CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

ZOTRAL, 100 mg, tabletki powlekane

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletka powlekana zawiera chlorowodorek sertraliny w ilości odpowiadającej 100 mg sertraliny.

Substancja pomocnicza o znanym działaniu: laktoza jednowodna.
Każda tabletka powlekana zawiera 159,3 mg laktozy jednowodnej.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletka powlekana.

Białe, powlekane, okrągłe, obustronnie wypukłe, 10 mm tabletki z rowkiem po jednej stronie i wytłoczoną literą C po drugiej. Tabletkę można podzielić na równe dawki.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Sertralina jest wskazana w leczeniu:

- Epizodów dużej depresji. Zapobieganiu nawrotowi epizodów dużej depresji.
- Lęku napadowego z towarzyszącą (lub nie) agorafobią.
- Zaburzeń obsesyjno-kompulsyjnych (ZO-K) u dorosłych i pacjentów pediatrycznych w wieku 6-17 lat.
- Zespołu lęku społecznego.
- Zespołu lęku pourazowego, tzw. *post-traumatic stress disorder (PTSD).*

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Sertralina powinna być podawana jeden raz na dobę, rano lub wieczorem.
Sertralinę w postaci tabletek można przyjmować z posiłkami lub niezależnie od nich.

Początek leczenia
Depresja i ZO-K
Leczenie sertraliną należy rozpocząć od dawki 50 mg na dobę.

Lęk napadowy, PTSD i zespół lęku społecznego
Leczenie należy rozpocząć od dawki 25 mg na dobę. Po tygodniu dawka powinna być zwiększona do 50 mg na dobę. Ten schemat dawkowania powoduje zmniejszenie częstości działań niepożądanych charakterystycznych dla początkowej fazy leczenia zaburzenia lękowego z napadami lęku.
Zwiększanie dawki

Depresja, ZO-K, lęk napadowy, zespół lęku społecznego, i PTSD
Pacjenci niereagujący na dawkę 50 mg, mogą wymagać jej zwiększenia. Zmian dawkowania należy dokonywać w odstępach co najmniej jednego tygodnia, każdorazowo o 50 mg, aż do maksymalnej dawki 200 mg na dobę. Biorąc pod uwagę okres półtrwania eliminacji sertraliny (wynoszący 24 h), nie należy zmieniać dawkowania częściej niż raz na tydzień.

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

Leczenie podtrzymujące
W okresie długotrwałego leczenia podtrzymującego dawkowanie powinno być utrzymane na najniższym poziomie zapewniającym efekt terapeutyczny, a następnie dostosowywane zależnie od potrzeby.

Depresja
Długotrwałe leczenie może być również konieczne w celu zapobiegania nawrotom epizodów dużej depresji. W większości przypadków zalecana dawka jest taka sama, jaką stosuje się w trakcie bieżącego epizodu. Chorzy na depresję powinni być leczeni wystarczająco długo, co najmniej 6 miesięcy, aby upewnić się, że objawy choroby ustąpiły.

Lęk napadowy i ZO-K
W przypadku lęku napadowego i ZO-K należy regularnie oceniać potrzebę kontynuowania leczenia, ponieważ w tych zaburzeniach zdolność zapobiegania nawrotom nie została udowodniona.

Pacjenci pediatryczni

Stosowanie u dzieci i młodzieży z ZO-K
Wiek 13-17 lat: początkowo 50 mg na dobę.
Wiek 6-12 lat: początkowo 25 mg na dobę. Po tygodniu dawka może być zwiększona do 50 mg na dobę.
Gdy brak spodziewanego efektu po dawce 50 mg na dobę, można zwiększać kolejne dawki przez okres kilku tygodni, w zależności od potrzeb. Dawka maksymalna wynosi 200 mg na dobę. Zwiększając dawkę dobową powyżej 50 mg należy wziąć jednak pod uwagę mniejszą masę ciała u dzieci w porównaniu z dorosłymi. Nie należy zmieniać dawkowania częściej niż raz na tydzień.

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

Brak dostępnych danych dotyczących stosowania leku dla dzieci poniżej 6 lat (patrz punkt 4.4).

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

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

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

Objawy odstawienia po przerwaniu leczenia sertraliną
Należy unikać nagłego odstawienia. Zaprzestając leczenia sertraliną, należy stopniowo zmniejszać dawkę przez okres co najmniej jednego lub dwóch tygodni, aby ograniczyć ryzyko wystąpienia reakcji z odstawienia (patrz punkty 4.4 i 4.8). Jeżeli po zmniejszeniu dawki lub po zakończeniu leczenia wystąpią objawy odstawienia leku, należy rozważyć ponowne podanie zaleconej dawki. Następnie lekarz może kontynuować zmniejszanie dawki, ale w sposób stopniowy.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

Jednoczesne stosowanie nieodwracalnych inhibitorów monoaminooksydazy (MAO) jest przeciwwskazane z uwagi na ryzyko zespołu serotoninowego, który przebiega z objawami takimi jak pobudzenie psychoruchowe, drżenie mięśniowe i hipertermia.
Nie należy rozpoczynać stosowania sertraliny w ciągu co najmniej 14 dni od zakończenia leczenia nieodwracalnym inhibitorem MAO.
Sertralinę należy odstawić na co najmniej 7 dni przed rozpoczęciem leczenia nieodwracalnym inhibitorem MAO (patrz punkt 4.5).

Jednoczesne stosowanie pimozydu jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.5).

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Zespół serotoninowy (ang. Serotonin Syndrome, SS) lub złośliwy zespół neuroleptyczny (ang. Neuroleptic Malignant Syndrome, NMS)
Rozwój potencjalnie zagrażających życiu zespołów, takich jak zespół serotoninowy (SS) lub złośliwy zespół neuroleptyczny (NMS), zaobserwowano u osób przyjmujących SSRI, w tym u pacjentów przyjmujących sertralinę. Ryzyko wystąpienia SS lub NMS wzrasta, gdy leki serotoninergiczne (w tym tryptany) stosuje się równocześnie z lekami, które upośledzają metabolizm serotoniny (w tym inhibitorami MAO), lekami przeciwpsychotycznymi i innymi antagonistami dopaminy a także z opioidami. Pacjenta należy obserwować pod kątem wystąpienia objawów przedmiotowych i podmiotowych zespołów SS lub NMS (patrz punkt 4.3).

Zmiana z selektywnych inhibitorów wychwytu zwrotnego serotoniny (SSRI), leków przeciwdepresyjnych lub leków przeciwobsesyjnych
Istnieją ograniczone doświadczenia z kontrolowanych badań na temat optymalnego czasu zmiany z SSRI, leków przeciwdepresyjnych lub leków przeciwobsesyjnych na sertralinę. Podczas takiej zmiany należy zachować ostrożność i rozsądną ocenę medyczną, szczególnie w przypadku zmiany z leków długo działających, takich jak fluoksetyna.

Inne leki serotoninergiczne, np. tryptofan, fenfluramina i agoniści 5-HT
Sertralinę z innymi lekami, które nasilają działanie neuroprzekaźnictwa serotoninergicznego, takimi jak tryptofan lub fenfluramina czy agoniści 5-HT, bądź produktami ziołowymi zawierającymi dziurawiec (*Hypericum perforatum*), należy przyjmować ostrożnie, a w miarę możliwości należy unikać tych połączeń ze względu na możliwość interakcji farmakodynamicznych.

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

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

Schizofrenia
U pacjentów ze schizofrenią może dojść do nasilenia objawów psychotycznych.

Napady padaczkowe
U pacjentów leczonych sertraliną mogą wystąpić napady padaczkowe. Należy unikać stosowania sertraliny u pacjentów z niestabilną padaczką, a pacjentów z kontrolowaną padaczką należy uważnie monitorować. Sertralinę należy odstawić u każdego pacjenta, u którego wystąpią napady padaczkowe.

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

Inne zaburzenia psychiczne, w których 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, zachowania lub myśli samobójcze oraz nietypowe zmiany w zachowaniu, a w razie ich wystąpienia, o konieczności niezwłocznego zwrócenia się do lekarza.

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

Nieprawidłowe krwawienie/krwotok
Istnieją doniesienia o nieprawidłowych krwawieniach skórnych, takich jak wybroczyny i plamica, oraz innych incydentach krwotocznych, takich jak krwawienie z przewodu pokarmowego lub

krwawienie ginekologiczne, podczas stosowania SSRI. Zaleca się zachowanie ostrożności u pacjentów przyjmujących SSRI, szczególnie w przypadku równoczesnego stosowania leków, o których wiadomo, że wykazują niekorzystny wpływ na czynność płytek (np. antykoagulanty, nietypowe leki przeciwpsychotyczne i pochodne fenotiazyny, większość trójpierścieniowych leków przeciwdepresyjnych, kwas acetylosalicylowy i niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ)), jak również u pacjentów z zaburzeniami związanymi z krwawieniem w wywiadzie (patrz punkt 4.5).

Hiponatremia
Podczas leczenia lekami z grup SSRI lub SNRI, w tym sertraliną, może wystąpić hiponatremia. W wielu przypadkach wydaje się, że hiponatremia jest wynikiem zespołu niewłaściwego wydzielania hormonu antydiuretycznego (SIADH). Opisywano przypadki spadku stężenia sodu w surowicy poniżej 110 mmol/l. U pacjentów w podeszłym wieku ryzyko wystąpienia hiponatremii podczas stosowania leków z grup SSRI lub SNRI może być większe. Także pacjenci przyjmujący leki moczopędne lub z innego powodu narażeni na spadek objętości osocza mogą być narażeni na większe ryzyko (patrz podpunkt: *Stosowanie u osób w podeszłym wieku*). U pacjentów z objawową hiponatremią należy rozważyć odstawienie sertraliny i wdrożenie odpowiedniego postępowania medycznego. Do objawów przedmiotowych i podmiotowych hiponatremii należy ból głowy, trudności z koncentracją, zaburzenia pamięci, splątanie, osłabienie i zaburzenia równowagi, które mogą prowadzić do upadków. Objawy przedmiotowe i podmiotowe związane z cięższymi i (lub) bardziej nagłymi przypadkami obejmują omamy, omdlenia, drgawki, śpiączkę, zatrzymanie oddechu oraz zgon.

Objawy odstawienia obserwowane po przerwaniu leczenia sertraliną
Objawy odstawienia po przerwaniu leczenia występują często, szczególnie w przypadku nagłego odstawienia (patrz punkt 4.8). W badaniach klinicznych wśród pacjentów leczonych sertraliną częstość zgłaszanych reakcji związanych z odstawieniem leku wynosiła 23% u osób odstawiających sertralinę w porównaniu z 12% u osób, które nadal otrzymywały leczenie sertraliną.
Ryzyko objawów odstawienia może zależeć od wielu czynników, w tym czasu stosowania i dawki leku, a także szybkości redukowania dawek. Najczęściej zgłaszanymi reakcjami są zawroty głowy, zaburzenia czuciowe (w tym parestezje), zaburzenia snu (w tym bezsenność i intensywne sny), pobudzenie lub niepokój, nudności i (lub) wymioty, drżenia i bóle głowy. Zazwyczaj objawy te mają łagodne lub umiarkowane nasilenie; jednak u niektórych pacjentów mogą być ciężkie. Zazwyczaj występują w ciągu pierwszych kilku dni po przerwaniu leczenia, lecz istnieją bardzo rzadkie doniesienia na temat wystąpienia takich objawów u pacjentów, którzy przez niedopatrzenie pominęli dawkę leku. Zazwyczaj objawy te mają charakter samoograniczający i zwykle ustępują w ciągu 2 tygodni, choć u niektórych osób utrzymują się dłużej (2–3 miesiące lub więcej). Dlatego przy przerywaniu leczenia zaleca się stopniowe zmniejszanie dawek sertraliny w okresie kilku tygodniu lub miesięcy, w zależności od potrzeb pacjenta (patrz punkt 4.2).

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

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

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

Stosowanie u osób w podeszłym wieku
Ponad 700 pacjentów w podeszłym wieku (>65 lat) uczestniczyło w badaniach klinicznych. Schemat i częstość reakcji niepożądanych u osób starszych były podobne, jak wśród pacjentów młodszych.

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

Cukrzyca
U pacjentów z cukrzycą leczenie lekami z grupy SSRI może zmieniać poziom glikemii, może zachodzić konieczność dostosowania dawki insuliny i (lub) doustnych leków przeciwcukrzycowych.

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

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

Nieprawidłowości dotyczące badań przesiewowych moczu
U pacjentów przyjmujących sertralinę opisywano przypadki fałszywie dodatnich wyników immunologicznych testów przesiewowych na obecność benzodiazepin w moczu. Jest to spowodowane brakiem swoistości testów przesiewowych. Fałszywie dodatnich wyników można się spodziewać jeszcze przez kilka dni po zakończeniu leczenia sertraliną. Testy potwierdzające, takie jak chromatografia gazowa i (lub) spektrometria mas, pozwolą odróżnić sertralinę od benzodiazepin.

Jaskra z wąskim kątem
Produkty lecznicze z grupy SSRI, w tym sertralina mogą wpływać na wielkość źrenicy, czego efektem jest jej rozszerzenie. Rozszerzenie źrenicy może powodować zwężenie kąta oka, w wyniku czego następuje zwiększenie ciśnienia wewnątrzgałkowego oraz rozwój jaskry z zamkniętym kątem, szczególnie u pacjentów, u których występują czynniki predysponujące. Należy zachować ostrożność podczas stosowania sertraliny u pacjentów z jaskrą z zamkniętym kątem lub jaskrą w wywiadzie.

Zaburzenia czynności seksualnych
Selektywne inhibitory wychwytu zwrotnego serotoniny (ang. *Selective Serotonin Reuptake Inhibitors, SSRI*) i inhibitory wychwytu zwrotnego serotoniny i noradrenaliny (ang. *Serotonin Norepinephrine Reuptake Inhibitors, SNRI*) mogą spowodować wystąpienie objawów zaburzeń czynności seksualnych (patrz punkt 4.8). Zgłaszano przypadki długotrwałych zaburzeń czynności seksualnych, w których objawy utrzymywały się pomimo przerwania stosowania SSRI lub SNRI.

Laktoza
Produkt leczniczy nie powinien być stosowany u pacjentów z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, brakiem laktazy lub zespołem złego wchłaniania glukozy – galaktozy.

Sód
Produkt leczniczy zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na tabletkę, to znaczy produkt uznaje się za „wolny od sodu”.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Przeciwwskazane

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

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

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

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

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

Jednoczesne stosowanie z sertraliną nie jest zalecane

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

Inne leki serotoninergiczne
Patrz punkt 4.4.

Podczas stosowania fentanylu (w znieczuleniu ogólnym lub w leczeniu przewlekłego bólu) lub innych opioidów, należy zachować ostrożność.

Specjalne ostrzeżenia

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

Fenytoina
Kontrolowane placebo badanie u zdrowych ochotników wskazuje, że długotrwałe stosowanie sertraliny w dawce 200 mg na dobę nie powoduje klinicznie istotnego hamowania metabolizmu fenytoiny. Ponieważ jednak pojawiły się doniesienia o silnym wpływie fenytoiny na organizm pacjentów stosujących sertralinę, zaleca się na początku stosowania sertraliny monitorowanie stężenia fenytoiny w celu właściwego dostosowania jej dawek. Dodatkowo jednoczesne stosowanie fenytoiny może powodować zmniejszenie stężenia sertraliny w osoczu. Nie można wykluczyć, że inne induktory CYP3A4, np. fenobarbital, karbamazepina, ziele dziurawca, ryfampicyna mogą zmniejszać stężenie sertraliny w osoczu.

Tryptany
W okresie porejestracyjnym opisywano rzadkie przypadki osłabienia, nadmiernej odpowiedzi ruchowej, braku koordynacji, dezorientacji, lęku i pobudzenia podczas jednoczesnego stosowania sertraliny i sumatryptanu. Objawy zespołu serotoninowego mogą również występować po zastosowaniu innych produktów leczniczych tej samej klasy (tryptany).
Jeżeli zatem jednoczesne stosowanie sertraliny i tryptanów jest klinicznie uzasadnione, wskazana jest obserwacja pacjenta (patrz punkt 4.4).

Warfaryna
Jednoczesne stosowanie sertraliny w dawce 200 mg na dobę oraz warfaryny powodowało niewielkie, istotne statystycznie wydłużenie czasu protrombinowego, co w rzadkich przypadkach może zmieniać wartość INR. W związku z tym należy monitorować czas protrombinowy przed rozpoczęciem i po zakończeniu leczenia sertraliną.

Interakcje z innymi lekami, digoksyną, atenololem,cymetydyną
Równoczesne podawanie cymetydyny powodowało znaczny spadek klirensu sertraliny. Znaczenie kliniczne tych zmian jest nieznane. Sertralina nie wykazuje wpływu na zdolność atenololu do blokowania receptorów beta-adrenergicznych. Nie zaobserwowano interakcji między sertraliną podawaną w dawce 200 mg na dobę a digoksyną.

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

Leki metabolizowane przez cytochrom P450
Sertralina może działać jak łagodny lub umiarkowany inhibitor cytochromu CYP2D6.
Badania interakcji, prowadzone podczas długotrwałego podawania sertraliny w dawce 50 mg na dobę, wykazały umiarkowany wzrost (średnio o 23-37%) stałego poziomu dezypraminy w osoczu (markera aktywności izoenzymu CYP2D6). Mogą wystąpić istotne klinicznie interakcje z innymi substratami cytochromu CYP2D6 o wąskim indeksie terapeutycznym, takimi jak leki antyarytmiczne klasy 1C, w tym propafenon i flekainid, trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne i typowe leki przeciwpsychotyczne, zwłaszcza w przypadku stosowania większych dawek sertraliny.

Sertralina nie hamuje aktywności izoenzymów CYP3A4, CYP2C9, CYP2C19 i CYP1A2 w stopniu klinicznie istotnym. Potwierdzono to w badaniach interakcji *in vivo* z zastosowaniem substratów CYP3A4 (endogennego kortyzolu, karbamazepiny, terfenadyny, alprazolamu), substratu CYP2C19 (diazepamu) i substratów CYP2C9 (tolbutamidu, glibenklamidu i fenytoiny).
Badania *in vitro* wykazały, że sertralina nie wywiera lub tylko nieznacznie hamuje aktywność izoenzymu CYP1A2.

Spożywanie trzech szklanek soku grejpfrutowego na dobę prowadziło do zwiększenia stężenia sertraliny w osoczu o około 100% w badaniu ośmiu zdrowych Japończyków, prowadzonym w układzie naprzemiennym. Z tego względu należy unikać spożywania soku grejpfrutowego podczas leczenia sertraliną (patrz punkt 4.4).

Na podstawie badań dotyczących interakcji z sokiem grejpfrutowym nie można wykluczyć, że jednoczesne podawanie sertraliny i silnych inhibitorów CYP3A4, np. inhibitory proteazy, ketokonazol, itrakonazol, posakonazol, worykonazol, klarytromycyna, telitromycyna i nefazodon spowoduje jeszcze większą ekspozycję na sertralinę. Dotyczy to także umiarkowanych inhibitorów CYP3A4, np. aprepitant, erytromycyna, flukonazol, werapamil i diltiazem. Podczas leczenia sertraliną należy unikać przyjmowania inhibitorów CYP3A4.

Stężenie sertraliny w osoczu jest zwiększone o około 50% u osób z wolnym metabolizmem z udziałem CYP2C19 w porównaniu z osobami z szybkim metabolizmem (patrz punkt 5.2). Nie można wykluczyć występowania interakcji z silnymi inhibitorami CYP2C19, np. omeprazolem, lansoprazolem, pantoprazolem, rabeprazolem, fluoksetyną, fluwoksaminą.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża
Nie są dostępne odpowiednio kontrolowane badania dotyczące stosowania leku u kobiet w ciąży. Jednak w przeprowadzonych badaniach doświadczalnych nie obserwowano wad wrodzonych wywołanych przez sertralinę. Badania na zwierzętach wykazały wpływ leku na płodność, prawdopodobnie spowodowany toksycznym działaniem farmakodynamicznym substancji na matkę, a także bezpośrednim działaniem farmakodynamicznym substancji na płód (patrz punkt 5.3).

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

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

Wyniki badań epidemiologicznych wskazują, że stosowanie inhibitorów wychwytu zwrotnego serotoniny u kobiet w ciąży, zwłaszcza w trzecim trymestrze, może zwiększać ryzyko występowania zespołu przetrwałego nadciśnienia płucnego noworodka (PPHN). Zaobserwowano 5 takich przypadków na 1000 kobiet w ciąży. W populacji ogólnej stwierdza się 1 do 2 przypadków zespołu przetrwałego nadciśnienia płucnego noworodka na 1000 kobiet w ciąży.

Karmienie piersią
Opublikowane dane dotyczące stężeń sertraliny w mleku matki wskazują, że do mleka przenikają niewielkie ilości sertraliny i jej metabolitu N-desmetylosertraliny. U niemowląt karmionych piersią stwierdzano na ogół bardzo niskie lub niewykrywalne wartości stężenia leku w surowicy, z pojedynczym wyjątkiem niemowlęcia ze stężeniem sertraliny odpowiadającym około 50% wartości stwierdzanej u matki (jednak bez zauważalnego wpływu na stan zdrowia tego niemowlęcia).
Dotychczas nie donoszono o jakichkolwiek działaniach niepożądanych u niemowląt karmionych piersią przez matki stosujące sertralinę, jednak nie można wykluczyć ryzyka takich działań.
Nie zaleca się stosowania leku u matek karmiących piersią, chyba że w ocenie lekarza związane z tym korzyści przewyższają ryzyko.

Wpływ na płodność
Badania przeprowadzone na zwierzętach nie wykazały działania sertraliny w parametrach płodności (patrz punkt 5.3).
Z opisów przypadków stosowania niektórych leków z grupy SSRI u ludzi wynika, że wpływ na jakość nasienia jest przemijający.
Dotychczas nie zaobserwowano wpływu na płodność u ludzi.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwania maszyn

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

4.8 Działania niepożądane

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

Profil działań niepożądanych często obserwowanych w kontrolowanych placebo badaniach z podwójnie ślepą próbą, z udziałem pacjentów z ZO-K, napadami paniki, PTSD i zespołem lęku społecznego był podobny do zaobserwowanego w badaniach klinicznych pacjentów z depresją.

Tabela 1 przedstawia działania niepożądane zaobserwowane po dopuszczeniu leku do obrotu (częstość nieznana) oraz w badaniach klinicznych kontrolowanych 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 trakcie dalszego leczenia i zazwyczaj nie wymagają odstawienia leku.

Tabela 1: Działania niepożądane
Częstość działań niepożądanych zaobserwowanych w kontrolowanych placebo badaniach dotyczących depresji, ZO-K, napadów paniki, PTSD i zespołu lęku społecznego. Połączona analiza i doniesienia po dopuszczeniu leku do obrotu (częstość nieznana).

Bardzo często (≥1/10)	**Często** (≥1/100 do <1/10)	**Niezbyt często** (≥1/1000 do <1/100)	**Rzadko** (≥10 000 do <1/1000)	**Bardzo rzadko** (<1/10 000)	**Częstość nieznana** (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych)
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze					
	Zapalenie gardła	Zapalenie 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, Zespół nadmiernego wydzielania wazopresyny
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania					
	Jadłowstręt, Zwiększenie apetytu*		Hipercholesterolemia, Hipoglikemia		Hiponatremia, cukrzyca, hiperglikemia
Zaburzenia psychiczne					
Bezsenność (19%)	Depresja*, Depersonalizacja, Koszmary senne, Lęk*, Pobudzenie*,	Omamy*, Euforia*, Apatia, Nieprawidłowe myślenie	Zaburzenia konwersyjne, Uzależnienie od leków, Zaburzenia		Paroniria

	Nerwowość, Zmniejszenie libido*, Bruksizm		psychiczne*, Agresja*, Paranoja, Myśli i (lub) zachowania samobójcze***, Lunatyzm, Przedwczesny wytrysk		
Zaburzenia układu nerwowego					
Zawroty głowy (11%), Senność (13%), Bóle głowy (21%)*	Parestezje*, Drżenie, Wzmożone napięcie, Zaburzenia smaku, Zaburzenia koncentracji	Drgawki*, Mimowolne ruchy mięśni*, Zaburzenia koordynacji, Hiperkinezy, Zaburzenia pamięci, Niedoczulica*, Zaburzenia mowy, Zawroty głowy związane ze zmianą pozycji ciała, Migrena*	Śpiączka*, Choreoatetoza, Dyskineza, Przeczulica, Zaburzenia czucia		Zaburzenia ruchowe (w tym zaburzenia pozapiramidowe takie jak: hiperkinezja, hipertonia, dystonia, zgrzytanie zębami i zaburzenia chodu), Omdlenia, Objawy związane ze złośliwym zespołem neuroleptycznym lub zespołem serotoninowym lub złośliwym zespołem neuroleptycznym, takie jak: 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). Skurcz naczyń mózgowych (w tym zespół przejściowego skurczu naczyń mózgowych oraz zespół Calla-Fleminga)
Zaburzenia oka					
	Zaburzenia widzenia		Jaskra, Zaburzenia wydzielania łez, Ubytki pola widzenia, Podwójne widzenie, Światłowstręt, Krwotok do komory przedniej oka, Rozszerzenie źrenic*		Nieprawidłowe widzenie, nierówne źrenice, Makulopatia
Zaburzenia ucha i błędnika					
	Szum uszny*	Ból ucha			
Zaburzenia serca					
	Kołatanie serca*	Tachykardia	Zawał serca, Bradykardia, Choroba serca		
Zaburzenia naczyniowe					
	Uderzenia gorąca*	Nadciśnienie tętnicze*, Uderzenia gorąca	Niedokrwienie obwodowe		Nieprawidłowe krwawienia (krwawienia z nosa, z przewodu pokarmowego, krew w moczu)
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia					
	Ziewanie*	Skurcz oskrzeli*, Duszność, Krwawienie z nosa	Skurcz krtani, Hiperwentylacja, Niedotlenienie, Świst krtaniowy, Dysfonia, Czkawka		Śródmiąższowe zapalenie płuc
Zaburzenia żołądka i jelit					
Biegunka (18%),	Ból brzucha*, Wymioty*,	Zapalenie przełyku,	Smołowate stolce,		Zapalenie trzustki,

Nudności (24%), Suchość w ustach (14%)	Zaparcia*, Niestrawność, Wzdęcia	Dysfagia, Hemoroidy, Nadmierne wydzielanie śliny, Choroba języka, Odbijanie się ze zwracaniem treści żołądkowej	Obecność świeżej krwi w kale, Owrzodzenie języka, Zaburzenia zębów, Zapalenie języka, Zapalenie przełyku, Owrzodzenie ust		Mikroskopowe zapalenie jelita grubego
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych					
			Nieprawidłowa czynność wątroby		Poważne dolegliwości wątrobowe (w tym zapalenie wątroby, żółtaczka oraz niewydolność wątroby)
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej					
	Wysypka*, Nadmierne pocenie się	Obrzęk okołooczodołowy*, Plamica*, Łysienie*, Zimny pot, Sucha skóra, Pokrzywka*	Zapalenie skóry, Pęcherzowe zapalenie skóry, Wysypka grudkowa, Nieprawidłowa struktura włosów, Nieprawidłowy zapach skóry		Rzadkie zgłoszenia ciężkich działań niepożądanych ze strony skóry (CDNS): np. zespół Stevensa –Johnsona oraz martwica naskórka, Obrzęk naczynioruchowy, Obrzęk twarzy, Wrażliwość na światło, Reakcja skórna, Świąd
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej					
	Ból mięśniowy	Choroba zwyrodnieniowa stawów, Osłabienie mięśniowe, Bóle pleców, Tiki mięśniowe	Choroby kości		Ból stawów, Skurcze mięśni
Zaburzenia nerek i dróg moczowych					
		Konieczność oddawania moczu w nocy,	Skąpomocz, Nietrzymanie moczu*, Opóźnienie w		

		Zatrzymanie moczu*, Wielomocz, Częstomocz, Zaburzenia w oddawaniu moczu	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 miesiączki
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania					
Zmęczenie (10%)*	Ból w klatce piersiowej*	Złe samopoczucie*, Dreszcze, Gorączka*, Astenia*, Pragnienie	Przepuklina, Zmniejszenie tolerancji lekowej, Zaburzony chód, Zdarzenie niemożliwe do oceny		Obrzęk obwodowy
Badania diagnostyczne					
		Zmniejszenie masy ciała*, Zwiększenie masy ciała*	Zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej*, Zwiększenie aktywności aminotransferazy asparaginowej*, Nieprawidłowe nasienie		Nieprawidłowe wyniki badań laboratoryjnych, Zaburzenia czynności płytek krwi, Zwiększone stężenie cholesterolu
Urazy i zatrucia					
			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 należy					

przeklasyfikować według pojęć dotyczących układów organizmu obowiązujących w badaniach nad depresją.
† Zgłoszono przypadek nowotworu złośliwego u jednego pacjenta otrzymującego sertralinę, w porównaniu z brakiem takich przypadków w grupie otrzymującej placebo.
** te działania niepożądane wystąpiły również podczas badań postmarketingowych*
*** 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, trwające od 1 do 12 tygodni.
**** w trakcie leczenia sertraliną lub wkrótce po zakończeniu stosowania tego leku stwierdzano przypadki myśli samobójczych i zachowań samobójczych (patrz punkt 4.4).*

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

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

Pacjenci pediatryczni
U ponad 600 pacjentów pediatrycznych leczonych sertraliną ogólny profil działań niepożądanych był zazwyczaj podobny do zaobserwowanego w badaniach z udziałem osób dorosłych. W kontrolowanych badaniach (n=281 pacjentów leczonych sertraliną) zaobserwowano 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, anoreksja, labilność emocjonalna, agresja, pobudzenie, nerwowość, zaburzenia uwagi, zawroty głowy, hiperkinezja, migrena, senność, drżenia, zaburzenia widzenia, suchość w jamie ustnej, niestrawność, koszmary nocne, zmęczenie, nietrzymanie moczu, wysypka, trądzik, krwawienie z nosa, wzdęcia.
Niezbyt często (≥1/1000 do <1/100): wydłużenie odcinka QT w EKG, próby samobójcze, drgawki, zaburzenia pozapiramidalne, parestezje, depresja, omamy, plamica, hiperwentylacja, niedokrwistość, zaburzenia czynności wątroby, zwiększone stężenie aminotransferazy alaninowej, zapalenie pęcherza, opryszczka, zapalenie ucha zewnętrznego, bóle uszu, bóle oczu, rozszerzenie źrenic, złe samopoczucie, krwiomocz, wysypka krostkowa, katar, urazy, spadek masy ciała, skurcze mięśni, nieprawidłowe sny, apatia, albuminuria, częstomocz, wielomocz, bóle piersi, zaburzenia miesiączkowania, łysienie, zapalenie skóry, choroby skóry, nieprawidłowy zapach skóry, pokrzywka, bruksizm, uderzenia gorąca.
Częstość nieznana: mimowolne oddawanie moczu.

Wyniki badań
Wyniki badań epidemiologicznych przeprowadzonych głównie wśród pacjentów w wieku 50 lat i więcej wskazują na zwiększone ryzyko złamań kości u pacjentów przyjmujących inhibitory wychwytu zwrotnego serotoniny i trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne. Mechanizm tego działania nie jest znany.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych
Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania

Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
Al. Jerozolimskie 181C
02-222 Warszawa
Tel.: + 48 22 49 21 301
Faks: + 48 22 49 21 309
Strona internetowa: https://smz.ezdrowie.gov.pl
Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

4.9 Przedawkowanie

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

Objawy
Do objawów przedawkowania należą działania niepożądane sertraliny, takie jak senność, zaburzenia przewodu pokarmowego (takie jak nudności i wymioty), tachykardia, drżenia, pobudzenie i zawroty głowy. Rzadziej opisywanym objawem była śpiączka.

Leczenie
Nie istnieje swoista odtrutka dla sertraliny. Należy zapewnić i utrzymać drożność dróg oddechowych oraz zapewnić odpowiednią wentylację i podać tlen, gdy jest to konieczne. Węgiel aktywowany, który można zastosować w połączeniu ze środkiem przeczyszczającym, może być tak samo lub bardziej skuteczny niż płukanie żołądka i należy brać go pod uwagę przy leczeniu przedawkowania. Nie zaleca się indukowania wymiotów. Zaleca się monitorowanie czynności serca i podstawowych parametrów fizjologicznych, jak też ogólne leczenie objawowe i podtrzymujące. Ze względu na dużą objętość dystrybucji sertraliny, skuteczność wymuszonej diurezy, dializy, hemoperfuzji i transfuzji wymiennej jest mało prawdopodobne.

Przedawkowanie sertraliny może wydłużać odstęp QT, dlatego zaleca się monitorowanie zapisu EKG przy każdym przedawkowaniu sertraliny.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Selektywne inhibitory wychwytu zwrotnego serotoniny.
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 działała 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 miała potencjał uzależniający. W kontrolowanym, metodą podwójnie ślepej próby, z użyciem placebo badaniu porównawczym skłonności do nadużywania sertraliny, alprazolamu i d-amfetaminy u ludzi, sertralina nie powodowała dodatnich efektów 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 wywołuje dodatniego wzmocnienia u małp rezus szkolonych w zakresie samodzielnego podawania kokainy, jak też nie zastępuje 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 leczenie sertraliną w dawce 50-200 mg/dobę lub placebo prowadzone metodą podwójnie ślepej próby. 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%.

Zespół lęku pourazowego, tzw. post-traumatic stress disorder (PTSD)
Dane połączone z 3 badań dotyczących PTSD w populacji ogólnej wskazują na mniejszy odsetek odpowiedzi u mężczyzn niż u kobiet. W dwóch badaniach populacji ogólnej, w których uzyskano wyniki dodatnie, odsetek kobiet i mężczyzn reagujących na leczenie 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 (częstsze nadużywanie 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 z 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 z grupy placebo. Ponadto zaobserwowano również tendencję w kierunku 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 w wieku poniżej 6 lat.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

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

Dystrybucja
Około 98% krążącego leku jest związane z białkami osocza.

Biotransformacja
Sertralina podlega intensywnemu metabolizmowi podczas pierwszego przejścia przez wątrobę.

Eliminacja
Średni okres półtrwania sertraliny wynosi około 26 godzin (zakres 22–36 godzin). Zgodnie z końcowym okresem połowicznej eliminacji, następuje około dwukrotna kumulacja do stężeń stanu stacjonarnego, które są 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 w znacznym stopniu metabolizowane u ludzi, a powstające metabolity są wydalane z kałem i z moczem w równych ilościach. Jedynie niewielka ilość (<0,2%) niezmienionej sertraliny jest wydalana z moczem.

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 poprzez podanie dawki początkowej 50 mg i jej stopniowe zwiększanie. Schematy podawania leku w dawce 25 i 50 mg były równie dobrze tolerowane. W przypadku dawki 200 mg stężenia sertraliny w osoczu w stanie stacjonarnym w grupie dzieci w wieku od 6 do 12 lat były o około 35% większe niż u dzieci w wieku od 13 do 17 lat, i o 21% większe niż w grupie referencyjnej osób dorosłych. Nie stwierdzono istotnych różnic klirensu kreatyniny 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 wynikające z konwencjonalnych badań farmakologicznych dotyczących bezpieczeństwa, badań toksyczności po podaniu wielokrotnym, genotoksyczności, potencjalnego działania rakotwórczego oraz toksycznego wpływu na rozród i rozwój potomstwa, nie ujawniają żadnego szczególnego zagrożenia dla człowieka. W badaniach oceniających toksyczny wpływ na rozród u zwierząt nie stwierdzono oznak teratogenności ani niekorzystnego wpływu leku na płodność samców. Zaobserwowana fetotoksyczność była prawdopodobnie związana z toksycznym działaniem leku na matkę. Mniejszą przeżywalność i zmniejszenie masy ciała stwierdzano jedynie w pierwszych dniach 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 potomstwa samic otrzymujących lek wynikały prawdopodobnie z wpływu leku na matki, w związku z czym nie wiążą się z istotnie wyższym ryzykiem u ludzi.

Badania przeprowadzone na gryzoniach i innych zwierzętach nie ujawniły wpływu na płodność.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Rdzeń tabletki:
Laktoza jednowodna
Celuloza mikrokrystaliczna (Avicel PH 102)
Powidon K30
Karboksymetyloskrobia sodowa
Magnezu stearynian

Otoczka tabletki:
Hypromeloza 6
Hypromeloza 15
Talk
Glikol propylenowy
Tytanu dwutlenek (E 171).

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

3 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Brak specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

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

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Bez specjalnych wymagań.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Zakłady Farmaceutyczne POLPHARMA SA
ul. Pelplińska 19, 83-200 Starogard Gdański

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Pozwolenie nr 11131

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 09.12.2004 r.
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 09.09.2010 r.

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

19.11.2020 r.

Charakterystyka Produktu Leczniczego
zgodna z Decyzją RMS z dnia 19.11.2020 r.