CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1 NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Asertin 50, 50 mg tabletki powlekane

2 SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY SUBSTACJI CZYNNYCH

Asertin 50, 50 mg tabletki powlekane
Każda tabletka powlekana zawiera chlorowodorek sertraliny w ilości odpowiadającej 50 mg sertraliny.

Substancja pomocnicza: laktoza jednowodna.
Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz 6.1.

3 POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki powlekane

Asertin 50:
Białe, powlekane, owalne, obustronnie wypukłe, 10 x 5 mm, tabletki z rowkiem po jednej stronie i wytłoczoną literą L po drugiej.

Tabletki można dzielić na połowy.

4 SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Epizody dużej depresji. Zapobieganie nawrotom epizodów dużej depresji.
Lęk napadowy z towarzyszącą (lub nie) agorafobią.
Zaburzenia obsesyjno-kompulsyjne (ZO-K) u dorosłych i pacjentów pediatrycznych w wieku 6 -17 lat.
Zespół lęku społecznego.
Zespół lęku pourazowego, tzw. *post-traumatic stress disorder (PTSD).*

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Tabletki powlekane Asertin 50 należy przyjmować raz na dobę, rano lub wieczorem.
Tabletki powlekane Asertin 50 można przyjmować z posiłkiem lub niezależnie od posiłku.

Dorośli

Dawkowanie początkowe

Depresja i ZO-K
Dawka początkowa leku Asertin wynosi 50 mg na dobę.

Lęk napadowy, PTSD i zespół lęku społecznego

Leczenie należy rozpocząć od dawki 25 mg/dobę. Po upływie jednego tygodnia dawkę należy zwiększyć do 50 mg raz na dobę. Wykazano, że ten schemat dawkowania powoduje zmniejszenie częstości objawów niepożądanych charakterystycznych dla początkowej fazy leczenia zaburzenia lękowego z napadami lęku.

Zwiększanie dawki

Depresja, ZOK, lęk napadowy, zespół lęku społecznego i PTSD
W przypadku braku poprawy, dawkę początkową 50 mg leku można zwiększyć. Zmiany dawkowania należy wprowadzać w odstępach co najmniej jednego tygodnia, każdorazowo o 50 mg, aż do osiągnięcia dawki maksymalnej 200 mg na dobę. Ze względu na okres półtrwania eliminacji sertraliny, który wynosi 24 godziny, dawkowania nie należy zmieniać częściej niż raz na tydzień.

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

Leczenie podtrzymujące
Podczas długotrwałego leczenia dawkowanie leku należy utrzymywać na poziomie najniższej skutecznej dawki, modyfikując dawkowanie w zależności od odpowiedzi terapeutycznej.

Depresja
W celu zapobiegania nawrotom epizodów dużej depresji może być wskazane leczenie długotrwałe. W większości przypadków dawka zalecana przy zapobieganiu nawrotom epizodów depresyjnych jest taka sama, jak dawka stosowana w leczeniu aktualnego epizodu. Pacjenci chorzy na depresję wymagają leczenia przez okres co najmniej 6 miesięcy w celu wyeliminowania objawów.

Lęk napadowy i ZO-K
Należy monitorować długotrwałe leczenie lęku napadowego i ZO-K, ponieważ dla tych zaburzeń nie wykazano efektu zapobiegania nawrotom.

Dzieci i młodzież

Leczenie dzieci i młodzieży z zaburzeniami obsesyjno-kompulsyjnymi

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

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

Gdy brak pożądanej odpowiedzi na leczenie, dawkowanie można dalej zwiększać jednorazowo o 50 mg/dobę, w zależności od potrzeb. Maksymalna dawka wynosi 200 mg na dobę. Przy zwiększaniu dawki powyżej 50 mg należy wziąć pod uwagę zazwyczaj mniejszą masę ciała dzieci od masy ciała dorosłych. Nie należy zmieniać dawkowania częściej niż raz na tydzień.

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

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

Stosowanie u osób w podeszłym wieku

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

Stosowanie u pacjentów z niewydolnością wątroby

Stosowanie sertraliny u pacjentów z chorobami wątroby wymaga ostrożności. U pacjentów z upośledzeniem czynności wątroby należy stosować mniejsze dawki leku bądź wydłużyć okres

pomiędzy kolejnymi dawkami (patrz punkt 4.4). Sertraliny nie należy stosować u pacjentów z ciężkim zaburzeniem czynności wątroby ze względu na brak danych klinicznych (patrz punkt 4.4).

Stosowanie u chorych z niewydolnością nerek

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

Objawy odstawienia po przerwaniu leczenia sertraliną

Terapii nie należy przerywać w sposób nagły. Przy odstawianiu leczenia sertraliną, dawkę należy stopniowo zmniejszać przez okres co najmniej jednego do dwóch tygodni, aby zmniejszyć ryzyko wystąpienia objawów odstawienia (patrz punkty 4.4 i 4.8). Jeśli po zmniejszeniu dawki bądź odstawieniu leku wystąpią objawy, których pacjent nie toleruje, należy rozważyć ponowne wdrożenie uprzednio stosowanego dawkowania. Następnie lekarz prowadzący może zalecić bardziej stopniowe zmniejszenie dawki.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą.
Przeciwwskazane jest jednoczesne stosowanie sertraliny z nieodwracalnymi inhibitorami monoaminooksydazy (MAO) z uwagi na ryzyko wystąpienia zespołu serotoninowego, którego objawy obejmują: pobudzenie, drżenie oraz hipertermię.
Między odstawieniem leczenia nieodwracalnymi inhibitorami monoaminooksydazy a wdrożeniem leczenia sertraliną musi upłynąć co najmniej 14 dni. Między odstawieniem leczenia sertraliną a wdrożeniem leczenia nieodwracalnymi inhibitorami monoaminooksydazy musi upłynąć co najmniej 7 dni (patrz punkt 4.5).
Przeciwwskazane jest również jednoczesne przyjmowanie pimozydu (patrz punkt 4.5).

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Zmiana leczenia z selektywnych inhibitorów zwrotnego wychwytu serotoniny (SSRI), leków przeciwdepresyjnych lub przeciwobsesyjnych na sertralinę

Istnieją jedynie ograniczone doświadczenia z badań kontrolowanych dotyczące optymalnego momentu przejścia z terapii lekami z grupy SSRI, lekami przeciwdepresyjnymi i przeciwobsesyjnymi na sertralinę. W przypadku zmiany stosowanego leku, zwłaszcza długotrwale działającego (np. fluoksetyny), należy zachować ostrożność i dokonać rozważnej oceny medycznej.

Inne leki serotoninergiczne, np. tryptofan, fenfluramina i agoniści 5-HT
Równoczesne podawanie sertraliny z innymi lekami nasilającymi działanie neuroprzekaźnictwa serotoninergicznego (np. tryptofanem, fenfluraminą czy lekami z grupy agonistów 5-HT) bądź lekami ziołowymi zawierającymi dziurawiec (*Hypericum perforatum*), wymaga ostrożności. W miarę możliwości należy unikać równoczesnego stosowania tych leków z sertraliną ze względu na możliwość interakcji farmakodynamicznych.

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

Schizofrenia
U pacjentów ze schizofrenią może wystąpić nasilenie objawów psychotycznych.

Napady padaczkowe

U pacjentów leczonych sertraliną mogą wystąpić napady padaczkowe: stosowania sertraliny należy unikać u pacjentów z niestabilną padaczką; chorzy z padaczką kontrolowaną wymagają ścisłego monitorowania. Jeśli wystąpią drgawki, leczenie sertraliną należy odstawić.

Samobójstwo, myśli samobójcze lub pogorszenie objawów klinicznych
Depresja wiąże się ze zwiększonym ryzykiem myśli samobójczych, tendencji do samookaleczenia oraz samobójstw (prób samobójczych). Ryzyko to utrzymuje się do momentu wystąpienia znaczącej remisji. 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 Asertin, 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 pojawienia się, o konieczności niezwłocznego zwrócenia się do lekarza.

Stosowanie u dzieci i młodzieży (poniżej 18 roku życia)

Sertraliny nie należy stosować w leczeniu dzieci i młodzieży poniżej 18 roku życia, z wyjątkiem pacjentów z zaburzeniami obsesyjno-kompulsyjnymi w wieku 6-17 lat. Zachowania samobójcze (próby i myśli samobójcze) oraz wrogie (głównie agresja, zachowania buntownicze i gniew) w badaniach klinicznych częściej obserwowano u dzieci i młodzieży przyjmującej leki przeciwdepresyjne w porównaniu z grupą placebo. Jeżeli w związku z potrzebą kliniczną podjęta zostanie decyzja o wdrożeniu leczenia, pacjent wymaga ścisłego monitorowania pod kątem objawów samobójczych. Brak ponadto danych pochodzących z długotrwałych badań bezpieczeństwa leku u dzieci i młodzieży, dotyczących ewentualnego wpływu leku na wzrost, dojrzewanie oraz rozwój poznawczy i behawioralny. Stan zdrowia dzieci leczonych długotrwale wymaga kontroli lekarza w celu wykrycia ewentualnych nieprawidłowości w tych układach narządów.

Nieprawidłowe krwawienia/krwotok

Istnieją doniesienia na temat nieprawidłowych krwawień skórnych (np. wybroczyn i plamicy) oraz innych zdarzeń krwotocznych, takich jak krwawienia z przewodu pokarmowego lub krwawienia ginekologiczne, podczas stosowania leków z grupy SSRI. Szczególną ostrożność zaleca się u

pacjentów przyjmujących leki z grupy SSRI, zwłaszcza w skojarzeniu z lekami o działaniu wpływającym na czynność płytek krwi (np. lekami przeciwzakrzepowymi, atypowymi lekami przeciwpsychotycznymi i fenotiazynami, większością trójpierścieniowych leków przeciwdepresyjnych, kwasem acetylosalicylowym oraz niesteroidowymi lekami przeciwzapalnymi (NLPZ)), jak również u chorych z krwawieniami w wywiadzie (patrz punkt 4.5).

Hiponatremia

Podczas leczenia lekami z grup SSRI lub SNRI, w tym sertraliną, może wystąpić hiponatremia. W wielu przypadkach wydaje się, że hiponatremia jest konsekwencją zespołu niewłaściwego wydzielania hormonu antydiuretycznego (SIADH). Opisywano przypadki spadku stężenia sodu w surowicy poniżej wartości 110 mmol/l. Na większe ryzyko hiponatremii podczas przyjmowania leków z grup SSRI lub SNRI mogą być narażeni pacjenci w podeszłym wieku. Również pacjenci przyjmujący leki diuretyczne lub inne, które zmniejszają objętość płynów mogą być narażeni na większe ryzyko (patrz punkt: Stosowanie u osób w podeszłym wieku). U pacjentów z objawową hiponatremią należy rozważyć odstawienie sertraliny i zastosowanie odpowiedniego postępowania medycznego. Wśród objawów przedmiotowych i podmiotowych hiponatremii wyróżnia się: ból głowy, trudności z koncentracją, zaburzenia pamięci, splątanie, osłabienie i zaburzenia równowagi, które mogą powodować upadki. Objawy przedmiotowe i podmiotowe związane z przypadkami o cięższym i (lub) bardziej nagłym przebiegu obejmują omamy, omdlenia, drgawki, śpiączkę, zatrzymanie oddechu oraz zgon.

Objawy odstawienia występujące po przerwaniu leczenia sertraliną

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

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

Akatyzja (niepokój psychoruchowy)
Stosowanie sertraliny wiąże się z występowaniem akatyzji, stanu polegającego na subiektywnym odczuwaniu nieprzyjemnego lub przykrego niepokoju wraz z towarzyszącą niemożnością stania lub siedzenia w jednym miejscu. Akatyzja najczęściej występuje w ciągu pierwszych kilku tygodni terapii. U pacjentów z niepokojem psychoruchowym zwiększenie dawki leku może być szkodliwe.

Zaburzenia czynności wątroby
Sertralina jest w znacznym stopniu metabolizowana w wątrobie. Badania farmakokinetyczne po podaniu wielokrotnym u pacjentów z łagodną i wyrównaną postacią marskości wątroby wykazały wydłużenie okresu półtrwania w fazie eliminacji oraz około trzykrotne zwiększenie wartości AUC i stężenia maksymalnego (C_{max}) w porównaniu z pacjentami z prawidłową czynnością wątroby. Nie zaobserwowano istotnych różnic w wiązaniu się leku z białkami osocza między tymi grupami. Stosowanie sertraliny u pacjentów z chorobami wątroby wymaga ostrożności. U pacjentów z upośledzoną czynnością wątroby należy rozważyć stosowanie mniejszych dawek leku bądź

wydłużenie okresu między kolejnymi dawkami. Sertraliny nie należy stosować u pacjentów z ciężkim upośledzeniem czynności wątroby (patrz punkt 4.2).

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

Pacjenci 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 u pacjentów w młodszym wieku.

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

Cukrzyca
U pacjentów z cukrzycą leczenie środkami z grupy SSRI może wpływać na kontrolę glikemii. Należy regularnie kontrolować stężenie glukozy we krwi. Konieczne może być dostosowanie dawki insuliny i (lub) doustnych środków przeciwcukrzycowych.

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

Nietolerancja laktozy
Pacjenci z rzadkimi chorobami dziedzicznymi – nietolerancją galaktozy, niedoborem laktazy typu Lapp lub zaburzeniami wchłaniania glukozo-galaktozy, nie powinni przyjmować tego leku.

4.5 Interakcje z innymi lekami i inne rodzaje interakcji

Leki przeciwwskazane

Inhibitory oksydazy monoaminowej (MAO)

Nieodwracalne (nieselektywne) inhibitory MAO (selegilina)

Sertraliny nie należy stosować w skojarzeniu z lekami z grupy nieodwracalnych (nieselektywnych) inhibitorów MAO, np. selegiliną. Między odstawieniem leczenia nieodwracalnymi (nieselektywnymi) inhibitorami MAO a wdrożeniem leczenia sertraliną musi upłynąć co najmniej 14 dni. Między odstawieniem leczenia sertraliną a wdrożeniem leczenia nieodwracalnymi (nieselektywnymi) inhibitorami MAO musi upłynąć co najmniej 7 dni (patrz punkt 4.3).

Odwracalny, selektywny inhibitor MAO-A (moklobemid)

Ze względu na ryzyko wystąpienia zespołu serotoninowego nie zaleca się stosowania sertraliny w połączeniu z odwracalnym i selektywnym inhibitorem MAO, np. moklobemidem. Po zakończeniu leczenia odwracalnym inhibitorem MAO, a przed rozpoczęciem leczenia sertraliną, można wprowadzić okres odstawiania krótszy niż 14 dni. Między odstawieniem leczenia sertraliną a wdrożeniem leczenia odwracalnym inhibitorem MAO musi upłynąć co najmniej 7 dni (patrz punkt 4.3).

Odwracalny, nieselektywny inhibitor MAO (linezolid)

Antybiotyk linezolid jest słabym, odwracalnym i nieselektywnym inhibitorem MAO, którego nie należy stosować u pacjentów leczonych sertraliną (patrz punkt 4.3).

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

Pimozyd

W badaniu z pojedynczą niską dawką pimozydu (2 mg) stosowanego łącznie z sertraliną stwierdzono wzrost stężenia pimozydu o ok. 35%. Wzrost stężenia nie wiązał się jednak ze zmianami w zapisie EKG. Mechanizm tej interakcji nie jest znany, jednak z uwagi na wąski indeks terapeutyczny pimozydu, równoczesne stosowanie sertraliny i pimozydu jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3).

Niezalecane stosowanie z sertraliną

Leki działające hamująco na OUN, alkohol

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

Inne leki serotoninergiczne.

Zob. punkt 4.4.

Specjalne środki ostrożności

Lit

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

Fenytoina

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

Tryptany

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

Warfaryna

Jednoczesne przyjmowanie sertraliny (w dawce 200 mg na dobę) i warfaryny powodowało niewielkie, lecz statystycznie istotne wydłużenie czasu protrombinowego, które w rzadkich przypadkach może prowadzić do zmian wartości INR. Należy jednak ściśle monitorować czas protrombinowy na początku terapii sertraliną oraz po jej zakończeniu.

Interakcje z innymi lekami, digoksyną, atenololem, cymetydyną

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

Leki wpływające na czynność płytek

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

Leki metabolizowane przez cytochrom P450

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

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

4.6 Ciąża i laktacja

Ciąża

Nie ma dostępnych odpowiednio kontrolowanych badań dotyczących stosowania sertraliny u kobiet w ciąży. Jednak analiza znacznej ilości zgromadzonych danych nie wskazuje by sertralina wywoływała wady wrodzone. Badania na zwierzętach wykazały wpływ leku na płodność, prawdopodobnie ze względu na toksyczne działanie farmakodynamiczne leku na matkę i(lub) bezpośredni wpływ farmakodynamiczny na płód (patrz punkt 5.3).

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

Jeśli matka kontynuuje leczenie sertraliną w późniejszym okresie ciąży (zwłaszcza w trzecim trymestrze), noworodek wymaga obserwacji. U noworodków, których matki przyjmowały sertralinę w późniejszym okresie ciąży odnotowywano następujące objawy: niewydolność oddechową, sinicę, bezdech, napady drgawkowe, wahania temperatury ciała, trudności z przyjmowaniem pokarmu, wymioty, hipoglikemię, wzmożone napięcie mięśniowe, obniżone napięcie mięśniowe, wzmożenie odruchów, drżenia mięśniowe, skurcze mięśni, drażliwość, podsypianie, ciągły płacz, senność i zaburzenia snu. Objawy te mogą wynikać z działania serotonergicznego albo być objawami

odstawienia. W większości przypadków powikłania rozwijają się natychmiast lub w krótkim czasie (mniej niż 24 godzin) po porodzie.

Dane epidemiologiczne sugerują, że stosowanie leków z grupy SSRI w ciąży, szczególnie w późnym okresie ciąży, może zwiększać ryzyko przetrwałego nadciśnienia płucnego u noworodków (PPHN). Zaobserwowane ryzyko wynosi w przybliżeniu 5 przypadków na 1000 ciąż. W ogólnej populacji częstość występowania PPHN wynosi 1 do 2 przypadków na 1000 ciąż.

Laktacja

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

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwania urządzeń mechanicznych w ruchu

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

4.8 Działania niepożądane

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

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

Tabela 1 przedstawia działania niepożądane obserwowane w okresie po dopuszczeniu leku do obrotu (ich częstość nie jest znana) oraz w badaniach klinicznych z kontrolą placebo (z udziałem łącznie 2542 pacjentów leczonych sertraliną 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 w miarę leczenia i zazwyczaj nie wymagają odstawienia leku.

Tabela 1. Działania niepożądane

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

Bardzo często (≥1/10)	**Często** (od ≥1/100 do <1/10)	**Niezbyt często** (od ≥1/1000	**Rzadko** (od ≥1/10000 do <1/1000)	**Bardzo rzadko** (<1/10000	**Częstość nieznana** (częstość nie może być określona na

		do <1/100)		)	podstawie dostępnych danych)
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze					
	Zapalenie gardła	Zakażenia górnych dróg oddechowych. Nieżyt nosa.	Zapalenie uchyłków jelita. Zapalenie żołądka i jelit. Zapalenie ucha środkowego.		
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)					
			Nowotwory†		
Zaburzenia krwi i układu chłonnego					
			Powiększenie węzłów chłonnych		Leukopenia. Małopłytkowość.
Zaburzenia układu immunologicznego					
					Reakcje anafilaktyczne. Reakcje alergiczne. Alergia.
Zaburzenia endokrynologiczne					
					Hiperprolaktynemia. Niedoczynność tarczycy i zespół nadmiernego wydzielania hormonu antydiuretycznego (ADH)
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania					
	Jadłowstręt. Nasilone łaknienie*		Hiper-cholesterolemia. Hipoglikemia.		Hiponatremia
Zaburzenia psychiczne					
Bezsenność (19%)	Depresja*. Depersonalizacja Koszmary senne. Lęk*. Pobudzenie*. Nerwowość. Zmniejszenie libido*. Bruksizm.	Omamy*. Nastroje euforyczne*. Apatia. Zaburzenia myślenia.	Zaburzenia konwersyjne. Uzależnienie od leku. Zaburzenia psychotyczne *. Agresja*. Paranoja. Wyobrażenia samobójcze. Lunatyzm. Przedwczesny wytrysk		Koszmary senne (intensywne sny). Myśli lub zachowania samobójcze***
Zaburzenia ze strony układu nerwowego					
Zawroty głowy (11%).	Parestezje*. Drżenie.	Drgawki*. Mimowolne	Śpiączka*. Choreoatetoza		Zaburzenia ruchowe (w tym

Senność (13%). Bóle głowy (21%)*	Hipertonia, Zaburzenia smaku Zaburzenia koncentracji.	skurcze mięśni*. Zaburzenia koordynacji. Hiperkineza. Amnezja. Osłabienie czucia*. Zaburzenia mowy. Położeniowe zawroty głowy. Migrena*	. Dyskineza. Przeczulica. Zaburzenia czucia.		zaburzenia pozapiramidowe, takie jak: hiperkinezja, hipertonia, zgrzytanie zębami i zaburzenia chodu). Omdlenia. Objawy związane z zespołem serotoninowym, np.: pobudzenie, splątanie, obfite pocenie się, biegunka, gorączka, nadciśnienie tętnicze, sztywność, tachykardia. W niektórych przypadkach miało to związek z jednoczesnym stosowaniem leków serotoninergicznych. Akatyzja i niepokój psychoruchowy (patrz punkt 4.4).
Zaburzenia oka					
	Zaburzenia widzenia		Jaskra. Zaburzenia wydzielania łez. Ubytki pola widzenia. Podwójne widzenie. Światłowstręt. Krwawienie do komory przedniej oka. Rozszerzenie źrenic.		Zaburzenia widzenia
Zaburzenia ucha i błędnika					
	Szum uszny*	Ból ucha			
Zaburzenia serca					
	Kołatanie serca*	Tachykardia	Zawał mięśnia sercowego. Bradykardia. Zaburzenia sercowe.		
Zaburzenia naczyniowe					
	Uderzenia	Nadciśnienie	Niedokrwieni		Nieprawidłowe

	gorąca*	tętnicze*. Nagłe zaczerwienienie skóry.	e obwodowe.		krwawienia (np. z nosa, z przewodu pokarmowego lub obecność krwi w moczu).
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia					
	Ziewanie*	Skurcz oskrzeli*. Duszność. Krwawienia z nosa.	Skurcz krtani. Hiperwentylacja. Niedotlenienie. Świst krtaniowy. Dysfonia. Czkawka.		
Zaburzenia żołądka i jelit					
Biegunka (18%). Nudności (24%). Suchość w ustach (14%).	Bóle brzucha*. Wymioty*. Zaparcia*. Niestrawność. Wzdęcia.	Zapalenie przełyku. Dysfagia. Guzy krwawnicowe. Nadmierne wydzielanie śliny. Zaburzenia języka. Odbijanie ze zwracaniem treści żołądkowej.	Smołowate stolce. Obecność świeżej krwi w kale. Zapalenie błony śluzowej jamy ustnej. Owrzodzenie języka. Zaburzenia zębów. Zapalenie języka. Owrzodzenie ust.		Zapalenie trzustki
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych					
			Zaburzenia czynności wątroby.		Ciężkie choroby wątroby (w tym zapalenie wątroby, żółtaczka i niewydolność wątroby) oraz bezobjawowe podwyższenie aktywności transaminaz (SGOT i SGPT)
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej					
	Wysypka*. Nadmierna potliwość.	Obrzęk okołooczodołowy*. Plamica*. Łysienie*. Zimne poty. Sucha skóra. Pokrzywka*.	Zapalenie skóry. Zapalenie pęcherzowe skóry. Wysypka grudkowa. Nieprawidłowa struktura włosów.		Rzadkie zgłoszenia ciężkich przypadków działań niepożądanych ze strony skóry (CDNS): np. zespół Stevensa-Johnsona oraz martwica

			Nieprawidłowy zapach skóry.		naskórka. Obrzęk naczynioruchowy. Obrzęk twarzy. Wrażliwość na światło. Reakcje skórne. Świąd.
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej					
	Bóle mięśniowe	Choroba zwyrodnieniowa stawów. Osłabienie mięśni. Bóle pleców. Tiki mięśniowe.	Zaburzenia kości.		Bóle stawów. Skurcze mięśni.
Zaburzenia nerek i dróg moczowych					
		Nocne oddawanie moczu. Zatrzymanie moczu*. Wielomocz. Częstomocz. Zaburzenia związane z oddawaniem moczu.	Skąpomocz. Nietrzymanie moczu*. Opóźnienie w oddawaniu moczu.		
*Zaburzenia układu rozrodczego i piersi***					
Zaburzenia wytrysku (14%).	Zaburzenia czynności seksualnych. Zaburzenia wzwodu.	Krwawienia z pochwy. Zaburzenia czynności seksualnych u kobiet.	Krwotok miesiączkowy. Zanikowe zapalenie sromu i pochwy. Zapalenie żołędzi i napletka. Upławy. Bolesny wzwód prącia*. Mlekotok*.		Ginekomastia. Nieregularne miesiączkowanie.
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania					
Zmęczenie (10%)*	Ból w klatce piersiowej*	Złe samopoczucie*, Dreszcze. Gorączka*, Astenia*. Pragnienie.	Przepuklina. Zwłóknienie w miejscu wstrzyknięcia. Zmniejszenie tolerancji lekowej. Zaburzenia chodu. Zdarzenie niemożliwe do oceny.		Obrzęk obwodowy.

Badania diagnostyczne					
		Spadek masy ciała*. Wzrost masy ciała*.	Zwiększenie aktywności amino-transferazy alaninowej*. Zwiększenie aktywności amino-transferazy asparaginowej*. Nieprawidło-wości związane z nasieniem.		Nieprawidłowe wyniki badań laboratoryjnych. Zaburzenia czynności płytek krwi. Zwiększone stężenie cholesterolu w surowicy.
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach					
			Urazy		
Procedury medyczne i chirurgiczne					
			Zabieg rozszerzania naczyń		

W przypadku wystąpienia działań niepożądanych w przebiegu depresji, ZO-K, zespołu lęku panicznego, PTSD i zespołu lęku społecznego, pojęcie dotyczące układów organizmu wymaga ponownej klasyfikacji według pojęć dotyczących układów organizmu obowiązujących w badaniach nad depresją.
† Zgłoszono jeden przypadek nowotworu złośliwego u pacjenta otrzymującego sertralinę. W grupie otrzymującej placebo nie odnotowano takich przypadków.
** te działania niepożądane wystąpiły również w okresie po wprowadzeniu leku do obrotu.*
*** w mianowniku podano łączną liczbę pacjentów w danej grupie wyodrębnionej według płci sertralina (1118 mężczyzn, 1424 kobiet), placebo (926 mężczyzn, 1219 kobiet).*
W przypadku ZO-K – wyłącznie badania krótkoterminowe, obejmujące od 1 do 12 tygodni.
**** Opisywano również przypadki wyobrażeń i zachowań samobójczych w trakcie leczenia sertraliną oraz we wczesnym okresie po odstawieniu leku (patrz punkt 4.4).*

Objawy odstawienia występujące po zaprzestaniu leczenia sertraliną

Odstawienie sertraliny (zwłaszcza nagłe) często wywołuje objawy odstawienia. Najczęściej zgłaszano: zawroty głowy, zaburzenia czucia, (w tym parestezje), zaburzenia snu (w tym bezsenność i intensywne sny), pobudzenie lub lęk, nudności i/lub wymioty, drżenie mięśni oraz bóle głowy. Zazwyczaj wymienione objawy mają nasilenie łagodne do umiarkowanego i ustępują samoistnie, jednak u niektórych pacjentów mogą mieć charakter ciężki i(lub) długotrwały. W związku z tym, jeżeli leczenie sertraliną nie jest już niezbędne, zaleca się stopniowe odstawianie leku poprzez zmniejszanie dawek (patrz punkty 4.2 oraz 4.4).

<u>*Działanie związane z grupą leków*</u>

Badania epidemiologiczne przeprowadzone głównie u pacjentów w wieku 50 lat i starszych wskazują na zwiększone ryzyko złamań kości u pacjentów przyjmujących selektywne inhibitory wychwytu zwrotnego serotoniny (SSRI) lub trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne (TLPD). Mechanizm powstawania tego ryzyka nie jest znany.

Pacjenci w podeszłym wieku

Stosowanie leków z grup SSRI lub SNRI, w tym sertraliny, wiązało się z przypadkami klinicznie istotnej hiponatremii u osób w podeszłym wieku. Osoby takie mogą być bardziej narażone na to zdarzenie niepożądane (patrz punkt 4.4).

Dzieci i młodzież

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

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

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

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

4.9 Przedawkowanie

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

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

Leczenie
Nie ma swoistego antidotum dla sertraliny. Zaleca się następujący sposób postępowania: zapewnienie drożności dróg oddechowych i odpowiedniej wentylacji oraz tlenoterapia. Podanie w razie potrzeby węgla aktywowanego w połączeniu z roztworem sorbitolu lub innego środka przeczyszczającego, może być równie skuteczne - bądź skuteczniejsze - niż płukanie żołądka. Nie zaleca się prowokowania wymiotów. Zaleca się ogólne monitorowanie czynności układu sercowo-naczyniowego oraz zastosowanie ogólnego leczenia podtrzymującego czynności życiowe.
Ze względu na dużą objętość dystrybucji sertraliny, skuteczność wymuszonej diurezy, dializy, hemoperfuzji i przetoczenia jest wątpliwa.

5 WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: lek przeciwdepresyjny, selektywny inhibitor wychwytu zwrotnego serotoniny (SSRI).
Kod ATC: N06AB06

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 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 kardiotoksycznie. 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 przekaźnictwo katecholaminergiczne. Sertralina nie wykazuje powinowactwa do receptorów muskarynowych (cholinergicznych), serotoninowych, dopaminergicznych, adrenergicznych, histaminergicznych, GABA ani do receptorów benzodiazepinowych. Długotrwałe podawanie sertraliny zwierzętom prowadzi do zmniejszenia liczby i wrażliwości receptorów noradrenergicznych w mózgu. Podobny efekt obserwowano podczas podawania innych leków przeciwdepresyjnych i stosowanych w leczeniu 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 dodatnich 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 rezus szkolonych w zakresie samodzielnego podawania kokainy, jak też nie zastępuję ani d-amfetaminy, ani pentobarbitalu, jako bodźca dyskryminującego u małp rezus.

Badania kliniczne

Duże zaburzenie depresyjne
Przeprowadzono badanie z udziałem pacjentów ambulatoryjnych z depresją, u których wystąpiła odpowiedź przy końcu wstępnej, 8-tygodniowej, otwartej fazy leczenia sertraliną w dawce 50-200 mg/dobę. Pacjentów tych (n=295) randomizowano do grupy kontynuującej przez 44 tygodnie prowadzone metodą podwójnie ślepej próby leczenie sertraliną w dawce 50-200 mg/dobę lub placebo. U pacjentów otrzymujących sertralinę 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 sertralinę i placebo wyniósł odpowiednio 83,4% i 60,8%.

Zespołu 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 sertraliną w porównaniu z placebo był zbliżony (odpowiednio kobiety: 57,2% vs.34,5%, mężczyźni: 53,9% vs. 38,2%) Liczba pacjentów, mężczyzn i kobiet, w połączonych badaniach populacji ogólnej wynosiła odpowiednio 184 i 430, dlatego wyniki dotyczące kobiet są lepiej ugruntowane, natomiast u mężczyzn wyraźny jest wpływ innych zmiennych początkowych (większa częstość nadużywania substancji, dłuższy czas trwania, źródło urazu, itp.), które korelują ze zmniejszeniem efektu działania leku.

Pacjenci pediatryczni z ZO-K
Oceniano bezpieczeństwo i skuteczność stosowania sertraliny (50–200 mg/dobę) w leczeniu dzieci (6–12 lat) i młodzieży (13–17 lat) bez depresji, leczonych ambulatoryjnie, chorujących na zaburzenie obsesyjno-kompulsyjne (ZO-K). Po tygodniu prowadzonej metodą pojedynczo ślepej próby fazy wstępnej, pacjentów przydzielono w sposób randomizowany do grup leczonych przez dwanaście tygodni zmienną dawką sertraliny lub placebo. Początkowa dawka u dzieci (6–12 lat) wynosiła 25 mg. U pacjentów zrandomizowanych do grupy otrzymującej sertralinę 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 do większej poprawy w grupie leczonej sertraliną, 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 ± 6,15 i -3,4 ± 0,82, natomiast w grupie otrzymującej sertralinę średni wynik początkowy i zmiana w stosunku do wartości początkowej w grupie placebo wynosiły odpowiednio 23,36 ± 4,56 i -6,8 ± 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 sertraliną, w porównaniu do 37% pacjentów leczonych placebo (p = 0,03).

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

Brak danych dotyczących dzieci poniżej 6 lat.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie
Profil farmakokinetyczny sertraliny jest proporcjonalny do dawki w zakresie stężeń 50-200 mg.
Po doustnym podaniu pojedynczych dawek dobowych sertraliny wynoszących 50-200 mg przez 14 dni, maksymalne stężenia w osoczu osiągane były po 4,5-8,4 godzinach.
Równoczesne spożywanie pokarmu nie wpływa znacząco na biodostępność tabletek sertraliny.

Dystrybucja
Wiązanie sertraliny z białkami osocza wynosi około 98%.

Metabolizm
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 osiągane po jednym tygodniu podawania leku raz na dobę. Okres półtrwania N-desmetylosertraliny pozostaje w zakresie od 62 do 104 godzin. Zarówno sertralina, jak i N-desmetylosertralina są u ludzi w znacznym stopniu metabolizowane, a powstające metabolity są 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 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.

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 stwierdzane u młodych osobników urodzonych przez otrzymujące lek samice wynikały prawdopodobnie z wpływu leku na samice, w związku z czym nie wiążą się z istotnie wyższym ryzykiem u ludzi.

6 DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Asertin 50 tabletki powlekane

Rdzeń tabletki:
Laktoza jednowodna
Celuloza mikrokrystaliczna
Powidon K30
Kroskarmeloza sodowa
Magnezu stearynian

Otoczka tabletki:
Hypromeloza 6
Talk
Glikol propylenowy

Tytanu dwutlenek (E 171).

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

3 lata.

6.4 Specjalne środki ostrożności przy przechowywaniu

Brak specjalnych zaleceń.

Brak szczególnych środków ostrożności dotyczących przechowywania niniejszego produktu leczniczego.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Asertin 50 tabletki powlekane

Blistry z PVC/PVDC/Aluminium w tekturowym pudełku: 7, 14, 15, 20, 28, 30, 50, 60, 98 i 100 tabletek.
Blistry jednostkowe z PVC/PVDC/Aluminium w tekturowym pudełku: 28x1, 30x1, 50x1, 98x1 i 100x1 tabletek.
Okrągłe butelki z HDPE z zamknięciem zatrzaskowym: 100, 250 i 500 tabletek.

Nie wszystkie rodzaje opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Szczególne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowani a leku do stosowania

Brak szczególnych wymagań.

7 PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Biofarm Sp. z o.o.
ul. Wałbrzyska 13
60-198 Poznań

8 NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Pozwolenie nr 11128

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

9 grudnia 2004

10 DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

23.09.2010