

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Adjuvin 50 mg potahované tablety
Adjuvin 100 mg potahované tablety

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna tableta obsahuje 56 nebo 112 mg sertralin-hydrochloridu, což odpovídá 50 mg nebo 100 mg sertralinu.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Potahované tablety

50 mg: bílé až téměř bílé podlouhlé bikonvexní potahované tablety s půlicí rýhou na jedné straně.

100 mg: bílé až téměř bílé podlouhlé bikonvexní potahované tablety s půlicí rýhou na jedné straně.

Tablety lze rozdělit na stejné dávky.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Sertralin je indikován k léčbě:

Epizod deprese a prevence návratu depresivních epizod.

Panické poruchy s agorafobií nebo bez ní.

Obsedantně-kompulzivní poruchy (obsessive-compulsive disorder - OCD) u dospělých a pediatrické populace 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 má být zahájena dávkou 50 mg/den.

Panická porucha, PTSD a sociální úzkostná porucha

Léčba má být zahájena dávkou 25 mg/den. Po jednom týdnu má být zvýšena na dávku 50 mg jednou denně. U tohoto dávkovacího režimu bylo na počátku léčby prokázáno snížení četnosti výskytu nežádoucích účinků 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 dávky. 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 poločasu 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 OCD.

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 depresivních epizod (MDE) může být vhodná dlouhodobá léčba. Ve většině případů je doporučené dávkování u prevence opakování depresivních epizod stejné jako u současných epizod. K eliminaci symptomů mají být pacienti s depresí léčeni dostatečně dlouhou dobu 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 je podávat méně často (viz bod 4.4). Vzhledem k tomu, že nejsou k dispozici klinická data, nemá 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/den.

Věk 6-12 let: počáteční dávka 25 mg/den. Po jednom týdnu může být dávka zvýšena na 50 mg/den.

V případě nedostatečné terapeutické odpovědi je možné následně v průběhu několika týdnů podle potřeby zvyšovat dávku o 50 mg 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 depresivní poruchou.

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

Způsob podání

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

Tablety sertralinu 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 netolerovatelné příznaky, je vhodné uvažovat o pokračování v dříve předepsaném dávkovacím schématu. Později může lékař opět začít snižovat dávku,

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, tremor 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 pimozid (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. trihydrát methylthionium-chloridu - methylenová modř), antipsychotiky, dalšími antagonisty dopaminu a opioidy (včetně buprenorfinu). 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 serotonergní léky, např. tryptofan, fenfluramin a agonisté 5-HT

Současné podání sertralinu s jinými léky, které zlepšují serotonergní neurotransmisi, jako jsou amfetaminy, tryptofan nebo fenfluramin nebo agonisté 5-HT, nebo rostlinné přípravky s trezalkou 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 a TdP. Účinek na prodloužení QTc 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 hypomagnezémie, prodloužení QTc intervalu v rodinné anamnéze, bradykardie a souběžné použití léků prodlužujících QTc interval (viz body 4.5 a 5.1).

Aktivace hypománie nebo mánie

U malého počtu pacientů léčených na trhu dostupnými antidepresivy a léky proti obsesím, včetně sertralinu se vyskytly příznaky hypománie nebo mánie. 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 nedojde ke zlepšení. Všeobecnou klinickou zkušeností je, že se riziko sebevraždy může v časných stádiích léčby zvýšit.

Také další psychiatrická onemocnění, kde je sertralin předepisován, mohou být doprovázeny zvýšeným rizikem příhod souvisejících se sebevraždou. Navíc mohou být tyto stavy komorbidní s depresivní poruchou. Při léčbě pacientů s dalšími psychiatrickými onemocněními se proto musí dodržovat stejná opatření, jako při léčbě pacientů s depresivní poruchou.

Pacienti, kteří mají v anamnéze před zahájením léčby příhody související se sebevraždou, nebo ti, kteří vykazují významný stupeň sebevražedné představivosti před zahájením léčby, mají vyšší riziko sebevražedných myšlenek nebo pokusů o sebevraždu a musí být během léčby pečlivě sledováni. Metaanalýza placebem kontrolovaných klinických studií prováděných u dospělých trpících psychiatrickými poruchami prokázala ve srovnání s placebem vyšší riziko sebevražedného chování u mladých dospělých do 25 let léčených antidepresivy.

Pacienti, a zvláště ti, kteří mají zvýšené riziko, mají být během léčby pečlivě sledováni, a to především na začátku léčby a po změně dávkování. Pacienti (a jejich ošetřovatelé) mají být upozorněni na to, že je nutné sledovat jakékoli zhoršení jejich stavu, vznik sebevražedného chování nebo myšlenek a neobvyklých změn chování a na to, že pokud se tyto příznaky objeví, musí okamžitě vyhledat lékařskou pomoc.

Pediatrická populace

Sertralin nemá být použit 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 těmi, kteří byli léčeni placebem. Nicméně jestliže je na základě klinické potřeby rozhodnuto o léčbě, pak má být pacient zejména na počátku léčby pečlivě sledován kvůli výskytu sebevražedných symptomů. 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 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). Lékař musí sledovat dětské pacienty podstupující dlouhodobou léčbu, neobjeví-li se změny v růstu a vývoji.

Neobvyklé krvácení

Při užívání SSRI byly hlášeny případy abnormálního krvácení, včetně kožního krvácení, jako je 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 trombocytů (např. antikoagulancia, atypická antipsychotika a fenothiaziny, většina tricyklických antidepresiv, kyselina acetylsalicylová a NSAID) i u pacientů s poruchami krvácivosti v anamnéze je nutná opatrnost (viz bod 4.5).

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

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 nižších 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 Starší pacienti). U pacientů se symptomatickou hyponatremií je vhodné uvažovat o ukončení léčby a zahájit vhodné lékařské zásahy. Známky a příznaky hyponatremie jsou bolest hlavy, obtíže při koncentraci, porucha paměti, zmatenost, slabost a nestabilita, která může vést k pádům. Známky a příznaky u těžších a/nebo akutních případů zahrnovaly halucinace, synkopu, epileptické záchvaty, kóma, zástavu 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 mezi pacienty léčenými sertralinem četnost hlášených abstinenčních reakcí 23 % u pacientů, kteří přestali užívat sertralin, v porovnání k 12 % pacientů, 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 parestázie), poruchy spánku (včetně nespavosti a živých snů), agitovanost nebo úzkost, nauzea 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, byly ale 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

Užití sertralinu bylo spojeno s rozvojem 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.

Porucha funkce jater

Sertralin je z velké části metabolizován v játrech. Farmakokinetická studie s podáváním více dávek přípravku pacientům s lehkou, 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 bílkoviny mezi oběma skupinami. Používání sertralinu u pacientů s poruchou funkce jater proto vyžaduje značnou opatrnost. U nemocných s poruchou jaterních funkcí je nutno zvážit použití nižší dávky nebo méně častého dávkování. U pacientů s těžkou poruchou funkce jater se sertralin nemá použít (viz bod 4.2).

Porucha funkce ledvin

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

Léky ze skupin SSRI nebo SNRI včetně sertralinu byly spojeny s 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 ztížit kontrolu glykémie. Může být nutná úprava dávky inzulínu a/nebo perorálních antidiabetik.

Elektrokonvulzivní terapie

Nejsou k dispozici klinické studie stanovující rizika a přínosy kombinované léčby elektrokonvulzivní terapie a sertralinu.

Grapefruitová šťáva

Podání sertralinu současně 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 s uzavřeným úhlem

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 s uzavřeným úhlem, zvláště u predisponovaných pacientů. Sertralin je proto nutné používat s opatrností u pacientů s glaukome s uzavřeným úhlem a/nebo s glaukome v anamnéze.

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.

Adjuvin 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

Kontraindikováno

Inhibitory monoaminoxidázy (IMAO)

Ireverzibilní IMAO (např. selegilin)

Sertralin nesmí být používán 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).

Reversibilní selektivní IMAO-A (moklobemid)

Vzhledem k riziku vzniku serotoninového syndromu nesmí být souběžně podán sertralin a reversibilní selektivní IMAO, jako je moklobemid. Po ukončení léčby reversibilním IMAO je možné léčbu sertralinem zahájit v kratší vymývací periodě než 14 dnů. Doporučuje se, aby léčba sertralinem byla ukončena alespoň 7 dnů před zahájením léčby reversibilními IMAO (viz bod 4.3).

Reversibilní neselektivní IMAO (linezolid)

Antibiotikum linezolid je slabý reversibilní neselektivní IMAO a nesmí být pacientům užívajícím sertralin podáván (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. Tyto účinky zahrnovaly tremor, myoklonus, diaforézu, nauzeu, zvracení, návaly, závratě a hypertermii s rysy podobnými neuroleptickému malignímu syndromu, epileptické záchvaty a úmrtí.

Pimozid

Ve studii s jednorázovou nízkou dávkou pimozidu (2 mg) byly prokázány zvýšené hladiny pimozidu přibližně o 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 serotonergní přípravky

Viz bod 4.4

Při užití současně s fentanylem (užívaným při celkové anestezii nebo při léčbě chronické bolesti), dalšími serotonergními léky (včetně dalších serotonergních antidepresiv, amfetaminů, triptanů) a dalšími opioidy (včetně buprenorfinu) je nutná opatrnost.

Zvláštní opatření

Léky prodlužující QT interval

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

Lithium

V placebem kontrolované studii u zdravých dobrovolníků neovlivnilo souběžné podávání sertralinu a lithia významně farmakokinetiku lithia, vedlo však k vzestupu výskytu 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 monitorovat plazmatické hladiny fenytoinu a příslušná úprava dávek fenytoinu. Současné podávání fenytoinu, známého induktoru CYP3A4, a sertralinu může také způsobit snížení plazmatických hladin sertralinu.

Nelze vyloučit, že i další induktory CYP3A4, např. fenobarbital, karbamazepin, třezalka tečkovaná (*Hypericum perforatum*) a rifampicin mohou způsobit snížení plazmatických hladin sertralinu.

Triptany

Po uvedení přípravku na trh byly po použití sertralinu a sumatriptanu 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 pečlivě sledovat 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 pečlivě monitorovat při zahajování i při ukončování léčby sertralinem protrombinový čas.

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 trombocytů

Riziko krvácení může být zvýšeno při souběžném podání léků ze skupiny SSRI, včetně sertralinu, a léků ovlivňujících funkci trombocytů (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 cholinesterázy v séru s následkem prodloužení neuromuskulární blokády mivakuria nebo dalších neuromuskulárních blokátorů.

Léky metabolizované cytochromem P450

Sertralin může působit jako mírný až středně silný inhibitor CYP 2D6. Chronické dávky 50 mg sertralinu denně měly za následek středně silné zvýšení (průměrně 23–37 %) plazmatických koncentrací desipraminu (což je marker aktivity izoenzymu CYP 2D6) v rovnovážném stavu. Klinicky významné interakce mohou nastat s jinými substráty CYP 2D6 s úzkým terapeutickým indexem, jako jsou antiarytmika třídy 1C – např. propafenon a flekainid, tricyklická antidepresiva a typická antipsychotika, zvláště při vysokých hladinách sertralinu.

Sertralin neúčinkuje klinicky významně jako inhibitor CYP 3A4, CYP 2C9, CYP 2C19 a CYP 1A2. 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 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 výsledků studie interakcí s grapefruitovou šťávou nelze vyloučit, že současné podání sertralinu se silnými inhibitory CYP3A4 (např. inhibitory proteáz, ketokonazol, itraconazol, posakonazol, vorikonazol, klarithromycin, telithromycin a nefazodon), může mít za následek ještě větší zvýšení expozice sertralinu. To se týká rovněž středně silných inhibitorů CYP3A4 (např. aprepitant, erythromycin, flukonazol, verapamil a diltiazem). Podávání silných inhibitorů CYP3A4 je nutné se během léčby sertralinem vyvarovat.

Plazmatické hladiny sertralinu jsou zvýšené přibližně o 50 % u pomalých metabolizátorů CYP2C19 v porovnání s rychlými metabolizátory (viz bod 5.2). Interakci se silnými inhibitory CYP2C19 (např. 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

Nejsou k dispozici žádné dobře kontrolované studie u těhotných žen. Z velkého počtu dat ale nebyla prokázána indukce kongenitálních malformací sertralinem. Studie na zvířatech prokázaly účinky na reprodukci, pravděpodobně kvůli mateřské toxicitě způsobené farmakodynamickým účinkem látky a/ nebo přímým farmakodynamickým účinkem látky na plod (viz bod 5.3).

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).

Při užití sertralinu v době těhotenství byly u některých novorozenců, jejichž matky byly léčeny sertralinem, popsány případy symptomů kompatibilních s reakcemi po vysazení léku. Tento fenomén byl pozorován i u jiných SSRI antidepresiv. Používání sertralinu v těhotenství se nedoporučuje, pokud klinický stav pacientky není 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 v pozdějších fázích těhotenství se mohou u novorozenců objevit následující příznaky: dechová nedostatečnost, cyanóza, apnoe, epileptické záchvaty, teplotní nestabilita, potíže s příjmem potravy, zvracení, hypoglykémie, hypertonie, hypotonie, hyperreflexie, třes, neklid, podrážděnost, letargie, soustavný pláč, somnolence a potíže se spánkem. Tyto příznaky mohou patřit buď k serotoninergním 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 stadiu, 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

Zveřejněná data uvádějící hladiny sertralinu v mateřském mléce ukazují, že se malá množství sertralinu a jeho metabolitu N-desmethylsertralinu vylučují do mléka. Většinou byly v séru kojenců nalezeny pouze zanedbatelné nebo nedetekovatelné hladiny sertralinu, až na 1 případ, kdy byly hladiny sertralinu v séru 50 % hladiny 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 se u kojících matek nedoporučuje, pokud podle uvážení lékaře výhody nepřeváží 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 (porucha 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 při léčbě OCD, panické poruchy, PTSD a sociální úzkostné poruchy byl podobný profilu pozorovanému v klinických studiích u pacientů s depresí.

Tabulka 1 uvádí nežádoucí účinky pozorované po uvedení přípravku na trh (četnost není známo) a v placebem kontrolovaných klinických studiích (celkem 2542 pacientů léčených sertralinem a 2145 dostávajících placebo) 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

Četnost 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.

Velmi časté (≥1/10)	Časté (≥1/100 až <1/10)	Méně časté (≥1/1000 až <1/100),	Vzácné (≥1/10000 až <1/1000)	Velmi vzácné (<1/10000)	Není známo (z dostupných údajů nelze určit)
<i>Infekce a infestace</i>					
	Infekce horních cest dýchacích, faryngitida, rinitida	Gastroenteritida, otitis media	Divertikulitida [§]		
<i>Novotvary benigní, maligní a blíže neurčené (zahrnující cysty a polypy)</i>					
		Novotvar			
<i>Poruchy krve a lymfatického systému</i>					
			Lymfadenopatie, trombocytopenie* [§] , leukopenie* [§]		
<i>Poruchy imunitního systému</i>					
		Hypersenzitivita* sezónní alergie*	Anafylaktoidní reakce*		
<i>Endokrinní poruchy</i>					
		Hypotyreóza	Hyperprolaktinemie* [§] , nepřiměřená sekrece ADH* [§]		
<i>Poruchy metabolismu a výživy</i>					
	Snížená chuť k jídlu, zvýšená chuť k jídlu*		Hypercholesterolemie, diabetes mellitus*, hypoglykemie*, hyperglykemie* [§] , hyponatremie* [§]		
<i>Psychiatrické poruchy</i>					
Insomnie	Úzkost*, deprese*, agitovanost*, pokles sexuální touhy*, nervozita, depersonalizace, noční můry, bruxismus*	Sebevražedné myšlenky/chování, psychotické poruchy*, neobvyklé myšlení, apatie, halucinace*, agresivita*, euforická nálada*, paranoia	Konverzní porucha* [§] , děsivé sny* [§] , léková závislost, náměsíčnost, předčasná ejakulace		
<i>Poruchy nervového systému</i>					

Závrat', bolest hlavy*, somnia	Třes, pohybové poruchy (zahrnující extrapyramido- vé příznaky, jako jsou hyperkineze, hypertonie, dystonie, bruxismus nebo poruchy chůze), parestézie*, hypertonie*, porucha pozornosti, dysgeuzie	Amnezie, hypestezie*, mimovolní svalové kontrakce*, synkopa*, hyperkineze*, migréna*, konvulze*, posturální závrat', porucha koordinace, porucha řeči	Kóma*, akatizie (viz bod 4.4), dyskineze, hyperstezie, cerebrovaskulární spazmy (zahrnující syndrom reverzibilní mozkové vazokonstrikce a syndrom Call- Flemingův)*§, 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 serotonergních přípravků zahrnující agitovanost, zmatenost, diaforézu, průjem, horečku, hypertenzi, rigiditu a tachykardii§		.
<i>Poruchy oka</i>					
	Poruchy zraku	Mydriáza*	Skotom, glaukom, diplopie, fotofobie, hyféma*§, rozdílná velikost zornic*§, porucha vidění§, porucha tvorby slz		Makulopatie
<i>Poruchy ucha a labyrintu</i>					
	Tinitus*	Bolest ucha			
<i>Srdeční poruchy</i>					
	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)		

<i>Cévní poruchy</i>					
	Návaly horka*	Neobvyklé krvácení (jako např. gastrointestinální krvácení)*, hypertenze*, návaly, hematurie*	Periferní ischemie		
<i>Respirační, hrudní a mediastinální poruchy</i>					
	Zívání*	Dyspnoe, epistaxe*, bronchospasmus*	Hyperventilace, intersticiální plicní onemocnění*§, eozinofilní pneumonie*§ laryngospasmus, dysfonie, stridor*§, hypoventilace, škytavka		
<i>Gastrointestinální poruchy</i>					
Nauzea, průjem, sucho v ústech	Dyspepsie, zácpa*, bolest břicha* zvracení*, flatulence	Meléna, porucha zubů, ezofagitida, glositida, hemoroidy, hypersalivace, dysfagie, eruktace, porucha jazyka	Vředy v ústech, pankreatitida*§, hematochezie, vředy na jazyku, stomatitida		Mikroskopická kolitida
<i>Poruchy jater a žlučových cest</i>					
			Poruchy jaterních funkcí, závažné onemocnění jater (zahrnující hepatitidu, žloutenku a selhání jater)		
<i>Poruchy kůže a podkožní tkáň</i>					

	Hyperhidróza , vyrážka*	Periorbitální edém*, kopřivka*, alopecie*, pruritus*, purpura*, dermatitida, suchá kůže, otok obličeje, studený pot	Vzácné případy závažných kožních nežádoucích účinků (SCAR): např. Stevensův- Johnsonův syndrom* a epidermální nekrolýza*§, kožní reakce*§, fotosenzitivita§, angioedém, změna struktury vlasu, změna pachu kůže, bulózní dermatitida, folikulární vyrážka		
<i>Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně</i>					
	Bolest zad, artralgie, myalgie	Osteoartritida, svalové záškuby, svalové křeče*, svalová slabost	Rhabdomyolýza*§, poruchy kostí		Trismus*
<i>Poruchy ledvin a močových cest</i>					
		Polakisurie, poruchy mikce, retence moči, močová inkontinence*, polyurie, nykturie	Opožděný začátek močení*, oligurie		
<i>Poruchy reprodukčního systému a prsu</i>					
Porucha ejakulace	Nepravidelná menstruace*, erекtilní dysfunkce	Sexuální dysfunkce, menoragie, vaginální krvácení, ženská sexuální dysfunkce	Galaktorea*, atrofická vulvovaginitida, výtok z genitálu, balanopostitida*§, gynekomastie*, priapismus*		Poporodní krvácení ⁺
<i>Celkové poruchy a reakce v místě aplikace</i>					
Únava*	Malátnost*, bolest na hrudi*, astenie*, pyrexie*	Periferní edém*, zimnice, porucha chůze*, žízeň	Hernie, snížená léková tolerance		
<i>Vyšetření</i>					

	Zvýšení tělesné hmotnosti*	Zvýšení alaninaminotransferázy *, zvýšení aspartátaminotransferázy*, snížení tělesné hmotnosti*	Zvýšená hladina cholesterolu v krvi*, abnormální klinické laboratorní nálezy, porucha spermatu, změněná funkce trombocytů*§		
<i>Poranění a otravy</i>					
	Zranění				
<i>Chirurgické a léčebné postupy</i>					
			Vazodilatační léčba		

* Nežádoucí účinky zjištěné po uvedení přípravku na trh

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

+Tento nežádoucí účinek byl hlášen u terapeutické skupiny SSRI/SNRI (viz body 4.4 a 4.6).

Abstinенční příznaky pozorované po vysazení sertralinu

Ukončení léčby sertralinem (zejména náhlé) vede často k abstinенčním příznakům. Nejčastěji hlášené účinky jsou závrať, poruchy smyslového vnímání (včetně parestézie), poruchy spánku (včetně nespavosti a živých snů), agitovanost nebo úzkost, nauzea 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 přetrvávat déle. Není-li další potřeba léčby sertralinem, doporučuje se postupné snižování dávky (viz body 4.2 a 4.4).

Starší pacienti

Léky ze skupin SSRI nebo SNRI včetně sertralinu byly spojeny s 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. Následující nežádoucí účinky byly hlášeny z kontrolovaných studií (n=281 pacientů léčených sertralinem):

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

Časté ($\geq 1/100$ až $<1/10$): bolest na hrudi, mánie, horečka, zvracení, anorexie, labilní chování, agresivita, agitovanost, nervozita, porucha pozornosti, závrať, hyperkineze, migréna, somnolence, třes, porucha zraku, sucho v ústech, dyspepsie, noční můry, únava, močová inkontinence, vyrážka, akné, epistaxe, flatulence.

Méně časté ($\geq 1/1000$ až $<1/100$): prodloužení QT intervalu na EKG (viz body 4.4, 4.5 a 5.1), pokus o sebevraždu, konvulze, extrapyramidové poruchy, parestézie, deprese, halucinace, purpura, hyperventilace, anémie, porucha funkce jater, zvýšení alaninaminotransferázy, cystitida, herpes simplex, otitis externa, bolest ucha, bolest oka, mydriáza, malátnost, hematurie, pustulózní vyrážka, rinitida, zranění, pokles tělesné hmotnosti, svalové záškuby, neobvyklé sny, apatie, albuminurie, polakisurie,

polyurie, bolest prsů, menstruační poruchy, alopecie, dermatitida, poruchy kůže, změna pachu kůže, urtikarie, bruxismus, návaly.

Četnost není známo: enuréza

Účinky skupiny léčiv

Epidemiologické studie - především ty, které byly provedené u pacientů ve věku 50 let a výše - ukázaly zvýšené riziko fraktur kostí u těch pacientů, kteří užívají selektivní inhibitory zpětného vychytávání serotoninu (SSRI) nebo tricyklická (TCA) antidepresiva. 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 podle dostupných důkazů široké rozpětí bezpečnosti v závislosti na populaci pacientů a/nebo současné léčbě. Byly popsány případy úmrtí při předávkování sertralinem, v monoterapii i v kombinaci s užíváním jiných léků a/nebo alkoholu. Proto je třeba při každém předávkování okamžitě zahájit radikální léčbu.

Příznaky

K příznakům předávkování patří nežádoucí účinky zprostředkované serotoninem, jako je somnolence, gastrointestinální poruchy (jako nauzea a zvracení), tachykardie, třes, agitovanost a závratě. Méně často bylo hlášeno kóma.

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

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 léčbě předávkování. Vyvolání zvracení se nedoporučuje. Doporučuje se monitorování srdečních (např. 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: selektivní inhibitory zpětného vychytávání serotoninu (SSRI),
ATC kód: N06AB06

Mechanismus účinku

Sertralin je *in vitro* silným a specifickým inhibitorem zpětného vychytávání neuronálního serotoninu (5-HT), což v experimentu u zvířat potvrdilo účinky 5-HT. Na zpětné vychytávání norepinefrinu 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), serotonergním, dopaminergním, adrenergním, histaminergním, GABA nebo

benzodiazepinovým receptorům. Dlouhodobé podávání sertralinu u zvířat bylo spojeno s down regulací norepinefrinových 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 dvojitě zaslepené, placebem kontrolované randomizované studii srovnávající náchylnost ke zneužívání sertralinu, alprazolamu a dexamfetaminu u lidí sertralin neprokazoval subjektivní účinky ukazující na potenciál ke zneužívání. Navíc osoby ve studii hodnotily alprazolam i dexamfetamin významně lépe než placebo na základě obliby léku, euforie a potenciálu zneužívání. Sertralin nepůsobil ani stimulaci, ani pocity úzkosti, které jsou při užívání dexamfetaminu, či sedaci a psychomotorické zhoršení spojené s alprazolamem. U opic makaků rhesus trénovaných k samopodávání kokainu sertralin nepůsobil jako pozitivní posilovač (reinforcer), ani nebyl rozlišujícím podnětem pro dexamfetamin nebo pentobarbital.

Klinická účinnost a bezpečnost

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 8týdenní otevřené léčebné fáze. Tito pacienti (n=295) byli randomizováni k pokračování dvojitě zaslepeným způsobem v léčbě 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 (pacienti, u kterých nedošlo k relapsu) ze sertralinového ramene bylo 83,4 % a 60,8 % z placebového ramene.

Posttraumatická stresová porucha (PTSD)

Kombinovaná data ze 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 % vs 34,5 %; muži: 53,9% vs 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 bazální proměnné parametry (zneužívání více léků, delší léčba, původ traumatu apod.), které souvisely s nižším efektem.

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% CI 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% CI 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 nedeprimovaných dětí (6-12 let) a dospívajících (13-17 let) s OCD. Po jednotýdenním, placebem jednoduše zaslepeném náboru, byla pacientům náhodně přiřazena 12týdenní léčba s flexibilní dávkou buď sertralinu, nebo placebo. Děti (6-12 let) zahajovaly 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 ($p = 0,089$)“. V CY-BOCs průměrné výchozí hodnoty a změna od výchozích hodnot u placebo byly $22,25 \pm 6,15$, 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 v 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 do 6 let nejsou dostupné žádné údaje.

Studie bezpečnosti SPRITES po uvedení přípravku na trh

Po schválení byla provedena observační studie u 941 pacientů od 6 do 16 let s cílem zhodnotit dlouhodobou bezpečnost týkající se kognitivního, emocionálního, fyzického a pubertálního zrání po dobu až 3 let při léčbě sertralinem (s psychoterapií a bez ní) ve srovnání s psychoterapií. Tato studie byla provedena v klinické praxi 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 výšky/tělesné hmotnosti/BMI a Tannerovým stupněm)]. Sertralin je schválen u pediatrické populace pouze u pacientů s OCD od 6 let a starších (viz bod 4.1).

Standardizace každého primárního měření výsledků 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. Statisticky významné zjištění pro standardizovanou tělesnou hmotnost bylo pozorováno ve srovnávacích analýzách; velikost změny tělesné hmotnosti však byla malá [průměrná (SD) změna standardizovaného z-skóre < 0,5 SD]. Při přírůstku tělesné hmotnosti existoval vztah mezi dávkou a odpovědí.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpce

Po čtrnáctidenní perorální aplikaci sertralinu v dávce 50 až 200 mg denně je u člověka dosaženo maximální 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 *in vitro* substráty P-glykoproteinu.

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 rovnovážném stavu, této koncentrace se dosáhne po 1 týdnu při dávkování 1x denně. Poločas vylučování 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 poruchou funkce jater je poločas sertralinu prodloužen a AUC se zvyšuje 3x (viz body 4.2 a 4.4).

Porucha funkce ledvin

U pacientů se středně těžkou až těžkou poruchou funkce ledvin nedocházelo k významné akumulaci 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

Předklinické údaje získané na základě konvenčních farmakologických studií bezpečnosti, toxicity po opakovaném podávání, genotoxicity a kancerogenity 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. Postnatální přežívání a tělesná hmotnost štěňat byly sníženy pouze během prvních dnů po porodu. Bylo prokázáno, že časná postnatální mortalita byla následkem *in utero* expozice po 15. dni březosti. Postnatální opoždění vývoje u štěňat léčených samic bylo pravděpodobně následkem účinku na samice, a proto je nerelevantní pro riziko pro člověka.

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), následované 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, chromorhinorea 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

Mikrokrytalická celulóza, sodná sůl karboxymethylškrobu (typ A), dihydrát hydrogenfosforečnanu vápenatého, hyprolóza, polysorbát 80, magnesium-stearát.

Potahová vrstva: Hypromelóza 2910/6, oxid titaničitý (E 171), propylenglykol.

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

5 let

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchovávání.

6.5 Druh obalu a obsah balení

PVC/PVDC/Al blistr, krabička.

velikost balení: 10, 14, 20, 28 a 30 potahovaných tablet.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku

Žádné zvláštní požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

G.L.Pharma GmbH, Schlossplatz 1, Lannach, Rakousko

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/REGISTRAČNÍ ČÍSLA

Adjuvin 50 mg: 30/372/05-C

Adjuvin 100 mg: 30/373/05-C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE / PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 5. 10. 2005

Datum posledního prodloužení registrace: 30. 10. 2013

10. DATUM REVIZE TEXTU

12. 10. 2023