

## CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

### 1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Sertralina Krka, 50 mg, tabletki powlekane  
Sertralina Krka, 100 mg, tabletki powlekane

### 2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

*50 mg, tabletki powlekane:*

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

*100 mg, tabletki powlekane:*

Każda tabletki powlekana zawiera 100 mg sertraliny (*Sertralinum*), w postaci sertraliny chlorowodoru.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

### 3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki powlekane.

*50 mg, tabletki powlekane:*

Białe, owalne, lekko obustronnie wypukłe tabletki powlekane, z linią podziału po jednej stronie oraz znakiem S3 po drugiej stronie. Tabletkę można podzielić na równe dawki.

*100 mg, tabletki powlekane:*

Białe, okrągłe tabletki powlekane, z linią podziału po jednej stronie. Tabletkę można podzielić na równe dawki.

### 4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

#### 4.1 Wskazania do stosowania

Sertralina jest wskazana w leczeniu:

Epizodów dużej depresji. Zapobieganiu nawrotom epizodów dużej depresji.

Lęku napadowego z towarzyszącą (lub nie) agorafobią.

Zaburzeń obsesyjno-kompulsyjnych (ZO-K) u dorosłych oraz dzieci i młodzieży w wieku 6-17 lat.

Zespołu lęku społecznego.

Zespołu stresu pourazowego (ang. *post-traumatic stress disorder*, PTSD).

#### 4.2 Dawkowanie i sposób podawania

##### Dawkowanie

##### Początek leczenia

##### *Depresja i ZO-K*

Leczenie należy rozpocząć od dawki 50 mg na dobę.

##### *Lęk napadowy, PTSD i zespół lęku społecznego*

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

napadowego.

### Zwiększanie dawki

#### *Depresja, ZO-K, zespół lęku napadowego, zespół lęku społecznego i PTSD*

Pacjenci nie reagujący na dawkę 50 mg, mogą wymagać jej zwiększenia. Zmian dawkowania należy dokonywać w odstępach co najmniej jednego tygodnia, każdorazowo o 50 mg, aż do osiągnięcia dawki maksymalnej 200 mg na dobę. Ze względu na okres półtrwania sertraliny w fazie eliminacji, który wynosi 24 godziny, dawkowania nie należy zmieniać częściej niż raz na tydzień.

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

### Leczenie podtrzymujące

Podczas długotrwałego leczenia podtrzymującego dawkowanie powinno być utrzymane na poziomie najmniejszej skutecznej dawki, a następnie dostosowane zależnie od odpowiedzi pacjenta na leczenie.

#### *Depresja*

Długotrwałe leczenie może być również konieczne w celu zapobiegania nawrotom epizodów dużej depresji. W większości przypadków dawka zalecana przy zapobieganiu nawrotom epizodów depresji jest taka sama, jak dawka stosowana w leczeniu bieżącego epizodu. Pacjentów z depresją należy leczyć wystarczająco długo, przez okres co najmniej 6 miesięcy, aby upewnić się, że objawy choroby ustąpiły.

#### *Lęk napadowy i ZO-K*

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

#### *Pacjenci w podeszłym wieku*

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

#### *Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby*

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

#### *Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek*

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

### Dzieci i młodzież

#### *Stosowanie u dzieci i młodzieży z zaburzeniami obsesyjno-kompulsyjnymi*

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

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

Gdy brak spodziewanej reakcji na leczenie, dawkowanie można dalej zwiększać o 50 mg/dobę, w zależności od potrzeb, w ciągu kilku tygodni. Maksymalna dawka dobową to 200 mg. Przy zwiększaniu dawki powyżej 50 mg należy wziąć pod uwagę fakt, iż dzieci mają zwykle mniejszą masę ciała niż dorośli. Nie należy zmieniać dawkowania częściej niż raz na tydzień.

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

Brak danych dotyczących stosowania sertraliny u dzieci w wieku poniżej 6 lat (patrz także punkt 4.4).

## Sposób podawania

Sertralinę należy podawać raz na dobę, rano lub wieczorem.  
Tabletki można przyjmować z posiłkiem lub niezależnie od posiłków.

### *Objawy odstawienia po przerwaniu leczenia sertraliny*

Należy unikać nagłego przerwania leczenia. Przy odstawianiu leczenia sertraliny, dawkę należy stopniowo zmniejszać przez okres co najmniej jednego do dwóch tygodni, aby zmniejszyć ryzyko wystąpienia objawów odstawienia (patrz punkty 4.4 i 4.8). Jeśli po zmniejszeniu dawki bądź zakończeniu leczenia wystąpią objawy, których pacjent nie toleruje, należy rozważyć ponowne wdrożenie uprzednio stosowanego dawkowania. Następnie lekarz prowadzący może zalecić bardziej stopniowe zmniejszenie dawki.

## **4.3 Przeciwwskazania**

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

Przeciwwskazane jest jednoczesne stosowanie sertraliny z nieodwracalnymi inhibitorami monoaminooksydazy (MAO) z uwagi na ryzyko zespołu serotoninowego, którego objawy obejmują: pobudzenie, drżenie oraz hipertermię. Nie należy rozpoczynać stosowania sertraliny w ciągu co najmniej 14 dni od zakończenia leczenia nieodwracalnym inhibitorem MAO. Sertralinę należy odstać na co najmniej 7 dni przed rozpoczęciem leczenia nieodwracalnym inhibitorem MAO (patrz punkt 4.5).

Jednoczesne przyjmowanie 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)

U pacjentów leczonych produktami z grupy SSRI, włącznie z sertraliny, odnotowano rozwój potencjalnie zagrażających życiu objawów zespołu serotoninowego lub złośliwego zespołu neuroleptycznego. Ryzyko było większe, gdy jednocześnie stosowano inne leki serotoninergiczne (w tym inne serotoninergiczne leki przeciwdepresyjne, pochodne amfetaminy, tryptany) z lekami, które wpływają na metabolizm serotonininy (w tym inhibitory MAO, np. błękit metylenowy), lekami przeciwpachotycznymi i innymi antagonistami dopaminy oraz z opioidami (w tym z buprenorfiną). Pacjenta należy obserwować pod kątem wystąpienia objawów zespołu serotoninowego lub złośliwego zespołu neuroleptycznego (patrz punkt 4.3).

### Zmiana leczenia z selektywnych inhibitorów zwrotnego wychwytu serotonininy (SSRI), leków przeciwdepresyjnych lub przeciwoobsesyjnych na sertraliny

Istnieją jedynie ograniczone doświadczenia z badań kontrolowanych dotyczące optymalnego momentu zmiany terapii lekami z grupy SSRI, lekami przeciwdepresyjnymi i przeciwoobsesyjnymi na sertraliny. 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

Jednoczesne podawanie sertraliny z innymi lekami nasilającymi działanie neuroprzeżyźnienia serotoninergicznego (np. pochodnymi amfetaminy, tryptofanem, fenfluraminą czy lekami z grupy agonistów 5-HT) bądź lekami ziołowymi zawierającymi dziurawiec (*Hypericum perforatum*), wymaga ostrożności. W miarę możliwości należy unikać jednoczesnego stosowania tych leków z sertraliny ze względu na możliwość interakcji farmakodynamicznych.

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

Po wprowadzeniu sertraliny do obrotu zgłaszano przypadki wydłużenia odstępu QTc oraz

częstoskurczu komorowego typu TdP. Większość zgłoszeń dotyczyła pacjentów z innymi czynnikami ryzyka wydłużenia odstępu QTc/częstoskurczu typu TdP. Wpływ na wydłużenie odstępu QTc został potwierdzony w szczegółowym badaniu dotyczącym QTc z udziałem zdrowych ochotników. Wykazano statystycznie znamienne pozytywne związki między ekspozycją a reakcją na ten lek. Dlatego sertralinę należy stosować ostrożnie u pacjentów z dodatkowymi czynnikami ryzyka sprzyjającymi wydłużeniu odstępu QTc, takimi jak: choroby serca, hipokaliemia lub hipomagnezemia, dodatni wywiad rodzinny w kierunku wydłużenia odstępu QTc, rzadkoskurcz i jednoczesne stosowanie leków powodujących wydłużenie odstępu QTc (patrz punkty 4.5 i 5.1).

#### Wystąpienie hipomani lub manii

Objawy manii lub hipomanii obserwowano u niewielkiego odsetka pacjentów leczonych dopuszczonymi do obrotu lekami przeciwdepresyjnymi i przeciwobsesyjnymi, w tym sertralina. Z tego względu należy zachować ostrożność stosując sertralina w leczeniu pacjentów z mania/hipomanią w wywiadzie. Konieczna jest ścisła obserwacja lekarska. Sertralina należy odstawić, jeżeli pacjent wchodzi w fazę maniakałną.

#### Schizofrenia

U pacjentów ze schizofrenia może wystąpić nasilenie objawów psychotycznych.

#### Napady padaczkowe

U pacjentów leczonych sertralina mogą wystąpić napady padaczkowe: należy unikać stosowania sertraliny u pacjentów z niestabilną padaczką; pacjenci z padaczką kontrolowaną wymagają ścisłego monitorowania. Sertralina należy odstawić u każdego pacjenta, u którego wystąpią napady padaczkowe.

#### Samobójstwo, myśli samobójcze lub pogorszenie objawów klinicznych

Depresja jest związana ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia myśli samobójczych, samookaleczenia oraz samobójstwa. Ryzyko to utrzymuje się do czasu uzyskania znaczącej poprawy. 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 dużą depresją. W związku z tym u pacjentów leczonych z powodu innych zaburzeń psychicznych należy podjąć takie same środki ostrożności, jak u pacjentów z dużą depresją.

Pacjenci z zachowaniami samobójczymi w wywiadzie lub pacjenci przejawiający przed rozpoczęciem leczenia znacznego stopnia skłonności samobójcze, należą do grupy zwiększonego ryzyka wystąpienia myśli samobójczych lub prób samobójczych i należy ich poddać ścisłej obserwacji w trakcie leczenia. Metaanaliza kontrolowanych placebo badań klinicznych nad lekami przeciwdepresyjnymi, stosowanymi u dorosłych pacjentów z zaburzeniami psychicznymi, wykazała zwiększone (w porównaniu z placebo) ryzyko zachowań samobójczych u pacjentów w wieku poniżej 25 lat, stosujących leki przeciwdepresyjne.

W trakcie leczenia, zwłaszcza na początku terapii i w przypadku zmiany dawki, należy ściśle obserwować pacjentów, szczególnie z grupy podwyższonego ryzyka. Pacjentów (oraz ich opiekunów) należy uprzedzić o konieczności zwrócenia uwagi na każdy objaw klinicznego nasilenia choroby, wystąpienie zachowań lub myśli samobójczych oraz nietypowych zmian w zachowaniu, a w razie ich wystąpienia, o konieczności niezwłocznego zwrócenia się do lekarza.

#### Dzieci i młodzież

Sertraliny nie należy stosować w leczeniu dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat z wyjątkiem pacjentów z zaburzeniami obsesyjno-kompulsyjnymi w wieku 6-17 lat. W czasie badań klinicznych zachowania samobójcze (myśli i próby samobójcze) oraz wrogość (szczególnie agresja, zachowania buntownicze i przejawy gniewu) obserwowano częściej u dzieci i młodzieży leczonych lekami przeciwdepresyjnymi niż w grupie, w której podawano placebo. Jeśli na skutek istniejącej potrzeby

klinicznej podjęta jednak zostanie decyzja o leczeniu, pacjent powinien być uważnie obserwowany, czy nie wystąpią u niego objawy samobójcze, zwłaszcza w początkowym okresie leczenia. W długoterminowym badaniu obserwacyjnym trwającym do 3 lat przeprowadzono ocenę bezpieczeństwa długotrwałego stosowania u dzieci i młodzieży w wieku od 6 do 16 lat dotyczącą rozwoju funkcji poznawczych, dojrzewania emocjonalnego, fizycznego i płciowego (patrz punkt 5.1). W okresie po wprowadzeniu do obrotu odnotowano kilka przypadków opóźnionego wzrostu i dojrzewania. Znaczenie kliniczne i związek przyczynowo-skutkowy nie zostały jak dotąd w pełni wyjaśnione (informacje dotyczące przedklinicznych danych na temat bezpieczeństwa znajdują się w punkcie 5.3). Lekarz musi kontrolować stan zdrowia dzieci i młodzieży leczonych długotrwale, w celu wykrycia nieprawidłowości wzrostu i rozwoju.

#### Nieprawidłowe krwawienie lub krwotok

Istnieją doniesienia na temat nieprawidłowych krwawień podczas stosowania SSRI, w tym krwawień skórnych (wybroczyny i plamica), oraz innych incydentów krwotocznych, tj. krwawienie z przewodu pokarmowego lub krwawienie ginekologiczne, także takich, które prowadziły do zgonu. Leki z grupy SSRI/SNRI mogą zwiększać ryzyko wystąpienia krwotoku poporodowego (patrz punkty 4.6 i 4.8). Zaleca się zachowanie ostrożności u pacjentów przyjmujących SSRI, szczególnie w przypadku jednoczesnego stosowania leków, o których wiadomo, że wykazują niekorzystny wpływ na czynność płytek (np. antykoagulanty, nietypowe leki przeciwpyschotyczne i fenotiazyny, większość trójpierścieniowych leków przeciwdepresyjnych, kwas acetylosalicylowy i niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ)), jak również u pacjentów z zaburzeniami związanymi z krwawieniem w wywiadzie (patrz punkt 4.5).

#### Hiponatremia

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

#### Objawy odstawienia po przerwaniu leczenia sertralina

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

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

#### Aktyzja (niepokój psychoruchowy)

Stosowanie sertraliny wiąże się z występowaniem aktyzji, stanu polegającego na subiektywnym

odczuwaniu nieprzyjemnego lub przykrego niepokoju wraz z towarzyszącą niemożnością stania lub siedzenia w jednym miejscu. Akatyzja najczęściej występuje w ciągu pierwszych kilku tygodni leczenia. U pacjentów, u których wystąpią te objawy, zwiększanie dawki leku może być szkodliwe.

#### Zaburzenia czynności wątroby

Sertralina jest w znacznym stopniu metabolizowana w wątrobie. Badania farmakokinetyczne po podaniu wielokrotnym u pacjentów z łagodną i wyrównaną postacią marskości wątroby wykazały wydłużenie okresu półtrwania w fazie eliminacji oraz około trzykrotne zwiększenie wartości AUC i stężenia maksymalnego ( $C_{max}$ ) w porównaniu z pacjentami z prawidłową czynnością wątroby. Nie zaobserwowano istotnych różnic w wiązaniu się leku z białkami osocza między tymi grupami. Podczas stosowania sertraliny u pacjentów z chorobami wątroby należy zachować ostrożność. U pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby należy rozważyć stosowanie mniejszych dawek sertraliny bądź wydłużenie odstępu między kolejnymi dawkami. Sertraliny nie należy stosować u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (patrz punkt 4.2).

#### Zaburzenia czynności nerek

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

#### Stosowanie u pacjentów w podeszłym wieku

W badaniach klinicznych uczestniczyło ponad 700 pacjentów w podeszłym wieku (>65 lat). Schemat i częstość działań niepożądanych u osób w wieku podeszłym były podobne, jak u pacjentów w młodszy wieku.

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

#### Cukrzyca

U pacjentów z cukrzycą leczenie lekami z grupy SSRI może wpływać na kontrolę glikemii. Konieczne może być dostosowanie dawki insuliny i (lub) doustnych leków przeciwcukrzycowych.

#### Leczenie elektrowstrząsami

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

#### Sok grejpfrutowy

Nie zaleca się podawania sertraliny z sokiem grejpfrutowym (patrz punkt 4.5).

#### Nieprawidłowości dotyczące badań przesiewowych

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 kilka dni po zakończeniu terapii sertralina. Testy potwierdzające, takie jak chromatografia gazowa lub spektrometria mas pozwolą odróżnić sertralina od benzodiazepin.

#### Jaskra z zamkniętym kątem przesączania

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 przesączania, szczególnie u pacjentów, u których występują czynniki predysponujące. Należy zachować ostrożność podczas stosowania sertraliny u pacjentów z jaskrą z zamkniętym kątem przesączania lub z jaskrą w wywiadzie.

### Zaburzenia czynności seksualnych

Selektywne inhibitory wychwyty zwrotnego serotoniny (ang. *selective serotonin reuptake inhibitors*, SSRI) oraz inhibitory wychwyty 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 i (lub) SNRI.

### Sód

Produkt leczniczy zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na dawkę, 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 należy stosować w skojarzeniu z lekami z grupy nieodwracalnych inhibitorów MAO, np. selegiliną. Nie należy rozpoczynać stosowania sertraliny przez co najmniej 14 dni od zakończenia leczenia nieodwracalnym inhibitorem MAO. Sertraliny należy odstawić na co najmniej 7 dni przed rozpoczęciem leczenia nieodwracalnym inhibitorem MAO (patrz punkt 4.3).

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

Ze względu na ryzyko zespołu serotoninowego nie powinno się stosować sertraliny w skojarzeniu z odwracalnym i selektywnym inhibitorem MAO, np. moklobemidem. 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, którego nie należy stosować u pacjentów leczonych sertralina (patrz punkt 4.3).

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

#### *Pimozyd*

W badaniu z pojedynczą małą dawką pimozydu (2 mg) stosowanego jednocześnie z sertralina stwierdzono zwiększone stężenie pimozydu o ok. 35%. Zwiększenie stężenia nie wiązało się jednak ze zmianami w zapisie EKG. Mechanizm tej interakcji nie jest znany, jednak z uwagi na wąski indeks terapeutyczny pimozydu, równoczesne stosowanie sertraliny i pimozydu jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3).

### Jednoczesne stosowanie z sertralina nie jest zalecane

#### *Leki działające hamująco na OUN, alkohol*

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

#### *Inne leki serotoninergetyczne*

Patrz punkt 4.4.

Zaleca się również zachowanie ostrożności podczas stosowania fentanylu (stosowany w znieczuleniu ogólnym lub w przewlekłym bólu), innych leków serotoninergicznych (w tym innych serotoninergicznych leków przeciwdepresyjnych, pochodnych amfetaminy, tryptanów) oraz innych opioidów (w tym buprenorfiny).

### Specjalne środki ostrożności

#### *Leki wydłużające odstępy QT*

Ryzyko wydłużenia odstępu QTc i (lub) wystąpienia arytmii komorowej (np. *torsade de pointes*) może się zwiększać w razie jednoczesnego stosowania innych leków wydłużających odstępy QTc (np. niektórych leków przeciwpsychotycznych i antybiotyków) (patrz punkty 4.4 i 4.5).

#### *Lit*

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

#### *Fenytoina*

Badanie kontrolowane placebo przeprowadzone u zdrowych ochotników wykazało, że długotrwałe stosowanie sertraliny w dawce 200 mg na dobę nie wywołuje klinicznie istotnego hamowania metabolizmu fenytoiny. Ponieważ jednak pojawiają się doniesienia o przypadkach dużej ekspozycji na fenytoinę w organizmie pacjentów stosujących sertralinę, na początku leczenia sertralina zaleca się monitorowanie osoczowego stężenia fenytoiny w celu właściwego dostosowania dawkowania. Jednoczesne stosowanie fenytoiny może ponadto powodować zmniejszenie stężenia sertraliny w osoczu. Nie można wykluczyć, że inne induktory CYP3A4, np. fenobarbital, karbamazepina, ziele dziurawca, ryfampicina mogą zmniejszać stężenie sertraliny w osoczu.

#### *Tryptany*

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

#### *Warfaryna*

Jednoczesne przyjmowanie sertraliny (w dawce 200 mg na dobę) i warfaryny powodowało niewielkie, lecz statystycznie istotne wydłużenie czasu protrombinowego, co może w rzadkich przypadkach prowadzić do zmian wartości INR.

W związku z tym należy uważnie kontrolować czas protrombinowy na początku terapii sertralina oraz po jej zakończeniu.

#### *Interakcje z innymi lekami, digoksyną, atenololem, cymetydyną*

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

#### *Leki wpływające na czynność płytek*

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

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

Leki z grupy SSRI mogą zmniejszać aktywność cholinesterazy w osoczu, co przedłuża blokowanie



przewodnictwa nerwowo-mięśniowego wywierane przez miwakurium lub inne tak działające substancje.

#### *Leki metabolizowane przez cytochrom P450*

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

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

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. Należy unikać spożywania soku grejpfrutowego podczas leczenia sertralina (patrz punkt 4.4).

W oparciu o badania interakcji z sokiem grejpfrutowym nie można wykluczyć, iż jednoczesne przyjmowanie sertraliny z silnymi inhibitorami CYP3A4, np. inhibitorami proteazy, ketokonazolem, itrakonazolem, pozakonazolem, worykonazolem, klarytromycyną, telitromycyną i nefazodonem mogłoby powodować jeszcze większe narażenie na sertralina. Dotyczy to również umiarkowanych inhibitorów CYP3A4, np. aprepiant, erytromycyna, flukonazol, werapamil i diltiazem. Należy unikać stosowania silnych inhibitorów CYP3A4 w czasie leczenia sertralina.

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

Jednoczesne stosowanie sertraliny z metamizolem, który jest induktorem enzymów metabolizujących, w tym CYP2B6 i CYP3A4, może powodować zmniejszenie stężenia sertraliny w osoczu i potencjalnie zmniejszenie skuteczności klinicznej. Dlatego zaleca się ostrożność podczas jednoczesnego podawania metamizolu i sertraliny; należy odpowiednio monitorować odpowiedź kliniczną i (lub) stężenia leku.

## **4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację**

### Ciąża

Nie są dostępne odpowiednio kontrolowane badania dotyczące stosowania sertraliny u kobiet w ciąży. Jednak analiza znacznej ilości zgromadzonych danych nie wskazuje, aby sertralina wywoływała wady wrodzone. Badania na zwierzętach wykazały wpływ leku na płodność, prawdopodobnie ze względu na toksyczne działanie farmakodynamiczne leku na matkę i (lub) bezpośredni wpływ farmakodynamiczny na płód (patrz punkt 5.3).

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

Jeśli matka kontynuuje leczenie sertralina w późniejszym okresie ciąży (zwłaszcza w trzecim trymestrze), noworodek wymaga obserwacji. U noworodków, których matki przyjmują sertralina w późniejszym okresie ciąży, można zaobserwować następujące objawy: niewydolność oddechową, sinicę, bezdech, napady drgawkowe, wahania temperatury ciała, trudności z przyjmowaniem pokarmu, wymioty, hipoglikemię, wzmożone napięcie mięśniowe, obniżone napięcie mięśniowe, wzmożenie odruchów, drżenia mięśniowe, skurcze mięśni, drażliwość, podsypanie, ciągły płacz, senność i zaburzenia snu. Objawy te mogą wynikać z działania serotonergicznego albo być objawami odstawienia. W większości przypadków powikłania rozwijają się natychmiast lub w krótkim czasie (mniej niż 24 godzin) po porodzie.

Wyniki badań epidemiologicznych wskazują, że stosowanie inhibitorów wychwyty zwrotnego serotoniny (SSRI) u kobiet w ciąży, zwłaszcza w późnym jej okresie, może zwiększać ryzyko zespołu przetrwałego nadciśnienia płucnego noworodka (ang. *persistent pulmonary hypertension in the newborn*, PPHN). Obserwowane ryzyko wynosiło około 5 przypadków na 1000 ciąż. W populacji ogólnej występuje od 1 do 2 przypadków PPHN na 1000 ciąż. Dane obserwacyjne wskazują na występowanie zwiększonego (mniej niż dwukrotnie) ryzyka krwotoku poporodowego po narażeniu na działanie leków z grupy SSRI lub SNRI w ciąży miesiąca przed porodem (patrz punkty 4.4 i 4.8).

#### Karmienie piersią

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

#### Płodność

Badania na zwierzętach nie wykazały wpływu sertraliny na płodność (patrz punkt 5.3). Zgłaszano przypadki wskazujące, że stosowanie niektórych SSRI u ludzi ma przemijający wpływ na jakość nasienia. Dotychczas nie zaobserwowano wpływu na płodność u ludzi.

### **4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn**

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

### **4.8 Działania niepożądane**

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

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

Tabela 1 przedstawia działania niepożądane obserwowane w okresie po wprowadzeniu leku do obrotu (ich częstość nie jest znana) oraz w badaniach klinicznych z kontrolą placebo (z udziałem łącznie 2542 pacjentów leczonych sertralina i 2145 osób otrzymujących placebo) dotyczących depresji, ZO-K,

zespołu lęku napadowego, PTSD i zespołu lęku społecznego.

Niektóre niepożądane reakcje na lek wymienione w Tabeli 1 mogą zmniejszać swoje nasilenie i częstość w miarę trwania leczenia i zazwyczaj nie wymagają odstawienia leku.

| <p><b><i>Tabela 1: Działania niepożądane</i></b></p> <p><b>Częstość działań niepożądanych zaobserwowanych w kontrolowanych za pomocą placebo badaniach dotyczących depresji, ZO-K, zespołu lęku napadowego, PTSD i zespołu lęku społecznego. Połączona analiza i doniesienia zgłaszane w okresie po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu.</b></p> |                              |                                                                   |                                                                           |                                                                                                          |                                                                                  |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------|-------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Klasyfikacja układów i narządów</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | <b>Bardzo często (≥1/10)</b> | <b>Często (≥1/100 do &lt;1/10)</b>                                | <b>Niezbyst często (≥1/1000 do &lt;1/100)</b>                             | <b>Rzadko (≥1/10000 do &lt;1/1000)</b>                                                                   | <b>Częstość nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych)</b> |
| <i>Zakażenia i zarażenia pasożytnicze</i>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |                              | Zakażenia górnych dróg oddechowych, zapalenie gardła, nieżyt nosa | Zapalenie żołądka i jelit, zapalenie ucha środkowego                      | Zapalenie uchyłków jelita <sup>§</sup>                                                                   |                                                                                  |
| <i>Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)</i>                                                                                                                                                                                                                                                                              |                              |                                                                   | Nowotwór                                                                  |                                                                                                          |                                                                                  |
| <i>Zaburzenia krwi i układu chłonnego</i>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |                              |                                                                   |                                                                           | Powiększenie węzłów chłonnych, małopłytkowość <sup>*§</sup> , leukopenia <sup>*§</sup>                   |                                                                                  |
| <i>Zaburzenia układu immunologicznego</i>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |                              |                                                                   | Nadwrażliwość*, alergia sezonowa*                                         | Reakcje anafilaktoidalne*                                                                                |                                                                                  |
| <i>Zaburzenia endokrynologiczne</i>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |                              |                                                                   | Niedoczynność tarczycy*                                                   | Hiperprolaktynemia <sup>*§</sup> , nieprawidłowe wydzielanie hormonu antydiuretycznego <sup>*§</sup>     |                                                                                  |
| <i>Zaburzenia metabolizmu i odżywiania</i>                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |                              | Zmniejszenie łaknienia, zwiększenie łaknienia*                    |                                                                           | Hipercholesterolemia, cukrzyca*, hipoglikemia*, hiperglikemia <sup>*§</sup> , hiponatremia <sup>*§</sup> |                                                                                  |
| <i>Zaburzenia psychiczne</i>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             | Bezsennosć                   | Lęk*, depresja*, pobudzenie*, zmniejszenie libido*, nerwowość,    | Myśli i (lub) zachowania samobójcze, zaburzenia psychotyczne*, zaburzenia | Zaburzenia konwersyjne <sup>*§</sup> , dziwaczne sny <sup>*§</sup> , uzależnienie od leków, lunatyzm,    |                                                                                  |

|                                            |                                              |                                                                                                                                                                                                                                                                                                |                                                                                                                                                                                                            |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |             |
|--------------------------------------------|----------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------|
|                                            |                                              | depersonalizacja,<br>koszmary<br>senne,<br>bruksizm*                                                                                                                                                                                                                                           | myślenia,<br>apatia,<br>omamy*,<br>agresja*,<br>nastrój<br>euforyczny*,<br>paranoja                                                                                                                        | przedwczesny<br>wytrysk                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |             |
| <i>Zaburzenia<br/>układu<br/>nerwowego</i> | Zawroty<br>głowy, bóle<br>głowy*,<br>senność | Drżenie,<br>zaburzenia<br>ruchowe<br>(w tym<br>objawy<br>pozapira-<br>midowe,<br>takie jak<br>hiperkineza,<br>hipertonia,<br>dystonia,<br>zgrzytanie<br>zębami<br>lub zaburzenia<br>chodu),<br>parestezje*,<br>wzmożone<br>napięcie<br>mięśni*,<br>zaburzenia<br>uwagi,<br>zaburzenia<br>smaku | Niepamięć,<br>niedoczulica*,<br>mimowolne<br>skurcze mięśni*,<br>omdlenie*,<br>hiperkineza*,<br>migrena*,<br>drgawki*,<br>ułożeniowe<br>zawroty głowy,<br>zaburzenia<br>koordynacji,<br>zaburzenia<br>mowy | Śpiączka*,<br>akatyza (patrz<br>punkt 4.4),<br>dyskineza,<br>przeczulica, skurcz<br>naczyń<br>mózgowych<br>(w tym zespół<br>przejściowego<br>skurczu naczyń<br>mózgowych oraz<br>zespół Calla-<br>Fleminga)*§,<br>niepokój<br>psychoruchowy*§<br>(patrz punkt 4.4),<br>zaburzenia czucia,<br>choreoatetoza§.<br><br>Zgłaszano również<br>objawy<br>przedmiotowe<br>i podmiotowe<br>związane<br>z zespołem<br>serotoninowym*<br>lub złośliwym<br>zespołem<br>neuroleptycznym,<br>takie jak<br>pobudzenie,<br>splątanie, obfite<br>pocenie się,<br>biegunka,<br>gorączka,<br>nadciśnienie<br>tętnicze,<br>sztywność mięśni<br>i tachykardia§.<br>W niektórych<br>przypadkach miało<br>to związek<br>z jednoczesnym<br>stosowaniem<br>leków serotonin-<br>ergicznych. |             |
| <i>Zaburzenia<br/>oka</i>                  |                                              | Zaburzenia<br>widzenia*                                                                                                                                                                                                                                                                        | Rozszerzenie<br>źrenic*                                                                                                                                                                                    | Ubytki pola<br>widzenia<br>(mroczki),<br>jaskra,                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | Makulopatia |

|                                                                                           |                                                        |                                                                                                             |                                                                                                                                                                                                                 |                                                                                                                                                                                                                                                                |                                             |
|-------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------|
|                                                                                           |                                                        |                                                                                                             |                                                                                                                                                                                                                 | podwójne<br>widzenie,<br>światłowstręt,<br>krwawienie<br>do komory<br>przedniej oka <sup>§</sup> ,<br>anizokoria<br>(nierówność<br>źrenic) <sup>§</sup> ,<br>nieprawidłowe<br>widzenie <sup>§</sup> ,<br>zaburzenia<br>wydzielania łez                         |                                             |
| <i>Zaburzenia<br/>ucha<br/>i błędnika</i>                                                 |                                                        | Szumy uszne <sup>*</sup>                                                                                    | Ból ucha                                                                                                                                                                                                        |                                                                                                                                                                                                                                                                |                                             |
| <i>Zaburzenia<br/>serca</i>                                                               |                                                        | Kołatanie<br>serca <sup>*</sup>                                                                             | Tachykardia <sup>*</sup> ,<br>zaburzenia serca                                                                                                                                                                  | Zawał mięśnia<br>sercowego <sup>§</sup> ,<br>częstoskurcz<br>komorowy (typu<br><i>torsade<br/>de pointes</i> ) <sup>§</sup><br>(patrz punkty 4.4,<br>4.5 i 5.1),<br>bradykardia,<br>wydłużenie<br>odstępu QTc <sup>*</sup><br>(patrz punkty 4.4,<br>4.5 i 5.1) |                                             |
| <i>Zaburzenia<br/>naczyniowe</i>                                                          |                                                        | Uderzenia<br>gorąca <sup>*</sup>                                                                            | Nieprawidłowe<br>krwawienia<br>(takie jak<br>krwawienia<br>z przewodu<br>pokarmowego) <sup>*</sup> ,<br>nadciśnienie<br>tętnicze <sup>*</sup> ,<br>nagle<br>zaczerwienienie<br>skóry,<br>krwiomocz <sup>*</sup> | Niedokrwienie<br>obwodowe                                                                                                                                                                                                                                      |                                             |
| <i>Zaburzenia<br/>układu<br/>oddechowego,<br/>klatki<br/>piersiowej<br/>i śródpiersia</i> |                                                        | Ziewanie <sup>*</sup>                                                                                       | Duszność,<br>krwawienie<br>z nosa <sup>*</sup> ,<br>skurcz oskrzeli <sup>*</sup>                                                                                                                                | Hiperwentylacja,<br>śródmiąższowa<br>choroba płuc <sup>§</sup> ,<br>eozynofilowe<br>zapalenie płuc <sup>§</sup> ,<br>skurcz krtani,<br>dysfonia,<br>świst krtaniowy <sup>§</sup> ,<br>hipowentylacja,<br>czkawka                                               |                                             |
| <i>Zaburzenia<br/>żołądka i jelit</i>                                                     | Nudności,<br>biegunka,<br>suchość<br>w jamie<br>ustnej | Niestrawność,<br>zaparcia <sup>*</sup> ,<br>ból brzucha <sup>*</sup> ,<br>wymioty <sup>*</sup> ,<br>wzdęcia | Smoliste stolce,<br>choroby zębów,<br>zapalenie<br>przełyku,<br>zapalenie<br>języka,                                                                                                                            | Owrodzenie ust,<br>zapalenie<br>trzustki <sup>§</sup> ,<br>obecność świeżej<br>krwi w kale,<br>owrodzenie                                                                                                                                                      | Mikroskopowe<br>zapalenie jelita<br>grubego |

|                                                                           |  |                                            |                                                                                                                                                      |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |                                                                                                                                                                    |
|---------------------------------------------------------------------------|--|--------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                                                           |  |                                            | hemoroidy,<br>nadmierne<br>wydzielanie<br>śliny,<br>dysfagia,<br>odbijanie,<br>zaburzenia<br>języka                                                  | języka,<br>zapalenie jamy<br>ustnej                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |                                                                                                                                                                    |
| <i>Zaburzenia<br/>wątroby i dróg<br/>żółciowych</i>                       |  |                                            |                                                                                                                                                      | Zaburzenia<br>czynności<br>wątroby,<br>ciężkie zdarzenia<br>wątrobowe (w tym<br>zapalenie wątroby,<br>żółtaczką oraz<br>niewydolność<br>wątroby)                                                                                                                                                                                                                                            |                                                                                                                                                                    |
| <i>Zaburzenia<br/>skóry i tkanki<br/>podskórnej</i>                       |  | Nadmierna<br>potliwość,<br>wysypka*        | Obrzęk okoł-<br>oczodołowy*,<br>pokrzywka*,<br>łysienie*,<br>świąd,<br>plamica*,<br>zapalenie skóry,<br>sucha skóra,<br>obrzęk twarzy,<br>zimne poty | Rzadko zgłaszano<br>przypadki ciężkich<br>działań<br>niepożądanych<br>ze strony skóry<br>(CDNS): np.<br>zespół Stevensa-<br>Johnsona*<br>oraz nekroliza<br>naskórka*§, reakcje<br>skórne*§,<br>nadwrażliwość<br>na światło§,<br>obrzęk<br>naczynioruchowy,<br>nieprawidłowa<br>struktura włosów,<br>nieprawidłowy<br>zapach skóry,<br>pęcherzowe<br>zapalenie skóry,<br>wysypka<br>grudkowa |                                                                                                                                                                    |
| <i>Zaburzenia<br/>mięśniowo-<br/>szkieletowe<br/>i tkanki<br/>łącznej</i> |  | Bóle pleców,<br>ból stawów*,<br>ból mięśni | Choroba<br>zwyrodnieniowa<br>stawów,<br>tiki mięśniowe,<br>bolesne skurcze<br>mięśni*,<br>osłabienie mięśni                                          | Rabdomioliza*§,<br>zaburzenia kości                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | Szczękościsk*,<br>zaburzenie<br>przypominające<br>acydurię<br>glutarową<br>typu II*<br>(MADD, ang.<br>multiple acyl-<br>coenzyme A<br>dehydrogenase<br>deficiency) |
| <i>Zaburzenia<br/>nerek i dróg<br/>moczowych</i>                          |  |                                            | Częstomocz,<br>zaburzenia<br>oddawania<br>moczu,<br>zatrzymanie<br>moczu,                                                                            | Opóźnienie<br>w oddawaniu<br>moczu*,<br>skąpomocz                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |                                                                                                                                                                    |

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |                                 |                                                                  |                                                                                                                                          |                                                                                                                                                                        |                      |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------|------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------|
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |                                 |                                                                  | nietrzymanie moczu*, wielomocz, oddawanie moczu w nocy                                                                                   |                                                                                                                                                                        |                      |
| <i>Zaburzenia układu rozrodczego i piersi**</i>                                                                                                                                                                                                                                                                                       | Niemówność osiągnięcia wytrysku | Nieregularne miesiączkowanie*, zaburzenia wzwodu                 | Zaburzenia czynności seksualnych, krwotok miesiączkowy, krwotok z dróg rodnych, zaburzenia czynności seksualnych u kobiet                | Mlekotok*, zanikowe zapalenie sromu i pochwy, wydzielina z narządów płciowych, zapalenie żołądki i napletka*§, ginekomastia*, bolesny wzwód prącia (priapizm)*         | Krwotok poporodowy** |
| <i>Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania</i>                                                                                                                                                                                                                                                                                    | Zmęczenie*                      | Złe samopoczucie*, ból w klatce piersiowej*, astenia*, gorączka* | Obrzęki obwodowe*, dreszcze, zaburzenia chodu*, nadmierne pragnienie                                                                     | Przepuklina, zmniejszenie tolerancji lekowej                                                                                                                           |                      |
| <i>Badania diagnostyczne</i>                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |                                 | Zwiększenie masy ciała*                                          | Zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej*, zwiększenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej*, zmniejszenie masy ciała* | Zwiększenie stężenia cholesterolu we krwi*, nieprawidłowe wyniki badań laboratoryjnych, nieprawidłowości w wynikach badań nasienia, zaburzenia czynności płytek krwi*§ |                      |
| <i>Urazy i zatrucia</i>                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |                                 | Urazy                                                            |                                                                                                                                          |                                                                                                                                                                        |                      |
| <i>Procedury medyczne i chirurgiczne</i>                                                                                                                                                                                                                                                                                              |                                 |                                                                  |                                                                                                                                          | Zabieg rozszerzania naczyń                                                                                                                                             |                      |
| <p>* Działania niepożądane zidentyfikowane po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu</p> <p>§ Częstość działań niepożądanych przedstawiona na podstawie oszacowanej górnej granicy 95% przedziału ufności z zastosowaniem „Zasady 3”.</p> <p>** Zdarzenie to zgłaszano dla grupy leków SSRI i SNRI (patrz punkty 4.4 i 4.6).</p> |                                 |                                                                  |                                                                                                                                          |                                                                                                                                                                        |                      |

#### *Objawy odstawienia po przerwaniu leczenia sertralina*

Odstawienie sertraliny (zwłaszcza nagłe) często wywołuje objawy odstawienia. Najczęściej zgłaszane objawy to: zawroty głowy, zaburzenia czucia (w tym parestezje), zaburzenia snu (w tym bezsenność i intensywne sny), pobudzenie lub lęk, nudności i (lub) wymioty, drżenie mięśni oraz bóle głowy. Zazwyczaj wymienione objawy mają nasilenie łagodne do umiarkowanego i ustępują samoistnie, jednak u niektórych pacjentów mogą być ciężkie i (lub) utrzymywać się przez dłuższy czas. W związku z tym, jeżeli leczenie sertralina nie jest już konieczne, zaleca się stopniowe odstawianie leku poprzez zmniejszanie dawek (patrz punkty 4.2 oraz 4.4).

#### *Pacjenci w podeszłym wieku*

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

#### *Dzieci i młodzież*

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

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

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

*Niezbyt często ( $\geq 1/1000$  do  $< 1/100$ ):* Wydłużenie odcinka QT w EKG (patrz punkty 4.4, 4.5 i 5.1), próby samobójcze, drgawki, zaburzenia pozapiramidalne, parestezje, depresja, omamy, plamica, hiperwentylacja, niedokrwistość, zaburzenia czynności wątroby, podwyższony poziom aminotransferazy alaninowej, zapalenie pęcherza, opryszczka, zapalenie ucha zewnętrznego, bóle uszu, bóle oczu, rozszerzenie źrenicy, złe samopoczucie, krwimocz, wysypka krostkowa, nieżyt nosa, urazy, zmniejszenie masy ciała, kurcze mięśni, nieprawidłowe sny, apatia, białkomocz, częstomocz, wielomocz, bóle piersi, zaburzenia miesiączkowania, łysienie, zapalenie skóry, zaburzenia skórne, nieprawidłowy zapach skóry, pokrzywka, bruksizm, uderzenia gorąca.

*Częstość nieznana:* nietrzymanie moczu.

#### *Działania niepożądane związane z grupą leków*

Badania epidemiologiczne, przeprowadzone głównie u pacjentów w wieku 50 lat i starszych, wykazały zwiększone ryzyko złamań kości u pacjentów przyjmujących leki z grupy SSRI i trójpierścieniowych leków przeciwdepresyjnych (ang. TCAs). Mechanizm prowadzący do zwiększenia tego ryzyka nie jest znany.

#### Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

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

Al. Jerozolimskie 181C, 02-222 Warszawa

Tel.: + 48 22 49 21 301

Faks: + 48 22 49 21 309

Strona internetowa: <https://smz.ezdrowie.gov.pl>

Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

## **4.9 Przedawkowanie**

### Toksyczność

Margines bezpieczeństwa stosowania sertraliny zależy od populacji pacjentów i (lub) przyjmowania innych produktów leczniczych. Zaobserwowano zgony po przedawkowaniu sertraliny, samej lub w skojarzeniu z innymi produktami leczniczymi i (lub) alkoholem. W razie przedawkowania zaleca się więc zastosowanie intensywnego leczenia.

### Objawy

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



głowy. Rzadziej opisywanym objawem była śpiączka.

Po przedawkowaniu sertraliny, zgłaszano również wydłużenie odstępu QTc lub wystąpienie częstoskurczu komorowego typu *torsade de pointes*, dlatego należy monitorować zapis EKG (patrz punkty 4.4, 4.5 i 5.1).

#### Postępowanie po przedawkowaniu

Brak swoistego antidotum dla sertraliny. Zaleca się następujący sposób postępowania: zapewnienie drożności dróg oddechowych i odpowiedniej wentylacji oraz tlenoterapia, gdy jest to konieczne. Podanie węgla aktywnego, również w połączeniu ze środkiem przeczyszczającym, może być równie skuteczne, bądź skuteczniejsze, niż płukanie żołądka. Nie zaleca się prowokowania wymiotów. Zaleca się także monitorowanie czynności układu sercowo-naczyniowego (np. EKG) oraz pozostałych czynności życiowych, a także zastosowanie ogólnego leczenia objawowego i środków wspomagających. Ze względu na dużą objętość dystrybucji sertraliny, skuteczność wymuszonej diurezy, dializy, hemoperfuzji i transfuzji wymiennej jest wątpliwa.

## **5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE**

### **5.1 Właściwości farmakodynamiczne**

Grupa farmakoterapeutyczna: Leki psychoanaleptyczne, selektywne inhibitory wychwyty zwrotnego serotoniny (SSRI), kod ATC: N06AB06

#### Mechanizm działania

Sertralina jest silnym i swoistym inhibitorem wychwyty serotoniny (5HT) w komórkach nerwowych w badaniach *in vitro*, nasila działanie 5HT u zwierząt. Ma ona jedynie bardzo słaby wpływ na wychwyt zwrotny noradrenaliny i dopaminy. W dawkach leczniczych, sertralina blokuje wychwyt serotoniny w płytkach krwi ludzi. W badaniach na zwierzętach nie wykazano, aby lek działał stymulująco, sedatywnie, cholinolitycznie lub kardiotoxycznie. W kontrolowanych badaniach u zdrowych ochotników sertralina nie powodowała sedacji, ani nie wpływała na sprawność psychomotoryczną. Jako selektywny inhibitor wychwyty 5HT, sertralina nie zwiększa aktywności katecholaminergicznej. 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 przeciwoobsesyjnych.

Nie wykazano, aby sertralina powodowała skłonność do nadużywania. W kontrolowanym za pomocą placebo, podwójnie zaślepionym, randomizowanym badaniu porównawczym dotyczącym skłonności do nadużywania sertraliny, alprazolamu i d-amfetaminy u ludzi, sertralina nie powodowała dodatknych działań subiektywnych wskazujących na możliwość nadużywania. Z drugiej strony uczestnicy badania oceniali zarówno alprazolam, jak i d-amfetaminę znacznie wyżej niż placebo pod względem satysfakcji związanej ze stosowaniem leku, euforii i możliwości nadużywania. Sertralina nie powoduje ani stymulacji, ani niepokoju, jakie są związane z d-amfetaminą, jak też nie wykazuje działania uspokajającego i zaburzeń psychoruchowych związanych ze stosowaniem alprazolamu. Sertralina nie działa jako dodatnie wzmocnienie u małp rezus szkolonych w zakresie samodzielnego podawania kokainy, jak też nie zastępuje ani d-amfetaminy, ani pentobarbitalu, jako bodźca dyskryminującego u małp rezus.

#### Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

##### *Epizody dużej depresji*

Przeprowadzono badanie z udziałem pacjentów ambulatoryjnych z depresją, u których wystąpiła odpowiedź przy końcu wstępnej, 8-tygodniowej, otwartej fazy leczenia sertralina w dawce 50-200 mg/dobę. Pacjentów tych (n=295) randomizowano do grupy kontynuującej przez 44 tygodnie prowadzone metodą podwójnie ślepej próby leczenie sertralina w dawce 50-200 mg/dobę lub placebo.

U pacjentów otrzymujących 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 stresu pourazowego (PTSD)*

Dane połączone z 3 badań dotyczących PTSD w populacji ogólnej wskazują na mniejszy odsetek odpowiedzi u mężczyzn niż u kobiet. W dwóch badaniach populacji ogólnej, w których uzyskano wyniki dodatnie, odsetek kobiet i mężczyzn reagujących na leczenie sertralina w porównaniu z placebo był zbliżony (odpowiednio, kobiety: 57,2% vs. 34,5%, mężczyźni: 53,9% vs. 38,2%). Liczba pacjentów, mężczyzn i kobiet, w połączonych badaniach populacji ogólnej wynosiła, odpowiednio, 184 i 430, dlatego wyniki dotyczące kobiet są lepiej ugruntowane, natomiast u mężczyzn wyraźny jest wpływ innych zmiennych początkowych (większa częstość nadużywania substancji, dłuższy czas trwania, źródło urazu, itp.), które korelują ze zmniejszeniem efektu działania leku.

#### *Elektrofizjologia serca*

W szczegółowym badaniu poświęconym wyłącznie odstępowi QTc, przeprowadzonym z udziałem zdrowych ochotników po ustaleniu się stanu stacjonarnego przy ponadterapeutycznej ekspozycji na sertralina (400 mg/dobę, co stanowi dwukrotność maksymalnej zalecanej dawki dobowej), górna granica dwustronnego 90% przedziału ufności (ang. *confidence interval*, CI) dla czasowo sparowanej średniej różnicy długości QTcF wyliczonej metodą najmniejszych kwadratów między sertralina a placebo (11,666 ms) była większa od ustalonego przed badaniem progu 10 ms w punkcie czasowym przypadającym 4 godziny po podaniu badanego leku. Analiza zależności między poziomem ekspozycji a odpowiedzią wykazała nieznacznie pozytywny związek między QTcF a stężeniem sertraliny w osoczu [0,036 ms/(ng/ml);  $p < 0,0001$ ]. W oparciu o model zależności między poziomem ekspozycji a odpowiedzią stwierdzono, że wartość progowa dla klinicznie istotnego wydłużenia odstępu QTcF (tzn. dla przewidywanego 90% CI przekraczającego 10 ms) jest co najmniej 2,6 razy większa od przeciętnej wartości  $C_{max}$  (86 ng/ml) uzyskanej po podaniu największej zalecanej dawki sertraliny (200 mg/dobę) (patrz punkty 4.4, 4.5, 4.8 i 4.9).

#### *Dzieci i młodzież z ZO-K*

Oceniano bezpieczeństwo i skuteczność stosowania sertraliny (50 do 200 mg/dobę) w leczeniu dzieci (6 do 12 lat) i młodzieży (13 do 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 do 12 lat) wynosiła 25 mg. U pacjentów przydzielonych do grupy otrzymującej sertralina stwierdzono istotnie większą poprawę według skali Children's Yale-Brown Obsessive Compulsive Scale CY-BOCS ( $p = 0,005$ ), skali NIMH Global Obsessive Compulsive Scale ( $p = 0,019$ ) i skali CGI Improvement ( $p = 0,002$ ) niż u tych, którym przydzielono do grupy placebo. Ponadto, zaobserwowano również tendencję do większej poprawy w grupie leczonej sertralina, w porównaniu do grupy otrzymującej placebo według skali CGI Severity ( $p = 0,089$ ). W skali CY-BOCs średni wynik początkowy i zmiana w stosunku do wartości początkowej w grupie placebo wynosiły, odpowiednio,  $22,25 \pm 6,15$  i  $-3,4 \pm 0,82$ , natomiast w grupie otrzymującej sertralina średni wynik początkowy i zmiana w stosunku do wartości początkowej w grupie placebo wynosiły, odpowiednio,  $23,36 \pm 4,56$  i  $-6,8 \pm 0,87$ . W analizie post hoc osoby odpowiadające na leczenie, definiowane jako pacjenci z 25-procentowym lub większym obniżeniem CY-BOCs (podstawowej miary skuteczności) w okresie od rozpoczęcia leczenia do osiągnięcia zaplanowanego punktu końcowego, należeli w 53% do grupy pacjentów leczonych sertralina, w porównaniu do 37% pacjentów leczonych placebo ( $p = 0,03$ ).

Brak długoterminowych badań klinicznych dotyczących skuteczności stosowania u dzieci i młodzieży.

#### Dzieci i młodzież

Brak danych dotyczących stosowania u dzieci w wieku poniżej 6 lat.

*Badanie SPRITES dotyczące bezpieczeństwa stosowania w okresie po wprowadzeniu produktu do*

## *obrotu*

Przeprowadzono obserwacyjne badanie porejestracyjne trwające do 3 lat z udziałem 941 pacjentów w wieku od 6 do 16 lat w celu oceny długoterminowego bezpieczeństwa leczenia sertralina (z i bez psychoterapii) w porównaniu z psychoterapią w zakresie rozwoju funkcji poznawczych, dojrzewania emocjonalnego, fizycznego i płciowego. Badanie to zostało przeprowadzone w warunkach klinicznych u dzieci i młodzieży z pierwotnym rozpoznaniem zaburzeń obsesyjno-kompulsywnych, depresji lub innych zaburzeń lękowych oraz ocenionymi funkcjami poznawczymi [ocenione za pomocą testu Trails B i wskaźnika Metacognition z Behavior Rating Inventory of Executive Function (BRIEF), regulacja emocjonalno-behawioralna (oceniona za pomocą wskaźnika regulacji zachowania z BRIEF) i dojrzałość fizyczno-płciowa (oceniona na podstawie znormalizowanego wskaźnika wzrostu/masy ciała/wskaźnika masy ciała (BMI) i stadium Tannera)]. Sertralina jest zarejestrowana w grupie dzieci i młodzieży tylko dla pacjentów w wieku 6 lat i starszych z Z-OK (patrz punkt 4.1).

Standaryzacja każdego pierwszorzędowego wyniku pomiaru na podstawie norm płci i wieku wykazała, że ogólne wyniki były zgodne z prawidłowym rozwojem. Nie zaobserwowano statystycznie istotnych różnic dla pierwszorzędowych wyników pomiaru, z wyjątkiem masy ciała. W analizach porównawczych zaobserwowano istotny statystycznie wynik dotyczący masy standaryzowanej; jednak wielkość zmiany masy ciała była niewielka [średnia (SD) zmiana w standaryzowanych wartościach z (z-scores)  $<0,5$  SD]. W przyroście masy ciała występowała zależność dawka-odpowiedź.

## **5.2 Właściwości farmakokinetyczne**

### Wchłanianie

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

### Dystrybucja

Wiązanie sertraliny z białkami osocza wynosi około 98%.

### Metabolizm

Sertralina podlega intensywnemu metabolizmowi podczas pierwszego przejścia przez wątrobę. Na podstawie danych klinicznych i danych uzyskanych w warunkach *in vitro* można stwierdzić, że sertralina jest metabolizowana wieloma szlakami, w tym przez enzymy CYP3A4, CYP2C19 (patrz punkt 4.5) i CYP2B6. Sertralina i jej główny metabolit, desmetylosertralina, są także substratami P-glikoproteiny w warunkach *in vitro*.

### Eliminacja

Średni okres półtrwania sertraliny wynosi około 26 godzin (zakres 22 do 36 godzin). Zgodnie z okresem półtrwania w końcowej fazie eliminacji następuje około dwukrotna kumulacja do stężenia stanu stacjonarnego, które są osiągane po jednym tygodniu podawania leku raz na dobę. Okres półtrwania N-desmetylosertraliny pozostaje w zakresie od 62 do 104 godzin. Zarówno sertralina, jak i N-desmetylosertralina są u ludzi w znacznym stopniu metabolizowane, a powstające metabolity są wydalone z kałem i z moczem w równych ilościach. Jedynie niewielka ilość ( $<0,2\%$ ) niezmienionej sertraliny jest wydalana z moczem.

### Liniowość lub nieliniowość

Profil farmakokinetyczny sertraliny jest proporcjonalny do dawki w zakresie dawek 50 do 200 mg.

### Farmakokinetyka w szczególnych grupach pacjentów

#### *Dzieci i młodzież z ZO-K*

Farmakokinetykę sertraliny badano w grupie 29 dzieci w wieku od 6 do 12 lat i 32 nastolatków w wieku od 13 do 17 lat. U pacjentów stopniowo zwiększano dawkę do dawki dobowej 200 mg w ciągu 32 dni, albo przez podanie dawki początkowej 25 mg i jej stopniowe zwiększanie, albo przez podanie dawki początkowej 50 mg i jej stopniowe zwiększanie. Schematy podawania leku w dawce 25 i 50 mg były równie dobrze tolerowane. W przypadku dawki 200 mg stężenia sertraliny w osoczu w stanie

stacjonarnym w grupie dzieci w wieku od 6 do 12 lat były o około 35% większe niż u dzieci w wieku od 13 do 17 lat i o 21% większe niż w grupie referencyjnej osób dorosłych. Nie stwierdzono istotnych różnic klirensu 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).

#### *Zaburzenia czynności nerek*

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

#### *Farmakogenomika*

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

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

Dane przedkliniczne, uzyskane na podstawie konwencjonalnych badań farmakologicznych dotyczących bezpieczeństwa stosowania, toksyczności po podaniu wielokrotnym, genotoksyczności i potencjalnego działania rakotwórczego, nie ujawniają występowania szczególnego zagrożenia dla człowieka. W badaniach oceniających toksyczny wpływ na reprodukcję przeprowadzonych na zwierzętach nie stwierdzono oznak teratogenności ani niekorzystnego wpływu leku na płodność u mężczyzn. Zaobserwowana fetotoksyczność była prawdopodobnie związana z toksycznym działaniem leku na matkę. Do skrócenia przeżycia młodych osobników po urodzeniu i zmniejszenia ich masy ciała doszło jedynie w trakcie pierwszych kilku dni po urodzeniu. Uzyskane dane wskazują na to, że wczesna umieralność poporodowa wynikała z działania leku *in utero* po 15. dniu ciąży. Opóźnienia rozwoju stwierdzone u młodych osobników urodzonych przez otrzymujące lek samice wynikały prawdopodobnie z wpływu leku na samice, w związku z czym nie wiążą się z istotnie wyższym ryzykiem u ludzi.

Badania na gryzoniach i innych zwierzętach nie wykazały wpływu na płodność.

#### *Badania na młodych zwierzętach*

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

## **6. DANE FARMACEUTYCZNE**

### **6.1 Wykaz substancji pomocniczych**

*Rdzeń tabletki:*

Wapnia wodorofosforan dwuwodny  
Celuloza mikrokrystaliczna  
Karboksymetyloskrobia sodowa (typ A)  
Hydroksypropyloceluloza  
Talk  
Magnezu stearynian

*Otoczka tabletki:*

Opadry 03H28758 white:  
Hypromeloza  
Tytanu dwutlenek (E 171)  
Talk  
Glikol propylenowy

## **6.2 Niezgodności farmaceutyczne**

Nie dotyczy.

## **6.3 Okres ważności**

Blister: 2 lat  
Pojemnik: 2 lata

## **6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania**

Brak szczególnych środków ostrożności dotyczących przechowywania produktu leczniczego.

## **6.5 Rodzaj i zawartość opakowania**

Blister z folii PVC/Aluminium w pudełku tekturowym.  
Opakowania: 10, 14, 20, 28, 30, 50, 98 i 100 tabletek powlekanych.

Pojemnik z HDPE z zamknięciem z polipropylenu i ze środkiem pochłaniającym wilgoć, w pudełku tekturowym: 250 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**

KRKA, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Słowenia

## **8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

50 mg: pozwolenie nr 18834  
100 mg: pozwolenie nr 18835

## **9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

## **I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA**

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 10.11.2012

Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 17.05.2018

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

12.09.2025