, zapalenie żołądki i napletka, 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 ciała*	Zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej*, zwiększenie aktywności aminotransferazy asparaginowej*, nieprawidłowe nasienie		Nieprawidłowe wyniki badań laboratoryjnych, zaburzenia czynności płytek krwi, zwiększone stężenie cholesterolu
<i>Urazy i zatrucia</i>					
			Urazy		
<i>Procedury medyczne i chirurgiczne</i>					
			Zabieg rozszerzania naczyń		

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.

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

** Te działania niepożądane wystąpiły również podczas badań po wprowadzeniu produktu do obrotu*
*** Łączna liczba pacjentów w danej grupie wyodrębnionej według płci: sertralina (1118 mężczyzn, 1424 kobiety), placebo (926 mężczyzn, 1219 kobiet). W przypadku ZO-K- wyłącznie badania krótkoterminowe, trwające od 1 do 12 tygodni.*

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

Objawy odstawienia obserwowane po przerwaniu leczenia sertralina

Odstawienie sertraliny (szczególnie nagle) często powoduje objawy odstawienia. Najczęściej zgłaszanymi reakcjami są: zawroty głowy, zaburzenia czuciowe (w tym parestezje), zaburzenia snu (w tym bezsenność i intensywne sny), pobudzenie lub niepokój, nudności i (lub) wymioty, drżenia i bóle głowy. Zazwyczaj objawy te mają łagodne lub umiarkowane nasilenie i charakter samoograniczający; jednak u niektórych pacjentów mogą one być ciężkie i (lub) utrzymywać się przez długi czas. Dlatego, gdy leczenie sertralina nie jest już konieczne, zaleca się stopniowe zmniejszanie dawek (patrz punkty 4.2 i 4.4).

Wpływ klasy leku

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

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

Często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$): Bóle w klatce piersiowej, mania, gorączka, wymioty, anoreksja, labilność emocjonalna, agresja, pobudzenie, nerwowość, zaburzenia uwagi, zawroty głowy, hiperkineza, migrena, senność, drżenia, zaburzenia widzenia, suchość w jamie ustnej, niestrawność, koszmary 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, krwimocz, wysypka krostkowa, katar, urazy, zmniejszenie masy ciała, skurcze mięśni, nieprawidłowe sny, apatia, albuminuria, częstomocz, wielomocz, bóle piersi, zaburzenia miesiączkowania, łysienie, zapalenie skóry, nieprawidłowy zapach skóry, pokrzywka, bruksizm, uderzenia gorąca.

4.9 Przedawkowanie

Toksyczność

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

Objawy

Do objawów przedawkowania należą działania niepożądane sertraliny, takie jak: senność, zaburzenia dotyczące przewodzenia pokarmowego (jak 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 drożność dróg oddechowych oraz zapewnić odpowiednie dostarczanie tlenu i wentylację, gdy jest to konieczne. Węgiel aktywowany, który można zastosować w połączeniu ze środkiem przeczyszczającym, może być równie lub bardziej skuteczny niż płukanie żołądka i należy brać go pod uwagę w leczeniu przedawkowania. Nie zaleca się indukowania wymiotów. Zaleca się monitorowanie pracy serca i podstawowych parametrów fizjologicznych, jak też ogólne leczenie objawowe i podtrzymujące. Ze względu na dużą objętość dystrybucji sertraliny, małe jest prawdopodobieństwo skuteczności wymuszonej diurezy, dializy, hemoperfuzji i transfuzji wymiennej.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: lek przeciwdepresyjny, selektywny inhibitor wychwytu zwrotnego serotoniny.

kod ATC: N 06 AB 06

Sertralina jest silnym i swoistym inhibitorem wychwytu serotoniny (5HT), który w komórkach nerwowych zwierząt w badaniach *in vitro* nasila działanie 5HT. Ma jedynie bardzo słaby wpływ na wychwyt zwrotny noradrenaliny i dopaminy. W dawkach leczniczych sertralina blokuje wychwyt serotoniny w płytkach krwi ludzi. W badaniach na zwierzętach nie wykazano, aby lek działał stymulująco, sedatywnie, cholinolitycznie lub kardiotoxycznie. W kontrolowanych badaniach u zdrowych ochotników sertralina nie powodowała sedacji ani nie wpływała na sprawność psychomotoryczną. Jako selektywny inhibitor wychwytu 5HT, sertralina nie wpływa na przekąźnictwo katecholaminergiczne. Sertralina nie wykazuje powinowactwa do receptorów muskarynowych (cholinergicznych), serotoninowych, dopaminergicznych, adrenergicznych, histaminergicznych, GABA ani do receptorów benzodiazepinowych. Długotrwałe podawanie sertraliny zwierzętom, podobnie jak innych leków przeciwdepresyjnych i przeciwobsesyjnych, prowadzi do zmniejszenia liczby i wrażliwości receptorów noradrenergicznych w mózgu. Nie wykazano, aby sertralina powodowała skłonność do nadużywania. W kontrolowanym placebo, podwójnie zaślepionym badaniu porównawczym skłonności do nadużywania sertraliny, alprazolamu i d-amfetaminy u ludzi sertralina nie powodowała dodatkich działań subiektywnych wskazujących na możliwość uzależniania. Z drugiej strony uczestnicy badania oceniali zarówno alprazolam, jak i d-amfetaminę znacznie wyżej niż placebo pod względem satysfakcji związanej ze stosowaniem leku, euforii i możliwości nadużywania. Sertralina nie powoduje ani stymulacji, ani niepokoju, jakie są związane z d-amfetaminą, jak też nie wykazuje działania uspokajającego i zaburzeń psychoruchowych związanych ze stosowaniem alprazolamu. Sertralina nie działa jako dodatnie wzmocnienie u małych reżus szkolonych w zakresie samodzielnego pobierania kokainy, jak też nie zastępuje ani d-amfetaminy, ani pentobarbitalu jako bodźca dyskryminującego u małych reżus.

Badania kliniczne

Duże zaburzenie depresyjne

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

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

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

Pacjenci pediatryczni z ZO-K

Oceniano bezpieczeństwo i skuteczność stosowania sertraliny (50-200 mg/dobę) w ambulatoryjnym leczeniu dzieci (6-12 lat) i młodzieży (13-17 lat) bez depresji, chorujących na zaburzenie obsesyjno-kompulsyjne (ZO-K). Po tygodniu prowadzonej metodą pojedynczo ślepej próby fazy wstępnej, pacjentów przydzielono 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 z grupy otrzymującej sertralina stwierdzono istotnie większą poprawę według skali Children's Yale-Brown Obsessive Compulsive Scale CY-BOCS ($p = 0,005$), skali NIMH Global Obsessive Compulsive Scale ($p = 0,019$) i skali CGI Improvement ($p = 0,002$) niż u tych z grupy placebo. Ponadto zaobserwowano również tendencję 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 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

Sertralina wykazuje farmakokinetykę proporcjonalną do dawki w zakresie dawek od 50 do 200 mg. U ludzi po podaniu doustnym dawki od 50 do 200 mg raz na dobę przez 14 dni maksymalne stężenie sertraliny w osoczu występowało po 4,5 do 8,4 godzinach po codziennym podaniu leku. Pokarm nie ma istotnego wpływu na biodostępność tabletek 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 osiąmane po jednym tygodniu podawania leku raz na dobę. Okres półtrwania N-desmetylosertraliny pozostaje w zakresie od 62 do 104 godzin. Zarówno sertralina, jak i N-desmetylosertralina są u ludzi w znacznym stopniu metabolizowane, a powstające metabolity są wydalane z kałem i z moczem w równych ilościach. Jedynie niewielka ilość (<0,2%) niezmienionej sertraliny jest wydalana z moczem.

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

Młodzież i pacjenci w podeszłym wieku

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

Zaburzenia czynności wątroby

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

Niewydolność nerek

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

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Dane niekliniczne, uzyskane na podstawie konwencjonalnych badań farmakologicznych dotyczących bezpieczeństwa stosowania, toksyczności po podaniu wielokrotnym, genotoksyczności i rakotwórczości nie ujawniają występowania szczególnego ryzyka u ludzi.

W badaniach oceniających toksyczny wpływ na reprodukcję zwierząt nie stwierdzono oznak teratogenności ani niekorzystnego wpływu leku na płodność samców. Zaobserwowana fetotoksyczność była prawdopodobnie związana z toksycznym działaniem leku na matkę. Do skrócenia przeżycia młodych osobników po urodzeniu i zmniejszenia ich masy ciała doszło jedynie w trakcie pierwszych kilku dni po urodzeniu. Uzyskane dane wskazują na to, że wczesna umieralność okołoporodowa wynikała z działania leku *in utero* po 15. dniu ciąży. Opóźnienia rozwoju 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:

Krzemionka koloidalna bezwodna
Celuloza mikrokrystaliczna,
Kroskarmeloza sodowa,
Kopowidon,
Laktoza jednowodna,
Magnezu stearynian.

Otoczka (Opadry White Y-5-7068):

Hypromeloza 3cP
Hydroksypropyloceluloza
Makrogol 400,
Tytanu dwutlenek (E171)
Hypromeloza 50cP.

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

3 lata.

6.4 Specjalne środki ostrożności przy przechowywaniu

Bez szczególnych wymagań.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

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

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Szczególne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania leku do stosowania

Brak szczególnych wymagań.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Actavis Group Ltd.,
Reykjavíkurvegur 76-78
220 Hafnarfjörður
Islandia

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

12116

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

15.02.2006

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

20.05.2011