

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Restaline, 100 mg, tabletki powlekane

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

1 tabletkę powlekana zawiera 100 mg sertraliny – *Sertralinum* (w postaci chlorowodoru sertraliny).
Substancje pomocnicze biologicznie czynne: laktoza jednowodna.
Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletka powlekana.
Białe do białawych tabletki z rowkiem dzielącym.
Tabletkę można dzielić na połowy.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Duże epizody depresyjne.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dorośli

Zwykła dawka dobową sertraliny wynosi 50 mg. Jeśli zachodzi potrzeba, dawkę można zwiększyć do 100 mg sertraliny na dobę.

Maksymalna dawka dobową sertraliny wynosi 200 mg.

Jeśli konieczne jest zwiększenie dawki, należy ją zwiększać o 50 mg w odstępach co najmniej tygodniowych. Ze względu na okres półtrwania w fazie eliminacji sertraliny, który wynosi ponad 24 godziny, nie należy zmieniać dawki częściej niż raz w tygodniu.

Podczas długoterminowego leczenia celem jest stosowanie najmniejszej możliwej dawki, która powoduje właściwą skuteczność terapeutyczną.

Dzieci i młodzież

Nie należy stosować sertraliny w leczeniu dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat (patrz punkt 4.4).

Pacjenci w podeszłym wieku

Ponieważ okres półtrwania w fazie eliminacji może być wydłużony u pacjentów w podeszłym wieku, zaleca się zastosowanie najmniejszej możliwej dawki.

Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby

U pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby sertralinę należy stosować z ostrożnością. Chociaż nie jest jasne, czy konieczne jest dostosowanie dawki w przypadku zaburzeń czynności wątroby, zaleca się zmniejszenie dawki lub wydłużenie przerw pomiędzy kolejnymi dawkami. Nie należy stosować sertraliny w przypadku ciężkich zaburzeń czynności wątroby ze względu na brak danych klinicznych.

Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek

W przypadku zaburzeń czynności nerek nie jest konieczne dostosowanie dawki (patrz także punkt 4.4).

Sposób i czas podawania

Tabletki powlekane z sertralina są przeznaczone tylko do stosowania doustnego.

Sertralina należy przyjmować raz na dobę, rano lub wieczorem, popijając tabletkę odpowiednią ilością płynu. Tabletki można przyjmować z posiłkiem lub niezależnie od posiłku.

Początek działania przeciwdepresyjnego może wystąpić w ciągu 7 dni, jednakże maksymalne działanie występuje na ogół po 2 do 4 tygodniach leczenia; zaleca się, aby pacjent był poinformowany o tym fakcie.

Czas leczenia zależy od rodzaju i stopnia ciężkości zaburzeń. Po uzyskaniu remisji objawów depresji, w celu kontroli remisji może być konieczne długoterminowe leczenie (co najmniej przez 6 miesięcy).

Objawy odstawienne obserwowane po przerwaniu leczenia

Należy unikać nagłego przerywania leczenia. Po podjęciu decyzji o przerwaniu leczenia sertralina dawkę należy zmniejszać stopniowo przez okres co najmniej jeden do dwóch tygodni, w celu zmniejszenia ryzyka wystąpienia reakcji odstawinnych (patrz punkt 4.4 oraz 4.8).

Jeśli po zmniejszeniu dawki lub przerwaniu leczenia wystąpią objawy źle tolerowane przez pacjenta, należy rozważyć zastosowanie poprzedniej dawki. Następnie lekarz może kontynuować zmniejszanie dawki preparatu, ale bardziej stopniowo.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na sertralina lub którąkolwiek substancję pomocniczą.

Nie należy stosować sertraliny jednocześnie z inhibitorami MAO, w tym z selegilina i moklobemidem (patrz punkt 4.5).

Nie należy stosować sertraliny jednocześnie z pimozydem (patrz także punkt 4.5).

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Stosowanie u dzieci i młodzieży poniżej 18 lat

Nie należy stosować sertraliny u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat. Podczas przeprowadzonych badań klinicznych u dzieci i młodzieży otrzymujących leki przeciwdepresyjne, w porównaniu do grupy otrzymującej placebo, obserwowano zwiększoną częstość występowania zachowań samobójczych (próby samobójstwa i myśli samobójcze) oraz wrogość (głównie agresja, zachowanie buntownicze i przejawy gniewu). Jeśli pomimo tego, ze względu na potrzebę kliniczną, podjęta jednak zostanie decyzja o leczeniu, należy uważnie obserwować pacjenta, czy nie występują objawy samobójcze. Ponadto brak długoterminowych danych dotyczących bezpieczeństwa stosowania u dzieci i młodzieży, w odniesieniu do wzrostu, dojrzewania oraz rozwoju poznawczego i rozwoju zachowania.

Zespół serotoninowy

U pacjentów otrzymujących sertralina w skojarzeniu z inhibitorami MAO opisywano przypadki występowania ciężkich reakcji, czasem zakończonych zgonem. W związku z powyższym nie należy stosować tabletek sertraliny w skojarzeniu z inhibitorami MAO, w tym z selektywnym inhibitorem MAO – selegilina i odwracalnym inhibitorem MAO – moklobemidem lub z innymi substancjami o właściwościach serotoninergicznych, jak tryptofan, fenfluramina oraz agonistami serotoniny, z powodu ryzyka wystąpienia ciężkich działań niepożądanych (patrz punkty 4.3 oraz 4.5).

W związku z powyższym, zmiana leczenia selektywnym inhibitorem wychwyty zwrotnego serotoniny lub innym lekiem przeciwdepresyjnym powinna być przeprowadzona z ostrożnością, w celu

uniknięcia możliwych interakcji farmakodynamicznych (patrz punkt 4.5). Szczególnie znaczenie ma uważna obserwacja kliniczna, jeśli leczenie sertralina jest rozpoczynane po zakończeniu leczenia lekiem przeciwdepresyjnym o długim czasie półtrwania, jak np. fluoksetyna. Brak dobrze udokumentowanych danych dotyczących czasu, jaki powinien być zachowany bez stosowania leczenia, podczas zamiany jednego preparatu przeciwdepresyjnego na inny preparat.

Próba samobójcza, myśli samobójcze

Myśli samobójcze, samouszkodzenie się i próby samobójstwa (zdarzenia związane z samobójstwem) są nieodłącznie związane z depresją. Mogą utrzymywać się do czasu wystąpienia znaczącej remisji. Ponieważ poprawa może nie wystąpić w ciągu kilku pierwszych tygodni leczenia lub dłużej, do czasu wystąpienia poprawy należy uważnie obserwować pacjenta. Z doświadczenia klinicznego wynika, że ryzyko próby samobójczej jest większe w początkowym okresie poprawy stanu pacjenta.

Zwiększone ryzyko zdarzeń związanych z samobójstwem jest również związane z innymi chorobami psychicznymi. Dodatkowo te stany mogą współistnieć z dużymi zaburzeniami depresyjnymi. W związku z powyższym w przypadku leczenia pacjentów z innymi chorobami psychicznymi obowiązują takie same zalecenia, jak w przypadku leczenia pacjentów z dużymi zaburzeniami depresyjnymi.

U pacjentów ze zdarzeniami związanymi z samobójstwem w wywiadzie oraz u pacjentów, u których występują często myśli samobójcze przed rozpoczęciem leczenia, istnieje zwiększone ryzyko wystąpienia myśli samobójczych oraz próby samobójczej, w związku z powyższym u tych pacjentów podczas leczenia zaleca się uważną obserwację. Dodatkowo możliwość zwiększonego ryzyka zachowań samobójczych występuje u młodych dorosłych.

Należy poinformować pacjentów (i ich opiekunów) o konieczności obserwacji, czy nie występują takie objawy, oraz o konieczności natychmiastowego kontaktu z lekarzem w przypadku ich wystąpienia.

Aktyzja, niepokój psychoruchowy

Stosowanie preparatów z grupy SSRI/SNRI jest związane z występowaniem aktyzji, charakteryzującej się subiektywnie nieprzyjemnym odczuciem lub wyczerpującym niepokojem, a także potrzebą poruszania się, często skojarzoną z niemożliwością utrzymania spokojnej pozycji stojącej lub siedzącej. Te objawy są najbardziej prawdopodobne podczas kilku pierwszych tygodni leczenia. Zwiększenie dawki u pacjentów, u których wystąpią takie objawy, może przynieść szkodę.

Aktywacja manii lub hipomanii

U około 0,4% pacjentów leczonych sertralina podczas badań klinicznych opisywano występowanie manii lub hipomanii. W związku z powyższym u pacjentów z manią lub hipomanią w wywiadzie sertralina należy stosować z ostrożnością. Wymagana jest ścisła obserwacja przez lekarza. W każdym przypadku wystąpienia u pacjenta fazy manii, należy przerwać leczenie sertralina.

Napady drgawek

U około 0,08% pacjentów leczonych sertralina, podczas badań dotyczących depresji opisywano występowanie drgawek.

Ponieważ nie przeprowadzono badań u pacjentów z napadami drgawek, należy unikać stosowania preparatu u pacjentów z niestabilną padaczką, a u pacjentów z kontrolowanymi napadami należy uważnie monitorować przebieg leczenia. W przypadku występowania napadów drgawek należy przerwać leczenie sertralina.

Leczenie elektrowstrząsami

Ponieważ doświadczenia kliniczne dotyczące jednoczesnego stosowania sertraliny i leczenia elektrowstrząsami są niewielkie, zaleca się ostrożność.

Cukrzyca

Leczenie selektywnymi inhibitorami wychwytu zwrotnego serotoniny może zaburzać kontrolę glikemii u chorych na cukrzycę. Może być konieczne dostosowanie dawkowania insuliny i (lub) doustnych preparatów przeciwcukrzycowych.

Objawy odstawienne występujące po przerwaniu leczenia

Objawy odstawienne po przerwaniu leczenia występują często, zwłaszcza jeśli preparat jest odstawiony nagle (patrz punkt 4.8).

Ryzyko wystąpienia objawów odstawiennych może zależeć od wielu czynników, w tym od czasu leczenia, dawki i szybkości zmniejszania dawki preparatu. Po odstawieniu leków z grupy SSRI/SNRI opisywano: zawroty głowy, zaburzenia czucia (w tym parestezje i wrażenie porażenia prądem elektrycznym), zaburzenia snu (w tym bezsenność i nasilone sny), pobudzenie lub lęk, nudności i (lub) wymioty, drżenie, splątanie, pocenie się, bóle głowy, biegunka, kołatanie serca, niestabilność emocjonalna, drażliwość i zaburzenia widzenia. Na ogół wymienione objawy są łagodne lub umiarkowane, jednakże u części pacjentów mogą być ciężkie. Zwykle występują w ciągu pierwszych kilku dni po przerwaniu leczenia, ale bardzo rzadko opisywano je również u pacjentów, którzy przypadkowo pominęli dawkę preparatu. Na ogół objawy są ograniczone i zwykle ustępują samoistnie w ciągu 2 tygodni, chociaż u niektórych pacjentów mogą być przedłużone (do 2-3 miesięcy lub dłużej). W związku z powyższym, jeśli leczenie sertralina ma zostać przerwane, zaleca się stopniowe zmniejszanie dawki w odstępach przez kilka tygodni lub miesięcy, w zależności od potrzeby pacjenta (patrz punkt 4.2, Objawy odstawienne obserwowane po przerwaniu leczenia).

Krwotok

Podczas leczenia preparatami z grupy SSRI opisywano przypadki występowania nieprawidłowych krwawień w obrębie skóry, takich jak wybroczyny i plamica. Zaleca się ostrożność u pacjentów stosujących selektywne inhibitory wychwytu zwrotnego serotoniny, szczególnie podczas jednoczesnego stosowania leków przeciwzakrzepowych, produktów leczniczych wpływających na czynność płytek krwi (np. atypowych preparatów przeciwpyschotycznych i fenotiazyn, większości trójpierścieniowych leków przeciwdepresyjnych, kwasu acetylosalicylowego i niesteroidowych leków przeciwzapalnych - NLPZ) oraz u pacjentów z zaburzeniami krzepnięcia w wywiadzie (patrz również punkt 4.5).

Choroby serca

Nie ustalono bezpieczeństwa stosowania sertraliny u pacjentów ze świeżo przeżytym zawałem serca lub pacjentów z niestabilną chorobą serca. Pacjenci z tymi schorzeniami byli wyłączeni z badań klinicznych. Elektrokardiogramy wykonane u pacjentów otrzymujących sertralina w badaniach z zastosowaniem podwójnie ślepej próby wskazują, że sertralina nie jest wiązana z występowaniem znaczących nieprawidłowości w EKG.

Pacjenci w podeszłym wieku

Działania niepożądane i częstość ich występowania u pacjentów w podeszłym wieku były podobne jak u młodszych dorosłych. Niemniej jednak, pacjenci w podeszłym wieku mogą być bardziej wrażliwi na działania niepożądane leków przeciwdepresyjnych.

Schizofrenia

U pacjentów ze schizofrenią mogą się nasilić objawy psychiatryczne.

Zaburzenia czynności wątroby

Sertralina jest w znaczącym stopniu metabolizowana przez wątrobę. Badania farmakokinetyki po wielokrotnym podaniu dawek u pacjentów z łagodną, stabilną marskością wątroby, okres półtrwania w fazie eliminacji był wydłużony, a pole pod krzywą (AUC) i maksymalne stężenie w osoczu (C_{max}) około 3-krotnie większe niż u pacjentów z prawidłową czynnością wątroby. Nie było znaczących różnic pomiędzy grupami w stopniu wiązania sertraliny z białkami osocza. Nie należy stosować sertraliny u pacjentów z ciężką niewydolnością wątroby (patrz dawkowanie w punkcie 4.2).

Zaburzenia czynności nerek

Ze względu na znaczący metabolizm wątrobowy tylko niewielka ilość sertraliny jest wydalana drogą nerkową w niezmienionej postaci. U pacjentów z łagodnymi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny od 30 do 60 ml/min), albo u pacjentów z umiarkowanymi lub ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny od 10 do 29 ml/min), parametry farmakokinetyczne (AUC_{0-24} i C_{max}) po podaniu wielokrotnych dawek nie różniły się znacząco od wartości mierzonych u pacjentów z prawidłową czynnością nerek. Okresy półtrwania w obu grupach były podobne i nie stwierdzono różnic w stopniu wiązania z białkami. To badanie wskazuje, że w aspekcie zmniejszonej szybkości wydalania przez nerki, nie ma potrzeby dostosowania dawki sertraliny w przypadku zaburzeń czynności nerek.

Zawartość laktozy

Preparat zawiera laktozę i dlatego nie powinien być stosowany u pacjentów z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, niedoborem laktazy (typu Lapp) lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy.

4.5 Interakcje z innymi lekami i inne rodzaje interakcji

Przeciwwskazane jednoczesne podawanie z sertralina

Inhibitory monaminooksydazy

Nie należy stosować sertraliny w skojarzeniu z inhibitorami MAO, w tym selektywnym inhibitorem MAOI, selegiliną i odwracalnym inhibitorem MAO (RIMA), moklobemidem. U pacjentów stosujących sertralina w skojarzeniu z inhibitorami MAO zgłaszano ciężkie działania niepożądane, czasami zakończone zgonem. W niektórych przypadkach opisywano objawy przypominające tak zwany zespół serotoninowy.

Pomiędzy zakończeniem leczenia inhibitorami MAO a rozpoczęciem leczenia sertralina należy zachować co najmniej 14-dniową przerwę. Leczenie inhibitorami MAO należy rozpoczynać najwcześniej po 14 dniach od przerywania leczenia sertralina (patrz także punkty 4.3 oraz 4.4).

Charakterystyczne objawy interakcji między inhibitorami wychwyty zwrotnego serotoninu a inhibitorami MAO, to: hipertermia, sztywność mięśni, drgawki kloniczne mięśni, zaburzenia czynności układu autonomicznego z możliwym gwałtownym pogorszeniem parametrów czynności życiowych, zmiany stanu psychicznego, takie jak splątanie, drażliwość i skrajne pobudzenie postępujące w skrajnych przypadkach do delirium i śpiączki.

Pimozyd

W badaniu klinicznym, podczas jednoczesnego podawania sertraliny i jednorazowej małej dawki pimozidu (2 mg), obserwowano zwiększenie stężenia pimozidu w osoczu. Te zwiększone stężenia nie były powiązane ze zmianami w zapisie EKG. Mechanizm tej interakcji nie jest znany. Jednoczesne stosowanie sertraliny i pimozidu jest przeciwwskazane, ponieważ leczenie skojarzone może powodować zwiększenie stężenia pimozidu w osoczu i, w konsekwencji, zależne od pimozidu zwiększenie ryzyka zaburzeń rytmu i wydłużenie odcinka QT (patrz także punkt 4.3).

Nie zalecane jednoczesne podawanie z sertralina

Substancje o właściwościach serotoninergicznych

Ponieważ dostępne dane są niewystarczające, podczas leczenia sertralina nie zaleca się stosować jednocześnie substancji o właściwościach serotoninergicznych, jak tryptofan, fenfluramina, agoniści serotoninu i inne leki z grupy SSRI (patrz punkt 4.4).

Podobnie, jednocześnie z sertralina nie należy stosować dekstrometorfanu, tramadolu i petydyny.

Dziurawiec zwyczajny

U pacjentów otrzymujących leki z grupy SSRI należy unikać równoczesnego stosowania ziołowych preparatów zawierających ziele dziurawca (*Hypericum perforatum*), gdyż istnieje możliwość nasilenia działania serotoninergicznego.

Konieczne zachowanie ostrożności

Substancje czynne wiązane z białkami osocza

Ponieważ sertralina jest silnie wiązana z białkami osocza, możliwe są interakcje z innymi substancjami silnie związanymi z białkami osocza. Jednakże w trzech badaniach interakcji sertralina nie wpływała znacząco na wiązanie z białkami diazepamu, tolbutamidu i warfaryny.

Inne interakcje obserwowane podczas badań

Jednoczesne podawanie sertraliny i diazepamu lub tolbutamidu powodowało niewielkie, lecz znaczące statystycznie zmiany różnych parametrów farmakokinetycznych. Cymetydyna podawana jednocześnie z sertralina powodowała zmniejszenie szybkości eliminacji sertraliny. Znaczenie kliniczne tego działania nie jest znane.

Sertralina nie ma wpływu na skuteczność atenololu. Nie obserwowano interakcji sertraliny z glibenklamidem lub digoksyną. Działanie karbamazepiny, haloperydolu, fenytoiny i alkoholu nie było nasilone po jednoczesnym podaniu sertraliny, jednakże podczas stosowania sertraliny nie zaleca się spożywania alkoholu.

Substancje hipoglikemizujące:

Patrz punkt 4.4.

Doustne leki przeciwzakrzepowe, pochodne kwasu salicylowego i NLPZ:

Podczas jednoczesnego stosowania sertraliny i warfaryny występowało niewielkie, lecz znaczące statystycznie wydłużenie czasu protrombinowego. W związku z powyższym po rozpoczęciu lub zakończeniu leczenia sertralina zaleca się uważną kontrolę czasu protrombinowego (patrz „Substancje czynne wiązane z białkami osocza” oraz „Produkty lecznicze metabolizowane przez enzymy cytochromu P450 – CYP 2C9”).

W przypadku stosowania leków z grupy SSRI w skojarzeniu z innymi lekami przeciwzakrzepowymi, pochodnymi kwasu salicylowego i lekami z grupy NLPZ ryzyko krwawienia może być potencjalnie zwiększone (patrz punkt 4.4).

Produkty lecznicze metabolizowane przez enzymy cytochromu P450

- *CYP 2D6*: w badaniach interakcji, podczas długoterminowego leczenia sertralina w dawce 50 mg/dobę, stężenie dezypraminy w stanie stacjonarnym było tylko nieznacznie zwiększone (średnio o 23-37%). Dezypramina jest markerem aktywności izoenzymu 2D6 cytochromu P450 (CYP).
- *CYP 3A3/4*: badania interakcji *in vivo* wykazały, że długoterminowe podawanie sertraliny w dawce 200 mg/dobę, nie powoduje zahamowania 6-beta-hydroksylacji zależnej od CYP 3A3/4 endogennego kortyzolu lub metabolizmu karbamazepiny i terfenadyny. Podczas długoterminowego stosowania sertraliny w dawce 50 mg/dobę, nie występowało zahamowanie metabolizmu alprazolamu zachodzącego z udziałem CYP 3A3/4. Wyniki tych badań wskazują, że sertralina nie wywiera znaczącego klinicznie zahamowania aktywności CYP 3A3/4.
- *CYP 2C9*: brak jakiegokolwiek znaczącego klinicznie wpływu długotrwale stosowanej sertraliny w dawce 200 mg/dobę na stężenia w osoczu tolbutamidu, fenytoiny i warfaryny wskazuje, że sertralina nie powoduje znaczącego klinicznie zahamowania CYP 2C9.
- *CYP 2C19*: brak jakiegokolwiek znaczącego klinicznie wpływu długotrwale stosowanej sertraliny w dawce 200 mg/dobę na stężenia w osoczu diazepamu, pozwala wyciągnąć wniosek, że sertralina nie powoduje znaczącego klinicznie zahamowania CYP 2C19.
- *CYP 1A2*: badania interakcji *in vitro* wykazały, że sertralina ma mały potencjał hamowania lub nie hamuje CYP 1A2.

Lit

W badaniach kontrolowanych placebo, przeprowadzonych u zdrowych osób, jednoczesne podawanie litu i sertraliny nie powodowało zmian w farmakokinetyce litu. Niemniej jednak, w porównaniu do grupy otrzymującej placebo, powodowało zwiększenie częstości występowania drżenia, co wskazuje na występowanie interakcji farmakodynamicznych. Należy odpowiednio monitorować pacjentów otrzymujących lit i sertralina lub inne substancje o właściwościach serotoninergicznych.

Preparaty moczopędne

Podczas jednoczesnego stosowania diuretyków (zwłaszcza u pacjentów w podeszłym wieku) istnieje zwiększone ryzyko hiponatremii, podobnie jak ryzyko nieprawidłowego wydzielania hormonu antydiuretycznego.

Fenytoina

Chociaż w badaniach kontrolowanych placebo przeprowadzonych u zdrowych osób nie obserwowano klinicznie istotnego zahamowania metabolizmu fenytoiny, zaleca się monitorowanie stężenia fenytoiny w osoczu na początku leczenia sertralina oraz, jeśli właściwe, dostosowanie dawki fenytoiny.

Sumatryptan

Rzadko podczas jednoczesnego stosowania sertraliny i sumatryptanu, opisywano występowanie osłabienia, zwiększenia odruchów, braku koordynacji, splątania, lęku i pobudzenia. Jeśli u pacjenta zachodzi kliniczna potrzeba jednoczesnego stosowania sertraliny i sumatryptanu, zaleca się właściwe monitorowanie pacjenta.

Zamiana selektywnego inhibitora wychwyty zwrotnego serotoniny na inny lek przeciwdepresyjny
Patrz punkt 4.4.

Fenazon

Podczas jednoczesnego stosowania z sertralina okres półtrwania antypiryny jest skrócony, co wskazuje na nieznaczającą klinicznie indukcję enzymu wątrobowego.

4.6 Ciąża i laktacja

Ograniczone dane (n=174) dotyczące kobiet w ciąży wskazują, że sertralina nie wywiera działań niepożądanych na ciążę lub stan zdrowia płodu albo noworodka. Badania przeprowadzone na zwierzętach nie wykazały działania teratogenne sertraliny, aczkolwiek zaobserwowano embriotoksyczność (patrz punkt 5.3). Sertralina należy stosować u kobiet w ciąży tylko w przypadku, jeśli potencjalne korzyści przeważają ryzyko możliwe dla rozwijającego się płodu.

Wiadomo, że sertralina przenika do mleka ludzkiego (stosunek stężenia w mleku do stężenia w osoczu wynosi około 1,8). U niemowląt karmionych piersią stwierdzono bardzo małe lub niewykrywalne stężenia sertraliny w osoczu. Sertralina należy stosować u kobiet karmiących piersią tylko w przypadku, jeśli potencjalne korzyści przeważają możliwe ryzyko dla płodu.

Jeśli sertralina podawano pod koniec ciąży i (lub) podczas karmienia piersią, po zakończeniu leczenia, u noworodka opisywano występowanie objawów odstawiennych (podniecenie, pobudzenie, bezsenność, osłabienie siły ssania).

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

Sertralina wywiera niewielki lub umiarkowany wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwanie urządzeń mechanicznych w ruchu.

Jeśli preparat jest stosowany zgodnie z zaleceniami, sertralina w pojedynczych przypadkach może powodować do pewnego stopnia zmianę reakcji, co może powodować zaburzenie zdolności prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwanie niebezpiecznych urządzeń.

Dotyczy to zwłaszcza początkowego okresu leczenia, zmiany produktu leczniczego i jednoczesnego spożywania alkoholu lub stosowania produktów leczniczych wpływających na czynność ośrodkowego układu nerwowego.

Należy poinformować pacjenta, aby nie prowadził pojazdów mechanicznych i nie obsługiwał niebezpiecznych urządzeń dopóki nie jest poznana jego indywidualna reakcja na sertralina.

4.7 Działania niepożądane

Ocena częstości występowania:

bardzo często $\geq 1/10$

często $\geq 1/100, < 1/10$

niezbyt często $\geq 1/1000, < 1/100$

rzadko $\geq 1/10\ 000, < 1/1000$

bardzo rzadko $\leq 1/10\ 000$

częstość nieznana (nie można ocenić na podstawie dostępnych danych)

Podczas badań klinicznych dotyczących podania wielokrotnych dawek zgłoszono następujące działania niepożądane:

Zaburzenia psychiczne

Bardzo często: bezsenność, senność, jadłowstręt

Zaburzenia układu nerwowego

Bardzo często: drżenia, zawroty głowy

Zaburzenia żołądkowo-jelitowe

Bardzo często: nudności, biegunka lub luźne stolce, suchość błony śluzowej jamy ustnej

Często: dyspepsja

Zaburzenia nerek i dróg moczowych

Bardzo często: zaburzenia seksualne (głównie opóźniona ejakulacja u mężczyzn)

Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania

Często: nasilone pocenie

Po wprowadzeniu sertraliny do sprzedaży zgłoszono następujące spontaniczne doniesienia:

Zaburzenia krwi i układu chłonnego

Niezbyt często: plamica, zaburzenia czynności płytek krwi, skaza krwotoczna (np. krwawienie z nosa, krwotok z przewodu pokarmowego lub krwiomocz)

Rzadko: leukopenia, małopłytkowość

Zaburzenia endokrynologiczne

Rzadko: ginekomastia, hiperprolaktynemia, mlekotok, niedoczynność tarczycy, zespół nieprawidłowego wydzielania hormonu antydiuretycznego

Zaburzenia metabolizmu i odżywiania

Rzadko: hiponatremia, która ustępowała po zakończeniu leczenia. Pojedyncze przypadki mogą być spowodowane nieprawidłowym wydzielaniem hormonu antydiuretycznego. Działania niepożądane występowały głównie u pacjentów w podeszłym wieku i u pacjentów leczonych lekami moczopędnymi lub innymi produktami leczniczymi. Zwiększenie stężenia cholesterolu w surowicy.

Zaburzenia psychiczne

Często: ziewanie, pobudzenie, lęk

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

Rzadko: utrata libido (u kobiet i mężczyzn), koszmary nocne, agresywne reakcje, psychozy, myśli lub zachowania samobójcze (patrz punkt 4.4)

Zaburzenia układu nerwowego

Często: bóle głowy, zaburzenia ruchowe (w tym objawy pozapiramidowe, takie jak hiperkineza, zwiększenie napięcia mięśniowego, zgrzytanie zębami lub trudności w chodzeniu), parestezje, niedoczulica

Niezbyt często: migrena

Rzadko: niepokój psychoruchowy, akatyzja (patrz punkt 4.4), mimowolne skurcze mięśni, śpiączka, drgawki, objawy podmiotowe i przedmiotowe zespołu serotoninowego: pobudzenie, splątanie, obfite pocenie się, biegunka, gorączka, nadciśnienie tętnicze, sztywność mięśni i tachykardia. W niektórych przypadkach te objawy występowały w powiązaniu z jednoczesnym stosowaniem leków serotoninergicznych.

Zaburzenia oka

Często: zaburzone widzenie

Niezbyt często: rozszerzenie źrenic

Zaburzenia ucha i błędnika

Często: szumy uszne

Zaburzenia serca

Często: ból w klatce piersiowej, kołatanie serca

Niezbyt często: nadciśnienie tętnicze krwi, omdlenie, tachykardia

Zaburzenia naczyń

Niezbyt często: obrzęk obwodowy, obrzęk okołoooczodołowy

Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia

Rzadko: skurcz oskrzeli

Zaburzenia żołądkowo-jelitowe

Często: zaparcie, bóle brzucha, wymioty

Niezbyt często: zwiększenie łaknienia, zapalenie trzustki

Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych

Niezbyt często: ciężkie zaburzenia wątroby (w tym zapalenie wątroby, żółtaczka i niewydolność wątroby), bezobjawowe zwiększenie aktywności aminotransferaz w surowicy (AlAT i AspAT).

Zmiana aktywności aminotransferaz, występująca głównie w początkowych 9-ciu tygodniach leczenia i szybko ustępująca po zakończeniu leczenia.

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej

Często: wysypka skórna

Niezbyt często: świąd, wyłysienie, rumień wielopostaciowy

Rzadko: nadwrażliwość na światło, pokrzywka, obrzęk Quinckego, ciężkie złuszczenie się skóry np. zespół Stevensa-Johnsona i martwica toksyczno-rozplywna naskórka

Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej

Niezbyt często: bóle stawów

Zaburzenia nerek i dróg moczowych

Niezbyt często: nietrzymanie moczu

Rzadko: obrzęk twarzy, zatrzymanie moczu

Zaburzenia układu rozrodczego i piersi

Często: zaburzenia miesiączkowania

Rzadko: priapizm

Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania

Często: astenia, zmęczenie, uderzenia gorąca

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

Rzadko: reakcje rzekomoanafilaktyczne, reakcje alergiczne, alergia

Badania diagnostyczne

Niezbyt często: nieprawidłowe wyniki badań laboratoryjnych

Objawy odstawienne obserwowane po przerwaniu leczenia

Przerwanie leczenia preparatami z grupy SSRI/SNRI (zwłaszcza nagłe) często powoduje wystąpienie objawów odstawiennych. Opisywano występowanie zawrotów głowy, zaburzeń czucia (w tym parestezji i wrażenia porażenia prądem elektrycznym), zaburzenia snu (w tym bezsenność i nasilone sny), pobudzenie lub lęk, nudności i (lub) wymioty, drżenie, splątanie, pocenie się, bóle głowy, biegunkę, kołatanie serca, niestabilność emocjonalną, drażliwość i zaburzenia widzenia. Na ogół wymienione objawy są lekkie lub umiarkowane, jednakże u części pacjentów mogą być ciężkie i (lub) długotrwałe. W związku z powyższym, jeśli leczenie sertralina nie jest dłużej wymagane, zaleca się stopniowe zmniejszanie dawki (patrz punkt 4.2 i 4.4).

W celu udokumentowania skuteczności sertraliny u pacjentów w podeszłym wieku, do badań klinicznych włączono ponad 700 pacjentów (w wieku powyżej 65 lat). Rodzaj i częstość występowania działań niepożądanych u pacjentów w podeszłym wieku była podobna, jak u młodszych pacjentów.

4.8 Przedawkowanie

Objawy przedawkowania sertraliny są podobne do działań niepożądanych zależnych od serotoniny, są to: senność, zaburzenia żołądkowo-jelitowe (np. nudności i wymioty), tachykardia, drżenie, pobudzenie i zawroty głowy. W rzadkich przypadkach zgłaszano występowanie śpiączki.

Dostępne dane wskazują, że sertralina ma szeroki margines bezpieczeństwa po przedawkowaniu. Opisano przypadki przyjęcia samej sertraliny w dawce do 13,5 g. Zgony występowały głównie po zatruciu sertralina i innymi produktami leczniczymi i (lub) alkoholem. Dlatego też, w przypadku przedawkowania należy zastosować intensywne leczenie.

Nie jest znane specyficzne antidotum w przypadku zatrucia sertralina. Zaleca się następujące postępowanie: należy zapewnić i utrzymać drożność dróg oddechowych, właściwą wentylację i natlenowanie krwi. Jeśli konieczne, należy podać węgiel aktywowany z roztworem sorbitolu lub innym środkiem przeczyszczającym, może być to równie skuteczne jak płukanie żołądka. Nie zaleca się wywoływania wymiotów. Zaleca się ogólne monitorowanie czynności serca i naczyń oraz zastosowanie ogólnego leczenia wspomagającego.

Ze względu na dużą objętość dystrybucji sertraliny jest mało prawdopodobne, aby diureza wymuszona, dializa, hemoperfuzja i transfuzja wymienna były skuteczne.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciwdepresyjne, selektywne inhibitory wychwyty zwrotnego serotoniny.

Kod ATC: N06A B06

Uważa się, że zaburzenia depresyjne są powiązane z zaburzeniami metabolizmu 5-hydroksytryptaminy (serotoniny) w mózgu. W warunkach *in vitro* wykazano, że sertralina jest silnym i selektywnym inhibitorem neuronalnego wychwyty zwrotnego serotoniny: w modelach zwierzęcych powodowało to nasilenie działań fizjologicznych tej substancji. Sertralina ma tylko słabe działanie na wychwyt neuronalny norepinefryny i dopaminy. W dawkach skutecznych klinicznie sertralina hamuje wychwyt serotoniny przez płytki krwi u ludzi.

W badaniach przeprowadzonych na zwierzętach wykazano, że sertralina nie ma działania stymulującego, uspokajającego, antycholinergicznego lub kardi toksycznego. W badaniach doświadczalnych u zdrowych osób sertralina nie wykazywała właściwości uspokajających i nie wpływała na sprawność psychomotoryczną.

W wyniku selektywnego hamowania wychwytu zwrotnego serotoniny, sertralina nie wpływa na czynność katecholamin. Dodatkowo sertralina nie ma powinowactwa do receptorów muskarynowych, serotonergicznym, dopaminergicznym, histaminowym, benzodiazepinowym, GABA lub adrenergicznym. Tak jak w przypadku innych, skutecznych klinicznie leków przeciwdepresyjnych, po długotrwałym stosowaniu sertraliny obserwowano obniżenie progu odpowiedzi receptorów norepinefryny w mózgu.

W badaniach u ludzi oraz zwierząt nie opisano potencjału niewłaściwego używania lub nadużywania sertraliny.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

Właściwości farmakokinetyczne sertraliny w zakresie od 50 mg do 200 mg są proporcjonalne do dawki. Po doustnym podaniu pojedynczej dawki dobowej od 50 do 200 mg sertraliny przez 14 dni, maksymalne stężenia sertraliny w osoczu krwi występowały po około 4,5 do 8,4 godzin. Na podstawie współczynników odzyskiwania z moczem i kałem można ocenić, że wchłanianie sertraliny po podaniu doustnym wynosi co najmniej 70%. Biodostępność jest zmniejszona w wyniku efektu pierwszego przejścia.

Jednoczesne spożywanie pokarmu nie wpływa znacząco na dostępność biologiczną sertraliny w postaci tabletek.

Dystrybucja

Około 98% sertraliny jest wiązane z białkami osocza. Badania przeprowadzone na zwierzętach wskazują, że sertralina ma dużą objętość dystrybucji.

Stężenia w stanie stacjonarnym są osiągane po około 1 tygodniu dawkowania raz na dobę, a stężenia sertraliny są dwukrotnie większe w porównaniu do stężeń w osoczu po początkowej dawce podanej raz na dobę.

Metabolizm

Sertralina i jej główny metabolit, N-demetylosertralina są intensywnie metabolizowane w wątrobie. *In vitro* N-demetylosertralina wykazuje znacząco mniejszą (około 20-krotnie) aktywność, w porównaniu do substancji macierzystej. W modelach depresji *in vivo* metabolit nie wykazuje działania. W badaniach *in vitro* wykazano, że metabolizm sertraliny odbywa się głównie za pośrednictwem enzymu CYP 3A4, z ograniczonym udziałem CYP 2D6. W standardowej dawce 50 mg sertralina wywiera ograniczony wpływ na metabolizm innych substancji, w których biorą udział CYP 2D6 i CYP 3A4.

Wydalanie

Średni okres półtrwania w końcowej fazie eliminacji sertraliny wynosi około 26 godzin. Okres półtrwania N-demetylosertraliny wynosi od 62 do 104 godzin, w związku z powyższym stężenia metabolitu w osoczu osiągają taki sam poziom jak stężenia substancji macierzystej. Metabolity sertraliny i N-demetylosertralina są wydalone w równych proporcjach z kałem i z moczem. Tylko niewielki procent (mniej niż 0,2%) sertraliny jest wydany z moczem w niezmienionej postaci.

Pacjenci w podeszłym wieku

Profil farmakokinetyczny sertraliny u pacjentów w podeszłym wieku jest podobny jak u młodszych pacjentów.

Niewydolność wątroby

Dane dotyczące właściwości farmakokinetycznych sertraliny u pacjentów z marskością wątroby – patrz punkt 4.2 oraz punkt 4.4.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Konwencjonalne badania sertraliny nie wykazały właściwości mutagennych lub karcinogennych. Podczas badań nad reprodukcją u szczurów i królików nie obserwowano działania teratogenne.

Jednakże, u płodów szczurów i królików, po podaniu dawek od 2,5 do 10 razy większych niż maksymalne dawki terapeutyczne stosowane u ludzi, występowało opóźnienie kostnienia. Podawanie sertraliny w dawkach 5 razy większych niż maksymalne dawki terapeutyczne stosowane u ludzi, u szczurów w ostatnim trymestrze ciąży i do zakończenia laktacji, powodowało zwiększenie liczby martwo urodzonych płodów oraz zmniejszenie przeżywalności i zmniejszenie masy ciała urodzonych młodych. Wykazano, że zmniejszenie przeżywalności noworodków jest związane z wewnątrzmaciczną ekspozycją na substancję.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Skład rdzenia:

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

Skład otoczki Opadry white Y-5-7068:

Hypromeloza
Hydroksypropyloceluloza
Makrogol 400
Tytanu dwutlenek (E171)

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

3 lata.

6.4 Specjalne środki ostrożności przy przechowywaniu

Bez specjalnych zaleceń.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Blister Aluminium/PVC zawierający 14 tabletek;
Pudełko tekturowe zawierające 14 tabletek (1 blister) lub 28 tabletek (2 blistry).

6.6 Szczególne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania leku do stosowania

Brak szczególnych wymagań.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Tabuk Poland Sp. z o.o., ul. Rotmistrzowska 1, 02-951 Warszawa, Polska

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

Pozwolenie Nr: 15178

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

03.03.2009

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