

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

SERTIVA 50 mg tabletki powlekane
SERTIVA 100 mg tabletki powlekane

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

SERTIVA 50 mg tabletki powlekane:
Każda tabletka powlekana zawiera 50 mg sertraliny (*Sertralinum*) w postaci chlorowodorku.

SERTIVA 100 mg tabletki powlekane:
Każda tabletka powlekana zawiera 100 mg sertraliny (*Sertralinum*) w postaci chlorowodorku.

Substancje pomocnicze – patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletka powlekana.

Biała lub biaława tabletka powlekana w kształcie kapsułki, wypukła po jednej stronie, z rowkiem dzielącym po drugiej stronie.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Leczenie dużych zaburzeń depresyjnych.

Leczenie zaburzeń obsesyjno-kompulsyjnych (ZO-K).

Leczenie lęku napadowego z towarzyszącą (lub nie) agorafobią.

Leczenie zaburzeń obsesyjno-kompulsyjnych (ZO-K) u dzieci i młodzieży w wieku 13-17 lat (patrz punkt 4.2).

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dorośli:

Duże zaburzenia depresyjne

Zwykle stosowana dawka dobową wynosi 50 mg sertraliny.

W razie konieczności dawkę sertraliny można zwiększyć do 100 mg na dobę. Odpowiedzi klinicznej należy oczekiwać w ciągu 2 do 4 tygodni.

Zespół lęku napadowego

Początkowo 25 mg w pojedynczej dawce dobowej. Po tygodniu dawkę należy zwiększyć do 50 mg na dobę. W przypadku takiego dawkowania, działania niepożądane typowe dla początkowego leczenia zespołu lęku napadowego są zmniejszone. Jeśli odpowiedź kliniczna nie jest wystarczająca, dawkę

należy zwiększać stopniowo o 50 mg do dawki maksymalnej 200 mg na dobę. Zwiększanie dawki powinno odbywać się w ciągu kilku tygodni.

Leczenie zaburzeń obsesyjno-kompulsyjnych (ZO-K) u dorosłych

Początkowo 50 mg w pojedynczej dawce dobowej. W celu uzyskania działania terapeutycznego w większości przypadków konieczne jest leczenie przez 4 tygodnie, czasami dłużej. Jeżeli odpowiedź kliniczna jest niewystarczająca, dawkę należy zwiększać o 50 mg co drugi tydzień. Maksymalna dawka dobową wynosi 200 mg sertraliny.

Jeśli wymagane jest zwiększanie dawki, powinno się to odbywać etapami o 50 mg, w odstępie co najmniej 1 tygodnia. Nie należy zmieniać dawki częściej niż raz w tygodniu, ponieważ okres półtrwania sertraliny wynosi ponad 24 godziny.

Podczas długotrwałego leczenia należy stosować możliwie najmniejsze dawki, po których uzyskuje się skuteczność terapeutyczną.

Leczenie zaburzeń obsesyjno-kompulsyjnych (ZO-K) u dzieci i młodzieży w wieku 13 – 17 lat

Początkowo 50 mg w pojedynczej dawce dobowej. Zalecana największa dawka u młodzieży poniżej 18 lat wynosi 150 mg na dobę. Jednakże, u pacjentów z małą masą ciała należy rozważyć podawanie mniejszych dawek, aby uniknąć zwiększenia stężeń leku w osoczu.

Rozpoczęcie i kontynuowanie leczenia powinien prowadzić specjalista z zakresu psychiatrii dzieci i młodzieży.

Sposób podawania i czas trwania leczenia

Sertralinę należy przyjmować raz na dobę, rano lub wieczorem, popijając wystarczającą ilością płynu. Tabletki mogą być przyjmowane w porze posiłków lub niezależnie od jedzenia.

Początek działania przeciwdepresyjnego może wystąpić w ciągu 7 dni, jednak maksymalne działanie występuje zwykle po 2–4 tygodniach leczenia; zaleca się poinformowanie o tym fakcie pacjentów.

Czas trwania leczenia zależy od rodzaju i ciężkości schorzenia. Po ustąpieniu objawów depresji może być wymagane długotrwałe leczenie (co najmniej przez 6 miesięcy) w celu kontroli remisji.

W trakcie zakończenia leczenia należy zmniejszać dawkę stopniowo, aby uniknąć reakcji odstawiennych (patrz punkt 4.8).

Dzieci i młodzież (poniżej 18 lat)

Nie należy stosować sertraliny w leczeniu dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat, z wyjątkiem młodzieży (w wieku 13–17 lat) z zaburzeniem obsesyjno-kompulsyjnym, patrz również punkt 4.4.

Pacjenci w podeszłym wieku

U pacjentów w podeszłym wieku należy stosować sertralinę w możliwie najmniejszej dawce, ponieważ w tej grupie pacjentów okres półtrwania może być wydłużony.

Pacjenci z zaburzeniem czynności wątroby

Należy zachować ostrożność podczas stosowania sertraliny u pacjentów z zaburzeniem czynności wątroby. Chociaż nie wiadomo czy konieczne jest dostosowanie dawki w przypadku zaburzonej czynności wątroby, zaleca się zmniejszenie dawki lub wydłużenie odstępów między kolejnymi dawkami. Nie należy stosować sertraliny w przypadku ciężkiego zaburzenia czynności wątroby, ponieważ brak jest danych klinicznych.

Pacjenci z zaburzeniem czynności nerek

W przypadku zaburzenia czynności nerek nie jest konieczne dostosowanie dawki (patrz również punkt 4.4).

Pacjentów z ciężkim zaburzeniem czynności nerek należy ściśle monitorować w trakcie długotrwałego leczenia.

Objawy odstawienne obserwowane po przerwaniu leczenia:

Należy unikać nagłego przerwania leczenia. Kończąc leczenie sertralina należy zmniejszać stopniowo dawkę leku przez okres co najmniej 1 do 2 tygodni, aby ograniczyć ryzyko reakcji odstawiennych (patrz punkt 4.4 i 4.8). Jeżeli po zmniejszeniu dawki lub przerwaniu leczenia wystąpią objawy, które nie są tolerowane przez pacjenta, należy rozważyć powrót do poprzednio stosowanej dawki, a następnie kontynuować bardziej stopniowe zmniejszanie dawki.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na sertralina lub którąkolwiek z substancji pomocniczych.

Nie wolno stosować sertraliny jednocześnie z inhibitorami monoaminooksydazy (IMAO), w tym z selegilina i moklobemidem (patrz punkt 4.5).

Nie wolno stosować sertraliny jednocześnie z pimozydem (patrz również punkt 4.5).

Nie należy stosować sertraliny u pacjentów z niestabilną padaczką i drgawkami.

Ciężkie zaburzenie czynności wątroby (patrz również punkt 4.2 i 5.2).

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Zespół serotoninowy

U pacjentów otrzymujących sertralina w skojarzeniu z inhibitorem monoaminooksydazy (IMAO) opisywano przypadki ciężkich reakcji, czasami prowadzących do zgonu. Dlatego też, nie należy stosować sertraliny w skojarzeniu z IMAO, w tym z selektywnym inhibitorem monoaminooksydazy selegilina oraz odwracalnym inhibitorem MAO moklobemidem lub z innymi substancjami o działaniu serotoninergicznym, takimi jak tryptofan, fenfluramina i agoniści serotoniny ze względu na ryzyko poważnych działań niepożądanych.

Zanim rozpocznie się stosowanie sertraliny u pacjentów leczonych uprzednio inhibitorami monoaminooksydazy, powinno upłynąć co najmniej 14 dni od zaprzestania leczenia IMAO. Odwrotnie, powinno upłynąć 14 dni po zaprzestaniu podawania sertraliny, zanim rozpocznie się podawanie inhibitorów MAO (patrz punkt 4.3 i 4.5).

Analogicznie należy zachować ostrożność podczas zmiany leczenia selektywnymi inhibitorami wychwytu zwrotnego serotoniny lub innymi lekami przeciwdepresyjnymi, aby uniknąć możliwych interakcji farmakodynamicznych (patrz punkt 4.5). Ścisłe monitorowanie kliniczne jest szczególnie ważne, gdy rozpoczyna się leczenie sertralina po zaprzestaniu leczenia lekiem przeciwdepresyjnym o długim okresie półtrwania, np. fluoksetyna. Brak dobrze udokumentowanych dowodów, jak długi odstęp czasu jest potrzebny podczas leczenia w przypadku zmiany jednego leku przeciwdepresyjnego na drugi.

Inne interakcje serotoninergiczne, np. z dekstrometorfanem, petydyną, tramadolem i innymi inhibitorami wychwytu zwrotnego serotoniny – patrz punkt 4.5.

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

Pacjenci z zachowaniami samobójczymi w wywiadzie lub pacjenci przejawiający przed rozpoczęciem leczenia znacznego stopnia skłonności samobójcze, należą do grupy zwiększonego ryzyka wystąpienia myśli samobójczych lub prób samobójczych i należy ich poddać ścisłej obserwacji w trakcie leczenia.

Metaanaliza kontrolowanych placebo badań klinicznych nad lekami przeciwdepresyjnymi, stosowanymi u dorosłych pacjentów z zaburzeniami psychicznymi, wykazała zwiększone (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.

Uczynnienie manii lub hipomanii

W badaniach klinicznych u około 0,4% pacjentów leczonych sertralina opisano manię lub hipomanię. Dlatego sertralina należy ostrożnie stosować u pacjentów z manią lub hipomanią w wywiadzie. Wymagany jest ścisły nadzór lekarza.

Sertralina należy odstawić u każdego pacjenta, u którego zaczyna się faza maniakalna.

Schizofrenia

U pacjentów ze schizofrenią objawy psychiatryczne mogą się nasilić.

Okres wymywania dla SSRIs

Podczas zmiany jednego inhibitora wychwyty zwrotnego serotoniny na drugi czas trwania okresu wymywania należy określić na podstawie okresu półtrwania w fazie eliminacji dla poprzednio stosowanego produktu.

Krwawienie

Podczas stosowania SSRIs opisano krwawienia w obrębie skóry, jak wybroczyny skórne i plamica. U pacjentów otrzymujących SSRIs zaleca się ostrożność, zwłaszcza jeśli jednocześnie stosowane są leki przeciwzakrzepowe oraz leki, które wpływają na czynność płytek krwi (np. nietypowe leki przeciwpsychotyczne i fenotiazyny, większość trójęcyklicznych leków przeciwdepresyjnych, kwas acetylosalicylowy i niesteroidowe leki przeciwzapalne). Ostrożność należy zachować również u pacjentów z krwawieniami w wywiadzie (patrz punkt 4.5).

Leczenie elektrowstrząsami

Ze względu na niewielkie doświadczenie kliniczne należy zachować ostrożność podczas jednoczesnego stosowania sertraliny i elektrowstrząsów.

Cukrzyca

U pacjentów z cukrzycą stosowanie SSRIs może zaburzać kontrolę stężenia glukozy we krwi. Należy systematycznie kontrolować stężenie glukozy we krwi. Konieczne może być dostosowanie dawki insuliny i (lub) doustnych leków przeciwcukrzycowych.

Choroba serca

Nie ustalono bezpieczeństwa stosowania sertraliny u pacjentów, u których wystąpił ostatnio zawał mięśnia sercowego lub u pacjentów z niestabilną chorobą serca. Pacjentów, u których zdiagnozowano te zaburzenia, wyłączono z badań klinicznych. Elektrokardiogramy pacjentów otrzymujących sertralinę w badaniach klinicznych z podwójną ślepą próbą wskazują, że stosowanie sertraliny nie jest związane z istotnymi nieprawidłowościami w zapisie EKG.

Pacjenci w podeszłym wieku

Profil i częstość występowania działań niepożądanych u pacjentów w podeszłym wieku są porównywalne z tymi, które występują u młodszych pacjentów. Jednakże, pacjenci w podeszłym wieku mogą być często bardziej wrażliwi na działania niepożądane leków przeciwdepresyjnych.

Stosowanie u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat

Nie należy stosować sertraliny w leczeniu dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat, z wyjątkiem młodzieży (w wieku 13-17 lat) z zaburzeniem obsesyjno-kompulsyjnym. Zachowania samobójcze (próba samobójcza i myśli samobójcze) oraz wrogość (szczególnie agresja, zachowania buntownicze i przejawy gniewu) występowały w badaniach klinicznych częściej u dzieci i młodzieży otrzymujących leki przeciwdepresyjne w porównaniu z grupą otrzymującą placebo. Jeśli w oparciu o istniejącą potrzebę kliniczną podjęta jednak zostanie decyzja o leczeniu, pacjent powinien być uważnie obserwowany pod kątem wystąpienia objawów samobójczych. Ponadto, brak długoterminowych danych dotyczących bezpieczeństwa stosowania u dzieci i młodzieży odnośnie wzrostu, dojrzewania oraz rozwoju poznawczego i rozwoju zachowania.

Zaburzenia drgawkowe

Doświadczenie w leczeniu pacjentów z padaczką jest ograniczone. Dlatego należy unikać leczenia sertralina pacjentów z niestabilną padaczką, pacjentów ze stabilną padaczką należy uważnie monitorować, a w razie wystąpienia drgawek należy zaprzestać leczenia.

Nietolerancja laktozy

Pacjenci z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, niedoborem laktazy (typu Lapp) lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy nie powinni przyjmować tego produktu leczniczego.

Aktyzja i niepokój psychoruchowy

Stosowanie selektywnych inhibitorów wychwyty zwrotnego serotoniny (SSRI) i inhibitorów wychwyty zwrotnego serotoniny i noradrenaliny (SNRI) związane jest z wystąpieniem aktyzji, która charakteryzuje się nieprzyjemnym lub denerwującym poczuciem wewnętrznego niepokoju i potrzebą poruszania, często z niemożnością spokojnego siedzenia lub stania. Objaw ten najczęściej występuje w ciągu kilku pierwszych tygodni leczenia. Zwiększenie dawki u pacjentów z objawami aktyzji może być szkodliwe.

Objawy obserwowane podczas odstawiania SSRI

Po przerwaniu leczenia często występują objawy odstawiennne, zwłaszcza w przypadku nagłego przerwania leczenia (patrz punkt 4.8).

Ryzyko wystąpienia objawów odstawiennych może zależeć od wielu czynników, w tym od czasu trwania leczenia, wielkości stosowanej dawki oraz szybkości jej zmniejszania. Po przerwaniu leczenia SSRI i SNRI opisywano zawroty głowy, zaburzenia czucia (w tym parestezje i uczucie porażenia prądem), zaburzenia snu (w tym bezsenność i intensywne marzenia senne), pobudzenie lub niepokój, nudności i (lub) wymioty, drżenie, spłatanie, pocenie się, ból głowy, biegunkę, kołatanie serca, chwiejność emocjonalną, drażliwość i zaburzenia widzenia. Zwykle objawy te są łagodne do umiarkowanych, jednak u części pacjentów mogą być ciężkie. Zazwyczaj występują w ciągu kilku pierwszych dni odstawiania leku, ale istnieją bardzo rzadkie doniesienia o wystąpieniu takich objawów u pacjentów, którzy przypadkowo pominęli dawkę leku. Objawy te przeważnie ustępują samoistnie, zazwyczaj w ciągu 2 tygodni, chociaż u niektórych osób mogą utrzymywać się dłużej.

(2 do 3 miesięcy lub dłużej). Dlatego podczas odstawiania sertraliny zaleca się stopniowe zmniejszanie dawki przez okres kilku tygodni lub miesięcy, w zależności od potrzeb pacjenta (patrz „Objawy odstawienne obserwowane po przerwaniu leczenia”, punkt 4.2).

4.5 Interakcje z innymi lekami i inne rodzaje interakcji

Przeciwwskazane stosowanie:

Inhibitory MAO:

Nie należy stosować sertraliny w skojarzeniu z inhibitorami MAO, w tym z selektywnym inhibitorem MAO selegiliną i odwracalnym inhibitorem MAO moklobemidem. Podczas jednoczesnego stosowania sertraliny i inhibitorów MAO opisywano przypadki poważnych działań niepożądanych, czasami śmiertelnych. W niektórych przypadkach objawy były podobne do tych, które występują w tzw. zespole serotoninowym. Należy zachować odstęp czasu co najmniej 14 dni między zakończeniem leczenia inhibitorem MAO i rozpoczęciem leczenia za pomocą sertraliny.

Po odstawieniu sertraliny, inhibitor MAO powinien być zastosowany najwcześniej po upływie 14 dni (patrz również punkt 4.3 i 4.4).

Charakterystyczne objawy interakcji między selektywnym inhibitorem wychwyty zwrotnego serotonininy i inhibitorem MAO to: hipertermia, dreszcze, drgawki kloniczne mięśni, zaburzenia układu autonomicznego, które mogą powodować szybkie zmiany czynności życiowych, zmiany psychiczne takie jak splątanie, drażliwość, nadmierne pobudzenie, w wyjątkowych przypadkach majaczenie i śpiączka.

Pimozyd:

W badaniu klinicznym, w którym stosowano sertralinę w skojarzeniu z pimozydem, podanym jednorazowo w małej dawce (2 mg), stwierdzono większe stężenia pimozydu w osoczu. Większe stężenia pimozydu w osoczu nie były związane ze zmianami w zapisie EKG. Mechanizm tej interakcji nie jest znany. Jednoczesne stosowanie sertraliny i pimozydu jest przeciwwskazane, ponieważ powoduje zwiększenie stężeń pimozydu w osoczu, co w konsekwencji może zwiększyć ryzyko zaburzeń rytmu i wydłużenia odstępu QT, związanych z leczeniem pimozydem (patrz również punkt 4.3).

Jednoczesne stosowanie z sertralina nie jest zalecane:

Substancje o działaniu serotoninergicznym:

Wobec braku dostępnych wystarczających danych nie należy stosować jednocześnie z sertralina substancji o działaniu serotoninergicznym takich, jak tryptofan, fenfluramina, dekstrometorfan, petydyna, tramadol i agoniści serotonininy (patrz punkt 4.4).

Ziele dziurawca:

U pacjentów otrzymujących selektywne inhibitory wychwyty zwrotnego serotonininy należy unikać jednoczesnego stosowania leków ziołowych zawierających ziele dziurawca (*Hypericum perforatum*) ze względu na możliwe nasilenie działania serotoninergicznego.

Środki ostrożności:

Inne produkty lecznicze:

Leki wiążące się z białkami osocza:

Sertralina wiąże się w dużym stopniu z białkami osocza, stąd możliwe są interakcje z innymi substancjami, wiążącymi się w dużym stopniu z białkami osocza. Jednakże, w trzech badaniach interakcji sertralina nie miała istotnego wpływu na wiązanie z białkami osocza diazepam, tolbutamidu i warfaryny.

Inne interakcje opisywane w badaniach:

Jednoczesne stosowanie sertraliny i diazepam lub tolbutamidu powodowało niewielkie, ale istotne statystycznie zmiany wartości różnych parametrów farmakokinetycznych. Cymetydyna zmniejsza szybkość eliminacji stosowanej jednocześnie sertraliny. Kliniczne znaczenie tego efektu nie jest znane.

Sertralina nie miała wpływu na skuteczność atenololu; nie stwierdzono interakcji z glibenklamidem lub digoksyną. Działanie karbamazepiny, haloperydolu, fenytoiny i alkoholu nie ulega nasileniu podczas jednoczesnego stosowania z sertralina; jednakże zaleca się, aby nie pić alkoholu podczas leczenia sertralina.

Lit:

Wyniki badań klinicznych kontrolowanych placebo u zdrowych ochotników wskazują, że jednoczesne podawanie sertraliny i litu nie zmieniało w istotny sposób farmakokinetyki litu, ale zwiększało częstość występowania drżenia w porównaniu do placebo, co wskazuje na możliwość występowania interakcji farmakodynamicznej. Podczas jednoczesnego podawania sertraliny i litu lub innych substancji o działaniu serotonergicznym, należy dokładnie monitorować pacjentów.

Sumatryptan:

W rzadkich przypadkach, podczas jednoczesnego stosowania sertraliny i sumatryptanu opisywano u pacjentów osłabienie, wzmożenie odruchów, brak koordynacji, splątanie, lęk i pobudzenie. Jeżeli jednoczesne stosowanie sertraliny i sumatryptanu jest uzasadnione klinicznie, zaleca się odpowiednie monitorowanie stanu pacjenta.

Leki działające na ośrodkowy układ nerwowy i alkohol:

Jednoczesne podawanie sertraliny w dawce 200 mg na dobę nie zwiększało działania alkoholu, karbamazepiny, haloperydolu lub fenytoiny na funkcje poznawcze i sprawność psychomotoryczną u zdrowych ochotników. Jednak nie zaleca się picia alkoholu podczas stosowania sertraliny.

Substancje o działaniu hipoglikemizującym:

Sertralina może mieć wpływ na kontrolę stężenia glukozy we krwi. Dlatego u pacjentów z cukrzycą, zaleca się kontrolę stężenia glukozy we krwi na początku stosowania sertraliny.

Patrz punkt 4.4.

Doustne leki przeciwzakrzepowe, pochodne kwasu salicyłowego i niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ):

Podczas jednoczesnego stosowania sertraliny i warfaryny występowało niewielkie, ale istotne statystycznie wydłużenie czasu protrombinowego. Z tego względu zaleca się ściśle monitorowanie czasu protrombinowego w trakcie rozpoczynania leczenia sertralina lub jego zakończenia (patrz „Leki wiążące się z białkami osocza” i „Interakcje cytochromu P450/2C9”).

Podczas stosowania selektywnych inhibitorów wychwytu zwrotnego serotoniny w skojarzeniu ze stosowanymi doustnie lekami przeciwzakrzepowymi, pochodnymi kwasu salicyłowego z grupy niesteroidowych leków przeciwzapalnych, nietypowymi lekami przeciwpsychotycznymi, fenotiazynami i większością trójęcyklicznych leków przeciwdepresyjnych, ryzyko krwawienia może być zwiększone (patrz punkt 4.4).

Leki moczopędne:

Jednoczesne stosowanie leków moczopędnych i sertraliny może predysponować pacjentów w podeszłym wieku do wystąpienia hiponatremii i zespołu niedostatecznego wydzielania hormonu antydiuretycznego (SIADH).

Produkty lecznicze metabolizowane z udziałem enzymów cytochromu P450:

- *CYP 2D6:* W badaniu interakcji stwierdzono tylko niewielkie zwiększenie w osoczu stężeń dezypraminy w stanie stacjonarnym (średnio o 23–37%), podczas długotrwałego stosowania sertraliny w dawce 50 mg na dobę. Dezypramina jest markerem aktywności izoenzymu 2D6 cytochromu P450.

- *CYP 3A3/4*: W badaniach interakcji *in vivo* wykazano, że długotrwałe stosowanie sertraliny w dawce 200 mg na dobę nie miało wpływu na zahamowanie 6- β -hydroksylacji z udziałem izoenzymów CYP 3A3/4 endogenego kortyzolu lub metabolizm karbamazepiny i terfenadyny. Podczas długotrwałego stosowania sertraliny w dawce 50 mg na dobę nie było zahamowania metabolizmu alprazolamu z udziałem izoenzymów CYP 3A3/4. Wyniki tych badań wskazują, że sertralina nie wpływa w stopniu mającym znaczenie kliniczne na zahamowanie aktywności izoenzymów CYP 3A3/4.
- *CYP 2C9*: Brak znaczącego klinicznie wpływu sertraliny stosowanej długotrwałe w dawce 200 mg na dobę na stężenia w osoczu tolbutamidu, fenytoiny i warfaryny wskazuje, że sertralina nie hamuje izoenzymu CYP 2C9 w stopniu, który ma znaczenie kliniczne.
- *CYP 2C19*: Brak klinicznie istotnego wpływu sertraliny stosowanej długotrwałe w dawce 200 mg na dobę na stężenia w osoczu diazepamu wskazuje, że sertralina nie hamuje izoenzymu CYP 2C19 w stopniu, który ma znaczenie kliniczne.
- *CYP 1A2*: W badaniach *in vitro* wykazano, że sertralina ma niewielki wpływ lub w ogóle nie ma wpływu na zahamowanie aktywności izoenzymu CYP 1A2.

Fenytoina:

Chociaż w badaniach klinicznych kontrolowanych placebo u zdrowych osób nie stwierdzono znaczącego klinicznie zahamowania metabolizmu fenytoiny, zaleca się monitorowanie stężeń fenytoiny w osoczu na początku leczenia sertralina i odpowiednie dostosowanie dawki fenytoiny. Jednoczesne stosowanie fenytoiny może zmniejszać stężenia sertraliny w osoczu.

Zmiana selektywnych inhibitorów wychwyty zwrotnego serotoniny lub innych leków przeciwdepresyjnych:

Patrz punkt 4.4.

Antypiryna:

Podczas jednoczesnego stosowania sertraliny okres półtrwania antypiryny jest zmniejszony, co wskazuje na indukcję enzymów wątroby, która nie ma znaczenia klinicznego.

4.6 Ciąża i laktacja

Ciąża:

Dane otrzymane z ograniczonej liczby zastosowań sertraliny u kobiet w okresie ciąży (n=147) nie wskazują na jej szkodliwe działanie na przebieg ciąży lub stan zdrowia płodu. Badania na zwierzętach nie wykazały teratogennego działania sertraliny, jednakże opisywane było działanie embriotoksyczne (patrz punkt 5.3).

Sertralina może być stosowana w okresie ciąży wyłącznie wtedy, kiedy potencjalna korzyść dla matki przewyższa możliwe ryzyko dla rozwijającego się płodu.

Należy obserwować noworodki, których matki przyjmowały sertralina w późnym okresie ciąży, zwłaszcza w trzecim trymestrze. U kobiet w ciąży należy unikać nagłego odstawienia leku.

U noworodków, których matki przyjmowały selektywny inhibitor wychwyty zwrotnego serotoniny (SSRI) lub inhibitor wychwyty zwrotnego serotoniny i noradrenaliny (SNRI) w późnym okresie ciąży mogą wystąpić następujące objawy: zespół zaburzeń oddechowych, sinica, bezdech, drgawki, niestaość temperatury ciała, trudności w karmieniu, wymioty, hipoglikemia, hipertonia, hipotonia, wzmożenie odruchów, drżenie, zdenerwowanie, drażliwość, letarg, nieustanny płacz, senność i problemy ze snem. Powyższe objawy mogą być zarówno spowodowane działaniem serotonergicznym, jak i odstawieniem leku. W większości wypadków powikłania rozpoczynały się bezpośrednio lub wkrótce (<24 godzin) po porodzie.

Laktacja

Sertralina przenika do mleka kobiecego (współczynnik mleko/osocze wynosi około 1,8).

U noworodków karmionych piersią stwierdzano bardzo małe lub niewykrywalne w osoczu stężenia sertraliny. Sertralinę można stosować w okresie karmienia piersią tylko wtedy, kiedy spodziewana korzyść dla matki przewyższa możliwe ryzyko dla dziecka.

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

Sertralina stosowana zgodnie z zaleceniem lekarza może w pojedynczych przypadkach wpływać na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwanie urządzeń mechanicznych w ruchu lub wykonywanie czynności w sytuacjach wymagających szczególnej uwagi.

Odnosi się to zwłaszcza do początku leczenia, zmiany jednego leku na drugi i jednoczesnego picia alkoholu lub przyjmowania innych leków, które mają wpływ na ośrodkowy układ nerwowy.

Pacjenta należy ostrzec, aby nie prowadził pojazdów lub nie wykonywał potencjalnie niebezpiecznych czynności, dopóki nie jest znany wpływ sertraliny w trakcie leczenia.

4.8 Działania niepożądane

W badaniach klinicznych oraz po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu opisywano następujące działania niepożądane:

Częstość występowania:

Bardzo często: $\geq 1/10$

Często: $\geq 1/100$ do $< 1/10$

Niezbyt często: $\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$

Rzadko: $\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$

Bardzo rzadko $< 1/10\ 000$, nie znana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych)

Zaburzenia krwi i układu chłonnego

Niezbyt często: plamica, zaburzenie czynności płytek krwi, nasilone skazy krwotoczne (w tym np. krwawienie z nosa, krwawienie z przewodu pokarmowego lub krwimocz)

Rzadko: leukopenia, trombocytopenia

Zaburzenia endokrynologiczne:

Rzadko: ginekomastia, hiperprolaktynemia, mlekotok, niedoczynność tarczycy, zespół nieadekwatnego wydzielania hormonu antydiuretycznego (SIADH)

Zaburzenia metabolizmu i odżywiania:

Rzadko: hiponatremia: ustępuje po zaprzestaniu leczenia. W pojedynczych przypadkach była związana z zespołem nieadekwatnego wydzielania hormonu antydiuretycznego (SIADH). Wymienione działania niepożądane występują głównie u pacjentów w podeszłym wieku oraz u pacjentów, u których stosuje się leki moczopędne lub inne produkty lecznicze.

Notowano zwiększone stężenie cholesterolu w surowicy.

Zaburzenia psychiczne:

Bardzo często: bezsenność, senność, brak łaknienia

Często: ziewanie, pobudzenie, lęk

Niezbyt często: euforia, objawy depresji, omamy, mania, hipomania

Rzadko: niepokój psychoruchowy/akatyzyja (patrz punkt 4.4), zmniejszenie popędu płciowego u kobiet i mężczyzn, koszmary nocne, reakcje agresywne, psychozy.

Częstość nie znana: zgłaszano przypadki myśli i zachowań samobójczych podczas leczenia sertralina, a także w krótkim czasie po odstawieniu leku (patrz punkt 4.4).

Zaburzenia układu nerwowego:

Bardzo często: drżenie, zawroty głowy, suchość błony śluzowej jamy ustnej

Często: ból głowy, zaburzenia motoryczne (w tym objawy pozapiramidowe, takie jak hiperkineza, wzmożone napięcie mięśni, ścieranie się zębów i zaburzenia chodu), parestezje, zmniejszenie czucia, wzmożone pocenie

Niezbyt często: migrena

Rzadko: mimowolne skurcze mięśni, śpiączka, drgawki, objawy podmiotowe i przedmiotowe związane z zespołem serotoninowym: pobudzenie, splątanie, obfite pocenie się, biegunka, gorączka, nadciśnienie tętnicze, sztywność mięśni i tachykardia. W niektórych przypadkach, objawy te występują w związku z jednoczesnym stosowaniem środków serotoninergicznych.

Zaburzenia oka:

Często: zaburzenie widzenia

Niezbyt często: rozszerzenie źrenic

Zaburzenia ucha i błędnika:

Często: szum uszny

Zaburzenia serca:

Często: ból w klatce piersiowej, kołatanie serca

Niezbyt często: nadciśnienie, omdlenie, tachykardia

Zaburzenia naczyńiowe:

Niezbyt często: obrzęki obwodowe, obrzęk okołoooczodołowy

Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia

Rzadko: skurcz oskrzeli

Zaburzenia żołądka i jelit:

Bardzo często: nudności, biegunka lub luźne stolce

Często: niestrawność, zaparcie, ból w nadbrzuszu, wymioty

Niezbyt często: wzmożony apetyt, zapalenie trzustki

Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych:

Niezbyt często: ciężkie zaburzenia czynności wątroby (w tym zapalenie wątroby, żółtaczką i niewydolność wątroby), bezobjawowe zwiększenie aktywności aminotransferaz w surowicy (AspAT i AlAT). Zmiany aktywności aminotransferaz występowały głównie w pierwszych dziewięciu tygodniach leczenia i szybko ustępowały po zaprzestaniu leczenia.

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej

Często: wysypka skórna

Niezbyt często: świąd, łysienie, rumień wielopostaciowy

Rzadko: uczulenie na światło, pokrzywka, obrzęk naczynioruchowy Quinckego, ciężkie złuszczenie skóry np. zespół Stevensa-Johnsona i toksyczne martwicze oddzielanie naskórka.

Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej

Niezbyt często: ból stawów

Zaburzenia nerek i dróg moczowych:

Niezbyt często: nietrzymanie moczu

Rzadko: obrzęk twarzy, zatrzymanie moczu

Zaburzenia układu rozrodczego i piersi:

Bardzo często: zaburzenia czynności seksualnych (głównie opóźniony wytrysk nasienia u mężczyzn)

Często: zaburzenia miesiączkowania

Rzadko: priapizm

Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania:

Często: osłabienie, zmęczenie, uderzenia gorąca

Niezbyt często: niedyspozycja, zwiększenie masy ciała, zmniejszenie masy ciała, gorączka

Rzadko: reakcje rzekomoanafilaktyczne, reakcje alergiczne, alergia

Badania diagnostyczne:

W rzadkich przypadkach opisywano nieprawidłowe wartości wyników badań laboratoryjnych i (lub) nieprawidłową czynność płytek krwi u pacjentów przyjmujących sertralinę.

W badaniach klinicznych, w których sertralina stosowana była w leczeniu fobii społecznej, zaburzenie czynności seksualnych występowało u 23% pacjentów płci męskiej (w porównaniu z placebo).

Działania niepożądane są zależne od dawki i często ustępują w miarę kontynuowania leczenia.

W niektórych przypadkach jednoczesnego stosowania leków o działaniu serotonergicznym opisywano również objawy podmiotowe i przedmiotowe związane z zespołem serotoninowym, takie jak pobudzenie, splątanie, wzmożone pocenie, biegunka, gorączka, nadciśnienie tętnicze, sztywność i tachykardia.

W badaniu klinicznym, dotyczącym oceny skuteczności sertraliny u pacjentów w podeszłym wieku, uczestniczyło ponad 700 pacjentów w wieku powyżej 65 lat. Rodzaj i częstość stwierdzanych działań niepożądanych u pacjentów w podeszłym wieku były porównywalne z tymi, które występują u pacjentów młodszych.

Objawy odstawiennne obserwowane w przypadku przerwania stosowania SSRIs:

Przerwanie leczenia SSRIs/SNRIs (zwłaszcza nagle) często prowadzi do wystąpienia objawów odstawiennych. Zgłaszano zawroty głowy, zaburzenia czucia (w tym parestezje i odczucie przypominające porażenie prądem elektrycznym), zaburzenia snu (w tym bezsenność i intensywne sny), pobudzenie lub niepokój, nudności i (lub) wymioty, drżenie, stan splątania, pocenie się, ból głowy, biegunkę, kołatanie serca, chwiejność emocjonalną, drażliwość i zaburzenia wzroku.

Na ogół dolegliwości te są łagodne do umiarkowanych i ustępują samoistnie, jednak u części pacjentów mogą być ciężkie i (lub) przedłużone. Dlatego zaleca się, aby w przypadkach, gdy dalsze leczenie sertralina nie jest konieczne, lek odstawiać stopniowo poprzez zmniejszanie dawek (patrz punkt 4.2 i punkt 4.4).

4.9 Przedawkowanie

Objawy przedawkowania:

Objawy przedawkowania sertraliny występują w postaci działań niepożądanych związanych z działaniem serotoniny, takich jak: senność, zaburzenia żołądkowo-jelitowe (np. nudności i wymioty), tachykardia, drżenie, pobudzenie i zawroty głowy. W rzadkich przypadkach opisywano śpiączkę.

Toksyczność:

Dostępne dane wskazują, że sertralina charakteryzuje się dużym indeksem terapeutycznym w przypadku przedawkowania. Donoszono o przyjęciu sertraliny w dawce do 13,5 g jednorazowo. Przypadki śmiertelne występowały głównie po zatruciu sertralina, którą przyjęto w skojarzeniu z innymi lekami i (lub) alkoholem. Dlatego zaleca się wdrożenie intensywnego leczenia w przypadku przedawkowania.

Leczenie:

Brak swoistego antidotum dla sertraliny. Zalecane są następujące środki: należy upewnić się, czy zachowana jest drożność dróg oddechowych i zapewnić odpowiednią wentylację i dostęp tlenu. Podanie węgla aktywowanego w skojarzeniu z roztworem sorbitolu lub innym środkiem przeczyszczającym w razie konieczności jest tak samo skuteczne, jak płukanie żołądka. Nie zaleca się

wywoływania wymiotów. Zaleca się monitorowanie czynności układu krążenia i podtrzymywanie czynności życiowych.

Biorąc pod uwagę dużą objętość dystrybucji dla sertraliny, wymuszona diureza, dializa, hemoperfuzja i transfuzja wymienna są mało skuteczne w leczeniu przedawkowania.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Leki przeciwdepresyjne, selektywne inhibitory wychwyty zwrotnego serotoniny

Kod ATC: N 06AB06

Uważa się, że zaburzenia depresyjne związane są z zaburzeniem metabolizmu 5-hydroksytryptaminy (serotoniny) w mózgu. *In vitro* wykazano, że sertralina jest silnym i selektywnym inhibitorem wychwyty zwrotnego serotoniny w neuronach: powoduje to nasilenie fizjologicznego działania serotoniny w modelach zwierzęcych. Sertralina wykazuje słaby wpływ na wychwyt zwrotny w neuronach noradrenaliny i dopaminy. Sertralina w dawkach wykazujących skuteczność terapeutyczną, hamuje wychwyt zwrotny serotoniny w płytkach krwi u człowieka.

W badaniach na zwierzętach stwierdzono, że sertralina nie wykazuje działania pobudzającego, uspokajającego lub przeciwocholinergicznego albo kardi toksycznego. W badaniach przeprowadzonych u zdrowych ochotników sertralina nie wykazywała działania uspokajającego i nie miała wpływu na czynność psychomotoryczną.

W wyniku selektywnego hamowania wychwyty zwrotnego serotoniny sertralina nie wpływa na aktywność katecholamin. Ponadto, sertralina nie wykazuje powinowactwa do receptorów muskarynowych, serotoninergicznych, dopaminergicznych, histaminergicznych, benzodiazepinowych, GABA lub adrenergicznych. Podobnie jak w przypadku innych, wykazujących skuteczność kliniczną środków przeciwdepresyjnych, podczas długotrwałego stosowania sertraliny występowało ujemne sprzężenie zwrotne wobec mózgowych receptorów dla noradrenaliny.

Wyniki badań u człowieka oraz na zwierzętach nie dostarczyły danych dotyczących niewłaściwego stosowania sertraliny lub nadużywania sertraliny.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie:

Profil farmakokinetyczny sertraliny jest proporcjonalny do dawki w zakresie od 50 mg do 200 mg. Po podaniu sertraliny w pojedynczej dawce dobowej od 50 do 200 mg w ciągu 14 dni, maksymalne stężenia w osoczu osiągane są po upływie od 4,5 do 8,4 godziny.

Na podstawie ilości leku występującej w moczu i kale szacuje się, że wchłanianie po podaniu doustnym wynosi co najmniej 70%. Biodostępność jest zmniejszona w wyniku efektu pierwszego przejścia przez wątrobę. Jednocześnie przyjęty pokarm nie wpływa w znaczący sposób na biodostępność sertraliny zawartej w tabletkach.

Dystrybucja:

Sertralina wiąże się z białkami osocza w około 98%. Dane pochodzące z badań na zwierzętach wskazują, że sertralina ma dużą objętość dystrybucji.

Stężenia w stanie stacjonarnym osiągane są po upływie około 1 tygodnia stosowania sertraliny, przy czym są one dwukrotnie większe w porównaniu do stężeń w osoczu po podaniu dawki początkowej, przy dawkowaniu leku jeden raz na dobę.

Metabolizm:

Sertralina i jej główny metabolit N-demetylosertralina są ekstensywnie metabolizowane w wątrobie. *In vitro* N-demetylosertralina wykazuje znacznie mniejszą aktywność (współczynnik około 20) niż substancja macierzysta. Metabolit ten nie wykazywał działania w modelach depresji *in vivo*.

In vitro wykazano, że metabolizm sertraliny odbywa się głównie z udziałem enzymu CYP 3A4, natomiast udział enzymu CYP 2D6 jest niewielki. Sertralina stosowana w zwykłej zalecanej dawce 50 mg wpływa w niewielkim stopniu na metabolizm innych substancji, przebiegający z udziałem enzymów CYP 2D6 i CYP 3A4.

Wydalanie:

Średni okres półtrwania w fazie eliminacji sertraliny wynosi około 26 godzin. Okres półtrwania N-demetylosertraliny wynosi od 62 do 104 godzin, tak więc stężenia metabolitu w osoczu osiągają ten sam poziom, co substancja macierzysta.

Metabolity sertraliny i N-demetylosertralina wydalone są w równych ilościach w kale i moczu. Tylko mała ilość sertraliny (mniej niż 0,2%) jest wydalana w moczu w postaci nie zmienionej.

Pacjenci w podeszłym wieku:

Profil farmakokinetyczny sertraliny u pacjentów w podeszłym wieku jest zbliżony do tego, który opisywany jest u osób młodszych.

Zaburzenie czynności nerek:

Tylko niewielka część sertraliny jest wydalana przez nerki w postaci nie zmienionej. U pacjentów z zaburzeniem czynności nerek łagodnym do umiarkowanego (klirens kreatyniny od 30 do 60 ml/min) lub umiarkowanym do ciężkiego (klirens kreatyniny od 10 do 29 ml/min) wartości parametrów farmakokinetycznych (AUC_{0-24} i C_{max}) po podaniu wielokrotnym nie różniły się w istotny sposób od parametrów u pacjentów z prawidłową czynnością nerek. Wartości okresów półtrwania były zbliżone i nie stwierdzono różnic w stopniu wiązania z białkami osocza między badanymi grupami.

Zaburzenie czynności wątroby:

Sertralina jest intensywnie metabolizowana w wątrobie. W badaniu farmakokinetycznym po podaniu wielokrotnym u pacjentów z łagodną i stabilną marskością wątroby stwierdzono wydłużenie okresu półtrwania i około 3-krotne zwiększenie wartości AUC i C_{max} w porównaniu z pacjentami z prawidłową czynnością wątroby. Nie stwierdzono istotnych różnic między grupami w odniesieniu do stopnia wiązania z białkami osocza. Sertraliny nie należy stosować u pacjentów z ciężkim zaburzeniem czynności wątroby (stosowanie sertraliny u pacjentów z zaburzeniem czynności wątroby, patrz punkty 4.2 i 4.3).

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

W konwencjonalnych badaniach nieklinicznych sertralina nie wykazywała działania mutagennego i rakotwórczego. W badaniach toksycznego wpływu na reprodukcję u szczurów i królików nie wykazano działania teratogenego. Jednakże, po podaniu sertraliny w dawkach 2,5 do 10 razy większych od maksymalnej dawki zalecanej u człowieka, u płodów szczurów i królików występowało opóźnienie kostnienia. Sertralina podawana szczurom w ostatnim trymestrze ciąży do zakończenia laktacji, w dawkach 5-krotnie większych od maksymalnej dawki zalecanej u człowieka, powodowała większą liczbę urodzeń martwych płodów, mniejszą przeżywalność i zmniejszenie masy ciała u potomstwa. Potwierdzono, że mniejsza przeżywalność potomstwa jest wynikiem wewnątrzmacicznej ekspozycji na sertralinę.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Rdzeń tabletki: laktoza jednowodna, celuloza mikrokrystaliczna, karboksymetyloskrobia sodowa (typ A), hydroksypropyloceluloza, magnezu stearynian.

Otoczka tabletki: hypromeloza, makrogol, polisorbat 80, tytanu dwutlenek (E 171).

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

2 lata.

6.4 Specjalne środki ostrożności przy przechowywaniu

Bez specjalnych wymagań.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Blistry PVC/PVDC/Al zawierające 10, 14, 15, 20, 28, 30, 50, 100, 100×1 tabletki w blisterach podzielnych na dawki pojedyncze, 200, 500 tabletek.

Pojemnik z polipropylenu: 250 i 500 tabletek.

W Polsce dostępne są opakowania zawierające:

14 tabletek – 2 blistry po 7 tabletek,

28 tabletek – 4 blistry po 7 tabletek,

30 tabletek – 3 blistry po 10 tabletek.

6.6 Szczególne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania leku do stosowania

Brak specjalnych wymagań.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Sandoz GmbH
Biochemiestrasse 10
6250 Kundl, Austria

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

SERTIVA 50 mg tabletki powlekane Pozwolenie nr 11822

SERTIVA 100 mg tabletki powlekane Pozwolenie nr 11823

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

05.09.2005

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