

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Sertralin Actavis 50 mg potahované tablety
Sertralin Actavis 100 mg potahované tablety

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

50mg tablety

Jedna potahovaná tableta obsahuje sertralini hydrochloridum odpovídající sertralinum 50 mg.
Pomocná látka se známým účinkem: Jedna potahovaná tableta obsahuje 19,8 mg monohydrátu laktosy.

100mg tablety

Jedna potahovaná tableta obsahuje sertralini hydrochloridum odpovídající sertralinum 100 mg.
Pomocná látka se známým účinkem: Jedna potahovaná tableta obsahuje 39,6 mg monohydrátu laktosy.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Potahované tablety

50mg tablety

Bílé až téměř bílé, oválné, potahované tablety na jedné straně s půlicí rýhou, na druhé straně s vyraženým „50“. Rozměry 4,2 x 10,3 mm. Tabletou lze rozdělit na stejné dávky.

100mg tablety

Bílé až téměř bílé, oválné, potahované tablety na jedné straně s půlicí rýhou, na druhé straně s vyraženým „100“. Rozměry 5,2 x 13,1 mm. Tabletou lze rozdělit na stejné dávky.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Sertralin je indikován k léčbě:

- Epizody velké deprese, k prevenci opakování nebo návratu epizod velké deprese.
- Panické poruchy s agorafobií nebo bez ní.
- Obsedantně kompulzivní poruchy (obsessive compulsive disorder - OCD) u dospělých a u dětí a dospívajících ve věku 6-17 let.
- Sociální úzkostné poruchy.
- Posttraumatické stresové poruchy (post traumatic stress disorder – PTSD).

4.2 Dávkování a způsob podání

Dávkování

Úvodní léčba

Deprese a OCD

Léčba sertralinem by měla být zahájena dávkou 50 mg/den.

Panická porucha, PTSD a sociální úzkostná porucha

Léčba by měla být zahájena dávkou 25 mg/den. Po jednom týdnu by měla být zvýšena na dávku 50 mg jednou denně. U tohoto dávkovacího režimu bylo prokázáno snížení četnosti výskytu nežádoucích účinků na počátku léčby charakteristických pro panickou poruchu.

Titrace dávky

Deprese, OCD, panická porucha, sociální úzkostná porucha a PTSD

Pro pacienty neodpovídající na dávku 50 mg může být prospěšné zvyšování dávek. Změny dávky se musí provádět po 50 mg v intervalech nejméně jednoho týdne, a to až na maximální dávku 200 mg denně. Vzhledem k eliminačnímu poločas sertralinu, který činí 24 hodin, se změny dávek nemají provádět častěji než jednou týdně.

Nástup terapeutického účinku lze pozorovat během 7 dnů. K dosažení plného terapeutického účinku je však zapotřebí obvykle delšího období, a to především u obsedantně kompulzivních poruch.

Udržovací léčba

Dávkování v průběhu dlouhodobé terapie je třeba zachovat na co nejnižší ještě účinné úrovni, s následnými úpravami v závislosti na terapeutické odpovědi.

Deprese

Pro prevenci opakování epizod velké deprese může být vhodná dlouhodobá léčba. Ve většině případů je doporučené dávkování u prevence opakování epizod velké deprese stejné, jako u současných epizod. K eliminaci symptomů by pacienti měli být léčeni dostatečně dlouhou dobu, a to nejméně 6 měsíců.

Panická porucha a OCD

Probíhající léčbu u panické poruchy a OCD je nutné pravidelně vyhodnocovat, neboť u těchto poruch nebyla prokázána prevence relapsu.

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 je nutné sertralin používat s opatrností. U pacientů s poruchou funkce jater je nutné používat nižší dávky, případně podávat méně často (viz bod 4.4). Vzhledem k tomu, že nejsou k dispozici klinická data, nesmí se sertralin používat v případě závažné poruchy funkce jater (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 OCD

Věk 13-17 let: počáteční dávka 50 mg 1x denně.

Věk 6-12 let: počáteční dávka 25 mg 1x denně. Po jednom týdnu může být dávka zvýšena na 50 mg 1x denně.

V případě nedostatečné terapeutické odpovědi je možné následně v období několika týdnů zvyšovat dávku o 50 mg/den až na maximální denní dávku 200 mg/den. Při zvyšování dávky nad 50 mg je ale zapotřebí vzít v úvahu celkově nižší tělesnou hmotnost dětí v porovnání s dospělými. Změny dávky se

nesmí provádět v intervalech kratších než je 1 týden.

Účinnost nebyla prokázána u dětí s velkou depresivní poruchou.

Nejsou k dispozici údaje u dětí mladších 6 let (viz také bod 4.4).

Způsob podání

Sertralin se podává 1x denně, a to buď ráno, nebo večer.

Tablety mohou být podávány s jídlem i bez jídla.

Abstinенční příznaky pozorované po vysazení sertralinu

Je třeba se vyvarovat náhlého ukončení léčby. Při ukončení léčby sertralinem je nutné dávku snižovat postupně během nejméně 1 - 2 týdnů, aby se snížilo riziko abstinенčních reakcí (viz body 4.4 a 4.8). Objeví-li se po snížení dávky nebo po ukončení léčby nesnesitelné příznaky, je vhodné uvažovat o pokračování v dříve předepsaném dávkovacím schématu. Později může lékař opět začít dávku snižovat, ovšem ještě pozvolněji.

4.3 Kontraindikace

- Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.
- Současná léčba sertralinem a ireverzibilními inhibitory monoaminoxidázy (IMAO) je kontraindikována vzhledem k riziku vzniku serotoninového syndromu se symptomy, jako je agitovanost, třes a hypertermie. Léčba sertralinem nesmí být zahájena dříve než 14 dní po ukončení léčby ireverzibilními IMAO. Léčba sertralinem musí být ukončena alespoň 7 dnů před zahájením léčby ireverzibilními IMAO (viz bod 4.5).
- Podávání sertralinu je kontraindikováno u pacientů současně užívajících pimozyd (viz bod 4.5).

4.4 Zvláštní upozornění a 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 dalších serotonergních přípravků (včetně dalších serotonergních antidepresiv, amfetaminů, triptanů), s přípravky zhoršujícími metabolismus serotoninu (včetně IMAO, např. methylenové modři), antipsychotiky a dalšími antagonisty dopaminu a opiáty. U pacientů musí být sledovány projevy nebo příznaky SS nebo NMS (viz bod 4.3).

Přechod z jiného inhibitoru zpětného vychytávání serotoninu (SSRI), antidepresiva nebo jiného léku proti obsesím

Pro vhodné načasování přechodu z jiného SSRI, antidepresiva nebo jiného léku proti obsesím na sertralin jsou k dispozici jen omezené kontrolované zkušenosti. Zvláštní péče a opatrnosti při lékařském posuzování je třeba zejména při přechodu z dlouhodobě působících léků, jako je fluoxetin.

Ostatní serotoninergní léky, např. tryptofan, fenfluramin a agonisté 5-HT

Současné podání sertralinu s jinými léky, které zlepšují serotoninergní neurotransmisi, jako jsou amfetaminy, tryptofan nebo fenfluramin nebo agonisté 5-HT, nebo rostlinné přípravky s třezalkou tečkovanou (*Hypericum perforatum*), přichází v úvahu jen s opatrností. Pro možné farmakodynamické interakce je nutné je vyloučit, kdykoli je to možné.

Prodloužení QTc intervalu/torsade de pointes (TdP)

Při používání sertralinu po uvedení na trh byly hlášeny případy prodloužení korigovaného QT intervalu a TdP. Většina případů se objevila u pacientů s jinými rizikovými faktory pro prodloužení QTc intervalu a TdP. 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 užívání léků prodlužujících QTc interval (viz body 4.5 a 5.1)..

Aktivace hypománie nebo mánie

Příznaky hypománie nebo mánie se vyskytly u malého počtu pacientů léčených na trhu dostupnými antidepresivy a léky proti obsesím, včetně sertralinu. Proto je nutné užívat sertralin s opatrností u pacientů s mánií nebo hypománií v anamnéze. Je nutný pečlivý dozor lékaře. U pacientů vstupujících do fáze mánie je nutné sertralin vysadit.

Schizofrenie

U pacientů se schizofrenií může dojít ke zhoršení psychotických symptomů.

Epileptické záchvaty

Během léčby sertralinem se mohou vyskytnout záchvaty: je třeba se vyvarovat podávání sertralinu u nemocných s nestabilní epilepsií a nemocné s dobře kontrolovanou epilepsií při jeho podávání pečlivě monitorovat. Pokud se u nemocného objeví epileptické záchvaty, je nutno léčbu sertralinem přerušit.

Sebevražda/sebevražedné myšlenky/pokusy nebo klinické zhoršení

Deprese je spojena se zvýšeným rizikem sebevražedných myšlenek, sebepoškozování a sebevraždy (sebevražedné chování). Toto riziko přetrvává až do klinicky významné remise. Protože ke zlepšení nemusí dojít hned v počáteční fázi terapie, je nutné pacienty pečlivě sledovat, dokud k takovému zlepšení nedojde. Z klinických zkušeností vyplývá, že riziko sebevraždy může v počáteční fázi léčby vzrůst.

I další psychiatrické stavy, léčené sertralinem, mohou být spojeny se zvýšeným rizikem sebevražedných příhod. Navíc mohou být tyto stavy komorbidní s těžkou depresivní poruchou. Při léčbě pacientů s jinými psychiatrickými poruchami je proto nutná stejná ostražitost, jako při léčbě pacientů s těžkou depresivní poruchou.

Pacienti s anamnézou sebevražedných příhod, nebo pacienti vykazující před zahájením léčby závažný stupeň sebevražedných myšlenek, jsou vystaveni vyššímu riziku sebevražedných myšlenek nebo pokusů, a je proto nutné je během léčby pečlivě sledovat. Výsledky metaanalýzy placebem kontrolovaných klinických studií s antidepresivy u dospělých pacientů s psychiatrickými poruchami ukázaly u pacientů mladších 25 let na zvýšené riziko sebevražedného chování při užívání antidepresiv v porovnání s placebem.

Zejména na počátku léčby a po změně dávkování je nutné pečlivé sledování pacientů, zvláště těch se zvýšeným rizikem. Pacienti (a jejich ošetřovatelé) musí být upozorněni na nutnost sledovat jakékoli klinické zhoršení, sebevražedné chování nebo myšlenky a neobvyklé změny v chování, a vyhledat okamžitě lékařskou pomoc, objeví-li se tyto příznaky.

Pediatrická populace

Sertralin by se neměl používat k terapii dětí a dospívajících do 18 let vyjma pacientů s obsedantně kompulzivní poruchou ve věku 6 - 17 let. Sebevražedné chování (pokus o sebevraždu a sebevražedné myšlenky) a nepřátelské chování (převážně agresivita, opoziční chování a hněv) byly v klinických studiích častěji pozorovány u dětí a dospívajících léčených antidepresivy v porovnání s pacienty léčenými placebem. Nicméně jestliže je na základě klinické potřeby rozhodnuto přípravek podat, pak by pacient měl být pečlivě sledován z hlediska výskytu sebevražedných symptomů. Navíc jsou k dispozici pouze omezené klinické údaje o dlouhodobé bezpečnosti použití u dětí a dospívajících týkající se účinků na růst, pohlavní dospívání a rozvoj kognitivních a behaviorálních funkcí. 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 pediatrické pacienty podstupující dlouhodobou léčbu sledovat, neobjeví-li se změny v růstu a vývoji.

Neobvyklé krvácení

Při užívání SSRI byly hlášeny případy abnormálního krvácení, včetně kožního krvácení (ekchymóza a purpura) a jiné krvácivé poruchy jako např. gastrointestinální nebo gynekologické, včetně případů

krvácení s fatálním zakončením. U pacientů užívajících SSRI, zvláště v kombinaci s léky, o kterých je známo, že ovlivňují funkci destiček (např. antikoagulantia, atypická antipsychotika a fenothiaziny, většina tricyklických antidepresiv, kyselina acetylsalicylová a nesteroidní protizánětlivé léky - NSAID) i u pacientů s anamnézou krvácivých poruch je nutná opatrnost (viz bod 4.5).

Hyponatremie

V důsledku léčby SSRI nebo SNRI včetně sertralinu se může objevit hyponatremie. V mnoha případech je hyponatremie důsledkem syndromu nepřiměřené sekrece antidiuretického hormonu (SIADH). Byly hlášeny případy hladin sodíku v séru nižší než 110 mmol/l. Vyššímu riziku rozvoje hyponatremie v důsledku užívání SSRI nebo SNRI jsou vystaveni starší pacienti. Rovněž pacienti užívající diuretika nebo hypovolemičtí pacienti mohou být vystaveni vyššímu riziku (viz Užívání u starších pacientů). U pacientů se symptomatickou hyponatremií je vhodné uvažovat o ukončení léčby a zahájit vhodné lékařské zásahy. Známky a příznaky hyponatremie jsou bolest hlavy, obtíže s koncentrací, porucha paměti, zmatenost, slabost a nestabilita, která může vést k pádům. K známkám a příznakům těžších a/nebo akutních případů patří halucinace, synkopa, záchvaty, kóma, zástava dýchání a úmrtí.

Abstinenční příznaky pozorované po vysazení sertralinu

Po vysazení léčby jsou časté abstinenční příznaky, zvláště byla-li léčba ukončena náhle (viz bod 4.8). V klinických studiích byla u pacientů léčených sertralinem četnost hlášených abstinenčních reakcí 23% u pacientů, kteří přestali užívat sertralin, v porovnání k 12%, kteří pokračovali v léčbě sertralinem. Riziko abstinenčních příznaků je závislé na více faktorech, jako je délka a dávka léčby a rychlost snižování dávky. Nejčastěji hlášené reakce jsou závrať, poruchy smyslového vnímání (včetně parestzie), poruchy spánku (včetně nespavosti a intenzivních snů), agitovanost nebo úzkost, nevolnost a/nebo zvracení, třes a bolest hlavy. Obecně jsou tyto příznaky mírné až střední intenzity, u některých pacientů ale mohou být závažné. Objevují se obvykle během několika prvních dnů po vysazení léčby, velmi vzácně ale byly zaznamenány případy podobných příznaků při neúmyslném vynechání dávky. Tyto příznaky samy odezní obvykle do 2 týdnů, u některých jedinců ale mohou přetrvávat déle (2-3 měsíce nebo déle). Při ukončování léčby sertralinem se proto doporučuje snižovat dávku podle potřeb pacienta postupně během několika týdnů nebo měsíců (viz bod 4.2).

Akatizie/psychomotorický neklid

Při užívání sertralinu může dojít k rozvoji akatizie, charakterizované subjektivně nepříjemným nebo obtěžujícím neklidem a nutkáním se pohybovat, doprovázené často neschopností klidně sedět nebo stát. Tyto příznaky se mohou nejpravděpodobněji objevit během prvních několika týdnů léčby. Pro pacienty, u kterých se tyto příznaky objeví, může být zvýšení dávky škodlivé.

Sexuální dysfunkce

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

Porucha funkce jater

Sertralin je z velké části metabolizován v játrech. Farmakokinetická studie s podáváním více dávek léku pacientům s mírnou, stabilní cirhózou prokázala prodloužený eliminační poločas a přibližně trojnásobnou plochu pod křivkou (AUC) a C_{max} ve srovnání se zdravými subjekty. Nebyly pozorovány významné rozdíly ve vazbě na plazmatické bílkoviny mezi oběma skupinami. Používání sertralinu u pacientů s onemocněním jater proto vyžaduje značnou opatrnost. U nemocných s poruchou jaterních funkcí je nutno zvážit použití nižší dávky nebo méně častého dávkování. U pacientů se závažnou poruchou funkce jater se sertralin nesmí použít (viz bod 4.2).

Porucha funkce ledvin

Sertralin je z velké části metabolizován a jeho exkrece močí v nezměněné podobě tvoří méně významný způsob vylučování. Ve studiích u pacientů s mírnou až středně závažnou poruchou funkce ledvin (clearance kreatininu 30 - 60 ml/min) nebo středně závažnou až závažnou poruchou funkce ledvin (clearance kreatininu 10 - 29 ml/min) nebyly farmakokinetické parametry (AUC_{0-24} nebo C_{max})

při podání více dávek léku významně odlišné od kontrolních osob. Dávka sertralinu nemusí být s ohledem na stupeň poruchy funkce ledvin upravována.

Užití u starších pacientů

V klinických studiích bylo zahrnuto více než 700 starších pacientů (> 65 let). Skladba a četnost nežádoucích účinků u starších pacientů byla obdobná jako u mladších pacientů.

Při užívání léků ze skupiny SSRI nebo SNRI včetně sertralinu se vyskytly případy klinicky významné hyponatremie u starších pacientů, kteří jsou vystaveni vyššímu riziku tohoto nežádoucího účinku (viz Hyponatremie v bodu 4.4).

Diabetes

U pacientů s diabetem může léčba SSRI změnit kompenzaci glykemie. Může být nutná úprava dávky insulinu a/nebo perorálních antidiabetik.

Elektrokonvulzivní terapie

Klinické studie stanovující rizika a přínosy kombinované léčby elektrošoky a sertralinem nejsou k dispozici.

Grapefruitová šťáva

Podávání sertralinu s grapefruitovou šťávou se nedoporučuje (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.

Pomocné látky

Laktosa

Protože potahovaná tableta přípravku obsahuje pomocnou látku laktosu (viz bod 6.1), pacienti se vzácnými dědičnými problémy s intolerancí galaktosy, úplným nedostatkem laktázy nebo malabsorpcí glukosy a galaktosy tento přípravek nemají užívat.

Sodík

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

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Kontraindikace

Inhibitory monoaminoxidázy (IMAO)

Ireverzibilní IMAO (např. selegilin)

Sertralin se nesmí používat v kombinaci s ireverzibilními IMAO, jako je selegilin. Léčba sertralinem nesmí být zahájena dříve než 14 dní po ukončení léčby ireverzibilními IMAO. Léčba sertralinem musí být ukončena alespoň 7 dnů před zahájením léčby ireverzibilními IMAO (viz bod 4.3).

Reverzibilní selektivní IMAO-A (moklobemid)

Vzhledem k riziku vzniku serotoninového syndromu by se neměla užívat kombinace sertralinu a

reverzibilního selektivního IMAO, jako je moklobemid. Po ukončení léčby reverzibilním IMAO je možné léčbu sertralinem zahájit i po kratší době bez léčby než 14 dnů. Doporučuje se, aby léčba sertralinem byla ukončena nejméně 7 dnů před zahájením léčby reverzibilními IMAO (viz bod 4.3).

Reverzibilní neselektivní IMAO (linezolid)

Antibiotikum linezolid je slabý reverzibilní neselektivní IMAO a nesmí se podávat pacientům užívajícím sertralin (viz bod 4.3).

U pacientů, kteří zahájili léčbu sertralinem po nedávno ukončené léčbě IMAO (např. methylenová modř), nebo zahájili léčbu IMAO po nedávno ukončené léčbě sertralinem, byly hlášeny závažné nežádoucí účinky. Jednalo se o třes, myoklonus, pocení, nauzeu, zvracení, návaly, závratě a hypertermii s rysy podobnými neuroleptickému malignímu syndromu, záchvaty a smrt.

Pimozid

Ve studii s jednorázovou nízkou dávkou pimozidu (2 mg) byly prokázány zvýšené hladiny pimozidu o přibližně 35%. Tyto zvýšené hladiny nebyly spojeny s žádnými změnami na EKG. I když mechanismus této interakce není znám, je vzhledem k úzkému terapeutickému indexu pimozidu kontraindikováno souběžné podávání sertralinu a pimozidu (viz bod 4.3).

Souběžné podání se sertralinem není doporučeno

Látky s tlumivým účinkem na CNS a alkohol

Souběžné užití sertralinu v dávce 200 mg denně nepotencovalo u zdravých osob účinky alkoholu, karbamazepinu, haloperidolu nebo fenytoinu na kognitivní a psychomotorické schopnosti; nicméně souběžné užití sertralinu a alkoholu se nedoporučuje.

Další serotoninergní přípravky

Viz bod 4.4

Opatrnost je nutná při užití současně s fentanylem (užívaným při celkové anestezii nebo při léčbě chronické bolesti), dalšími serotoninergními léky (včetně dalších serotoninergních antidepresiv, amfetaminů, triptanů) a dalšími opiáty.

Zvláštní opatření

Léky 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. TdP).

Lithium

V placebem kontrolované studii u zdravých dobrovolníků neovlivnilo souběžné podávání sertralinu a lithia významně farmakokinetiku lithia, vedlo však k zvýšení třesu v porovnání s placebem, což ukazuje na možnou farmakodynamickou interakci. Při souběžném podávání sertralinu s lithiem musí být pacienti sledováni.

Fenytoin

Placebem kontrolovaná studie u zdravých dobrovolníků svědčí pro to, že chronické podávání sertralinu 200 mg denně nevede ke klinicky významné inhibici metabolismu fenytoinu. Vzhledem k tomu, že byly hlášeny případy vysoké expozice fenytoinu u pacientů užívajících sertralin, se přesto doporučuje během léčby sertralinem monitorování plazmatických hladin fenytoinu a příslušná úprava dávek fenytoinu. Současné podávání fenytoinu a sertralinu může také způsobit snížení plazmatických hladin sertralinu. Nelze vyloučit, že další induktory CYP3A4, např. fenobarbital, karbamazepin, třezalka tečkovaná, rifampicin by mohly snižovat plazmatickou koncentraci sertralinu.

Triptany

Po uvedení léku na trh byly po použití sertralinu a sumatriptanu u pacientů vzácně hlášeny případy slabosti, hyperreflexie, nekoordinovanosti, zmatenosti, úzkosti a agitovanosti. Příznaky serotoninového syndromu se mohou objevit i při užití s jinými léky ze skupiny (triptany). Pokud je z klinického hlediska oprávněná souběžná léčba sertralinem a triptany, je nutné pečlivé sledování pacienta (viz bod 4.4).

Warfarin

Souběžné podávání sertralinu v dávce 200 mg denně s warfarinem mělo za následek malé, ale statisticky významné prodloužení protrombinového času, které může ve vzácných případech destabilizovat hodnoty INR. V návaznosti na to je třeba při léčbě warfarinem protrombinový čas pečlivě monitorovat jak při zahajování, tak při ukončování léčby sertralinem.

Ostatní lékové interakce, digoxin, atenolol, cimetidin

Souběžné podání s cimetidinem vedlo k podstatnému poklesu clearance sertralinu. Klinický význam těchto změn není znám. Sertralin neměl žádný efekt na schopnost atenololu blokovat beta-adrenergní receptory. U digoxinu nebyly žádné interakce se sertralinem v dávce 200 mg denně pozorovány.

Léky ovlivňující funkci destiček

Riziko krvácení může být zvýšeno při souběžném podání léků ze skupiny SSRI, včetně sertralinu a léků ovlivňujících funkci krevních destiček (např. NSAID, kyselina acetylsalicylová a tiklopidin) nebo jiných léků, které mohou zvýšit riziko krvácení (viz bod 4.4).

Neuromuskulární blokátory

Léky ze skupiny SSRI mohou redukovat aktivitu plazmatické cholinesterázy s následkem prodloužení neuromuskulární blokády způsobené mivakuriem nebo dalšími neuromuskulárními blokátory.

Léky metabolizované cytochromem P450

Sertralin může působit jako mírný až středně silný inhibitor CYP2D6. Chronické dávky 50 mg sertralinu denně měly za následek mírné zvýšení (průměr 23–37%) plazmatických koncentrací desipraminu (což je ukazatel aktivity izoenzymu CYP2D6) v rovnovážném stavu. Klinicky významné interakce mohou nastat s jinými substráty CYP2D6 s úzkým terapeutickým indexem, jako jsou antiarytmika třídy IC – např. propafenon a flekainid, tricyklická antidepresiva a typická antipsychotika, zvláště při vysokých hladinách sertralinu.

Sertralin neúčinkuje klinicky významně jako inhibitor CYP3A4, CYP2C9, CYP 2C19 a CYP1A2. To bylo potvrzeno v interakčních studiích *in vivo* se substráty CYP3A4 (endogenní kortizol, karbamazepin, terfenadin, alprazolam), substrátem CYP2C19 diazepamem a substráty CYP2C9 tolbutamidem, glibenklamidem a fenytoinem. Studie *in vitro* ukazují, že sertralin má malou nebo nemá žádnou schopnost inhibovat CYP1A2.

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 studie interakcí s grapefruitovou šťávou, nelze vyloučit, že současné podávání sertralinu a silných CYP3A4 inhibitorů, např. inhibitory proteázy, ketokonazol, itraconazol, posakonazol, vorikonazol, klarithromycin, telithromycin a nefazodon, by mělo za následek ještě větší zvýšení expozice sertralinu. To se týká i středně silných inhibitorů CYP3A4, např. aprepitant, erythromycin, flukonazol, verapamil a diltiazem. Silné inhibitory CYP3A4 by se během léčby sertralinem neměly užívat.

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

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

Nejsou k dispozici žádné dobře kontrolované studie u těhotných žen. Z velkého počtu dat ale nebylo prokázáno vyvolání vrozených vad sertralinem. Studie se zvířaty prokázaly účinky na reprodukci, pravděpodobně kvůli mateřské toxicitě způsobené farmakodynamickým účinkem látky a/nebo přímým farmakodynamickým účinkem látky na plod (viz bod 5.3).

Při užití sertralinu během těhotenství byly popsány případy symptomů kompatibilních s reakcemi po vysazení léku u některých novorozenců, jejichž matky byly léčeny sertralinem. Tento fenomén byl pozorován i u jiných SSRI antidepressiv. Používání sertralinu v těhotenství je možné jen v případech, kdy klinický stav pacientky je takový, že výhody léčby převáží potenciální riziko.

Pokračuje-li matka v užívání sertralinu i v pozdějších fázích těhotenství, zvláště ve 3. trimestru, je nutné sledovat novorozence. Po užívání sertralinu i v pozdějších fázích těhotenství se mohou u novorozenců objevit následující příznaky: dechová tíseň, cyanóza, apnoe, záchvaty, teplotní nestabilita, potíže s příjmem potravy, zvracení, hypoglykemie, hypertonie, hypotonie, hyperreflexie, třes, neklid, podrážděnost, letargie, soustavný pláč, somnolence a potíže se spánkem. Tyto příznaky mohou patřit buď k serotoninerním účinkům, nebo k účinkům z vysazení léku. Ve většině případů se komplikace objevují okamžitě nebo brzy (<24 hodin) po porodu.

Epidemiologické údaje naznačují, že užívání SSRI během těhotenství, zvláště v jeho pozdním stádiu, může zvýšit riziko vzniku perzistující plicní hypertenze novorozenců (PPHN). Zjištěné riziko je přibližně 5 případů na 1000 těhotenství. V běžné populaci se objevují 1 až 2 případy PPHN na 1000 těhotenství.

Kojení

Publikovaná data uvádějící hladiny sertralinu v mateřském mléce ukazují, že se malá množství sertralinu a jeho metabolitu N-desmethylertralinu vylučují do mléka. Většinou byly nalezeny pouze zanedbatelné nebo nedetekovatelné hladiny sertralinu v séru kojenců, až na 1 případ, kdy hladiny sertralinu v séru představovaly asi 50 % hladiny u matky (nicméně bez významných účinků na zdraví dítěte). Dosud nebyly hlášeny žádné nežádoucí účinky na zdraví kojenců kojených matkami, které užívaly sertralin; riziko ale není možné vyloučit. Používání sertralinu u kojících matek je možné jen tehdy, kdy podle uvážení lékaře výhody převáží riziko podání.

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

Klinicko-farmakologické studie se sertralinem neprokázaly vliv sertralinu na psychomotorické funkce. Nicméně vzhledem k tomu, že psychotropní léky mohou zhoršit duševní a fyzické schopnosti potřebné pro výkon potenciálně rizikových činností, jako je řízení motorových vozidel nebo obsluha strojů, je třeba pacienta adekvátně na tyto skutečnosti upozornit.

4.8 Nežádoucí účinky

Nejčastějším nežádoucím účinkem je nauzea. Při léčbě sociální úzkostné poruchy se u 14 % mužů léčených sertralinem vyskytla sexuální dysfunkce (selhání ejakulace) v porovnání s 0 % u placebo. Tyto nežádoucí účinky jsou závislé na dávce a s pokračující léčbou často vymizí.

Profil nežádoucích účinků běžně pozorovaný u dvojité zaslepených placebem kontrolovaných studií u pacientů s OCD, panickou poruchou, PTSD a sociální úzkostnou poruchou byl podobný profilu pozorovanému v klinických studiích u pacientů s depresí.

Tabulka 1 uvádí nežádoucí účinky pozorované po uvedení léku na trh (četnost neznáma) a v placebem kontrolovaných klinických studiích (celkem 2542 pacientů léčených sertralinem a 2145 léčených placebem) při léčbě deprese, OCD, panické poruchy, PTSD a sociální úzkostné poruchy.

Některé nežádoucí účinky uvedené v *tabulce 1* mohou s pokračující léčbou ztrácet na intenzitě a četnosti a obecně nevedou k ukončení léčby.

Tabulka 1: Nežádoucí účinky

Frekvence nežádoucích účinků pozorovaných v placebem kontrolovaných klinických studiích u deprese, OCD, panické poruchy, PTSD a sociální úzkostné poruchy. Souhrnná analýza a zkušenosti po uvedení přípravku na trh

Třída orgánových systémů	Velmi časté (≥ 1/10)	Časté (≥ 1/100 až < 1/10)	Méně časté (≥ 1/1 000 až < 1/100)	Vzácné (1/10 000 až < 1/1 000)	(≥) Není známo (z dostupných údajů nelze určit)
Infekce a infestace		Infekce horních cest dýchacích, faryngitida, rýma	Gastroenteritida, otitis media	Divertikulitida [§]	
Novotvary benigní, maligní a blíže neurčené (zahrnující cysty a polypy)			Novotvar		
Poruchy krve a lymfatického systému				Lymfadenopatie, trombocytopenie* [§] , leukopenie* [§]	
Poruchy imunitního systému			Hypersenzitivita*, sezónní alergie*	Anafylaktoidní reakce*	
Endokrinní poruchy			Hypotyreóza*	Hyperprolaktinémie* [§] , nepřiměřená sekrece ADH* [§]	

Poruchy metabolismu a výživy		Snížená chuť k jídlu, zvýšená chuť k jídlu*		Hypercholesterolemie, diabetes mellitus*, hypoglykemie*, hyperglykemie*§, hyponatremie*§	
Psychiatrické poruchy	Nespavost	Úzkost*, deprese*, agitovanost*, pokles libida*, nervozita, depersonalizace, noční můry, bruxismus*	Sebevražedné myšlenky/chování, psychotické poruchy*, neobvyklé myšlení, apatie, halucinace*, agrese*, euforická nálada*, paranoia	Konverzní porucha*§, děsivé sny*§, léková závislost, náměšičnost, předčasná ejakulace	

Poruchy nervového systému	Závratě, bolest hlavy*, somnolence	Třes, pohybové poruchy (zahrnující extrapyramidové příznaky, jako jsou hyperkineze, hypertonie, dystonie, skřípání zubů nebo poruchy chůze), parestezie*, hypertonie*, poruchy pozornosti, dysgeuzie	Amnezie, hypestezie*, nekontrolovatelné svalové kontrakce*, synkopa*, hyperkineze*, migréna*, křeče*, posturální závratě, poruchy koordinace, poruchy řeči	Kóma*, akatizie (viz bod 4.4.), dyskineze, hyperestezie, cerebrovaskulární spazmy (zahrnující syndrom reverzibilní mozkové vazokonstrikce a syndrom Call-Fleming)*§, psychomotorický neklid*§ (viz bod 4.4), poruchy smyslového vnímání, choreoatetóza§, 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*	Skotom, glaukom, diplopie, fotofobie, hyféma*§, rozdílná velikost zorniček*§, poruchy vidění§, poruchy tvorby slz	Makulopatie
Poruchy ucha a labyrintu		Tinnitus*	Bolest ucha		

Srdeční poruchy		Palpitace*	Tachykardie*, srdeční poruchy	Infarkt myokardu*§, torsade de pointes*§ (viz body 4.4, 4.5 a 5.1), bradykardie, prodloužení QTc intervalu* (viz body 4.4, 4.5 a 5.1)	
Cévní poruchy		Návaly horka*	Neobvyklé krvácení (jako např. gastrointestinální krvácení)*, hypertenze*, zrudnutí, hematurie*	periferní ischemie	
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy		Zívání*	Dyspnoe, epistaxe*, bronchospazmus*	Hyperventilace, intersticiální plicní onemocnění*§, laryngospazmus, dysfonie, stridor*§, hypoventilace, škytavka	
Gastrointestinální poruchy	Nauzea, průjem, sucho v ústech	Dyspepsie, zácpa*, bolest břicha*, zvracení*, flatulence	Meléna, poruchy zubů, ezofagitida, glositida, hemoroidy, nadměrná produkce slin, dysfagie, eruktace, porucha jazyka	Tvorba vředů v ústech, pankreatitida*§, hematochezie, tvorba vředů na jazyku, stomatitida	
Poruchy jater a žlučových cest				Porucha funkce jater, závažné onemocnění jater (zahrnující hepatitidu, žloutenku a selhání jater)	
Poruchy kůže a podkožní tkáně		Hyperhidróza, vyrážka*	Periorbitální edém*, kopřivka*, alopecie*, pruritus*, purpura*, dermatitida, suchá kůže, otok obličeje, studený pot	Vzácné případy závažných kožních nežádoucích účinků (SCAR): např. Stevens-Johnsonův syndrom* a epidermální nekrolýza*§, kožní reakce*§, fotosenzitivita§, angioedém, změna struktury vlasu, změna pachu kůže, bulózní dermatitida, folikulární vyrážka	

Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně		Bolest zad, artralgie*, myalgie*	Osteoartritida, svalové záškuby, svalové křeče*, svalová slabost	Rhabdomyolýza*§, poruchy kostí	Trismus*
Poruchy ledvin a močových cest			Polakisurie, poruchy mikce, retence moči, močová inkontinence*, polyurie, nykturie	Opožděný začátek močení*, oligurie	
Poruchy reprodukčního systému a prsu	Porucha ejakulace	Nepravidelná menstruace*, erektální dysfunkce	Sexuální dysfunkce, menoragie, vaginální krvácení, ženská sexuální dysfunkce	Galaktorea*, atrofická vulvovaginitida, výtok z genitálu, balanopostitida*§, gynekomastie*, priapismus*	
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	Únava*	Malátnost*, bolest na hrudi*, astenie*, pyrexie*	Periferní edém*, třesavka, poruchy chůze*, žízeň	Hernie, snížená léková tolerance	
Vyšetření		Zvýšení tělesné hmotnosti*	Zvýšená hladina alaninaminotransferázy*, zvýšená hladina aspartátaminotransferázy*, snížení tělesné hmotnosti*	Zvýšená hladina cholesterolu v krvi*, abnormální klinické laboratorní nálezy, poruchy spermatu, změněná funkce krevních destiček*§	
Poranění, otravy a procedurální komplikace		Zranění			
Chirurgické a léčebné postupy				Vazodilatační procedura	

* Nežádoucí účinky zjištěné po uvedení přípravku na trh

§ Frekvenci nežádoucích účinků reprezentuje odhadovaný horní limit 95% intervalu spolehlivosti za použití "Pravidla tří". (V případě, že se nežádoucí účinek neobjevil u dosud sledovaného vzorku pacientů, pravděpodobnost, že se v budoucnu vyskytne je: 3/sledovaný počet pacientů.)

Abstinenční příznaky pozorované po vysazení sertralinu

Ukončení léčby sertralinem (zejména náhlé) vede často k abstinenčním příznakům. Nejčastěji hlášené účinky jsou závrať, poruchy smyslového vnímání (včetně parestezie), poruchy spánku (včetně nespavosti a neobvyklých snů), agitovanost nebo úzkost, nevolnost a/nebo zvracení, třes a bolest hlavy. Obecně jsou tyto příznaky mírné až střední intenzity a samy odezní, u některých pacientů ale mohou být závažné a/nebo přetrvávat déle. Není-li další potřeba léčby sertralinem, doporučuje se proto postupně snižování dávky (viz body 4.2 a 4.4).

Starší pacienti

Při léčbě léky ze skupin SSRI nebo SNRI včetně sertralinu byly pozorovány případy klinicky významné hyponatremie u starších pacientů, kteří mohou být vystaveni vyššímu riziku tohoto nežádoucího účinku (viz bod 4.4).

Pediatrická populace

U více než 600 pediatrických pacientů léčených sertralinem byl celkový profil nežádoucích účinků podobný těm u dospělých. V kontrolovaných studiích (n=281 pacientů léčených sertralinem) byly hlášeny tyto nežádoucí účinky:

Velmi časté ($\geq 1/10$): bolest hlavy (22 %), nespavost (21 %), průjem (11 %) a nevolnost (15 %).

Časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$): bolest na hrudi, mánie, horečka, zvracení, anorexie, labilní chování, agrese, agitovanost, nervozita, poruchy pozornosti, závrať, hyperkineze, migréna, somnolence, třes, poruchy zraku, sucho v ústech, dyspepsie, noční můry, únava, močová inkontinence, vyrážka, 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), pokus o sebevraždu, křeče, extrapyramidové poruchy, parestezie, deprese, halucinace, purpura, hyperventilace, anemie, abnormální funkce jater, zvýšení hladiny alaninaminotransferázy, cystitida, herpes simplex, otitis externa, bolest ucha, bolest oka, mydriáza, malátnost, hematurie, pustulární vyrážka, rýma, zranění, pokles tělesné hmotnosti, svalové záškuby, neobvyklé sny, apatie, albuminurie, polakisurie, polyurie, bolest prsů, menstruační poruchy, alopecie, dermatitida, kožní poruchy, změna pachu pokožky, kopřivka, bruxismus, návaly.

Četnost není známa: enuréza

Účinky skupiny léčiv

Epidemiologické studie, provedené především u pacientů od 50 let věku, ukázaly u pacientů, kteří užívají SSRI a tricyklická antidepresiva (TCA) zvýšené riziko zlomenin kostí. 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 na adresu:

Státní ústav pro kontrolu léčiv

Šrobárova 48

100 41 Praha 10

Webové stránky: www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek

4.9 Předávkování

Toxicita

Při předávkování má sertralin rozpětí bezpečnosti v závislosti na populaci pacientů a/nebo souběžné

lčbě. Byly popsány případy úmrtí při předávkování sertralinem podávaným samostatně nebo i v kombinaci s jinými léky a/nebo alkoholem. Proto je třeba při každém předávkování okamžitě zahájit razantní léčbu.

Příznaky

K příznakům předávkování patří nežádoucí účinky zprostředkované serotoninem, jako je somnolence, gastrointestinální poruchy (např. nauzea a zvracení), tachykardie, třes, 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).

Lčba

Neexistují specifická antidota sertralinu. Doporučuje se zajistit průchodnost dýchacích cest a v případě potřeby adekvátní oxygenaci a ventilaci. Aktivní uhlí, které může být podáno spolu s projímadlem, je stejně účinné nebo dokonce účinnější než výplach, a proto ho lze užít při lčbě předávkování. Vyvolání zvracení se nedoporučuje. Doporučuje se monitorování srdečních (EKG) a vitálních funkcí, spolu se všeobecnými symptomatickými a podpůrnými opatřeními. Forsírovaná diuréza, dialýza, hemoperfuze a výměnná transfuze jsou vzhledem k velkému distribučnímu objemu sertralinu málo účinné.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: antidepresivum, selektivní inhibitory zpětného vychytávání serotoninu (SSRI), ATC kód: N06AB06

Mechanismus účinku

Sertralin je *in vitro* silným a selektivním inhibitorem zpětného vychytávání neuronálního serotoninu (5-HT), což v experimentu u zvířat potvrdilo účinky 5-HT. Na zpětné vychytávání noradrenalinu a dopaminu účinkuje jen velmi slabě.

V klinických dávkách blokuje sertralin vychytávání serotoninu lidskými trombocyty. U zvířat se nezjistily žádné stimulační, sedativní nebo anticholinergní účinky ani kardiotoxicita. V kontrolovaných studiích u zdravých dobrovolníků nepůsobil sertralin sedací ani neinterferoval s psychomotorickou výkonností. V souladu se selektivní inhibicí vychytávání 5-HT nezvyšuje sertralin katecholaminergní aktivitu. Nevyznačuje se žádnou afinitou k muskarinovým (cholinergním), serotoninergním, dopaminergním, adrenergním, histaminergním, GABA nebo benzodiazepinovým receptorům. Dlouhodobé podávání sertralinu u zvířat bylo spojeno s down regulací noradrenalinových receptorů mozku, podobně jako je tomu při použití jiných klinicky účinných antidepresiv a léků proti obsesím. Neprokázalo se, že by sertralin mohl vést ke zneužívání. Ve dvojité zaslepené, placebem kontrolované randomizované studii srovnávající náchylnost ke zneužívání sertralinu, alprazolamu a d-amfetaminu u člověka sertralin neprokazoval subjektivní účinky ukazující na potenciál ke zneužívání. Navíc osoby ve studii hodnotily alprazolam i d-amfetamin významně lépe než placebo na základě obliby léku, euforie a potenciálu zneužívání. Sertralin nepůsobil ani stimulaci ani pocity úzkosti, které bývají při užívání d-amfetaminu, či sedací a psychomotorické zhoršení vyskytující se při užívání alprazolamu. U opic *macacus rhesus* vycvičených k samopodávání kokainu sertralin nepůsobil jako pozitivní posilovač (reinforcer) ani nebyl rozlišujícím podnětem pro d-amfetamin nebo pentobarbital.

Klinická účinnost a bezpečnost

Velká depresivní porucha

Byla provedena studie, do které byli zařazeni ambulantní pacienti s depresí, kteří reagovali na léčbu sertralinem 50 – 200 mg denně do konce úvodní osmitýdenní otevřené léčebné fáze. Tito pacienti (n=295) byli randomizováni k pokračování dvojité zaslepeným způsobem v lčbě sertralinem 50 – 200 mg denně nebo placebem po dobu 44 týdnů. U pacientů léčených sertralinem byl v porovnání s placebem pozorován statisticky významně nižší poměr relapsů. Průměrná dávka sertralinu u pacientů,

kteří ukončili studii, byla 70 mg denně. Procento respondérů (definováni jako pacienti, u kterých nedošlo k relapsu) ze sertralinového ramene bylo 83,4% a 60,8% z placebového ramene.

Posttraumatická stresová porucha (PTSD)

Kombinovaná data z 3 studií PTSD v obecné populaci prokázala nižší odpověď na léčbu u mužů v porovnání se ženami. Ve dvou studiích s obecnou populací byla odpověď na léčbu u mužů i žen v porovnání s placebem obdobná (ženy: 57,2 % oproti 34,5 %; muži: 53,9 % oproti 38,2 %). Počet mužů a žen v souhrnné obecné populaci pacientů ve studiích byl 184, resp. 430 a tudíž výsledky u žen jsou robustnější. Muži měli jiné výchozí parametry (větší zneužívání léků, delší léčba, původ traumatu apod.), které souvisely s nižším efektem.

Elektrofyzologie 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 dětí

Bezpečnost a účinnost sertralinu (50-200 mg/den) byla zkoumána při léčbě ambulantně léčených dětí bez deprese (6 - 12 let) a dospívajících (13 - 17 let) s obsedantně kompulzivní poruchou. Po jednotýdenním, placebem jednoduše zaslepeném náboru, byli pacienti náhodným způsobem zařazeni do skupiny s 12týdenní léčbou s flexibilní dávkou buď sertralinu nebo placebo. Děti (6 - 12 let) zahajovaly léčbu dávkou 25 mg sertralinu. Pacienti na sertralinu vykazovali významně lepší zlepšení než pacienti na placebo, podle škály Children's Yale-Brown Obsessive Compulsive Scale CY-BOCs ($p = 0,005$), NIMH Global Obsessive Compulsive Scale ($p = 0,019$), a CGI Improvement ($p = 0,002$). Dále byl pozorován trend významného zlepšení u skupiny se sertralinem než s placebem na škále CGI Severity ($p = 0,089$). Ve škále CY-BOCs byly průměrné výchozí hodnoty a změna od výchozích hodnot u placebo $22,25 \pm 6,15$, resp. $-3,4 \pm 0,82$, zatímco u sertralinu průměrné výchozí hodnoty a změna od výchozích hodnot byly $23,36 \pm 4,56$, resp. $-6,8 \pm 0,87$. Respondérů, definovaných jako pacienti s 25% a vyšším poklesem na škále CY-BOCs (primární ukazatel účinnosti) od výchozích hodnot do konečných hodnot, bylo 53 % ze skupiny léčené sertralinem v porovnání s 37 % pacientů dostávajících placebo ($p = 0,03$).

Dlouhodobé údaje o bezpečnosti a účinnosti nejsou u pediatrické populace k dispozici.

Pediatrická populace

U dětí mladších 6 let nejsou dostupné žádné údaje.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpce

Po čtrnáctidenním perorálním podávání sertralinu v dávce 50 až 200 mg 1x denně je u člověka dosaženo vrcholové plazmatické koncentrace během 4,5 až 8,4 hodin po podání. Příjem potravy nemění významně biologickou dostupnost tablet sertralinu.

Distribuce

Zhruba 98% cirkulujícího léku se váže na plazmatické bílkoviny.

Biotransformace

Sertralin je z velké části metabolizován hned při prvním průchodu játry.

Podle 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 také substráty P-glykoproteinu *in-vitro*.

Eliminace

Průměrný eliminační poločas sertralinu je přibližně 26 hodin (v rozmezí 22 - 36 hodin). V souladu s terminálním eliminačním poločasem dochází k přibližně dvojnásobné akumulaci až do dosažení koncentrace v ustáleném stavu, této koncentrace se dosáhne po 1 týdnu při dávkování 1x denně. Eliminační poločas N-desmethylsertralinu je v rozmezí 62 - 104 hodin. Sertralin i N-desmethylsertralin jsou v lidském organismu metabolizovány ve značném rozsahu a výsledné metabolity jsou vylučovány ve stejném množství stolicí a močí. V nezměněné podobě je močí vylučováno pouze malé množství sertralinu (<0,2 %).

Linearita/nelinearita

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

Farmakokinetika u zvláštních skupin pacientů

Pediatrická populace s OCD

Farmakokinetika sertralinu byla studována u 29 dětských pacientů ve věku 6 - 12 let a 32 dospívajících pacientů ve věku 13 - 17 let. Pacienti byli postupně po dobu 32 dnů titrováni na dávku 200 mg denně, buď se zahajovací dávkou 25 mg a postupným zvýšením, nebo se zahajovací dávkou 50 mg a postupným zvýšením. Režim s 25 mg i 50 mg byl shodně tolerován. U dávky 200 mg v rovnovážném stavu byly plazmatické hladiny sertralinu u věkové skupiny 6-12 let přibližně o 35% vyšší v porovnání s věkovou skupinou 13-17 let a o 21% vyšší v porovnání s referenční skupinou dospělých. Neobjevily se významné rozdíly v clearance mezi chlapci a dívkami. U dětí, zvláště s nízkou tělesnou hmotností, se doporučuje léčbu zahajovat nízkou dávkou a titrovat dávku sertralinu po 25 mg. Dospívající mohou dostávat stejnou dávku jako dospělí.

Dospívající a starší pacienti

Farmakokinetický profil u dospívajících nebo u starších pacientů se významně neliší od profilu u dospělých osob ve věku 18 - 65 let.

Porucha funkce jater

U pacientů s poškozením jater je poločas sertralinu prodloužen a AUC se zvyšuje 3x (viz body 4.2 a 4.4).

Porucha funkce ledvin

U pacientů se středně závažnou až závažnou poruchou funkce ledvin nedocházelo k významné akumulaci sertralinu.

Farmakogenomika

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

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Předklinické údaje získané na základě konvenčních farmakologických studií bezpečnosti, toxicity po opakovaném podávání, genotoxicity a kancerogeneze neodhalily žádné zvláštní riziko pro člověka. Studie reprodukční toxicity na zvířatech neprokázaly teratogenitu nebo nežádoucí účinky na fertilitu samců. Pozorovaná fetotoxicita měla pravděpodobně souvislost s mateřskou toxicitou. Poporodní přežívání a tělesná hmotnost mláďat byly sníženy pouze během prvních dnů po porodu. Bylo prokázáno, že časná poporodní mortalita byla následkem expozice *in utero* po 15. dni těhotenství. Poporodní opoždění vývoje u mláďat léčených samic bylo pravděpodobně následkem účinku na samice

a tento nálezn není proto relevantní z hlediska rizika pro člověka.

Studie na hlodavcích a jiných živočišných 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

Koloidní bezvodý oxid křemičitý, mikrokystalická celulósa, sodná sůl kroskarmelosy, kopovidon, monohydrát laktosy, magnesium-stearát.

Potah tablety

Hypromelosa, hydroxypropylcelulósa, makrogol 400, oxid titaničitý (E 171), mastek.

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

3 roky

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Uchovávejte při teplotě do 25°C.

6.5 Druh obalu a obsah balení

PVC/Al blistr

Velikost balení: 14, 20, 28, 30, 42, 50, 98 a 100 tablet.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Žádné zvláštní požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Actavis Group PTC ehf.
Reykjavíkurvegur 76-78
220 Hafnafjörður
Ísland

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO

Sertralin Actavis 50 mg: 30/580/05-C
Sertralin Actavis 100 mg: 30/581/05-C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE / PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

14. 12. 2005/25. 5. 2010

10. DATUM REVIZE TEXTU

7. 5. 2020