

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Sertivan 50 mg potahované tablety
Sertivan 100 mg potahované tablety

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna tableta obsahuje 50 mg sertralinu (ve formě sertralin-hydrochloridu).

Pomocná látka se známým účinkem

Jedna tableta obsahuje 0,79 mg (0,034 mmol) sodíku.

Jedna tableta obsahuje 100 mg sertralinu (ve formě sertralin-hydrochloridu).

Pomocná látka se známým účinkem:

Jedna tableta obsahuje 1,58 mg (0,069 mmol) sodíku.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Potahovaná tableta.

Sertivan 50 mg potahované tablety:

Bílé, potahované tablety ve tvaru kapsle, s půlicí rýhou, na jedné straně s vyraženým označením SE | 50.

Tabletu lze rozdělit na stejné dávky.

Sertivan 100 mg potahované tablety:

Bílé, potahované tablety ve tvaru kapsle, s půlicí rýhou, na jedné straně s vyraženým označením SE | 100.

Tabletu lze rozdělit na stejné dávky.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Sertivan je indikován k léčbě:

- depresivních epizod a k prevenci opakování depresivních epizod;
- panické poruchy s agorafobií nebo bez agorafobie;
- obsedantně-kompulzivní poruchy u dospělých a u pediatrických pacientů ve věku 6-17 roků;
- sociální úzkostné poruchy;
- posttraumatické stresové poruchy (PTSD).

4.2 Dávkování a způsob podání

Dávkování

Zahájení léčby

Deprese a obsedantně-kompulzivní porucha

Léčba sertralinem se má zahájit dávkováním 50 mg denně.

Panická porucha, posttraumatická stresová porucha a sociální fobie

Terapie se má zahájit dávkováním 25 mg denně. Po jednom týdnu se má dávkování zvýšit na 50 mg jednou denně. Bylo prokázáno, že tento dávkovací režim zmenšuje četnost charakteristických časných nežádoucích účinků léčby panické poruchy antidepressivy.

Titrace

Deprese, obsedantně-kompulzivní porucha, panická porucha, sociální fobie a posttraumatická stresová porucha

Pro pacienty neodpovídající na dávkování 50 mg denně může být prospěšné zvyšování dávek. Denní dávka se má zvyšovat postupně o 50 mg v intervalech nejméně jednoho týdne, až do maximální dávky 200 mg denně. Vzhledem k tomu, že eliminační poločas sertralinu činí 24 hodin, změny dávek se nemají provádět častěji než jednou za týden.

Nástup terapeutického účinku může být pozorován do sedmi dnů. K dosažení plné terapeutické odpovědi jsou však obvykle nutná delší období, obzvláště u obsedantně-kompulzivní poruchy.

Udržovací léčba

Dávkování v průběhu dlouhodobé terapie se má udržovat na co nejnižší účinné úrovni, s úpravami v závislosti na terapeutické odpovědi.

Deprese

Dlouhodobější léčba může být rovněž vhodná k prevenci opakování depresivních epizod. Doporučené dávkování k prevenci opakování depresivních epizod je ve většině případů stejné jako dávkování použité během poslední epizody. Pacienti s depresí mají být léčeni dostatečně dlouho, nejméně po dobu 6 měsíců, aby se zajistilo, že budou bez příznaků.

Panická porucha a obsedantně-kompulzivní porucha

Pokračující léčbu panické poruchy a obsedantně-kompulzivní poruchy je nutno pravidelně vyhodnocovat, jelikož prevence relapsu u těchto poruch nebyla prokázána.

Starší pacienti

U starších pacientů je nutná opatrnost v určení dávek, protože mohou mít vyšší riziko hyponatremie (viz bod 4.4).

Pacienti s poruchou funkce jater

U pacientů s onemocněním jater se má sertralin používat s opatrností. U pacientů s poruchou funkce jater se mají používat nižší dávky, popřípadě se má prodloužit interval mezi dávkami (viz bod 4.4). V případě těžké poruchy funkce jater se sertralin nemá používat, poněvadž nejsou dostupné klinické údaje (viz bod 4.4).

Pacienti s poruchou funkce ledvin

U pacientů s poruchou funkce ledvin není nutná úprava dávky (viz bod 4.4).

Pediatrická populace

Děti a dospívající s obsedantně-kompulzivní poruchou

Ve věku 13-17 let: zahájení terapie dávkováním 50 mg jednou denně.

Ve věku 6-12 let: zahájení terapie dávkováním 25 mg jednou denně. Po jednom týdnu může být dávkování zvýšeno na 50 mg jednou denně.

V případě menší než požadované odezvy lze následně zvyšovat denní dávku podle potřeby o přírůstky 50 mg během několika týdnů. Maximální dávkování je 200 mg denně. Avšak, zvyšuje-li se denní dávka nad 50 mg, je nutno mít na zřeteli obecně menší tělesné hmotnosti dětí oproti dospělým. Změny dávek se nemají provádět v intervalech kratších než jeden týden.

Účinnost u pediatrických pacientů s depresivní poruchou není prokázána.

Pro děti mladší 6 roků nejsou dostupné žádné údaje (viz bod 4.4).

Způsob podání

Sertralin má být podáván jednou denně, a to buď ráno nebo večer. Tableta sertralinu může být podávána s jídlem nebo bez jídla.

Příznaky z vysazení pozorované při ukončení léčby sertralinem

Je třeba se vyhnout náhlému ukončení léčby. Aby se zabránilo reakcím z vysazení (viz body 4.4 a 4.8) má se léčba sertralinem ukončovat postupným snižováním dávek v průběhu nejméně jednoho až dvou týdnů. Vyskytnou-li se po snížení dávky nebo skončení léčby netolerovatelné příznaky, může se zvážit opětovné nasazení předtím předepsaných dávek. Následně může lékař pokračovat ve snižování dávek, ale pozvolněji.

4.3 Kontraindikace

Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.

Je kontraindikována souběžná léčba ireverzibilními inhibitory monoaminoxidázy z důvodu rizika serotoninového syndromu s příznaky jako agitovanost, tremor a hypertermie. Léčba sertralinem se nesmí zahájit dříve než 14 dnů po skončení léčby ireverzibilním inhibitorem monoaminoxidázy. Léčba sertralinem se musí ukončit nejméně 7 dnů před zahájením léčby ireverzibilním inhibitorem monoaminoxidázy (viz bod 4.5).

Je kontraindikováno souběžné užívání pimozidu (viz bod 4.5).

4.4 Zvláštní upozornění a zvláštní opatření pro použití

Serotoninový syndrom (SS) nebo Neuroleptický maligní syndrom (NMS)

Při užívání léků ze skupiny SSRI, včetně sertralinu, byl hlášen rozvoj potenciálně život ohrožujících stavů jako je Serotoninový syndrom (SS) nebo Neuroleptický maligní syndrom (NMS). Riziko vzniku SS nebo NMS při užívání léků ze skupiny SSRI se zvyšuje se souběžným užíváním jiných serotonergních léčivých přípravků (včetně jiných serotonergních antidepresiv, amfetaminů, triptanů), s přípravky zhoršujícími metabolismus serotoninu (včetně IMAO, jako je např. methylenová modř), antipsychotiky a dalšími antagonisty dopaminu, stejně jako s opioidy (např. buprenorfin). U pacientů musí být sledovány projevy nebo příznaky SS nebo NMS (viz bod 4.3).

Převod ze selektivních inhibitorů zpětného vychytávání serotoninu (SSRI), jiných antidepresiv nebo anti-obsesivních léčiv

Z kontrolovaných studií jsou jen omezené zkušenosti, pokud jde o optimální načasování převodu z léčby selektivními inhibitory zpětného vychytávání serotoninu, jinými antidepresivy nebo anti-obsesivními léčivy na léčbu sertralinem. Při takovém převodu je nutná opatrnost a obezřetné posouzení lékařem, zejména při převodu z dlouhodobě působících léčiv, jako je např. fluoxetin.

Jiná serotonergní léčiva, např. tryptofan, fenfluramin a 5-HT-agonisté

Souběžná léčba sertralinem a jinými léčivy, která zesilují účinky serotonergních neurotransmisí, jako jsou např. amfetaminy, tryptofan, fenfluramin, 5-HT-agonisté nebo bylinné léčivé přípravky z třezalky tečkované (*Hypericum perforatum*), má být kvůli možnosti farmakodynamické interakce vedena s opatrností, a kdykoli je to možné, nemá se provádět.

Prodloužení QTc intervalu/Torsade de Pointes (TdP)

Při používání sertralinu po uvedení na trh byly hlášeny případy prodloužení korigovaného QT intervalu a Torsade de Pointes. Většina případů se objevila u pacientů s jinými rizikovými faktory pro prodloužení QTc intervalu a Torsade de Pointes. Účinek na prodloužení QTc intervalu potvrdila detailní studie QTc intervalu u zdravých dobrovolníků se statisticky významným pozitivním vztahem mezi expozicí a odpovědí. Proto je nutné sertralin užívat s opatrností u pacientů s

jinými rizikovými faktory pro prodloužení QTc intervalu, jako jsou srdeční onemocnění, hypokalemie nebo hypomagnesemie, prodloužení QTc intervalu v rodinné anamnéze, bradykardie a souběžné použití léků prodlužujících QTc interval (viz body 4.5 a 5.1).

Aktivace hypomanie nebo manie

U malého podílu pacientů léčených na trhu jsoucími antidepresivy a anti-obsesivními léčivy, včetně sertralinu, byly hlášeny příznaky manie/hypomanie. U pacientů s manii/hypomanií v anamnéze se proto sertralin má používat s opatrností. Je nutný pečlivý lékařský dohled. U každého pacienta, který vstoupí do manické fáze, se má léčba sertralinem přerušit.

Schizofrenie

U pacientů trpících schizofrenií se mohou zhoršit psychotické příznaky.

Křečové záchvaty

Při terapii sertralinem se mohou vyskytnout křečové záchvaty: sertralin se nemá používat u pacientů s nestabilní epilepsií; pacienti s léčebně zvládnutou epilepsií mají být pečlivě kontrolováni. Sertralin má být vysazen u každého pacienta, u kterého se vyskytnou záchvaty.

Suicidium/suicidální myšlenky/suicidální pokusy nebo klinické zhoršení

Deprese je spjata se zvýšeným rizikem suicidálních myšlenek, sebepoškozování a suicidia (příhod souvisejících se sebevraždou). Toto riziko trvá až do dosažení významné remise. Protože zlepšení se nemusí dostavit prvních několik týdnů léčby nebo i déle, je nutno pacienty pečlivě sledovat tak dlouho, dokud se u nich takového významného zlepšení nedosáhne. Obecné klinické zkušenosti ukazují, že v časných stádiích zotavování se může riziko suicidia zvýšit.

I další psychiatrické stavy, pro jejichž léčbu se předepisuje sertralin, mohou být rovněž spojeny se zvýšeným rizikem příhod souvisejících se sebevraždou. Navíc se tyto stavy mohou vyskytovat souběžně s depresivní poruchou. Proto je při léčbě pacientů s jinými psychiatrickými poruchami nutno uplatňovat stejná bezpečnostní opatření jako při léčbě pacientů s depresivní poruchou.

Je známo, že u pacientů, kteří mají v anamnéze příhodu související se sebevraždou nebo u nichž se významnou měrou projevíly suicidální představy ještě před zahájením terapie, je zvýšené riziko suicidálních myšlenek nebo pokusů, a tyto pacienty je proto třeba v průběhu léčby pečlivě sledovat. Metaanalýza placebem kontrolovaných klinických studií antidepresiv u dospělých pacientů s psychiatrickými poruchami zjistila zvýšené riziko suicidálního chování u pacientů mladších 25 roků.

Farmakoterapie má být provázena pečlivým sledováním pacientů, především pacientů s vysokým rizikem, obzvláště v časných fázích léčby a po změnách dávkování. Pacienti (a osoby o ně pečující) mají být upozorněni, že je nutné sledovat známky jakéhokoli klinického zhoršení, suicidálního chování nebo suicidálních myšlenek a neobvyklých změn chování, a jsou-li takovéto příznaky přítomny, je nutno okamžitě se poradit s lékařem.

Sexuální dysfunkce

Selektivní inhibitory zpětného vychytávání serotoninu (SSRI) mohou způsobit příznaky sexuální dysfunkce (viz bod 4.8). Byly hlášeny případy dlouhodobé sexuální dysfunkce, kdy příznaky přetrvávaly i po přerušení léčby SSRI.

Pediatrická populace

Sertralin se nemá používat k léčbě dětí ani dospívajících mladších 18 roků, s výjimkou pacientů s obsedantně-kompulzivní poruchou ve věku 6-17 roků. V klinických studiích byly ve srovnání s placebem u dětí a dospívajících léčených antidepresivy častěji pozorovány způsoby chování ve vztahu k sebevraždě (suicidální pokus a suicidální myšlenky) a také hostilita (zejména agresivita, opoziční chování a vztek). Pokud by přesto, na základě klinické potřeby, bylo rozhodnuto léčit, pacient musí být pečlivě sledován se zaměřením na výskyt suicidálních příznaků, zejména na počátku léčby.

Dlouhodobá bezpečnost týkající se kognitivního, emočního, fyzického a pubertálního zrání u dětí a dospívajících ve věku od 6 do 16 let byla hodnocena v dlouhodobé observační studii po dobu až 3 let (viz bod 5.1).

Po uvedení přípravku na trh bylo hlášeno několik případů zpomaleného růstu a opožděného nástupu puberty. Klinický význam a příčinná souvislost zatím nejsou jasné (viz bod 5.3 pro příslušné předklinické údaje o bezpečnosti).

Lékař musí sledovat dětské pacienty podstupující dlouhodobou léčbu, neobjeví-li se změny v růstu a vývoji.

Abnormální krvácení

Při užívání SSRI byly hlášeny případy abnormálního krvácení, včetně krvácení do kůže (ekchymóza a purpura) a jiných krvácivých poruch, jako je např. gastrointestinální nebo gynekologické krvácení, včetně případů krvácení s fatálním zakončením.

Při léčbě inhibitory zpětného vychytávání serotoninu se doporučuje opatrnost zejména při souběžném použití léčiv, o nichž je známo, že ovlivňují funkci trombocytů (např. antikoagulantia, atypická antipsychotika a fenothiaziny, většina tricyklických antidepresiv, acetylsalicylová kyselina a nesteroidní antiflogistika), jakož i u pacientů, kteří mají v anamnéze krvácivé poruchy (viz bod 4.5).

SSRI/SNRI mohou zvýšit riziko poporodního krvácení (viz body 4.6 a 4.8).

Hyponatremie

Jako následek léčby inhibitory zpětného vychytávání serotoninu (SSRI) nebo inhibitory zpětného vychytávání serotoninu a noradrenalinu (SNRI), včetně sertralinu, se může vyskytnout hyponatremie. Zdá se, že hyponatremie je v mnoha případech výsledkem syndromu nepřiměřené sekrece antidiuretického hormonu (SIADH). Byly hlášeny případy sérových hladin sodíku nižších než 110 mmol/l.

Riziko rozvoje hyponatremie při léčbě SSRI nebo SNRI může být zvýšeno u starších pacientů. Zvýšeně ohroženi mohou být též pacienti léčení diuretiky nebo pacienti s jinak navozenou objemovou deplecí (viz Použití u starších pacientů v bodě 4.4). U pacientů se symptomatickou hyponatremií se má zvážit přerušování léčby sertralinem a je nutno zahájit náležitou léčebnou intervenci. K příznakům hyponatremie patří bolesti hlavy, obtížné soustředění, poruchy paměti, zmatenost, slabost a nestabilita, jež mohou vést k pádům. Příznaky spojenými se závažnější a/nebo akutní hyponatremií byly halucinace, synkopa, konvulze, koma, dechová zástava a smrt.

Příznaky z vysazení pozorované při ukončení léčby sertralinem

Příznaky z vysazení při ukončení léčby jsou běžné, zejména byla-li léčba ukončena náhle (viz bod 4.8). Incidence abstinenčních reakcí mezi pacienty léčenými sertralinem hlášených v klinických studiích činila u pacientů, kteří přerušili léčbu sertralinem, 23 %, v porovnání s 12 % u pacientů, kteří pokračovali v léčbě sertralinem.

Riziko příznaků z vysazení může záviset na několika faktorech, včetně trvání terapie, výše dávkování a rychlosti snižování dávek. Nejčastěji hlášenými reakcemi jsou závratě, senzorické poruchy (včetně parestezií), poruchy spánku (včetně insomnie a intenzivních snů), agitovanost nebo úzkost, nevolnost a/nebo zvracení, tremor a bolesti hlavy. Tyto příznaky obvykle bývají mírné až středně závažné, u některých pacientů však mohou být velmi intenzivní. Obvykle se vyskytnou za několik dnů po skončení léčby, velmi vzácně však byly hlášeny u pacientů, kteří nechtěně vynechali dávku. Tyto příznaky obvykle samy odezní do 2 týdnů, ovšem u některých jedinců mohou být prolongované (2-3 měsíce i déle). Proto se doporučuje, aby se léčba sertralinem ukončovala postupným snižováním dávek v průběhu několika týdnů nebo měsíců, podle potřeb pacienta (viz bod 4.2).

Akatizie/psychomotorický neklid

Použití sertralinu bylo spojeno s rozvojem akatizie, tedy stavu charakterizovaného subjektivně nepříjemným nebo tísnivým neklidem a nucením k pohybu, provázeným neschopností vydržet v klidu

sedět nebo stát. Vznik těchto příznaků je nejpravděpodobnější v prvních několika týdnech léčby. U pacientů, u kterých se projeví takovéto příznaky, může být zvýšení dávky škodlivé.

Porucha funkce jater

Sertralin je extenzivně metabolizován v játrech. Farmakokinetická studie s opakovanými dávkami u subjektů s mírnou, stabilní cirhózou prokázala prodloužený eliminační poločas a přibližně trojnásobně větší hodnoty AUC a $C_{\max}$ v porovnání s normálními subjekty. Mezi oběma srovnávanými skupinami probandů nebyly zjištěny rozdíly v míře vazby na plazmatické proteiny. K použití sertralinu k léčbě pacientů s onemocněním jater je nutno přistupovat obezřetně. U pacientů s poruchou funkce jater se má zvážit použití nižších dávek nebo prodloužení intervalu mezi dávkami. U pacientů s těžkou poruchou funkce jater se sertralin nemá používat (viz bod 4.2).

Porucha funkce ledvin

Sertralin je extenzivně metabolizován a vylučování nezměněného léčiva močí představuje podružnou cestu eliminace. Ve studiích u pacientů s mírnou až střední poruchou funkce ledvin (clearance kreatininu 30-60 ml/min.) ani ve studiích u pacientů se střední až těžkou poruchou funkce ledvin (clearance kreatininu 10-29 ml/min.) farmakokinetické parametry (AUC₀₋₂₄ nebo $C_{\max}$) po opakovaných dávkách nejevily význačnou odlišnost oproti těmto parametrům u kontrolní skupiny. Dávkování sertralinu není nutno upravovat v závislosti na stupni poruchy funkce ledvin.

Použití u starších pacientů

Klinických studií se účastnilo přes 700 osob starších 65 roků. Skladba a četnost nežádoucích reakcí byly u starších pacientů podobné jako u mladších pacientů.

Použití inhibitorů zpětného vychytávání serotoninu (SSRI) nebo inhibitorů zpětného vychytávání serotoninu a noradrenalinu (SNRI), včetně sertralinu, však bylo u starších pacientů častěji provázeno klinicky významnou hyponatremií, a senioři tedy mohou být více ohroženi tímto nežádoucím účinkem (viz odstavec Hyponatremie v bodu 4.4).

Diabetes

U pacientů s diabetem může léčba SSRI ztížit kontrolu glykémie. Může být nutná úprava dávky inzulínu a/nebo perorálních hypoglykemických léků.

Elektrokonvulzivní terapie

Klinické studie, jež by prokázaly rizika nebo přínosy kombinovaného použití sertralinu a elektrokonvulzivní terapie, nebyly provedeny.

Grapefruitová šťáva

Podání sertralinu současně s grapefruitovou šťávou není doporučeno (viz bod 4.5).

Ovlivnění výsledků močových testů

U pacientů užívajících sertralin byly hlášeny falešně-pozitivní výsledky imunologických močových testů na přítomnost benzodiazepinů. Důvodem je nedostatečná přesnost těchto testů. Falešně-pozitivní výsledky testů je možné očekávat po dobu několika dnů po ukončení léčby sertralinem. Pro rozlišení sertralinu od benzodiazepinů je třeba použít konfirmačních testů, jako je plynová chromatografie/hmotnostní spektrometrie.

Glaukom uzavřeného úhlu

SSRI včetně sertralinu mohou mít vliv na velikost pupily, což může mít za následek rozvoj mydriázy. Tento mydriatický účinek může zúžit úhel oka, což může mít za následek zvýšení nitroočního tlaku a glaukom uzavřeného úhlu, zvláště u predisponovaných pacientů. Sertralin je proto nutné používat s opatrností u pacientů s glaukomem uzavřeného úhlu anebo s glaukomem v anamnéze.

Přípravek Sertivan obsahuje sodík

Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku v jedné tabletě, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Kontraindikované kombinace:

Inhibitory monoaminoxidázy (IMAO)

Ireverzibilní IMAO (např. selegilin)

Sertralin se nesmí užívat v kombinaci s ireverzibilními IMAO, jako je selegilin. Léčba sertralinem se nesmí zahájit dříve než za 14 dnů po skončení léčby ireverzibilním IMAO. Léčba sertralinem se musí ukončit nejméně 7 dnů před zahájením léčby ireverzibilním IMAO (viz bod 4.3).

Reverzibilní, selektivní inhibitor MAO-A (moklobemid)

Kvůli riziku vzniku serotoninového syndromu by sertralin neměl být podáván s reverzibilním a selektivním IMAO, jako je moklobemid. Po skončení léčby reverzibilním IMAO lze léčbu sertralinem zahájit po vymývacím období kratším než 14 dnů. Doporučuje se, aby léčba sertralinem byla ukončena nejméně 7 dnů před zahájením léčby reverzibilním IMAO (viz bod 4.3).

Reverzibilní, neselektivní IMAO (linezolid)

Antibiotikum linezolid je slabým reverzibilním a neselektivním IMAO a nemá se podávat pacientům léčeným sertralinem (viz bod 4.3).

U pacientů, u kterých byla zahájena léčba sertralinem krátce po vysazení IMAO (např. methylenové modři) nebo u nichž byla zahájena léčba IMAO krátce po vysazení sertralinu, byly hlášeny závažné nežádoucí reakce. Zahrnovaly tremor, myoklonii, pocení, nevolnost, zvracení, návaly horka, závratě a hypertermii s rysy připomínajícími neuroleptický maligní syndrom, konvulze a smrtelné případy.

Pimozid

Ve studii s jednorázovým podáním pimozidu (2 mg) byly prokázány přibližně o 35 % zvýšené hladiny pimozidu. Toto zvýšení hladin pimozidu nebylo spojeno se změnami EKG. Mechanismus této interakce není znám. Vzhledem k úzkému terapeutickému indexu pimozidu je souběžné podání sertralinu a pimozidu kontraindikováno (viz bod 4.3).

Nedoporučuje se souběžné použití se sertralinem:

Léčiva s tlumivým účinkem na CNS a alkohol

Souběžné použití 200 mg sertralinu denně nezesílilo účinky alkoholu, karbamazepinu, haloperidolu ani fenytoinu na kognitivní a psychomotorickou výkonnost zdravých subjektů; konzumace alkoholu během léčby sertralinem se však nedoporučuje.

Jiné serotonergní léčivé přípravky

Viz bod 4.4.

Opatrnost je nutná také při užití současně s opioidy (např. fentanylem (užívaným při celkové anestézii nebo při léčbě chronické bolesti), buprenorfinem) a s jinými serotonergními přípravky (včetně dalších serotonergních antidepresiv, amfetaminů, triptanů).

Zvláštní opatření:

Léčivé přípravky prodlužující QT interval

Při souběžném použití sertralinu s jinými látkami, které mohou prodloužit QTc interval (např. některá antipsychotika a antibiotika, viz body 4.4 a 5.1), může být zvýšeno riziko prodloužení QTc intervalu a/nebo komorových arytmií (např. Torsade de Pointes).

Lithium

V placebem kontrolované studii u zdravých dobrovolníků souběžné podání sertralinu s lithiem nenarušilo významnou měrou farmakokinetiku lithia, ale vedlo ve srovnání s placebem ke zvýšenému výskytu tremoru, což nasvědčuje možné farmakodynamické interakci. Při souběžné léčbě sertralinem a lithiem mají být pacienti náležitě sledováni.

Fenytoin

Výsledky placebem kontrolované studie u zdravých dobrovolníků svědčí o tom, že dlouhodobé podávání sertralinu v dávkách 200 mg/den nevyvolává klinicky významnou inhibici metabolisme fenytoinu. Přesto bylo hlášeno několik případů vysoké expozice fenytoinu u pacientů užívajících souběžně sertralin, a proto se doporučuje, aby po zahájení terapie sertralinem byly monitorovány plazmatické koncentrace fenytoinu a podle výsledků případně náležitě upravovány dávky fenytoinu. Kromě toho, souběžné podání fenytoinu, známého induktoru CYP3A4, může vést ke snížení plazmatických hladin sertralinu. Nelze vyloučit, že jiné induktory CYP3A4, např. fenobarbital, karbamazepin, třezalka tečkovaná, rifampicin, mohou způsobit snížení plazmatických hladin sertralinu.

Triptany

Při použití po uvedení na trh byly u pacientů užívajících souběžně sertralin a sumatriptan hlášeny vzácné případy výskytu slabosti, hyperreflexie, inkoordinace, zmatenosti, úzkosti a agitovanosti. Příznaky serotoninového syndromu se mohou vyskytnout i u jiných léčiv stejné skupiny (triptanů). Je-li klinicky odůvodněná souběžná léčba sertralinem a triptany, doporučuje se, aby byl pacient náležitě sledován (viz bod 4.4).

Warfarin

Užívání 200 mg sertralinu denně spolu s warfarinem vedlo k malému, ale statisticky významnému zvýšení hodnot protrombinového času, což v některých vzácných případech může vést k nerovnováze hodnot INR. Proto když se zahajuje nebo ukončuje terapie sertralinem, je nutno pečlivě kontrolovat protrombinový čas.

Další lékové interakce (digoxin, atenolol, cimetidin)

Souběžné podání cimetidinu způsobilo podstatný pokles clearance sertralinu. Klinický význam těchto změn není znám. Sertralin neměl vliv na schopnost atenololu blokovat beta-adrenergní receptory. Nebyla pozorována interakce sertralinu v dávkách 200 mg denně s digoxinem.

Léčivé přípravky ovlivňující funkci trombocytů

Může stoupnout riziko krvácení, jestliže jsou spolu s inhibitory zpětného vychytávání serotoninu, včetně sertralinu, souběžně používány léčivé přípravky ovlivňující funkci trombocytů (např. nesteroidní antiflogistika, acetylsalicylová kyselina a tiklopidin) nebo jiné léčivé přípravky, které by mohly zvýšit riziko krvácení (viz bod 4.4).

Neuromuskulární blokátory

Léčivé přípravky ze skupiny SSRI mohou redukovat aktivitu cholinesterázy v séru s následkem prodloužení neuromuskulární blokady mivakuria nebo dalších neuromuskulárních blokátorů.

Léčivé přípravky metabolizované cytochromem P450

Sertralin může působit jako mírný až středně silný inhibitor CYP 2D6. Dlouhodobé podávání sertralinu v dávkách 50 mg denně vedlo k mírnější elevaci (průměrně 23 %-37 %) plazmatických hladin desipraminu v ustáleném stavu (markeru aktivity isoenzymu CYP 2D6). Mohou se, zejména při vyšších úrovních dávkování sertralinu, vyskytnout klinicky relevantní interakce s jinými substráty CYP 2D6 s úzkou terapeutickou šíří, jako jsou antiarytmika třídy 1C, např. propafenon a flekainid, tricyklická antidepresiva a typická antipsychotika.

Sertralin nepůsobí jako klinicky významný inhibitor CYP 3A4, CYP 2C9, CYP 2C19 ani CYP 1A2. To bylo potvrzeno interakčními studiemi *in vivo* se substráty CYP 3A4 (endogenní kortisol, karbamazepin, terfenadin, alprazolam), substrátem CYP 2C19 diazepamem a substráty CYP 2C9 tolbutamidem, glibenklamidem a fenytoinem. Studie *in vitro* ukazují, že sertralin nemá žádný nebo má jen malý potenciál inhibovat CYP 1A2.

Ve zkřížené studii s 8 japonskými zdravými dobrovolníky zvýšil příjem 3 sklenic grapefruitové šťávy denně plazmatické hladiny sertralinu přibližně o 100 %. Proto je nutné vyvarovat se v průběhu léčby sertralinem příjmu grapefruitové šťávy (viz bod 4.4).

Na základě interakční studie s grapefruitovou šťávou nelze vyloučit, že současné podávání sertralinu a silných inhibitorů CYP3A4, např. inhibitorů proteázy, ketokonazolu, itrakonazolu, posakonazolu, vorikonazolu, klarithromycinu, telithromycinu a nefazodonu, by mohlo vést k ještě větším zvýšením expozice sertralinu. To se rovněž týká středně silných inhibitorů CYP3A4, např. aprepitantu, erythromycinu, flukonazolu, verapamilu a diltiazemu. Během léčby sertralinem je nutno se podávání silných inhibitorů CYP3A4 vyhnout.

Plazmatické hladiny sertralinu jsou u slabých metabolizátorů CYP2C19 zvýšené přibližně o 50 % v porovnání s rychlými metabolizátory (viz bod 5.2). Interakci se silnými inhibitory CYP2C19, jako je omeprazol, lansoprazol, pantoprazol, rabeprazol, fluoxetin a fluvoxamin, není možné vyloučit.

Metamizol

Souběžné podávání sertralinu s metamizolem, který je induktorem enzymů podílejících se na metabolismu léčiv, včetně CYP2B6 a CYP3A4, může způsobit snížení plazmatických koncentrací sertralinu s možným snížením klinické účinnosti. Proto se doporučuje opatrnost při souběžném podávání metamizolu a sertralinu; podle potřeby je třeba sledovat klinickou odpověď a/nebo plazmatické hladiny léků.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

Patříčně kontrolované studie u těhotných žen nebyly provedeny. Rozsáhlý soubor získaných údajů však neodhalil známky toho, že by sertralin způsoboval vrozené vývojové vady. Studie u zvířat zaznamenaly účinky na reprodukci, jež pravděpodobně byly důsledkem maternální toxicity dané farmakodynamickým působením látky a/nebo důsledkem přímého farmakodynamického působení látky na plod (viz bod 5.3).

U některých novorozenců, jejichž matky užívaly sertralin v těhotenství, byly hlášeny příznaky podobné příznakům z odnětí pozorovaným při ukončení léčby sertralinem. Tento fenomén byl pozorován i u jiných antidepresiv ze skupiny selektivních inhibitorů zpětného vychytávání serotoninu. Sertralin se nedoporučuje k léčbě těhotných žen, pokud klinický stav ženy není takový, že se očekává, že přínos léčby převáží nad potenciálním rizikem.

Novorozence, jejichž matky pokračovaly v užívání sertralinu do pozdějších fází gravidity, zejména až do třetího trimestru, je třeba sledovat. U novorozenců, jejichž matky užívaly sertralin do pozdějších fází gravidity, se mohou vyskytnout tyto příznaky: dechová tíseň, cyanóza, apnoe, křečové záchvaty, nestabilita tělesné teploty, obtíže při krmení, zvracení, hypoglykémie, hypertonie, hypotonie, hyperreflexie, tremor, neklid, podrážděnost, letargie, vytrvalý pláč, somnolence a poruchy spánku. V případě těchto příznaků by se mohlo jednat jak o důsledky serotonergních účinků, tak o příznaky z odnětí. Ve většině případů tyto příznaky nastupují bezprostředně nebo brzy (< 24 hodin) po porodu.

Epidemiologické údaje naznačují, že užívání SSRI během těhotenství, obzvláště v jeho pozdním stádiu, může zvýšit riziko vzniku perzistující plicní hypertenze u novorozenců (PPHN). Pozorované riziko bylo přibližně 5 případů na 1000 těhotenství. V běžné populaci se vyskytují 1-2 případy PPHN na 1000 těhotenství.

Observační údaje naznačují zvýšené riziko (méně než dvojnásobné) poporodního krvácení po expozici SSRI/SNRI během posledního měsíce před porodem (viz body 4.4 a 4.8).

Kojení

Publikované údaje týkající se hladin sertralinu v mateřském mléce ukazují, že sertralin a jeho metabolit *N*-demethylsertralin se v malých množstvích vylučují do mateřského mléka. V séru kojenců byly obecně nalezeny zanedbatelné až neměřitelné hladiny, s jednou výjimkou, kdy byly u kojence nalezeny sérové hladiny kolem 50 % hladin matky (ale bez zaznamenaných vlivů na zdraví tohoto kojence). Doposud nebyly ohlášeny žádné nežádoucí účinky na zdraví kojenců kojených matkami užívajícími sertralin, avšak riziko nelze vyloučit. Použití sertralinu u kojících žen se nedoporučuje, pokud podle posouzení lékaře přínos nepřeváží nad rizikem.

Fertilita

Studie na zvířatech neprokázaly vliv sertralinu na parametry fertility (viz bod 5.3). Spontánní hlášení u některých SSRI prokázala, že vliv na kvalitu spermií je reverzibilní. Vliv na lidskou fertilitu zatím nebyl pozorován.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Klinickofarmakologické studie prokázaly, že sertralin nemá vliv na psychomotorickou výkonnost. Protože však psychofarmaka mohou narušovat duševní nebo tělesné schopnosti nutné pro výkon potenciálně nebezpečných činností, jako je řízení dopravních prostředků nebo obsluha strojů, pacient by měl být patřičně varován.

4.8 Nežádoucí účinky

Nejčastějším nežádoucím účinkem je nauzea. Při léčbě sociální fobie u mužů se vyskytla sexuální dysfunkce (selhání ejakulace) u 14 % pacientů léčených sertralinem, v porovnání s nulovým výskytem u pacientů užívajících placebo. Tyto nežádoucí účinky jsou závislé na dávce a často samy ustupují při pokračující léčbě.

Profil nežádoucích účinků obecně pozorovaných ve dvojitě zaslepených, placebem kontrolovaných studiích u pacientů s obsedantně-kompulzivní poruchou, panickou poruchou, posttraumatickou stresovou poruchou a sociální fobií byl podobný jako profil pozorovaný v klinických studiích u pacientů s depresí.

Nežádoucí účinky uvedené v tabulce 1 byly pozorovány po uvedení na trh (frekvence *Není známo*) a v placebem kontrolovaných klinických studiích (zahrnujících celkem 2542 pacientů užívajících sertralin a 2145 pacientů užívajících placebo) u deprese, obsedantně-kompulzivní poruchy, panické poruchy, posttraumatické stresové poruchy a sociální fobie. Intenzita a frekvence některých nežádoucích účinků uvedených níže může klesat při pokračující terapii a tyto nežádoucí účinky obecně nevedou k zastavení terapie.

Tabulkový přehled nežádoucích účinků

Frekvence nežádoucích reakcí z placebem kontrolovaných klinických studií u deprese, obsedantně-kompulzivní poruchy, panické poruchy, posttraumatické stresové poruchy a sociální fobie. Úhrnná analýza a zkušenosti po uvedení na trh (frekvence *není známo*).

Velmi časté	($\geq 1/10$)
Časté	($\geq 1/100$ až $< 1/10$)
Méně časté	($\geq 1/1000$ až $< 1/100$)
Vzácné	($\geq 1/10000$ až $< 1/1000$)
Velmi vzácné	($< 1/10000$)
Není známo	(z dostupných údajů nelze určit)

Tabulka 1. Nežádoucí účinky

Třída orgánových systémů	Velmi časté	Časté	Méně časté	Vzácné	Není známo
Infekce a infestace		faryngitida, infekce horních cest dýchacích, rinitida	gastroenteritida, otitis media	divertikulitida [§]	

Novotvary benigní, maligní a blíže neurčené (zahrnující cysty a polypy)			novotvar		
Poruchy krve a lymfatického systému				lymfadenopatie, leukopenie*§, trombocytopenie*§	
Poruchy imunitního systému			hypersenzitivita*, sezónní alergie*	anafylaktoidní reakce*	
Endokrinní poruchy			hypotyreóza*	hyperprolaktinemie*§, nepřiměřená sekrece ADH*§	
Poruchy metabolismu a výživy		snížená chuť k jídlu, zvýšená chuť k jídlu*		diabetes mellitus*, hypercholesterolemie, hypoglykemie*, hyponatremie*§, hyperglykemie*§	
Psychiatrické poruchy	nespavost	deprese*, depersonalizace, noční můry, úzkost*, agitovanost*, nervozita, pokles sexuální touhy*, bruxismus*	sebevražedné myšlenky/chování, psychotické poruchy*, halucinace*, agrese*, euforická nálada*, apatie neobvyklé myšlení, paranoia	konverzní porucha*§, děsivé sny*§, léková závislost, náměsíčnost, předčasná ejakulace	
Poruchy nervového systému	závratě, somnolence, bolest hlavy*	parestezie*, třes, hypertonie*, dysgeuzie, poruchy pozornosti, pohybové poruchy (zahrnující extrapyramidové příznaky, jako jsou hyperkineze, hypertonie, dystonie, skřípání zubů nebo poruchy chůze),	křeče*, nekontrolovatelné svalové kontrakce*, poruchy koordinace, hyperkineze*, amnezie, hypestezie*, poruchy řeči, posturální závratě, synkopa*, migréna*	kóma*, choreoatetóza§, dyskineze, hyperestezie, poruchy smyslového vnímání, akatizie (viz bod 4.4), psychomotorický neklid*§ (viz bod 4.4), cerebrovaskulární spazmy (zahrnující syndrom reverzibilní mozkové vazokonstrikce a syndrom Call-Fleming) *§,	

				dále byly hlášeny známky a příznaky související se serotoninovým syndromem* nebo neuroleptickým maligním syndromem: v některých případech související se souběžným použitím serotoninergních léků zahrnující agitovanost, zmatenost, diaforézu, průjem, horečku, hypertenzi, strnulost a tachykardii [§]	
Poruchy oka		poruchy zraku*	mydriáza*	glaukom, porucha tvorby slz, skotom, diplopie, fotofobie, hyféma* [§] , poruchy vidění [§] , rozdílná velikost zorniček* [§]	makulopatie
Poruchy ucha a labyrintu		tinitus*	bolest ucha		
Srdeční poruchy		palpitace*	tachykardie*, srdeční poruchy	infarkt myokardu* [§] , bradykardie, prodloužení QTc intervalu* (viz body 4.4, 4.5 a 5.1), torsade de pointes* [§] (viz body 4.4, 4.5 a 5.1)	
Cévní poruchy		návaly horka*	hypertenze*, zrudnutí, hematurie*, neobvyklé krvácení (jako např. gastrointestinální krvácení) *	periferní ischemie	
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy		zívání*	bronchospazmus * dyspnoe, epistaxe*	laryngospazmus, hyperventilace, intersticiální plicní onemocnění* [§] , eozinofilní pneumonie* [§] , hypoventilace, stridor* [§] , dysfonie, škytavka	

Gastrointestinální poruchy	průjem, nauzea, sucho v ústech	bolest břicha*, zvracení*, zácpa*, dyspepsie, flatulence	meléna, poruchy zubů, ezofagitida, glositida, dysfagie, hemoroidy, nadměrná produkce slin, porucha jazyka, eruktace	pankreatitida*§, hematochezie, stomatitida, tvorba vředů na jazyku, tvorba vředů v ústech,	mikroskopická kolitida*
Poruchy jater a žlučových cest				porucha funkce jater, závažné onemocnění jater (zahrnující hepatitidu, žloutenku a selhání jater)	
Poruchy kůže a podkožní tkáně		vyrážka*, hyperhidróza,	dermatitida, periorbitální edém*, otok obličeje, purpura*, alopecie*, studený pot, suchá kůže, kopřivka*, pruritus*	bulózní dermatitida, folikulární vyrážka, změna struktury vlasu, změna pachu kůže, vzácné případy závažných kožních nežádoucích účinků (SCAR): např. Stevensův-Johnsonův syndrom* a epidermální nekrolýza*§, angioedém, fotosenzitivita§, kožní reakce*§	
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně		bolest zad, artralgie*, myalgie	svalové křeče*, osteoartritida, svalová slabost svalové záškuby	poruchy kostí, rhabdomyolýza*§	trismus* porucha podobná mnohočetnému deficitu acyl-CoA dehydrogenáz (MADD)*
Poruchy ledvin a močových cest			nykturie, retence moči, polyurie, polakisurie, poruchy mikce, močová inkontinence*	oligurie, opožděný začátek močení*	
Poruchy reprodukčního systému a prsu	porucha ejakulace	erektilní dysfunkce, nepravidelná menstruace*	menoragie, vaginální krvácení, sexuální dysfunkce (viz bod 4.4), ženská sexuální dysfunkce (viz bod 4.4)	atrofická vulvovaginitida, balanopostitida*§, výtok z genitálu, priapismus*, galaktorea*, gynekomastie*	poporodní krvácení*§
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	únava*	bolest na hrudi*, malátnost*, pyrexie*, astenie*	periferní edém*, třesavka, žízeň, poruchy chůze*,	hernie, snížená léková tolerance	

Vyšetření		zvýšení tělesné hmotnosti*	zvýšení hladiny alaninaminotransferázy*, zvýšení hladiny aspartátamino-transferázy*, snížení tělesné hmotnosti*	poruchy spermatu, zvýšená hladina cholesterolu v krvi*, abnormální klinické laboratorní nálezy, změněná funkce krevních destiček*§	
Poranění, otravy a procedurální komplikace		zranění			
Chirurgické a léčebné postupy				vazodilatační léčba	
* Nežádoucí účinky zjištěné po uvedení přípravku na trh **Tento nežádoucí účinek byl hlášen u terapeutické skupiny SSRI/SNRI (viz body 4.4 a 4.6). § Frekvenci nežádoucích účinků reprezentuje odhadovaný horní limit 95% intervalu spolehlivosti za použití "Pravidla tří".					

Příznaky z vysazení pozorované při ukončení léčby sertralinem

Skončení léčby sertralinem (zejména je-li náhlé) často vede k příznakům z vysazení. Nejčastěji bývají hlášeny závratě, senzorické poruchy (včetně parestezií), poruchy spánku (včetně insomnie a intenzivních snů), agitovanost nebo úzkost, nevolnost a/nebo zvracení, tremor a bolesti hlavy. Tyto příhody obvykle bývají mírné až středně závažné a spontánně odeznívají, u některých pacientů však mohou být závažné a/nebo prolongované. Proto se doporučuje, pokud už léčba sertralinem nadále není nutná, ukončovat ji zvolna za postupného snižování dávek (viz oddíly 4.2 a 4.4).

Starší pacienti

Použití inhibitorů zpětného vychytávání serotoninu (SSRI) nebo inhibitorů zpětného vychytávání serotoninu a noradrenalinu (SNRI), včetně sertralinu, bylo u starších pacientů spojeno s případy klinicky významné hyponatremie; starší pacienti mohou být více ohroženi tímto nežádoucím účinkem (viz bod 4.4).

Pediatrická populace

U více než 600 pediatrických pacientů léčených sertralinem byl celkový profil nežádoucích příhod podobný profilu pozorovanému ve studiích u dospělých. V kontrolovaných studiích (n=281 pacientů léčených sertralinem) byly hlášeny tyto nežádoucí příhody:

Velmi časté ($\geq 1/10$): bolesti hlavy (22 %), insomnie (21 %), průjem (11 %) a nauzea (15 %).

Časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$): bolest na hrudi, manie, pyrexie, zvracení, anorexie, afektivní labilita, agrese, agitovanost, nervozita, porucha pozornosti, závratě, hyperkineze, migréna, somnolence, tremor, porucha zraku, sucho v ústech, dyspepsie, noční můry, únava, inkontinence moči, exantém, akné, epistaxe, flatulence.

Méně časté ($\geq 1/1000$ až $< 1/100$): prodloužení intervalu QT na EKG (viz body 4.4, 4.5 a 5.1), suicidální pokus, konvulze, extrapyramidové poruchy, parestzie, deprese, halucinace, purpura, hyperventilace, anémie, abnormální hepatální funkce, zvýšení hladiny alaninaminotransferázy, cystitida, herpes simplex, otitis externa, ušní bolesti, bolesti oka, mydriáza, malátnost, hematurie, pustulární exantém, rinitida, poranění, pokles tělesné hmotnosti, svalové záškuby, abnormální sny, apatie, albuminurie, polakisurie, polyurie, bolesti prsů, menstruační porucha, alopecie, dermatitida, kožní porucha, abnormální zápach kůže, kopřivka, bruxismus, zrudnutí.

Frekvence není známo: enuréza.

Skupinový účinek

Epidemiologické studie prováděné především u pacientů ve věku 50 let a starších ukázaly zvýšené riziko fraktur kostí u pacientů, kterým jsou podávány selektivní inhibitory zpětného vychytávání serotoninu (SSRI) a tricyklická antidepresiva (TCA). Mechanismus vzniku tohoto rizika není znám.

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím webového formuláře sukl.gov.cz/nezadouciucinky

případně na adresu:

Státní ústav pro kontrolu léčiv

Šrobárova 49/48

100 00 Praha 10

e-mail: farmakovigilance@sukl.gov.cz

4.9 Předávkování

Toxicita

Bezpečnostní rozpětí sertralinu závisí na populaci pacienta a na souběžně užívaných léčivých přípravcích. Byla hlášena úmrtí po předávkování sertralinem samotným nebo v kombinaci s jinými léky a/nebo alkoholem. Proto se doporučuje, aby v každém případě předávkování byla poskytována radikální léčba.

Příznaky

Příznaky předávkování sertralinem mají charakter nežádoucích účinků zprostředkovaných serotoninem, jako je somnolence, gastrointestinální poruchy (např. nauzea a zvracení), tachykardie, tremor, agitovanost a závratě. Bylo hlášeno také kóma, i když méně často.

Při předávkování sertralinem bylo hlášeno prodloužení QTc intervalu/Torsade de pointes, proto je ve všech případech předávkování sertralinem doporučeno sledování EKG (viz body 4.4, 4.5 a 5.1).

Léčba

Specifická antidota sertralinu neexistují. Je doporučeno zajistit a udržovat průchodnost dýchacích cest a v případě potřeby zajistit adekvátní oxygenaci a ventilaci. Aktivní uhlí, které může být podáno spolu s projímadlem, je stejně účinné nebo účinnější než výplach žaludku, a proto se má při léčbě předávkování zvážit jeho použití. Vyvolání zvracení se nedoporučuje. Doporučuje se monitorování srdečních funkcí a vitálních známek, spolu se všeobecnými symptomatickými a podpůrnými opatřeními. Vzhledem k velkému distribučnímu objemu sertralinu je nepravděpodobné, že by přínosem byla forsírovaná diuréza, dialýza, hemoperfuze nebo výměnná transfuze.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Selektivní inhibitory zpětného vychytávání serotoninu (SSRI), ATC kód: N06 AB06

Mechanismus účinku

Sertralin je silným a specifickým inhibitorem neuronálního zpětného vychytávání serotoninu (5-HT) *in vitro*, což se odráží v potenciaci účinků serotoninu sertralinem u zvířat. Má jen velmi slabé účinky na neuronální zpětné vychytávání noradrenalinu a dopaminu. V klinických dávkách sertralin blokuje vychytávání serotoninu lidskými trombocyty. V experimentálních studiích u zvířat sertralin neměl stimulační, sedativní, anticholinergní ani kardiotoxické účinky. V kontrolovaných studiích u zdravých dobrovolníků sertralin nepůsobil sedací ani nenarušoval psychomotorickou výkonnost. V souladu se selektivní inhibicí vychytávání serotoninu nezvyšuje sertralin katecholaminergní aktivitu. Sertralin nemá afinitu k muskarinovým (cholinergním), serotoninovým, dopaminovým, adrenergním,

histaminovým, GABA- ani benzodiazepinovým receptorům. Chronické podávání sertralinu u zvířat bylo spojeno s down-regulací noradrenalinových receptorů v mozku, což bylo zjištěno i u jiných klinicky účinných antidepresiv a antiobsesivních léčiv.

Nebylo prokázáno, že by sertralin měl potenciál k abúzu. V placebem kontrolované, dvojité zaslepené, randomizované studii, která u lidí porovnávala náchylnost k abúzu sertralinu, alprazolamu a dextroamfetaminu, sertralin nenavodil subjektivně příjemné účinky, které by mohly svědčit o jeho potenciálu k abúzu. Naproti tomu alprazolam i dextroamfetamin vykazaly významně vyšší hodnocení než placebo v parametrech obliby léku, euforie a potenciálu k abúzu. Sertralin nenavodil ani stimulaci a úzkost jako dextroamfetamin, ani sedaci a narušení psychomotoriky jako alprazolam. Sertralin nepůsobil jako pozitivní posilovač u makaků trénovaných k samopodávání kokainu, ani v jiném experimentu u makaků nedokázal nahradit dextroamfetamin ani pentobarbital ve funkci rozlišovacího podnětu.

Klinická účinnost a bezpečnost

Depresivní porucha

Byla provedena studie, do které byli zařazeni ambulantní pacienti s depresí, u kterých se dostavila terapeutická odpověď do konce úvodní 8týdenní otevřené léčebné fáze se sertralinem v dávkách 50-200 mg/den. Tito pacienti (n=295) byli randomizováni k pokračování po dobu 44 týdnů dvojité zaslepeným způsobem buď v léčbě sertralinem v dávkách 50-200 mg/den, nebo v užívání placeba. V porovnání s placebovou skupinou byl u pacientů léčených sertralinem pozorován statisticky významně nižší podíl osob s relapsem. Průměrná dávka sertralinu u pacientů, kteří ukončili studii, byla 70 mg/den. Podíl respondérů (definovaných jako pacienti, u kterých nedošlo k relapsu) byl 83,4 % v sertralinové skupině a 60,8 % v placebové skupině.

Posttraumatická stresová porucha

Sloučená data ze tří studií u posttraumatické stresové poruchy v obecné populaci poskytla informace o nižším podílu nemocných s dosaženou odpovědí na léčbu (respondérů) u mužů než u žen. Ve dvou pozitivních studiích v obecné populaci byly podobné podíly mužských a ženských respondérů na sertralin versus placebo (ženy: 57,2 % versus 34,5 %; muži: 53,9 % versus 38,2 %). Počty podle pohlaví v úhrnné analýze studií v obecné populaci byly 184 mužů a 430 žen, a tudíž výsledky u žen mají větší vypovídací schopnost, přičemž u mužů byly odlišné některé výchozí parametry (častější látková závislost, delší trvání poruchy, zdroj traumatu atd.), které korelují se sníženým účinkem.

Elektrofyzilogie srdce

Ve specializované detailní studii QTc intervalu prováděné u zdravých dobrovolníků se supratherapeutickými dávkami (400 mg denně, tj. dvojnásobek maximální doporučené denní dávky) v rovnovážném stavu byla horní hranice 2stranného 90% IS pro rozdíl v QTcF sertralinu a placebo stanovený metodou nejmenších čtverců ve stejném čase (11,666 ms) vyšší než předem definovaná prahová hodnota 10 ms po 4 hodinách od podání dávky. Analýza vztahu expozice a odpovědi poukázala na slabě pozitivní vztah mezi QTcF a plazmatickými koncentracemi sertralinu [0,036 ms/(ng/ml); $p < 0,0001$]. Na základě modelu expozice a odpovědi je prahová hodnota klinicky významného prodloužení QTcF (tj. predikovaný 90% IS překročí 10 ms) nejméně 2,6krát vyšší než průměrné C_{max} (86 ng/ml) po podání nejvyšší doporučené dávky sertralinu (200 mg/den) (viz body 4.4, 4.5, 4.8 a 4.9).

Obsedantně-kompulzivní porucha u pediatrických pacientů

Účinnost a bezpečnost sertralinu (50-200 mg/den) byla hodnocena v ambulantní léčbě nedeprativních dětí (ve věku od 6 do 12 roků) a dospívajících (ve věku od 13 do 17 roků) s obsedantně-kompulzivní poruchou. Po jednom týdnu jednoduše zaslepeného placebového úvodu byli pacienti randomizováni ke dvanáctitýdenní léčbě flexibilními dávkami sertralinu nebo k užívání placeba. U dětí (ve věku od 6 do 12 roků) se začínalo dávkováním 25 mg denně. Pacienti léčení sertralinem vykazali významně větší zlepšení než pacienti užívající placebo ve stupnici CY-BOCS (Children's Yale-Brown Obsessive Compulsive Scale) ($p = 0,005$), stupnici NIMH Global Obsessive Compulsive Scale ($p = 0,019$) jakož i ve stupnici CGI Improvement Scale ($p = 0,002$). Kromě toho byl zjištěn oproti placebové skupině trend k většímu zlepšení v sertralinové skupině ve stupnici CGI Severity Scale ($p = 0,089$). Ve stupnici CY-

BOCS činilo v placebové skupině průměrné výchozí skóre $22,25 \pm 6,15$ a dosaženo bylo průměrné změny $-3,4 \pm 0,82$, zatímco v sertralinové skupině činilo průměrné výchozí skóre $23,36 \pm 4,56$ a dosaženo bylo průměrné změny $-6,8 \pm 0,87$. V *post-hoc* analýze podíl respondérů, definovaných jako nemocní s 25 % nebo větším snížením skóre CY-BOCS (primárního parametru účinnosti) na konci léčby oproti výchozí hodnotě, činil 53 % pacientů léčených sertralinem, v porovnání s 37 % pacientů užívajících placebo ($p=0,03$).

Neexistují žádné dlouhodobé klinické studie, které by zkoumaly účinnost u této pediatrické populace.

Pediatrická populace

Pro děti mladší 6 roků nejsou k dispozici žádné údaje.

Studie bezpečnosti SPRITES po uvedení přípravku na trh

Po schválení registrace byla provedena observační studie u 941 pacientů ve věku od 6 do 16 let s cílem zhodnotit dlouhodobou bezpečnost léčby sertralinem (s psychoterapií a bez ní) ve srovnání s psychoterapií na kognitivní, emocionální, fyzické a pubertální zrání po dobu až 3 let. Tato studie byla provedena v prostředí klinické praxe u dětí a dospívajících s primární diagnózou obsedantně-kompulzivní poruchy, deprese nebo jiných úzkostných poruch a hodnotila kognici [hodnoceno testem *Trails B* a indexem metakognice z *Behaviour Rating Inventory of Executive Function* (BRIEF)], behaviorální/emocionální regulaci (hodnoceno indexem behaviorální regulace z BRIEF) a fyzické/pubertální zrání [hodnoceno standardizovaným indexem tělesné hmotnosti (BMI) a Tannerovou stupnicí]. Sertralin je schválen u pediatrické populace pouze pro pacienty ve věku od 6 let s OCD (viz bod 4.1).

Standardizace každého primárního výsledku na základě pohlaví a věkových norem ukázala, že celkové výsledky byly v souladu s normálním vývojem. U primárních ukazatelů výsledků nebyly pozorovány žádné statisticky významné rozdíly, s výjimkou tělesné hmotnosti. Ve srovnávacích analýzách byl zjištěn statisticky významný rozdíl pro standardizovanou tělesnou hmotnost; velikost změny tělesné hmotnosti však byla malá [průměrná (SD) změna standardizovaného z-skóre $< 0,5$ SD]. Při zvyšování tělesné hmotnosti byla zjištěna závislost mezi dávkou a odpovědí.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpce

Po perorálním podávání sertralinu v dávkách 50 až 200 mg jednou denně po dobu 14 dnů je u lidí dosaženo maximálních plazmatických koncentrací (C_{max}) za 4,5 až 8,4 hodiny po podání. Na biologickou dostupnost sertralinu v tabletách nemá významný vliv souběžný příjem potravy.

Distribuce

Přibližně 98 % léčiva v krevním oběhu je vázáno na plazmatické proteiny.

Biotransformace

Sertralin podléhá rozsáhlé metabolizaci při prvním průchodu játry. Na základě klinických a *in-vitro* údajů je možné učinit závěr, že je sertralin metabolizován více cestami, včetně CYP3A4, CYP2C19 (viz bod 4.5) a CYP2B6. Sertralin a jeho hlavní metabolit desmethylsertralin jsou *in-vitro* také substráty P-glykoproteinu.

Eliminace

Průměrný poločas sertralinu je přibližně 26 hodin (22-36 hodin). V souladu s terminálním eliminačním poločasem dochází k přibližně dvojnásobné kumulaci až do dosažení ustáleného stavu plazmatických koncentrací – ten bývá dosažen při dávkování jednou denně přibližně za týden. Poločas metabolitu *N*-demethylsertralinu je v rozmezí od 62 do 104 hodin. Jak sertralin, tak *N*-demethylsertralin jsou v lidském organismu rozsáhle metabolizovány, vzniklé metabolity jsou vylučovány stejným dílem stolicí a močí. Nezměněný sertralin se močí vylučuje jen ve velmi malém množství ($< 0,2$ %)

Linearita/nelinearita

Sertralin se vyznačuje na dávce závislou farmakokinetikou v rozsahu dávek od 50 do 200 mg.

Farmakokinetika u zvláštních skupin pacientů

Pediatrickí pacienti s obsedantně-kompulzivní poruchou

Farmakokinetika sertralinu byla studována u 29 pediatrických pacientů ve věku 6-12 roků a u 32 dospívajících pacientů ve věku 13-17 roků. Pacienti byli během 32 dnů postupnou titrací dovedeni k denní dávce 200 mg, s použitím počáteční dávky 25 mg postupně zvyšované vždy o 25 mg, nebo počáteční dávky 50 mg postupně zvyšované vždy o 50 mg. Snášlivost režimu se zahajovací dávkou a přírůstky po 25 mg byla stejná jako v režimu se zahajovací dávkou a přírůstky po 50 mg. V ustáleném stavu při 200 mg dávce byly plazmatické hladiny sertralinu ve věkové skupině 6-12 roků přibližně o 35 % vyšší než ve věkové skupině 13-17 roků a přibližně o 21 % vyšší než v referenční skupině dospělých. Co se týče clearance, nebyly zjištěny významné rozdíly mezi pediatrickými pacienty mužského a ženského pohlaví. Proto se u dětí, zejména s nízkou tělesnou hmotností, doporučuje nízká zahajovací dávka a titrační kroky po 25 mg. Dospívající by mohli mít dávkování podobné jako dospělí.

Dospívající a starší pacienti

Farmakokinetický profil u dospívajících ani u starších pacientů se významně neliší od farmakokinetického profilu u dospělých ve věku 18 až 65 roků.

Porucha funkce jater

U pacientů s poškozením jater se prodlužuje poločas sertralinu a trojnásobně se zvětšuje AUC (viz body 4.2 a 4.4).

Porucha funkce ledvin

U pacientů se středně závažnou až závažnou poruchou funkce ledvin nedošlo k významné kumulaci sertralinu.

Farmakogenomika

Plazmatické hladiny sertralinu jsou přibližně o 50 % vyšší u pomalých metabolizátorů CYP2C19 v porovnání s rychlými metabolizátory. Klinický význam není jasný, proto je nutné dávku pacientům titrovat podle klinické odpovědi.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Preklinické údaje získané v konvenčních studiích bezpečnostní farmakologie, toxicity při opakovaném podávání, genotoxicity a karcinogenity nenaznačují žádné speciální riziko pro člověka. Studie reprodukční toxicity u zvířat neprokázaly teratogenitu ani nežádoucí účinky na samčí fertilitu. Pozorovaná fetotoxicita byla pravděpodobně následkem maternální toxicity. Postnatální přežívání potomstva a přírůstky tělesné hmotnosti byly sníženy pouze během prvních dnů po porodu. Bylo prokázáno, že časná postnatální mortalita byla důsledkem expozice *in utero* po 15. dnu gestace. Opoždění postnatálního vývoje zjištěné u mláďat exponovaných zvířecích matek bylo pravděpodobně následkem účinků na zvířecí matky, a proto nikoli relevantní ve smyslu rizika pro člověka.

Studie na hlodavcích a jiných zvířecích druzích neodhalily účinky na fertilitu.

Studie s mláďaty

Byla provedena juvenilní studie toxicity u potkanů, ve které byl sertralin podáván perorálně samcům i samicím potkanů v období 21-56 dnů po narození (v dávkách 10, 40 nebo 80 mg/kg/den) následovaným obdobím bez podání dávky až do dne 196 po narození. Bylo pozorováno zpoždění pohlavního dospívání u samců i samic při různých dávkách (samci při dávce 80 mg/kg a samice při dávce ≥ 10 mg/kg), ale přesto nedošlo k žádným účinkům sertralinu na hodnocené samčí nebo samičí reprodukční cílové parametry. Navíc byla v období 21-56 dnů po narození pozorována dehydratace, chromorhinorrhea a snížení průměrného přírůstku tělesné hmotnosti. Všechny výše uvedené účinky přisuzované podání sertralinu ustoupily během období bez podání dávky. Klinický význam těchto účinků pozorovaných u potkanů po podání sertralinu nebyl stanoven.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Jádro tablety

mikrokryсталická celulóza
dihydrát hydrogenfosforečnanu vápenatého
hyprolóza
sodná sůl karboxymethylškrobu (typ A)
magnesium-stearát

Potah tablety

hypromelóza
mastek
oxid titaničitý (E 171)

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

2 roky.

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchovávání.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Blistry (Al/PVC)

Velikosti balení: 10, 14, 15, 20, 28, 30, 50, 50x1, 60, 98, 100.

Polyethylenová tabletová lékovka s polyethylenovým/polypropylénovým šroubovacím uzávěrem s garancí původnosti obsahu.

Velikosti balení: 30, 50, 100, 250, 300, 500.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Hexal AG, Industriestrasse 25, 83607 Holzkirchen, Německo

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/REGISTRAČNÍ ČÍSLA

Sertivan 50 mg: 30/179/04-C

Sertivan 100 mg: 30/180/04-C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 15. 12. 2004

Datum posledního prodloužení registrace: 14. 11. 2008

10. DATUM REVIZE TEXTU

15. 10. 2025