

## CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

### 1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Asentra, 50 mg, tabletki powlekane  
Asentra, 100 mg, tabletki powlekane

### 2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Asentra, 50 mg, tabletki powlekane:

Każda tabletki powlekana zawiera 55,95 mg sertraliny chlorowodorku, co odpowiada 50 mg sertraliny (*Sertralinum*).

Asentra, 100 mg, tabletki powlekane:

Każda tabletki powlekana zawiera 111,90 mg sertraliny chlorowodorku, co odpowiada 100 mg sertraliny (*Sertralinum*).

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

### 3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletka powlekana

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 nawrotowi epizodów dużej depresji.
- Lęku napadowego z towarzyszącą (lub nie) agorafobią.
- Zaburzeń obsesyjno-kompulsyjnych (ZO-K) u pacjentów dorosłych oraz dzieci i młodzieży w wieku 6-17 lat.
- Zespołu lęku społecznego.
- Zespołu stresu pourazowego (PTSD).

#### 4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Początek leczenia

*Depresja i ZO-K*

Leczenie sertralina 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 raz na dobę. Ten schemat dawkowania powoduje zmniejszenie częstości działań niepożądanych charakterystycznych dla początkowej fazy leczenia lęku napadowego.

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 w fazie eliminacji sertraliny (wynoszący 24 godziny), nie należy zmieniać dawkowania częściej niż raz na tydzień.

Początek działania terapeutycznego może nastąpić w ciągu 7 dni, jednakże dla osiągnięcia pełnego efektu terapeutycznego 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. Pacjenci z depresją 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 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 ZO-K*

Wiek 6-12 lat: początkowo 25 mg raz na dobę. Po tygodniu dawka może być zwiększona do 50 mg raz na dobę.

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

Gdy brak spodziewanego efektu po dawce 50 mg na dobę, kolejne dawki mogą być większe w kolejnych tygodniach, 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 u dzieci w wieku poniżej 6 lat (patrz 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 stosowania sertraliny:*

Należy unikać nagłego przerwania stosowania produktu leczniczego. W celu zredukowania ryzyka objawów odstawienia, dawka leku powinna być stopniowo zmniejszana przez co najmniej jeden do dwóch tygodni przed przerwaniem stosowania produktu leczniczego Asentra (patrz punkty 4.4 i 4.8). Jeżeli w okresie zmniejszania dawkowania lub po przerwaniu leczenia wystąpią niepokojące objawy, należy rozważyć wznowienie przyjmowania poprzedniej dawki. Lekarz może również kontynuować zmniejszanie dawkowania, ale wolniej i z większą ostrożnością.

### **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 zagrażających życiu zespołów, takich jak zespół serotoninowy (SS) lub złośliwy zespół neuroleptyczny (NMS), zaobserwowano u osób stosujących SSRI, w tym sertralinę. Ryzyko wystąpienia SS lub NMS wzrasta, gdy leki serotoninergiczne (w tym inne serotoninergiczne leki przeciwdepresyjne, pochodne amfetaminy, tryptany) stosuje się jednocześnie z produktami leczniczymi, które zaburzają metabolizm serotonininy (w tym z inhibitorami MAO, np. z błękitem metylenowym), lekami przeciwpsychotycznymi i innymi antagonistami dopaminy oraz z opioidami (w tym z buprenorfiną). Pacjenta należy obserwować pod kątem wystąpienia objawów przedmiotowych i podmiotowych zespołów SS lub NMS (patrz punkt 4.3).

Jeśli jednoczesne przyjmowanie innych leków serotoninergicznych jest klinicznie uzasadnione, zaleca się uważną obserwację pacjenta, zwłaszcza w początkowej fazie leczenia i podczas zwiększania dawki.

Objawy zespołu serotoninowego mogą obejmować zmiany stanu psychicznego, niestabilność autonomiczną, zaburzenia nerwowo-mięśniowe lub objawy dotyczące układu pokarmowego.

Jeśli podejrzewa się występowanie zespołu serotoninowego, należy rozważyć zmniejszenie dawki lub przerwanie leczenia, w zależności od nasilenia objawów.

Zmiana z selektywnych inhibitorów wychwyty zwrotnego serotonininy (SSRI), leków przeciwdepresyjnych lub leków przeciwobsesyjnych

Istnieją ograniczone dane z kontrolowanych badań dotyczących optymalnego czasu zmiany z SSRI, leków przeciwdepresyjnych lub leków przeciwobsesyjnych na sertralinę. Podczas takiej zmiany należy zachować ostrożność i rozsądną ocenę medyczną, szczególnie w razie zmiany z produktów leczniczych długo działających, takich jak fluoksetyna.

Inne leki serotoninergiczne, np. tryptofan, fenfluramina i agoniści 5-HT

Równoczesne podawanie sertraliny z innymi produktami leczniczymi, które nasilają działanie neuroprzebiegu serotoninergicznego, takimi jak pochodne amfetaminy, tryptofan lub fenfluramina czy agoniści 5-HT, bądź produktami ziołowymi zawierającymi ziele dziurawca zwyczajnego (*Hypericum perforatum*), należy podejmować ostrożnie, a w miarę możliwości należy tego unikać ze

względem 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 potwierdzono 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).

#### Aktywacja hipomanii lub manii

U niewielkiego odsetka pacjentów leczonych dopuszczonymi do obrotu lekami przeciwdepresyjnymi i lekami przeciwoobsesyjnymi, w tym sertralina, 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 maniacką.

#### Schizofrenia

U pacjentów ze schizofrenią może dojść do nasilenia objawów psychiatrycznych.

#### Napady padaczkowe

U pacjentów leczonych sertralina 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, próby samobójcze lub nasilenie objawów klinicznych

Depresja związana jest ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia myśli samobójczych, samookaleczenia się i samobójstw (wydarzeń związanych z samobójstwem). Ryzyko to utrzymuje się do czasu wystąpienia znaczącej 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 we wczesnym okresie leczenia ryzyko samobójstw może być zwiększone.

Inne zaburzenia psychiczne, z powodu których zalecono sertralina, mogą mieć również związki ze zwiększonym ryzykiem zdarzeń samobójczych. Dodatkowo 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 dużymi zaburzeniami depresyjnymi.

Pacjenci ze zdarzeniami samobójczymi w wywiadzie lub pacjenci przejawiający przed rozpoczęciem leczenia znacznego stopnia skłonności samobójcze, należą do grupy zwiększonego ryzyka wystąpienia myśli 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 po zmianie 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

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 badań 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, 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/krwotok

Istnieją doniesienia na temat nieprawidłowych krwawień podczas stosowania SSRI, w tym krwawień skórnych (wybroczyny i plamica), oraz innych incydentów krwotocznych, tj. krwawień z przewodu pokarmowego lub krwawień ginekologicznych, także takich, które prowadziły do zgonu. Zaleca się zachowanie ostrożności u pacjentów stosujących SSRI, szczególnie w razie równoczesnego stosowania produktów leczniczych, o których wiadomo, że wykazują niekorzystny wpływ na czynność płytek [np. antykoagulanty, nietypowe leki przeciwpsychotyczne 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).

Leki z grupy SSRI i SNRI mogą zwiększać ryzyko wystąpienia krwotoku poporodowego (patrz punkty 4.6 i 4.8).

#### Hiponatremia

Podczas leczenia produktami leczniczymi z grup SSRI lub SNRI, w tym sertralina, 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. Dotyczy to również pacjentów przyjmujących diuretyki lub z innego powodu narażonych na spadek objętości osocza (patrz punkt: 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 stosowania sertraliny

W przypadku przerwania leczenia, zwłaszcza nagłego, powszechne są objawy odstawienia (patrz punkt 4.8). W badaniach klinicznych wśród pacjentów leczonych sertralina częstość zgłaszanych reakcji związanych z odstawieniem produktu leczniczego wynosiła 23% u osób odstawiających sertralina w porównaniu z 12% u osób, które nadal leczono sertralina.

Ryzyko objawów odstawienia może zależeć od kilku czynników, w tym od czasu trwania terapii i wielkość dawki oraz tempa zmniejszania dawkowania. Najczęściej występującymi objawami są zawroty głowy, zaburzenia czucia (w tym parestezje), zaburzenia snu (w tym bezsenność i intensywne sny), pobudzenie lub niepokój, mdłości i (lub) wymioty, drżenie i ból głowy. Na ogół objawy te są łagodne do umiarkowanych, jakkolwiek u niektórych pacjentów mogą być ciężkie. Objawy te zwykle występują podczas kilku pierwszych dni po przerwaniu leczenia, choć rzadko zdarzały się też, gdy pacjent zapomniał przyjąć jednej dawki. Zazwyczaj objawy te są przemijające i ustępują w ciągu 2

tygodni, chociaż u niektórych mogą trwać dłużej (2-3 miesiące i dłużej). Dlatego też zaleca się stopniowo zmniejszać dawkę produktu leczniczego Asentra podczas przerywania leczenia, przez kilka tygodni lub miesięcy, zgodnie z odpowiedzią pacjenta (patrz punkt 4.2).

#### Aktyzja/pobudzenie psychoruchowe

Stosowanie sertraliny może być związane z wystąpieniem aktyzji, 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 produktu leczniczego może być szkodliwe.

#### Zaburzenia czynności wątroby

Sertralina jest w znacznym stopniu metabolizowana przez wątrobę. Badanie farmakokinetyczne z zastosowaniem wielu dawek u pacjentów z nieznaczną, stabilną marskością wątroby wykazało wydłużenie okresu połowicznej eliminacji oraz około trzykrotnie większe wartości AUC i  $C_{\max}$  w porównaniu z wartościami u osób zdrowych. Nie zaobserwowano istotnych różnic w stopniu wiązania się produktu leczniczego z białkami osocza pomiędzy 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 produktu leczniczego lub jego rzadsze podawanie. Sertralina nie powinna być stosowana u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (patrz punkt 4.2).

#### Zaburzenia czynności nerek

Sertralina jest w znacznym stopniu metabolizowana, a wydalanie niezmienionego produktu leczniczego z moczem stanowi mniej istotną drogę eliminacji. W badaniach z udziałem pacjentów z łagodnymi do umiarkowanych zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny 30-60 mL/min) bądź z umiarkowanymi do ciężkich zaburzeniami czynności 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 u pacjentów w młodszy wieku.

Stosowanie produktów leczniczych z grup SSRI lub SNRI, w tym sertraliny, może jednak być związane z przypadkami klinicznie istotnej hiponatremii u osób w podeszłym wieku, które mogą być bardziej narażone na to działanie niepożądane (patrz podpunkt Hiponatremia w punkcie 4.4).

#### Cukrzyca

U pacjentów z cukrzycą leczenie produktami leczniczymi z grupy SSRI może zmieniać kontrolę glikemii. W razie potrzeby należy dostosować dawkę insuliny i (lub) doustnych leków przeciwcukrzycowych.

#### Terapia elektrowstrząsowa

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

#### Sok grejpfrutowy

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

#### Nieprawidłowości dotyczące badań przesiewowych moczu

U pacjentów stosujących 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 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 przesączania, 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*

Ten 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**

#### Jednoczesne stosowanie z sertralina jest 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. Sertralina 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 powinno się 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 sertralina (patrz punkt 4.3).

Donoszono o ciężkich reakcjach niepożądanych u pacjentów, u których zakończono leczenie inhibitorem MAO (np. błękitem metylenowym) tuż przed rozpoczęciem stosowania sertraliny lub u których odstawiono sertralina 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 sertralina, obserwowano zwiększone stężenie pimozydu o około 35%. Nie wiązało się to z jakimikolwiek zmianami EKG. Ponieważ mechanizm tej interakcji jest nieznany oraz ze względu na wąski indeks terapeutyczny pimozydu, przeciwwskazane jest jednoczesne stosowanie sertraliny i pimozydu (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 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 serotoninerгіczne*

Patrz punkt 4.4.

Należy zachować ostrożność podczas stosowania fentanylu (używany w znieczuleniu ogólnym lub w leczeniu przewlekłego bólu), innych leków serotoninerгіcznych (w tym innych serotoninerгіcznych leków przeciwdepresyjnych, pochodnych amfetaminy, tryptanów) oraz innych opioidów (w tym buprenorfiny).

#### Specjalne ostrzeżenia

#### *Leki wydłużające odstęę QT*

Ryzyko wydłużenia odstęę QTc i (lub) wystąpienia arytmii komorowej (np. *torsade de pointes*) może się zwiększać w razie jednoczesnego stosowania innych produktów leczniczych wydłużających odstęę QTc (np. niektórych leków przeciwpsychotycznych i antybiotyków) (patrz punkty 4.4 i 5.1).

#### *Lit*

Wyniki badania z udziałem grupy kontrolnej otrzymującej placebo przeprowadzonego u osób zdrowych wskazują, że jednoczesne podawanie sertraliny i litu nie zmieniało znacząco 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. Niemniej jednak, ponieważ 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 dawki. Dodatkowo jednoczesne stosowanie fenytoiny może powodować zmniejszenie stężenia sertraliny w osoczu. Nie można wykluczyć, że inne induktory CYP3A4, np. fenobarbital, karbamazepina, ziele dziurawca zwyczajnego, ryfampicyna mogą zmniejszać stężenie sertraliny w osoczu.

#### *Tryptany*

Po wprowadzeniu produktu do obrotu 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, ale istotne statystycznie, wydłużenie czasu protrombinowego, które w rzadkich przypadkach może zmieniać wartość INR. W związku z tym czas protrombinowy powinien być badany przed rozpoczęciem i po zakończeniu leczenia sertralina.

#### *Interakcje z innymi produktami leczniczymi, digoksyną, atenololem, cymetydyną*

Równoczesne podawanie cymetydiny 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 sertralina podawaną w dawce 200 mg na dobę a digoksyną.

#### *Produkty lecznicze mające wpływ na czynność płytek*

Podczas podawania produktów leczniczych mających wpływ na czynność płytek (np. NLPZ, kwas acetylosalicylowy i tyklopidyna) lub innych produktów leczniczych, które mogą zwiększać ryzyko krwawień, równocześnie z produktami leczniczymi z grupy SSRI, w tym z sertralina, ryzyko krwawień może się zwiększać (patrz punkt 4.4).

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

Produkty lecznicze z grupy SSRI mogą zmniejszać aktywność cholinesterazy w osoczu, co wydłuża działanie blokujące przewodnictwo nerwowo-mięśniowe wywierane przez miwakurium lub inne substancje blokujące przewodnictwo nerwowo-mięśniowe.

#### *Produkty lecznicze metabolizowane przez cytochrom P450*

Sertralina może działać jak łagodny lub umiarkowany inhibitor cytochromu CYP 2D6. Badania interakcji prowadzone podczas długotrwałego podawania sertraliny w dawce 50 mg na dobę wykazały umiarkowany wzrost (średnio o 23-37%) stężenia dezypraminy w stanie stacjonarnym w osoczu (markera aktywności izoenzymu CYP 2D6). Mogą wystąpić istotne klinicznie interakcje z innymi substratami cytochromu CYP 2D6 o wąskim indeksie terapeutycznym, takimi jak leki przeciwartymiczne klasy 1C, w tym propafenon i flekainid, trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne i typowe leki przeciwpsychotyczne, zwłaszcza w razie stosowania większych dawek sertraliny.

Sertralina nie hamuje aktywności izoenzymów CYP 3A4, CYP 2C9, CYP 2C19 i CYP 1A2 w stopniu klinicznie istotnym. Potwierdzono to w badaniach interakcji *in vivo* z zastosowaniem substratów CYP 3A4 (endogenne kortyzolu, karbamazepiny, terfenadyny, alprazolamu), substratu CYP 2C19 (diazepamu) i substratów CYP 2C9 (tolbutamidu, glibenklamidu i fenytoiny). Badania *in vitro* wykazały, że sertralina nie wywiera wpływu lub tylko nieznacznie hamuje aktywność izoenzymu 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. Dlatego 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 wywoływać jeszcze większą ekspozycję na sertralina. Zjawisko to dotyczy również umiarkowanych inhibitorów CYP3A4, takich jak aprepitant, 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 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, lanzoprazolem, pantoprazolem, rabeprazolem, fluoksetyną, fluwoksaminą.

#### *Metamizol*

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. W związku z tym 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 produktu leczniczego u kobiet w ciąży. Jednak w przeprowadzonych badaniach doświadczalnych nie obserwowano wad

wrodzonych wywołanych przez sertralinę. Badania na zwierzętach wykazały wpływ produktu leczniczego na płodność, prawdopodobnie spowodowany toksycznym działaniem farmakodynamicznym substancji na matkę oraz (lub) bezpośrednim działaniem farmakodynamicznym substancji na płód (patrz punkt 5.3).

Dane obserwacyjne wskazują na występowanie zwiększonego (mniej niż dwukrotnie) ryzyka krwotoku poporodowego po narażeniu na działanie leków z grupy SSRI lub SNRI w ciągu miesiąca przed porodem (patrz punkty 4.4 i 4.8).

U niektórych noworodków, których matki stosowały sertralinę podczas ciąży, zaobserwowano objawy odpowiadające objawom odstawienia. To zjawisko występowało również w przypadku innych leków 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: ostra 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 serotoninerгіcznych, albo z wystąpienia objawów odstawienia. W większości przypadków powikłania występują natychmiast lub wkrótce po porodzie (w ciągu mniej niż 24 godzin).

Z danych epidemiologicznych wynika, że stosowanie produktów leczniczych z grupy SSRI w trakcie ciąży, szczególnie w późnym jej okresie, może zwiększać ryzyko zespołu przetrwałego nadciśnienia płucnego u noworodków (ang. Persistent pulmonary hypertension of the newborn, PPHN). Obserwowano ryzyko na poziomie ok. 5 przypadków na 1000 ciąż. W populacji ogólnej występuje od 1 do 2 przypadków PPHN na 1000 ciąż.

#### Karmienie piersią

Opublikowane dane dotyczące stężeń sertraliny w mleku ludzkim 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 dziecka). Dotychczas nie donoszono o występowaniu jakichkolwiek działań niepożądanych u niemowląt karmionych piersią przez matki stosujące sertralinę, jednak nie można wykluczyć ryzyka takich działań. Nie zaleca się stosowania produktu leczniczego u matek karmiących piersią, chyba że w ocenie lekarza związane z tym korzyści przewyższają ryzyko.

#### Płodność

Badania przeprowadzone 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**

Farmakologiczne badania kliniczne wykazały, że sertralina nie wpływa na sprawność psychomotoryczną. Leki przeciwdepresyjne mogą jednak zaburzać psychiczne lub fizyczne funkcje konieczne do 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 leczonych sertralina 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 podwójnie zaślepionych, kontrolowanych placebo badaniach z udziałem pacjentów z ZO-K, lękiem napadowym, PTSD i zespołem lęku społecznego był podobny do zaobserwowanego w badaniach klinicznych pacjentów z depresją.

*Tabela 1* przedstawia reakcje niepożądane zaobserwowane po wprowadzeniu produktu do obrotu (częstość nie jest znana) oraz w badaniach klinicznych kontrolowanych za pomocą placebo (z udziałem łącznie 2542 pacjentów leczonych sertralina i 2145 osób otrzymujących placebo), dotyczących depresji, ZO-K, lęku napadowego, PTSD i zespołu lęku społecznego. Niektóre niepożądane reakcje na sertralina wymienione w *Tabeli 1* mogą zmniejszać swoje nasilenie i częstość występowania w trakcie dalszego leczenia i zazwyczaj nie wymagają odstawienia produktu leczniczego.

| <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, lęku napadowego, PTSD i zespołu lęku społecznego.</b></p> <p><b>Połączona analiza i doniesienia 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>Niezbędnie często (≥1/1 000 do &lt;1/100)</b>           | <b>Rzadko (≥1/10 000 do &lt;1/1 000)</b>                                                                | <b>Częstość nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych)</b> |
| <i>Zakażenia i zarażenia pasożytnicze</i>                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |                              | Zapalenie 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 <sup>*</sup> , alergia sezonowa <sup>*</sup> | Reakcje anafilaktoidalne <sup>*</sup>                                                                   |                                                                                  |
| <i>Zaburzenia endokrynologiczne</i>                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |                              |                                                                   | Niedoczynność tarczycy <sup>*</sup>                        | Hiperprolaktynemia <sup>*§</sup> , nieprawidłowe wydzielanie hormonu antydiuretycznego <sup>*§</sup>    |                                                                                  |
| <i>Zaburzenia metabolizmu i odżywiania</i>                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |                              | Zmniejszenie łaknienia, zwiększenie łaknienia <sup>*</sup>        |                                                            | Hipercholesterolemia, cukrzyca <sup>*</sup> , hipoglikemia <sup>*</sup> , hiperglikemia <sup>*§</sup> , |                                                                                  |

| <p align="center"><b>Tabela 1: Działania niepożądane</b></p> <p align="center"><b>Częstość działań niepożądanych zaobserwowanych w kontrolowanych za pomocą placebo badaniach dotyczących depresji, ZO-K, lęku napadowego, PTSD i zespołu lęku społecznego.</b></p> <p align="center"><b>Połączona analiza i doniesienia 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>Niezbędnie często (≥1/1 000 do &lt;1/100)</b>                                                                                                                                                                                                   | <b>Rzadko (≥1/10 000 do &lt;1/1 000)</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           | <b>Częstość nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych)</b> |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |                                                  |                                                                                                                                                                                                                                                      |                                                                                                                                                                                                                                                    | hiponatremia <sup>*§</sup>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |                                                                                  |
| <i>Zaburzenia psychiczne</i>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     | Bezsenność                                       | Lęk <sup>*</sup> , depresja <sup>*</sup> , pobudzenie <sup>*</sup> , zmniejszenie libido <sup>*</sup> , nerwowość, depersonalizacja, koszmary senne, bruksizm <sup>*</sup>                                                                           | Myśli i (lub) zachowania samobójcze, zaburzenia psychiatryczne <sup>*</sup> , zaburzenia myślenia, apatia, omamy <sup>*</sup> , agresja <sup>*</sup> , nastrój euforyczny <sup>*</sup> , paranoja                                                  | Zaburzenia konwersyjne <sup>*§</sup> , nietypowe sny <sup>*§</sup> , uzależnienie od leków, lunatyzm, przedwczesny wytrysk                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |                                                                                  |
| <i>Zaburzenia układu nerwowego</i>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | Zawroty głowy, bóle głowy <sup>*</sup> , senność | Drżenie, zaburzenia ruchowe (w tym objawy pozapiramidowe, takie jak hiperkineza, hipertonia, dystonia, zgrzytanie zębami lub zaburzenia chodu), parestezje <sup>*</sup> , wzmożone napięcie mięśni <sup>*</sup> , zaburzenia uwagi, zaburzenia smaku | Niepamięć, niedoczulica <sup>*</sup> , mimowolne skurcze mięśni <sup>*</sup> , omdlenie <sup>*</sup> , hiperkineza <sup>*</sup> , migrena <sup>*</sup> , drgawki <sup>*</sup> , położeńiowe zawroty głowy, zaburzenia koordynacji, zaburzenia mowy | Śpiączka <sup>*</sup> , akatyzja (patrz punkt 4.4), dyskineza, przeczulica, skurcz naczyń mózgowych (w tym zespół przejściowego skurczu naczyń mózgowych oraz zespół Call-Fleminga) <sup>*§</sup> , niepokój psychoruchowy <sup>*§</sup> (patrz punkt 4.4), zaburzenia czucia, choreoatetoz <sup>§</sup> , objawy przedmiotowe i podmiotowe związane z zespołem serotoninowym <sup>*</sup> lub złośliwym zespołem neuroleptycznym, takie jak pobudzenie, splątanie, obfite pocenie się, biegunka, gorączka, nadciśnienie tętnicze, sztywność mięśni i tachykardia <sup>§</sup> . W niektórych przypadkach miało to |                                                                                  |

**Tabela 1: Działania niepożądane**

**Częstość działań niepożądanych zaobserwowanych w kontrolowanych za pomocą placebo badaniach dotyczących depresji, ZO-K, lęku napadowego, PTSD i zespołu lęku społecznego. Połączona analiza i doniesienia po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu.**

| Klasyfikacja układów i narządów | Bardzo często (≥1/10) | Często (≥1/100 do <1/10) | Niezbyt często (≥1/1 000 do <1/100)                                                                                                     | Rzadko (≥1/10 000 do <1/1 000)                                                                                                                                                                      | Częstość nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych) |
|---------------------------------|-----------------------|--------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------|
|                                 |                       |                          |                                                                                                                                         | związek z jednoczesnym stosowaniem leków serotonergicznych.                                                                                                                                         |                                                                           |
| Zaburzenia oka                  |                       | Zaburzenia widzenia*     | Rozszerzenie źrenic*                                                                                                                    | Ubytki pola widzenia (mroczki), jaskra, podwójne widzenie, światłowstręt, krwawienie do komory przedniej oka*, anizokoria (nierówność źrenic)*, nieprawidłowe widzenie*, zaburzenia wydzielania łez | Makulopatia                                                               |
| Zaburzenia ucha i błędnika      |                       | Szumy uszne*             | Ból ucha                                                                                                                                |                                                                                                                                                                                                     |                                                                           |
| Zaburzenia serca                |                       | Kołatanie serca*         | Tachykardia*, zaburzenia serca                                                                                                          | Zawał mięśnia sercowego*, częstoskurcz komorowy (typu <i>torsade de pointes</i> )* (patrz punkty 4.4, 4.5 i 5.1), bradykardia, wydłużenie odstępu QTc* (patrz punkty 4.4, 4.5 i 5.1)                |                                                                           |
| Zaburzenia naczyniowe           |                       | Uderzenia gorąca*        | Nieprawidłowe krwawienia (takie jak krwawienia z przewodu pokarmowego)*, nadciśnienie tętnicze*, nagłe zaczerwienienie skóry, krwimocz* | Niedokrwienie obwodowe                                                                                                                                                                              |                                                                           |
| Zaburzenia układu               |                       | Ziewanie*                | Duszność,                                                                                                                               | Hiperwentylacja,                                                                                                                                                                                    |                                                                           |

| <p align="center"><b>Tabela 1: Działania niepożądane</b></p> <p align="center"><b>Częstość działań niepożądanych zaobserwowanych w kontrolowanych za pomocą placebo badaniach dotyczących depresji, ZO-K, lęku napadowego, PTSD i zespołu lęku społecznego.</b></p> <p align="center"><b>Połączona analiza i doniesienia 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>Niezbyt często (≥1/1 000 do &lt;1/100)</b>                                                                                                     | <b>Rzadko (≥1/10 000 do &lt;1/1 000)</b>                                                                                                                                                                                                                   | <b>Częstość nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych)</b> |
| <i>oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia</i>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |                                            |                                                          | krwawienie z nosa*, skurcz oskrzeli*                                                                                                              | śródmiażdżowa choroba płuc*§, eozynofilowe zapalenie płuc*§, skurcz krtani, dysfonia, świst krtaniowy*§, hipowentylacja, czkawka                                                                                                                           |                                                                                  |
| <i>Zaburzenia żołądka i jelit</i>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | Nudności, biegunka, suchość w jamie ustnej | Niestrawność, zaparcia*, ból brzucha*, wymioty*, wzdęcia | Smoliste stolce, choroby zębów, zapalenie przełyku, zapalenie języka, hemoroidy, nadmierne wydzielanie śliny, dysfagia, odbijanie, choroba języka | Owrzodzenie ust, zapalenie trzustki*§, obecność świeżej krwi w kale, owrzodzenie języka, zapalenie błony śluzowej jamy ustnej                                                                                                                              | Mikroskopowe zapalenie jelita grubego                                            |
| <i>Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych</i>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |                                            |                                                          |                                                                                                                                                   | Zaburzenia czynności wątroby, ciężkie zdarzenia wątrobowe (w tym zapalenie wątroby, żółtaczka oraz niewydolność wątroby)                                                                                                                                   |                                                                                  |
| <i>Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej</i>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |                                            | Nadmierna potliwość, wysypka*                            | Obrzęk okołoooczodołowy*, pokrzywka*, łysienie*, świąd*, plamica*, zapalenie skóry, sucha skóra, obrzęk twarzy, zimne poty                        | Przypadki ciężkich działań niepożądanych ze strony skóry (CDNS): np. zespół Stevensa-Johnsona* oraz nekroliza naskórka*§, reakcje skórne*§, nadwrażliwość na światło§, obrzęk naczyńioruchowy, nieprawidłowa struktura włosów, nieprawidłowy zapach skóry, |                                                                                  |

| <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, lęku napadowego, PTSD i zespołu lęku społecznego.</b></p> <p><b>Połączona analiza i doniesienia 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>Niezbyt często (≥1/1 000 do &lt;1/100)</b>                                                                                               | <b>Rzadko (≥1/10 000 do &lt;1/1 000)</b>                                                                                                                       | <b>Częstość nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych)</b> |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |                                   |                                                                  |                                                                                                                                             | pęcherzowe zapalenie skóry, wysypka grudkowa                                                                                                                   |                                                                                  |
| <i>Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej</i>                                                                                                                                                                                                                                                                                   |                                   | Bóle kręgosłupa, ból stawów*, ból mięśni                         | Choroba zwyrodnieniowa stawów, tiki mięśniowe, bolesne skurcze mięśni*, osłabienie mięśni                                                   | Rabdomioliza*§, zaburzenia kości                                                                                                                               | Szczękocisk*                                                                     |
| <i>Zaburzenia nerek i dróg moczowych</i>                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |                                   |                                                                  | Częstomocz, zaburzenia oddawania moczu, zatrzymanie moczu, nietrzymanie moczu*, wielomocz, oddawanie moczu w nocy                           | Opóźnienie w oddawaniu moczu*, skąpomocz                                                                                                                       |                                                                                  |
| <i>Zaburzenia układu rozrodczego i piersi</i>                                                                                                                                                                                                                                                                                              | Niemożliwość osiągnięcia wytrysku | Nieregularne miesiączkowanie*, zaburzenia wzwodu                 | Zaburzenia czynności seksualnych, krwotok miesiączkowy, krwotok z dróg rodnych, zaburzenia czynności seksualnych u kobiet (patrz punkt 4.4) | 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                                                                                                     | Zwiększenie stężenia cholesterolu we krwi*, nieprawidłowe                                                                                                      |                                                                                  |

| <p align="center"><b>Tabela 1: Działania niepożądane</b></p> <p align="center"><b>Częstość działań niepożądanych zaobserwowanych w kontrolowanych za pomocą placebo badaniach dotyczących depresji, ZO-K, lęku napadowego, PTSD i zespołu lęku społecznego.</b></p> <p align="center"><b>Połączona analiza i doniesienia 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>Niezbyt często (≥1/1 000 do &lt;1/100)</b>                                                          | <b>Rzadko (≥1/10 000 do &lt;1/1 000)</b>                                                                     | <b>Częstość nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych)</b> |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |                              |                                    | alaninowej*,<br>zwiększenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej*,<br>zmniejszenie masy ciała* | 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>† Zdarzenie to zgłaszano dla grupy leków SSRI i SNRI (patrz punkty 4.4 i 4.6).</p> <p>§ Częstość działań niepożądanych przedstawiona na podstawie oszacowanej górnej granicy 95% przedziału ufności z zastosowaniem „Zasady 3”.</p>                                             |                              |                                    |                                                                                                        |                                                                                                              |                                                                                  |

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

Przerwanie przyjmowania sertraliny (zwłaszcza nagle) zwykle wywołuje objawy odstawienia. Najczęściej zgłaszanymi objawami są zawroty głowy, zaburzenia czucia (włączając parestezje), zaburzenia snu (włączając bezsenność i intensywne sny), pobudzenie lub lęk, mdłości i (lub) wymioty, drżenie i ból głowy. Na ogół objawy te są łagodne i umiarkowane i same ustępują, choć u niektórych pacjentów mogą mieć ciężki charakter i (lub) trwać dłużej. Dlatego też kiedy leczenie sertralina nie jest już konieczne zaleca się, aby przerywać leczenie stopniowo zmniejszając dawkę sertraliny (patrz punkty 4.2 i 4.4).

#### *Pacjenci 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).

#### *Dzieci i młodzież*

U ponad 600 dzieci i młodzieży leczonych sertralina ogólny profil reakcji niepożądanych był zazwyczaj podobny do zaobserwowanego w badaniach z udziałem osób dorosłych. W kontrolowanych badaniach (n=281 pacjentów leczonych sertralina) 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, hiperkineza, 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 (patrz punkty 4.4, 4.5 i 5.1),

próby samobójcze, drgawki, zaburzenia pozapiramidowe, parestezje, depresja, omamy, plamica, hiperwentylacja, niedokrwistość, zaburzenia czynności wątroby, podwyższone stężenie aminotransferazy alaninowej, zapalenie pęcherza, opryszczka, zapalenie ucha zewnętrznego, bóle uszu, bóle oczu, rozszerzenie źrenicy, złe samopoczucie, krwimocz, wysypka krostkowa, katar, urazy, spadek masy ciała, skurcze mięśni, nieprawidłowe sny, apatia, albuminuria, częstomocz, wielomocz, bóle piersi, zaburzenia miesiączkowania, łysienie, zapalenie skóry, zaburzenia skórne, nieprawidłowy zapach skóry, pokrzywka, bruksizm, uderzenia gorąca.

*Częstość nieznana:* mimowolne oddawanie moczu.

#### *Działania niepożądane związane z klasą leków*

Badania epidemiologiczne, przeprowadzone głównie u pacjentów w wieku 50 lat i starszych, wykazały zwiększone ryzyko złamań kości u pacjentów stosujących leki z grupy SSRI i trójpierścieniowych leków przeciwdepresyjnych (ang. Tricyclic antidepressants, 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. Zgłaszano zgony po przedawkowaniu sertraliny, samej lub w skojarzeniu z innymi produktami leczniczymi i (lub) alkoholem. Dlatego w każdym przypadku przedawkowania należy podjąć intensywne postępowanie medyczne.

### Objawy

Do objawów przedawkowania należą działania niepożądane sertraliny, takie jak senność, zaburzenia dotyczące przewodu pokarmowego (jak nudności i wymioty), tachykardia, drżenia, 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

Brak swoistego antidotum dla sertraliny. Zaleca się zapewnić i utrzymać drożność dróg oddechowych oraz zapewnić odpowiednie dostarczanie tlenu i wentylację, gdy jest to konieczne. Węgiel aktywny, 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 także monitorowanie funkcji serca (np. poprzez badanie EKG) i podstawowych parametrów fizjologicznych, jak też ogólne leczenie objawowe i podtrzymujące. Ze względu na dużą objętość dystrybucji sertraliny, małe jest prawdopodobieństwo skuteczności wymuszonej diurezy, dializy, hemoperfuzji i transfuzji wymiennej.

## 5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

### 5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: 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*, co spowodowało nasilenie działania 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 produkt leczniczy 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 wpływa na przekąźnictwo katecholaminergiczne. Sertralina nie wykazuje powinowactwa do receptorów muskarynowych (cholinergicznych), serotoninowych, dopaminergicznych, adrenergicznych, histaminergicznych, GABA ani do receptorów benzodiazepinowych. Długotrwałe podawanie sertraliny zwierzętom prowadziło do zmniejszenia liczby i wrażliwości receptorów noradrenergicznych w mózgu. Podobny efekt obserwowano podczas podawania innych leków przeciwdepresyjnych i przeciwobsesyjnych.

Nie wykazano, aby sertralina powodowała skłonność do nadużywania. W kontrolowanym za pomocą placebo, podwójnie zaślepionym, randomizowanym badaniu porównawczym 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 produktu leczniczego, 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 rebus szkolonych w zakresie samodzielnego podawania kokainy, jak też nie zastępuje ani d-amfetaminy, ani pentobarbitalu jako bodźca dyskryminacyjnego u małp rebus.

#### Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

##### *Epizody dużej depresji*

Przeprowadzono badanie z udziałem pacjentów ambulatoryjnych z depresją, u których wystąpiła odpowiedź pod koniec 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 sertralina 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 sertralina 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 mężczyzn i kobiet 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 produktu leczniczego.

### *Elektrofizjologia serca*

W szczegółowym badaniu poświęconym wyłącznie odstępowi QTc, przeprowadzonym z udziałem zdrowych ochotników po ustaleniu się stanu stacjonarnego przy ponadterapeutycznej ekspozycji na sertralinę (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 stosowania i skuteczność sertraliny (50-200 mg/dobę) w leczeniu dzieci (6-12 lat) i młodzieży (13-17 lat) bez depresji, leczonych ambulatoryjnie, chorujących na zaburzenie obsesyjno-kompulsyjne (ZO-K). Po tygodniu prowadzonej metodą pojedynczo ślepej próby fazy wstępnej, pacjentów przydzielono w sposób randomizowany do grup leczonych przez dwanaście tygodni zmienną dawką sertraliny lub placebo. Początkowa dawka u dzieci (6-12 lat) wynosiła 25 mg. U pacjentów zrandomizowanych do grupy otrzymującej sertralinę stwierdzono istotnie większą poprawę według skali Children's Yale-Brown Obsessive Compulsive Scale CY-BOCS ( $p = 0,005$ ), skali NIMH Global Obsessive Compulsive Scale ( $p = 0,019$ ) i skali CGI Improvement ( $p = 0,002$ ) niż u tych, których zrandomizowano do grupy placebo. Ponadto zaobserwowano również tendencję do większej poprawy w grupie leczonej 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 produktu leczniczego w grupie dzieci i młodzieży.

### Dzieci i młodzież

Brak danych dotyczących 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-kompulsyjnych, 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 ZO-K (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 produktu leczniczego. Pokarm nie ma istotnego wpływu na biodostępność tabletek sertraliny.

### Dystrybucja

Okolo 98% krążącego produktu leczniczego jest związane z białkami osocza.

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

### Liniowość lub nielinowość

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 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 produktu leczniczego 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 produkty lecznicze z udziałem CYP2C19 w porównaniu z osobami szybko metabolizującymi. Kliniczne znaczenie tej obserwacji jest niejasne; dawkę produktu leczniczego należy dobierać w oparciu o odpowiedź kliniczną.

## **5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie**

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

### *Badania na młodych zwierzętach*

W badaniu toksykologicznym przeprowadzonym na młodych samcach i samicach szczura sertralinę 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 mc., samice  $\geq 10$  mg/kg mc.) 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**

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

### *Otoczka:*

Hypromelozą  
Tytanu dwutlenek (E 171)  
Talk  
Glikol propylenowy

## **6.2 Niezgodności farmaceutyczne**

Nieznane.

## **6.3 Okres ważności**

2 lata

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

Brak specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania.

## **6.5 Rodzaj i zawartość opakowania**

Blister z folii PVC/Aluminium, w tekturowym pudełku.

Opakowania: 28 lub 84 tabletki powlekane

## **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**

Asentra, 50 mg: pozwolenie nr 9632

Asentra, 100 mg: pozwolenie nr 9633

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 05.12.2002 r.

Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 22.11.2013 r.

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

20.03.2025