

## CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

### 1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Sertraline Aurobindo 50 mg tabletki powlekane

### 2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

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

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

### 3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletka powlekana.

Białe tabletki powlekane, w kształcie kapsułki, z wytłoczonym symbolem „A” z jednej strony i rowkiem między cyframi „8” i „1” z drugiej.

Tabletkę można podzielić na równe dawki

### 4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

#### 4.1 Wskazania do stosowania

Sertralina jest wskazana w leczeniu:

Epizodów dużej depresji. Zapobieganiu nawrotowi epizodów dużej depresji.

Lęku napadowego z towarzyszącą (lub nie) agorafobią.

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

##### Dawkowanie

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

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

#### Leczenie podtrzymujące

W okresie długotrwałego leczenia podtrzymującego dawkowanie powinno być utrzymane na najniższym poziomie zapewniającym efekt terapeutyczny, a następnie dostosowywane 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 w podeszłym wieku*

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

#### *Niewydolność wątroby*

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

#### *Niewydolność nerek*

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

#### Dzieci i młodzież

##### *Stosowanie u dzieci i młodzieży 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 jednak 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 przypadkach dużej depresji u dzieci. Brak dostępnych danych dotyczących stosowania leku dla dzieci poniżej 6. roku życia (patrz punkt 4.4)

#### 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.

*Objawy odstawienia po przerwaniu leczenia sertralina*

Należy unikać nagłego odstawienia. Zaprzeszając leczenia sertralina, dawka powinna być zmniejszana stopniowo przez okres co najmniej jednego lub dwóch tygodni w celu zmniejszenia ryzyka wystąpienia reakcji z odstawienia (patrz punkty 4.4 i 4.8). Jeżeli po zmniejszeniu dawki lub po zakończeniu leczenia wystąpią objawy odstawienne leku, należy rozważyć ponowne podanie zalecanej dawki. Następnie lekarz może kontynuować zmniejszanie dawki, ale w sposób stopniowy.

#### 4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1, sertralina. Jednoczesne stosowanie nieodwracalnych inhibitorów monoamino oksydazy (MAO) jest przeciwwskazane z uwagi na ryzyko zespołu serotoninowego, który przebiega z objawami takimi jak pobudzenie psychoruchowe, drżenie mięśniowe i hipertermia. Nie należy rozpoczynać stosowania sertraliny w ciągu co najmniej 14 dni od zakończenia leczenia nieodwracalnym inhibitorem MAO. Sertralina należy odstawić na co najmniej 7 dni przed rozpoczęciem leczenia nieodwracalnym inhibitorem MAO (patrz punkt 4.5).

Jednoczesne stosowanie pimozydu jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.5).

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

##### *Zespół serotoninowy (SS) lub złośliwy zespół neuroleptyczny (NMS)*

Rozwój potencjalnie zagrażających życiu zespołów, takich jak zespół serotoninowy (SS) lub złośliwy zespół neuroleptyczny (NMS), zaobserwowano u osób stosujących SSRI, w tym u pacjentów przyjmujących sertralina. Ryzyko wystąpienia SS lub NMS wzrasta, gdy inne leki serotoninergiczne (w tym inne serotoninergiczne leki przeciwdepresyjne, tryptany) stosuje się równocześnie z produktami leczniczymi, które upośledzają metabolizm serotoniny (w tym z inhibitorami MAO, np. błąkitem metylenowym), lekami przeciwpsychotycznymi i innymi antagonistami dopaminy, oraz z opioidami. Pacjenta należy obserwować pod kątem wystąpienia objawów przedmiotowych i podmiotowych zespołów SS lub NMS (patrz punkt 4.3).

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

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

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

Równoczesne podawanie sertraliny z innymi lekami, które nasilają działanie neuroprzekąźnictwa 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.

##### Wydłużenie odstępu QTc/częstoskurcz komorowy typu torsade de pointes (TdP)

Po wprowadzeniu produktu do obrotu zgłaszano przypadki wydłużenia odstępu QTc oraz częstoskurczu komorowego typu torsade de pointes (TdP). Większość zgłoszeń dotyczyła pacjentów z innymi czynnikami ryzyka wydłużenia odstępu QTc/częstoskurczu typu TdP. Dlatego sertralina należy stosować ostrożnie u pacjentów z czynnikami ryzyka sprzyjającymi wydłużeniu odstępu QTc.

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

##### *Schizofrenia*

U pacjentów ze schizofrenią może dojść do nasilenia objawów psychiatrycznych.

#### *Napady padaczkowe*

U pacjentów leczonych sertralina mogą wystąpić napady padaczkowe. Należy unikać stosowania sertraliny u pacjentów z niestabilną padaczką, a pacjentów z kontrolowaną padaczką należy uważnie monitorować. 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. 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 przepisywany 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 (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.

#### *Dzieci i młodzież*

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 u grupy, której podawano placebo. Jeśli na skutek istniejącej potrzeby klinicznej podjęta jednak zostanie decyzja o leczeniu, pacjent powinien być uważnie obserwowany pod kątem wystąpienia objawów samobójczych. Ponadto, dostępne są tylko ograniczone dane kliniczne związane z bezpieczeństwem długotrwałego stosowania produktu leczniczego u dzieci i młodzieży, dotyczące wzrostu, dojrzewania płciowego oraz rozwoju poznawczego i rozwoju zachowania. W okresie po wprowadzeniu produktu do obrotu odnotowano kilka przypadków opóźnionego wzrostu i dojrzewania. Znaczenie kliniczne i związek przyczynowo-skutkowy nie zostały jak dotąd w pełni wyjaśnione (informacje dotyczące przedklinicznych danych na temat bezpieczeństwa znajdują się w punkcie 5.3). Lekarz musi kontrolować stan zdrowia dzieci i młodzieży leczonych długotrwale, w celu wykrycia nieprawidłowości wzrostu i rozwoju.

#### *Nieprawidłowe krwawienie/krwotok*

Istnieją doniesienia na temat nieprawidłowych krwawień podczas stosowania SSRI, w tym krwawień skórnych (wybroczyny i plamica), oraz innych incydentów krwotocznych, tj. krwawienie z przewodu pokarmowego lub krwawienie ginekologiczne, także takich, które prowadziły do zgonu. Zaleca się zachowanie ostrożności u pacjentów przyjmujących SSRI, szczególnie w przypadku równoczesnego stosowania produktów leczniczych, o których wiadomo, że wykazują niekorzystny wpływ na

czynność płytek [np. antykoagulanty, nietypowe leki przeciwpsychotyczne 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 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 po przerwaniu leczenia występują często, szczególnie w przypadku nagłego odstawienia (patrz punkt 4.8). W badaniach klinicznych wśród pacjentów leczonych sertralina częstość występowania zgłaszanych reakcji związanych z odstawieniem leku wynosiła 23% u osób odstawiających sertralina w porównaniu z 12% u osób, które nadal otrzymywały leczenie sertralina.

Ryzyko objawów odstawiennych może być uzależnione od szeregu czynników, w tym czasu stosowania i dawki 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 niepokój, nudności i (lub) wymioty, drżenia i bóle głowy. Zazwyczaj objawy te mają łagodne lub umiarkowane nasilenie; jednak u niektórych pacjentów mogą one być ciężkie. Zazwyczaj występują one w ciągu pierwszych kilku dni po przerwaniu leczenia, lecz istnieją bardzo rzadkie doniesienia na temat wystąpienia takich objawów u pacjentów, którzy przez niedopatrzenie pominieli dawkę leku. Zazwyczaj objawy te mają charakter samoograniczający i zwykle ustępują w ciągu 2 tygodni, choć u niektórych osób mogą one utrzymywać się dłużej (2–3 miesiące lub więcej). Dlatego też przy przerywaniu leczenia zaleca się stopniowe zmniejszanie dawek sertraliny w okresie kilku tygodni lub miesięcy, w zależności od potrzeb pacjenta (patrz punkt 4.2).

#### *Akatyzja/pobudzenie psychoruchowe*

Stosowanie sertraliny może być związane z wystąpieniem akatyzji, 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.

#### *Niewydolność wątroby*

Sertralina jest w znacznym stopniu metabolizowana przez wątrobę. Badanie farmakokinetyczne z zastosowaniem wielu dawek u pacjentów z niewielką, stabilną marskością wątroby wykazało wydłużenie okresu połowicznej eliminacji oraz około trzykrotnie większe wartości AUC i C<sub>max</sub> w porównaniu z osobami zdrowymi. Nie zaobserwowano istotnych różnic w stopniu wiązania się leku z białkami osocza pomiędzy obiema grupami. Podczas stosowania sertraliny u pacjentów z chorobami wątroby należy zachować ostrożność. W przypadku podawania sertraliny pacjentom z niewydolnością wątroby należy rozważyć zmniejszenie dawek leku lub jego rzadsze podawanie. Sertralina nie powinna być stosowana u pacjentów z ciężką niewydolnością wątroby (patrz punkt 4.2).

#### *Niewydolność nerek*

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

#### *Stosowanie u osób 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 poziom glikemii. Oraz może zachodzić konieczność dostosowania dawki insuliny i (lub) stosowanych jednocześnie doustnych leków przeciwcukrzycowych.

#### *Terapia elektrowstrząsowa (EW)*

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

#### *Sok grejpfrutowy*

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

#### *Zakłócenia badań przesiewowych moczu*

Fałszywie dodatnie testy immunologiczne moczu przesiewowe benzodiazepiny odnotowano u pacjentów stosujących sertralinę. Spowodowane jest to brakiem specyficzności testów przesiewowych. Fałszywie dodatnie wyniki badań można się spodziewać za kilka dni po zakończeniu leczenia sertralina. Potwierdzające badania, np. chromatografii gazowej / spektrometrii masowej, będą odróżniać sertralina od benzodiazepin.

#### *Jaskrą z zamkniętym kątem*

SSRI w tym sertralina może mieć wpływ na wielkość źrenicy, w wyniku rozszerzenia źrenicy. Efekt ten poszerzający źrenice ma potencjał, aby zmniejszyć kąt oka, powodując zwiększenie ciśnienia wewnątrzgałkowego i jaskrą z zamkniętym kątem, szczególnie u pacjentów predysponowanych. Sertralina powinna być używana z ostrożnością u pacjentów z jaskrą z zamkniętym kątem lub historią jaskry.

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

### Przeciwwskazane

#### *Inhibitory monoaminoooksydazy (MAO)*

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

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

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

Z uwagi na ryzyko wystąpienia zespołu serotoninowego nie 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 (np. błękitem metylenowym) 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*

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 działania alkoholu, karbamazepiny, haloperydolu lub fenytoiny na funkcje poznawcze i sprawność psychomotoryczną u osób zdrowych. Odradza się jednak picia alkoholu podczas stosowania sertraliny.

#### *Inne leki serotoninerгіczne*

Patrz punkt 4.4

Należy zachować ostrożność podczas stosowania fentanylu (stosowany w znieczuleniu ogólnym lub w leczeniu przewlekłego bólu) innych leków serotoninerгіcznych (w tym innych serotoninerгіcznych leków przeciwdepresyjnych, tryptanów) oraz innych opioidów.

#### Specjalne ostrzeżenia

Leki wydłużające odstęp QT Ryzyko wydłużenia odstępu QTc i (lub) wystąpienia arytmii komorowej (np. torsade de pointes) może się zwiększać w razie jednoczesnego stosowania innych produktów leczniczych wydłużających odstęp QTc (np. niektórych leków przeciwpsychotycznych i antybiotyków) (patrz punkt 4.4).

#### *Lit*

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

#### *Fenytoina*

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

można wykluczyć, że inne induktory CYP3A4, np. fenobarbital, karbamazepina, dziurawiec zwyczajny, ryfampicyna mogą powodować zmniejszenie stężenia sertraliny.

#### *Tryptany*

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

#### *Leki mające wpływ na czynność płytek*

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

#### *Substancje blokujące przewodnictwo nerwowo-mięśniowe*

Produkty lecznicze z grupy SSRI mogą zmniejszać aktywność cholinoesterazy w osoczu, co wydłuża działanie blokujące przewodnictwo nerwowo-mięśniowe wywierane przez miwakurium lub inne substancje blokujące przewodnictwo nerwowo-mięśniowe.

#### *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 lub tylko nieznacznie hamuje aktywność izoenzymu CYP 1A2.

Spżycie trzech szklanek soku grejpfrutowego dziennie zwiększył sertraliny w osoczu o około 100% w cross-over badania w ośmiu Japończyków zdrowych. Dlatego picie soku grejpfrutowego należy unikać podczas leczenia withsertraline (patrz punkt 4.4).

Opierając się na badaniach interakcji z sokiem grejpfrutowym, to nie można wykluczyć, że jednoczesne podawanie sertraliny i silnych inhibitorów CYP3A4, np. inhibitory proteazy, ketokonazol, itraconazol, pozakonazol, worykonazol, klarytromycyna, telitromycyna i nefazodon, spowoduje jeszcze większe wzrosty narażenia sertraliny. Dotyczy to także umiarkowanych



inhibitorów CYP3A4, np. aprepitant, erytromycyna, flukonazol, werapamil i diltiazem. Przyjmowanie inhibitorów CYP3A4 należy unikać podczas leczenia sertralina.

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

#### **4.6 Wpływ na płodność, 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 sertralina. 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 sertralina. To zjawisko obserwowano również w przypadku innych leków przeciwdepresyjnych z grupy SSRI. Nie zaleca się stosowania sertraliny w czasie ciąży, chyba że stan kliniczny kobiety uzasadnia taką potrzebę, a potencjalne korzyści z leczenia przeważają nad ewentualnymi zagrożeniami.

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

Dane epidemiologiczne wskazują, że stosowanie SSRI w okresie ciąży, szczególnie w późnym okresie ciąży, może zwiększać ryzyko przetrwałego nadciśnienia płucnego u noworodka (PPHN). Stwierdzone ryzyko wynosiło około 5 przypadków na 1000 ciąż. W populacji ogólnej występuje 1 do 2 przypadków PPHN na 1000 ciąż.

##### *Karmienie piersią*

Opublikowane dane dotyczące stężeń sertraliny w mleku matki wskazują, że do mleka przenikają niewielkie ilości sertraliny i jej metabolitu N-desmetylosertraliny. U niemowląt karmionych piersią stwierdzano na ogół bardzo 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 sertralina, 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.

##### *Wpływ na płodność*

Dane na zwierzętach nie wykazują działanie sertraliny na płodność (patrz punkt 5.3.). Ludzkie raporty w przypadku niektórych leków z grupy SSRI wykazały, że wpływ na jakość plemników jest odwracalne. Wpływ na płodność u ludzi nie zaobserwowano do tej pory.

#### **4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwanie urządzeń mechanicznych w ruchu**

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, < 1/10)	Niezbyst często (≥ 1/1000, < 1/100)	Rzadko (≥ 10 000, < 1/1000)	Bardzo rzadko (< 1/10000)	Częstość nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych)
<i>Zakażenia i zarażenia pasożytnicze</i>					
	Zapalenie gardła	Zapalenie górných 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>					
		Nadwrażliwość	Reakcje anafilaktyczne		Alergia
<i>Zaburzenia endokrynologiczne</i>					
		Niedoczynność tarczycy			Hiperprolaktynemia, nieprawidłowe wydzielanie hormonu antydiuretycznego
<i>Zaburzenia metabolizmu i odżywiania</i>					
	Zmniejszenie apetytu,		Cukrzyca, Hipercholesterolemia		Hiponatremia, Hiperglikemia

	Zwiększenie apetytu*		Hipoglikemia		
<i>Zaburzenia psychiczne</i>					
Bezsenna (19%)	Depresja*, Depersonalizacja, Koszmary senne, Lęk*, Pobudzenie*, Nerwowość, Zmniejszenie libido*, Bruksizm	Omamy*, Agresja*, Euforia*, Apatia, Nieprawidłowe myślenie	Zaburzenia konwersyjne Uzależnienie od leków, Zaburzenia psychiczne*, Paranoja, Myśli i (lub) zachowania samobójcze***, Lunatyzm, Przedwczesny wytrysk		Paroniria,
<i>Zaburzenia układu nerwowego</i>					
Zawroty głowy (11%), Senność (13%), Bóle głowy (21%)*	Zaburzenia czucia*, Drżenie, Wzmoczone napięcie, Zaburzenia smaku, Zaburzenia koncentracji	Drgawki*, Mimowolne ruchy mięśni*, Zaburzenia koordynacji, Hiperkinezy, Zaburzenia pamięci, Niedoczulica*, Zaburzenia mowy, Ułożeniowe zawroty głowy, Omdlenia, Migrena*	Śpiączka*, Choreoatetoza, Dyskineza, Przeczulica, Zaburzenia czucia		Zaburzenia ruchowe (w tym zaburzenia pozapiramidowe takie jak: hiperkinezyja, hipertonia, dystonia, zgrzytanie zębami i zaburzenia chodu) Objawy związane z zespołem serotoninowym lub złośliwym zespołem neuroleptycznym takie jak: pobudzenie, splatanie, obfite pocenie się, biegunka, gorączka, nadciśnienie tętnicze, sztywność, tachykardia. W niektórych przypadkach miało to związek z jednoczesnym stosowaniem leków serotoninergicznych. Akatyzyja i niepokój psychoruchowy (patrz punkt 4.4) Skurcz naczyń mózgowych (w tym zespół odwracalnego, odcinkowego skurczu naczyń mózgowych oraz zespół Calla-

					Fleminga)
<i>Zaburzenia oka</i>					
	Zaburzenia widzenia	Rozszerzenie źrenic*	Jaskra, Zaburzenia wydzielania łez, Ubytki pola widzenia, Podwójne widzenie, Światłowstręt, Krwotok do komory przedniej oka,		Nieprawidłowe widzenie , ucziowie Nierówne
<i>Zaburzenia ucha i błędnika</i>					
	Szum uszny*	Ból ucha			
<i>Zaburzenia serca</i>					
	Kołatanie serca*	Tachykardia	Zawał serca, Bradykardia, Choroba serca		Wydłużenie odstępu QTc, częstoskurcz komorowy (torsade de pointes)
<i>Zaburzenia naczyńiowe</i>					
	Uderzenia goraca*	Nadciśnienie tętnicze*, Nagłe zaczerwienienie	Niedokrwienie obwodowe, krwimocz		Nieprawidłowe krwawienia (takie jak krwawienia z przewodu pokarmowego)
<i>Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia</i>					
	Ziewanie*	Skurcz oskrzeli*, Dusznosc, Krwawienie z nosa	Skurcz krtani, Hiperwentylacja, Niedotlenienie, Świst krtaniowy, Dysfonia, Czkawka		Śródmiąższowe zapalenie płuc (włóknienie tkanki płucnej)
<i>Zaburzenia żołądka i jelit</i>					
Biegunka (18%) Nudności (24%) Suchość w ustach (14%)	Ból brzucha*, Wymioty*, Zaparcia*, Niestrawność, Wzdęcia	Zapalenie przelyku, 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, żółtaczką oraz niewydolność wątroby) oraz bezobjawowe podwyższenie aktywności transaminaz (SGOT i SGPT)
<i>Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej</i>					

	Wysypka* Nadmierne pocenie się	Obrzęk okołoczołowy*, Obrzęk twarzy, Plamica*, Łysienie*, Zimny pot, Sucha skóra, Pokrzywka*, Świąd	Zapalenie skóry, Zapalenie pęcherza, Zapalenie skóry, pęcherzowe zapalenie skóry, 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 naczyńioruchowy, Wrażliwość na światło, Reakcja skórna,
<i>Zaburzenia mięśniowo szkieletowe i tkanki łącznej</i>					
	Ból stawów, Ból mięśniowy	Choroba zwyrodnieniowa stawów, Osłabienie mięśniowe, Bóle pleców, Tiki mięśniowe	Zaburzenia kości		Skurcze mięśni
<i>Zaburzenia nerek i dróg moczowych</i>					
		Oddawanie moczu w nocy, Zatrzymanie moczu*, Wielomocz, Częstomocz, Zaburzenia w oddawaniu moczu, Nietrzymanie moczu*,	Skąpomocz, Opóźnienie w oddawaniu moczu		
<i>Zaburzenia układu rozrodczego i piersi**</i>					
Zaburzenia wytrysku (14%)	Zaburzenia wzwodu	Krwawienia z pochwy, Zaburzenia czynności seksualnych, Zaburzenia czynności seksualnych u kobiet, Nieregularne miesiączki	Krwotok miesięczkowy, Zanikowe zapalenie sromu i pochwy, Zapalenie żołądki i napletka, Uplawy, Bolesny wzwód prącia*, Mlekokot*		Ginekomastia,
<i>Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania</i>					
Zmęczenie (10%)*	Ból w klatce piersiowej*, Złe samopoczucie*,	Obrzęk obwodowy, Dreszcze, Gorączka* Astenia*, Pragnienie	Przepuklina, Zmniejszenie tolerancji lekowej, Utrudniony chód		
<i>Badania diagnostyczne</i>					
		Zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej*,	Nieprawidłowe nasienie, zwiększone stężenie cholesterolu		Nieprawidłowe wyniki badań laboratoryjnych, Zaburzenia

		zwiększenie aktywności aminotransferazy asparaginowej*, Zmniejszenie masy ciała*, Zwiększenie masy ciała*			czynności płytek krwi,
<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><i>† Zgłoszono jeden przypadek nowotworu złośliwego u jednego pacjenta otrzymującego sertralinę, w porównaniu z brakiem takich przypadków w grupie otrzymującej placebo.</i></p> <p><i>* te działania niepożądane wystąpiły również podczas badań postmarketingowych</i></p> <p><i>** w mianowniku podano łączną liczbę pacjentów w danej grupie wyodrębnionej według płci: sertralina (1118 mężczyzn, 1424 kobiety), placebo (926 mężczyzn, 1219 kobiet)</i></p> <p><i>W przypadku ZO-K – wyłącznie badania krótkoterminowe, trwające od 1 do 12 tygodni.</i></p> <p><i>***w trakcie leczenia sertralina lub wkrótce po zakończeniu stosowania tego leku stwierdzano przypadki myśli samobójczych i zachowań samobójczych (patrz punkt 4.4).</i></p>					

#### *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 też gdy leczenie sertralina nie jest już konieczne, zaleca się stopniowe zmniejszanie dawek (patrz punkty 4.2 i 4.4).

#### *Osoby 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).

#### *Dzieci i młodzież*

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, hiperkinezja, 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, 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.

Nieznana: moczenie mimowolne

#### *Skutki klasy*

Badań epidemiologicznych, prowadzonych głównie u pacjentów w wieku 50 lat i starszych, wskazują na zwiększone ryzyko złamań kości u pacjentów przyjmujących leki z grupy SSRI i TCA. Mechanizm prowadzący do tego ryzyka nie jest znany.

#### **Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych**

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych:

Al. Jerozolimskie 181C, 02-222 Warszawa, tel.: + 48 22 49 21 301, faks: + 48 22 49 21 309, e-mail: [ndl@urpl.gov.pl](mailto:ndl@urpl.gov.pl)

Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

### **4.9 Przedawkowanie**

#### *Toksyczność*

Margines bezpieczeństwa stosowania sertraliny zależy od populacji pacjentów i (lub) przyjmowania innych produktów leczniczych. Zaobserwowano zgony po przedawkowaniu sertraliny, samej lub w skojarzeniu z innymi produktami leczniczymi 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 przewodu pokarmowego (takie jak nudności i wymioty), tachykardia, drżenia, pobudzenie i zawroty głowy. Rzadziej opisywanym objawem była śpiączka.

Po przedawkowaniu sertraliny, zgłaszano również wydłużenie odstępu QTc lub wystąpienie częstoskurczu komorowego typu torsade de pointes, dlatego należy monitorować zapis EKG.

#### Postępowanie

Nie istnieje swoista odtrutka dla sertraliny. Należy zapewnić i utrzymać drożność dróg oddechowych oraz gdy jest to konieczne, zapewnić odpowiednie dostarczanie tlenu i wentylację. Węgiel aktywowany, który można zastosować w połączeniu ze środkiem przeczyszczającym, może być tak samo lub bardziej skuteczny niż płukanie żołądka i należy brać go pod uwagę przy leczeniu przedawkowania. Nie zaleca się indukowania wymiotów. Zaleca się monitorowanie funkcji serca (np. EKG) 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: Selektywne inhibitory wychwytu zwrotnego serotoniny.

Kod ATC: N06 AB06

#### Mechanizm działania

Sertralina jest silnym i swoistym inhibitorem wychwytu serotoniny (5HT) w komórkach nerwowych w badaniach *in vitro*, nasila działanie 5HT u zwierząt. Ma jedynie bardzo słaby wpływ na wychwyty zwrotne noradrenaliny i dopaminy. W dawkach leczniczych, sertralina blokuje wychwyty serotoniny w płytkach krwi ludzi. W badaniach na zwierzętach nie wykazano, aby lek miał działanie stymulujące,

sedatywne, cholinolityczne lub kardi toksyczne. 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 przekazywanie katecholaminergiczne. Sertralina nie wykazuje powinowactwa do receptorów muskarynowych (cholinergicznym), serotoninowym, 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. Sertralina nie działa jako dodatnie wzmocnienie u małp reżus szkolonych w zakresie samodzielnego podawania kokainy, jak też nie zastępuje ani d-amfetaminy, ani pentobarbitalu jako bodźca dyskryminującego u małp reżus.

### Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

#### *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.

#### *Dzieci i młodzież 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 dwa tygodnie 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.

#### Dzieci i młodzież

Brak danych dotyczących dzieci poniżej 6 lat.

## **5.2 Właściwości farmakokinetyczne**

### *Wchłanianie*

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

### *Dystrybucja*

Okolo 98% krążącego leku jest związane z białkami osocza.

### *Metabolizm*

Sertralina podlega intensywnemu metabolizmowi podczas pierwszego przejścia przez wątrobę.

Na podstawie danych klinicznych i danych uzyskanych w warunkach *in vitro* można stwierdzić, że sertralina jest metabolizowana na drodze licznych szlaków, w tym przez CYP3A4, CYP2C19 (patrz punkt 4.5) i CYP2B6. Sertralina i jej główny metabolit, desmetylosertralina, są także substratami P-glikoproteiny w warunkach *in vitro*.

### *Eliminacja*

Średni okres półtrwania sertraliny wynosi około 26 godzin (zakres 22–36 godzin). Zgodnie z końcowym okresem połowicznej eliminacji, następuje około dwukrotna kumulacja do stężeń stanu stacjonarnego, które są osiągnięte po jednym tygodniu podawania 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. Jedynie niewielka ilość (<0,2%) niezmienionej sertraliny jest wydalana z moczem.

### Linijowość lub nielinijowość

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

### Farmakokinetyka w szczególnych grupach pacjentów

#### *Dzieci i młodzież z ZO-K*

Farmakokinetykę sertraliny badano w grupie 29 dzieci w wieku od 6 do 12 lat i 32 nastolatków w wieku od 13 do 17 lat. U pacjentów stopniowo zwiększano dawkę do dawki dobowej 200 mg w ciągu 32 dni, albo 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.

#### *Młodzię i osoby w podeszłym wieku*

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

#### *Zaburzenia czynności wątroby*

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

#### *Niewydolność nerek*

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

#### *Farmakogenomika*

Stężenie sertraliny w osoczu było większe o około 50% u osób wolno metabolizujących produkty lecznicze z udziałem CYP2C19 w porównaniu z osobami szybko metabolizującymi. Kliniczne znaczenie tej obserwacji jest niejasne; dawkę produktu leczniczego należy dobierać w oparciu o odpowiedź kliniczną.

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

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

gryzonie badania przeprowadzone na gryzoniach i innych zwierzętach nie ujawniły wpływu na płodność.

#### *Badania na młodych zwierzętach*

W badaniu toksykologicznym przeprowadzonym na młodych samcach i samicach szczura sertralinę podawano doustnie w dawkach wynoszących 10, 40 lub 80 mg/kg mc./dobę w okresie od 21 do 56 dnia po narodzeniu, po którym następowała faza odstawienia leku trwająca do 196 dnia po narodzeniu. U zwierząt przyjmujących różne dawki leku (samce – 80 mg/kg, samice  $\geq 10$  mg/kg) wystąpiło opóźnienie dojrzewania płciowego, lecz nie zaobserwowano innych oznak wpływu sertraliny na oceniane punkty końcowe dotyczące rozmnażania u samców i samic szczura. W okresie od 21 do 56 dnia po narodzeniu zaobserwowano także odwodnienie, zabarwioną wydzielinę z nosa oraz zmniejszony średni przyrost masy ciała. Każde z tych zjawisk związanych z podawaniem sertraliny ustąpiło w którymś momencie fazy odstawienia leku. Kliniczne znaczenie tych obserwacji nie zostało ustalone.

## **6. DANE FARMACEUTYCZNE**

### **6.1 Wykaz substancji pomocniczych**

#### ***Rdzeń tabletki:***

Wapnia wodorofosforan dwuwodny  
Celuloza mikrokrystaliczna  
Hydroksypropyloceluloza

Karboksymetyloskrobia sodowa (typ A)  
Magnezu stearynian

**Otoczka tabletki:**

Opadry White OY-S-7355 zawierająca:  
Tytanu dwutlenek (E171)  
Hypromelozę  
Makrogol 400  
Polisorbat 80

**6.2 Niezgodności farmaceutyczne**

Nie dotyczy.

**6.3 Okres trwałości**

3 lata

**6.4 Specjalne środki ostrożności przy przechowywaniu**

Bez specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania.

**6.5 Rodzaj i zawartość opakowania**

Blistry białe, nieprzezroczyste Aluminium/PVC lub blistry białe nieprzezroczyste Al/PVC/PVDC, w tekturowym pudełku.

Opakowania zawierające 14, 15, 20, 28, 30, 56, 60 lub 98 tabletek powlekanych.

Nie wszystkie rodzaje opakowań muszą znajdować się w obrocie.

**6.6 Szczególne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania leku do stosowania**

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

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

Aurobindo Pharma Limited,  
Ares, Odyssey Business Park,  
West End Road,  
South Ruislip HA4 6QD,  
Wielka Brytania.  
Tel: ++ 44 20 8845 8811.  
Faks: ++ 44 20 8845 8795.

**8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

Pozwolenie nr: 14381

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 11.02.2008  
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 16.09.2013

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