

## SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

### 1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Sertralin Vipharm 50 mg potahované tablety  
Sertralin Vipharm 100 mg potahované tablety

### 2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna potahovaná tableta obsahuje sertralinum 50 mg (ve formě sertralini hydrochloridum).  
Jedna potahovaná tableta obsahuje sertralinum 100 mg (ve formě sertralini hydrochloridum).

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

### 3. LÉKOVÁ FORMA

Potahované tablety.

*Sertralin Vipharm 50 mg:*

Bílé, bikonvexní, podlouhlé potahované tablety, na jedné straně s vyraženým „A“, na straně druhé s půlicí rýhou uprostřed tablety a vyraženým „8“ v jedné polovině a „1“ ve druhé polovině tablety. Tabletou lze rozdělit na dvě stejné dávky.

*Sertralin Vipharm 100 mg:*

Bílé, bikonvexní, podlouhlé potahované tablety, na jedné straně s vyraženým „A“, na straně druhé s vyraženým „82“.

### 4. KLINICKÉ ÚDAJE

#### 4.1 Terapeutické indikace

Sertralin je indikován k léčbě:

Depresivní epizody, k prevenci opakování nebo návratu epizod deprese.

Panické poruchy s agorafobií nebo bez ní.

Obsedantně-kompulzivní poruchy (obsessive-compulsive disorder - OCD) u dospělých a u pediatrických pacientů 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 poločasů 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 deprese (MDE) může být vhodná dlouhodobá léčba. Ve většině případů je doporučeno dávkování u prevence opakování epizod deprese stejné jako u současných epizod. K eliminaci symptomů by pacienti měli být 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 hyponatrémie (viz bod 4.4).

#### *Porucha 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 závažného poruchy funkce jater (viz bod 4.4).

#### *Porucha 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 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 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 sertralínu mohou být podávány s jídlem i bez jídla.

#### *Abstinenční příznaky pozorované po vysazení sertralínu*

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 abstenčních 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 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 sertralínu je kontraindikováno u pacientů současně užívajících pimozid (viz bod 4.5).

### **4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití**

#### Serotoninový syndrom (SS) či neuroleptický maligní syndrom (NMS)

Při léčbě SSRI včetně sertralínu byl zaznamenán rozvoj potenciálně život ohrožujících stavů, jako je serotoninový syndrom (SS) nebo neuroleptický maligní syndrom (NSM).

Riziko SS či NMS při užívání léků ze skupiny SSRI se zvyšuje souběžným použitím jiných serotoninergních léků (včetně dalších serotoninergních antidepresiv, amfetaminů, triptanů), léků zasahujících do metabolismu serotoninu (včetně IMAO, např. trihydrát methylthionium-chloridu - methylenová modř), antipsychotik a dalších antagonistů dopaminu a opiátů (např. buprenorfin). U pacientů musí být sledovány projevy nebo příznaky SS nebo NSM (viz bod 4.3). Symptomy serotoninového syndromu mohou zahrnovat změny duševního stavu, autonomní nestabilitu, neuromuskulární abnormality a/nebo gastrointestinální symptomy. V případě podezření na SS je třeba v závislosti na závažnosti symptomů zvážit snížení dávky nebo přerušování léčby.

#### 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 sertralínu s jinými léky, které zlepšují serotoninergní neurotransmisi, jako jsou amfetaminy, tryptofan nebo fenfluramin nebo agonisté 5-HT, nebo bylinné 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 sertralínu po uvedení na trh byly hlášeny případy prodloužení QTc intervalu a Torsade de Pointes (TdP). Většina případů se objevila u pacientů s jinými rizikovými faktory pro prodloužení QTc intervalu a Torsade de Pointes. Účinek na prodloužení QTc intervalu potvrdila detailní studie QTc intervalu u zdravých dobrovolníků se statisticky významným pozitivním vztahem mezi expozicí a odpovědí. Proto je nutné sertralin užívat s opatrností u pacientů s jinými rizikovými faktory pro prodloužení QTc intervalu, jako jsou srdeční onemocnění, hypokalémie 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

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, sebepoškození a sebevraždy (příhody spojené se sebevraždou). 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, které jsou léčeny sertralinem, mohou být spojeny se zvýšeným rizikem příhod spojených se sebevraždou. Navíc můžou být tyto stavy komorbidní s depresivní poruchou. Proto je při léčbě pacientů s jinými psychiatrickými poruchami nutná stejná ostražitost, jako u pacientů s depresivní poruchou.

Pacienti s příhodami spojenými se sebevraždou v anamnéze, nebo pacienti vykazující před zahájením léčby závažný počet sebevražedných představ jsou vystaveni vyššímu riziku sebevražedných myšlenek nebo pokusů, a je proto nutné jim během léčby věnovat zvýšenou pozornost. 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.

#### 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.

#### 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. Příhody spojené se sebevraždou (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 přesto rozhodnuto o léčbě, pak má být pacient pečlivě sledován pro výskyt sebevražedných symptomů, zejména na počátku léčby. Dlouhodobá bezpečnost kognitivního, emočního, fyzického a pubertálního zrání u dětí a dospívajících ve věku od 6 do 16 let byla hodnocena v dlouhodobé observační studii po dobu až 3 let (viz bod 5.1). Po uvedení přípravku na trh bylo hlášeno několik případů zpomaleného růstu a opožděného nástupu

puberty. Klinický význam a příčinná souvislost zatím nejsou jasné (viz bod 5.3 pro příslušné předklinické údaje o bezpečnosti). Lékař musí sledovat dětské pacienty podstupující dlouhodobou léčbu, neobjeví-li se změny v růstu a vývoji.

#### 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 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).

#### Hyponatrémie

V důsledku léčby SSRI nebo SNRI včetně sertralinu se může objevit hyponatrémie. V mnoha případech je hyponatrémie důsledkem syndromu nepřiměřené sekrece antidiuretického hormonu (SIADH). Byly hlášeny případy hladin sodíku v séru nižší než 110 mmol/l. Vyššímu riziku rozvoje hyponatrémie 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 hyponatrémií je vhodné uvažovat o ukončení léčby a zahájit vhodné lékařské zásahy. Známky a příznaky hyponatrémie 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, 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%, 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, 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, byly ale zaznamenány případy podobných příznaků i při neúmyslném vynechání dávky. Tyto příznaky obvykle samy odezní 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.

#### Užití u pacientů s poruchou 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 bílkoviny mezi oběma skupinami. Používání sertralinu u pacientů s onemocněním jater proto vyžaduje značnou opatrnost. U nemocných s poruchou funkce jater 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).

#### Užití u pacientů s poruchou funkce ledvin

Sertralin je z velké části metabolizován a jeho exkrece v nezměněné podobě močí 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 upravována s ohledem na stupeň poruchy funkce ledvin.

#### 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 hyponatrémie u starších pacientů, kteří jsou vystaveni vyššímu riziku tohoto nežádoucího účinku (viz Hyponatrémie v bodu 4.4).

#### Diabetes

U pacientů s diabetem může léčba SSRI ovlivnit kontrolu glykémie. Může být nutná úprava dávkování inzulínu a/nebo perorálních antidiabetik.

#### Elektrokonvulzivní terapie

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

#### Grapefruitová šťáva

Podávání sertralinu s grapefruitovou šťávou se nedoporučuje (viz bod 4.5).

#### Interference se screeningovými testy moči

U pacientů užívajících sertralin byly hlášeny falešně pozitivní výsledky imunologického vyšetření moči na benzodiazepiny. Důvodem je nedostatečná specifická screeningových testů. Falešně pozitivní výsledky testů lze očekávat ještě několik dnů po ukončení léčby sertralinem. K rozlišení sertralinu od benzodiazepinů lze použít konfirmační testy jako je plynová chromatografie / hmotnostní spektrometrie.

#### Glaukom s uzavřeným úhlem

SSRI včetně sertralinu mohou mít vliv na velikost zornice, což může vést k mydriáze. Tento mydriatický efekt může zúžit oční úhel což může mít za následek zvýšení nitroočního tlaku a glaukom s uzavřeným úhlem a to zejména u predisponovaných pacientů. Sertralin by měl být proto používán s opatrností u pacientů s glaukolem s uzavřeným úhlem nebo s glaukolem v anamnéze.

#### **Přípravek Sertralin Vipfarm obsahuje 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**

#### Kontraindikováno

##### Inhibitory monoaminoxidázy (IMAO)

##### *Ireversibilní 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 není kombinace sertralinu a reverzibilního selektivního IMAO, jako je moklobemid, doporučena. Po ukončení léčby reverzibilním 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 reverzibilními IMAO (viz bod 4.3).

### Reversibilní neselektivní IMAO (linezolid)

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

U pacientů, kteří zahájili léčbu sertralinem po nedávno ukončené léčbě IMAO, nebo zahájili léčbu IMAO (např. methylenová modř) po nedávno ukončené léčbě sertralinem, byly hlášeny závažné nežádoucí účinky. Tyto účinky zahrnovaly tremor, myoklonus, diaforézu, nevolnost, zvracení, návaly, závratě a hypertermii s rysy podobnými neuroleptickému malignímu syndromu, záchvaty a úmrtí.

### Pimozid

Ve studiích 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.

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

### Zvláštní opatření

#### Léky prodlužující QT interval

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

### Lithium

V placebem kontrolované studii u zdravých dobrovolníků neovlivnilo souběžné podávání sertralinu a lithia významně farmakokinetiku lithia, vedlo však k vzestupu 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, který je známým induktorem CYP3A4, a sertralinu může také způsobit snížení plazmatických hladin sertralinu. Není možné vyloučit, že další induktory CYP3A4, např. fenobarbital, karbamazepin, třezalka tečkovaná, rifampicin mohou způsobit snížení plazmatických hladin sertralinu.

### Triptany

Po uvedení léku na trh byly po použití sertralinu a sumatriptanu vzácně hlášeny případy slabosti, hyperreflexie, nekoordinovanosti, zmatenosti, úzkosti a agitovanosti u pacientů. 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 krvácivosti 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 krvácivosti (viz bod 4.4).

#### Neuromuskulární blokátory

Léky ze skupiny SSRI mohou snižovat aktivitu cholinesterázy v séru s následkem prodloužení neuromuskulární blokady 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 mírné zvýšení (průměr 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. Toto 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.

Konzumace tří sklenic grapefruitové šťávy denně zvýšila plazmatické hladiny sertralinu zhruba o 100% ve zkřížené (cross-over) studii u osmi japonských zdravých jedinců. Proto by během léčby sertralinem neměla být přijímána grapefruitová šťáva (viz bod 4.4).

Na základě studie interakcí s grapefruitovou šťávou nelze vyloučit, že současné podávání sertralinu a silných CYP3A4 inhibitorů, např. inhibitorů proteázy, ketokonazolu, itraconazolu, posakonazolu, vorikonazolu, klarithromycinu, telithromycinu a nefazodonu, by mohlo mít za následek ještě větší zvýšení expozice sertralinu. To se týká i středně silných inhibitorů CYP3A4, např. aprepitantu, erythromycinu, flukonazolu, verapamilu a diltiazemu. Během léčby sertralinem by neměly být podávány silné inhibitory CYP3A4.

Plazmatické hladiny sertralinu jsou zvýšeny o zhruba 50% u pomalých metabolizátorů CYP2C19 ve srovnání s rychlými metabolizátory (viz bod 5.2). Interakce se silnými inhibitory CYP2C19, např. s omeprazolem, lansoprazolem, pantoprazolem, rabeprazolem, fluoxetinem, či fluvoxaminem nelze 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 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 v době těhotenství byly popsány případy symptomů kompatibilních s reakcemi po vysazení léku u novorozenců, jejichž matky byly léčeny sertralinem. Tento fenomén byl pozorován i u jiných SSRI antidepressiv. Používání sertralinu v těhotenství je možné jen, pokud 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 novorozence sledovat. Po užívání sertralinu i v pozdějších fázích těhotenství se mohou u novorozenců objevit následující příznaky: dechová nedostatečnost, cyanóza, apnoe, záchvaty, teplotní nestabilita, potíže s příjmem potravy, zvracení, hypoglykémie, hypertonie, hypotonie, hyperreflexie, třes, nervozita, 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 používání SSRI v průběhu těhotenství, především v pozdní fázi těhotenství, může zvýšit riziko perzistující plicní hypertenze novorozenců (PPHN). Výskyt pozorovaného rizika byl přibližně 5 případů z 1000 těhotenství. U všeobecné populace se vyskytují 1 až 2 případy PPHN na 1000 těhotenství.

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

##### Kojení

Zveřejněná data uvádějící hladiny sertralinu v mateřském mléce ukazují, že se malá množství sertralinu a jeho metabolitu N-desmethylsertralinu vylučují do mléka. Většinou byly nalezeny pouze zanedbatelné nebo nedetekovatelné hladiny sertralinu v séru kojenců, 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 kojenech 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 nevolnost. Při léčbě sociální úzkostné poruchy se u 14% mužů léčených sertralinem vyskytla sexuální dysfunkce (porucha ejakulace) v porovnání s 0% u placeba. Tyto nežádoucí účinky jsou závislé na dávce a s pokračující léčbou často vymizí.

Profil nežádoucích účinků běžně pozorovaný u dvojité slepých 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 neznáma) 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 ztratit na intenzitě a četnosti a obecně nevedou k ukončení léčby.

<b>Tabulka 1: Nežádoucí účinky</b>					
<b>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.</b>					
<b>Třída orgánových systémů</b>	<b>Velmi časté (≥ 1/10)</b>	<b>Časté (≥ 1/100 až &lt; 1/10)</b>	<b>Méně časté (≥ 1/1 000 až &lt; 1/100)</b>	<b>Vzácné (≥ 1/10 000 až &lt; 1/1 000)</b>	<b>Není známo (z dostupných údajů nelze určit)</b>
Infekce a infestace		infekce horních cest dýchacích, faryngitida, rinitida	gastroenteritida, otitis media	divertikulitida <sup>§</sup>	
Novotvary benigní, maligní a bližší neurčené (zahrnující cysty a polypy)			novotvar		
Poruchy krve a lymfatického systému				lymfadenopatie, trombocytopenie <sup>*</sup> , leukopenie <sup>*§</sup>	
Poruchy imunitního systému			hypersenzitivita <sup>*</sup> , sezónní alergie <sup>*</sup>	anafylaktoidní reakce <sup>*</sup>	
Endokrinní poruchy			hypotyreóza <sup>*</sup>	hyperprolaktinémie <sup>*§</sup> , nepřiměřená sekrece ADH <sup>*§</sup>	
Poruchy metabolismu a výživy		snížená chuť k jídlu, zvýšená chuť k jídlu <sup>*</sup>		hypercholesterolemie, diabetes mellitus <sup>*</sup> , hypoglykemie <sup>*</sup> , hyperglykemie <sup>*§</sup> , hyponatremie <sup>*§</sup>	
Psychiatrické poruchy	nespavost	úzkost <sup>*</sup> , deprese <sup>*</sup> , agitovanost <sup>*</sup> , pokles	sebevražedné myšlenky/chování, psychotické poruchy <sup>*</sup> , neobvyklé	konverzní porucha <sup>*§</sup> , děsivé sny <sup>*§</sup> , léková závislost,	

		sexuální touhy*, nervozita, depersonalizace, noční můry, bruxismus*	myšlení, apatie, halucinace*, agrese*, euforická nálada*, paranoia	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), parestézie*, hypertonie*, poruchy pozornosti, dysgeuzie	amnezie, hypestezie*, nekontrolovatelné svalové kontrakce*, synkopa*, hyperkineze*, migréna*, křeče*, posturální závrať, poruchy koordinace, poruchy řeči	kóma*, akatizie (viz bod 4.4), dyskineze, hyperestézie, cerebrovaskulární spazmy (zahrnující syndrom reverzibilní mozkové vazokonstrikce a syndrom CallFleming)*§, 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*§,	makulopatie*

				poruchy vidění <sup>§</sup> , poruchy tvorby slz	
Poruchy ucha a labyrintu		tinnitus*	bolest ucha		
Srdeční poruchy		palpitace*	tachykardie*, srdeční poruchy	infarkt myokardu* <sup>§</sup> , Torsade de Pointes* <sup>§</sup> (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*, návaly, hematurie*	periferní ischemie	
Respirační, hrudní a mediastinál ní poruchy		zívání*	dyspnoe, epistaxe*, bronchospasmus*	hyperventilace, intersticiální plicní onemocnění* <sup>§</sup> , eozinofilní pneumonie* <sup>§</sup> , laryngospasmus, dysfonie, stridor* <sup>§</sup> , hypoventilace, škytavka	
Gastrointestin ální poruchy	nevolnost, 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* <sup>§</sup> , hematochezie, tvorba vředů na jazyku, stomatitida	mikroskopic ká kolitida
Poruchy jater a žlučových cest				porucha jaterních funkcí, závažné onemocnění jater (zahrnující hepatitidu, žloutenku a selhání jater)	
Poruchy kůže a podkožní tkáně		hyperhidróz a, 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 <sup>*,§</sup> , kožní reakce <sup>*,§</sup> , fotosenzitivita <sup>§</sup> , 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 <sup>*</sup> , svalová slabost	rhabdomyolýza <sup>*,§</sup> , poruchy kostí	trismus <sup>*</sup>
Poruchy ledvin a močových cest			polakisurie, poruchy mikce, retence moči, močová inkontinence <sup>*</sup> , polyurie, nykturie	opožděný začátek močení <sup>*</sup> , oligurie	
Poruchy reprodukčního systému a prsů	porucha ejakulace	nepravidelná menstruace <sup>*</sup> , erektilní dysfunkce	sexuální dysfunkce (viz body 4.4), menoragie, vaginální krvácení, ženská sexuální dysfunkce (viz body 4.4),	galaktorea <sup>*</sup> , atrofická vulvovaginitida, výtok z genitálu, balanopostitida <sup>*,§</sup> , gynekomastie <sup>*</sup> , priapismus <sup>*</sup>	poporodní krvácení <sup>**</sup>
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	únava <sup>*</sup>	malátnost <sup>*</sup> , bolest na hrudi <sup>*</sup> , astenie <sup>*</sup> , pyrexie <sup>*</sup>	periferní edém <sup>*</sup> , třesavka, poruchy chůze <sup>*</sup> , žízeň	hernie, snížená léková tolerance	
Vyšetření		zvýšení tělesné hmotnosti <sup>*</sup>	zvýšení alanin- aminotransferázy <sup>*</sup> , zvýšení aspartátaminotransfer ázy <sup>*</sup> , snížení tělesné hmotnosti <sup>*</sup>	zvýšená hladina cholesterolu v krvi <sup>*</sup> , abnormální klinické laboratorní nálezy, poruchy spermatu, změněná funkce krevních destiček <sup>*,§</sup>	
Poranění, otravy a procedurální komplikace		zranění			
Chirurgické a léčebné postupy				vazodilatační léčba	
<p>* Nežádoucí účinky zjištěné po uvedení přípravku na trh  § Frekvenci nežádoucích účinků reprezentuje odhadovaný horní limit 95% intervalu spolehlivosti za použití "Pravidla tří".  ** Tento nežádoucí účinek byl hlášen u terapeutické skupiny SSRI/SNRI (viz body 4.4 a 4.6).</p>					

#### 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 parestázie), poruchy spánku (včetně nespavosti a živých 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 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 hyponatrémie 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%), 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 QT intervalu na EKG (viz body 4.4, 4.5 a 5.1), pokus o sebevraždu, křeče, extrapyramidové poruchy, parestázie, deprese, halucinace, purpura, hyperventilace, anémie, porucha funkce jater, zvýšení alaninaminotransferázy, cystitida, herpes simplex, otitis externa, bolest ucha, bolest oka, mydriáza, nevolnost, hematurie, vřidkovitá 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 známa*: enuréza

#### Účinky třídy léčiv

Epidemiologických studií, především provedeny u pacientů ve věku 50 let a starší, ukazují zvýšené riziko zlomenin u pacientů užívajících SSRI a TCA. Mechanismus vedoucí k tomuto riziku 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](http://www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek)

## **4.9 Předávkování**

### Toxicita

Při předávkování má sertralin rozpětí bezpečnosti v závislosti na populaci pacientů a/nebo souběžné léčbě. Byly popsány případy úmrtí při předávkování sertralinem, podávaném samostatně i v kombinaci s jinými léky a/nebo alkoholem. 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 nevolnost 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).

### 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. Dále se 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: antidepresivum, selektivní inhibitory zpětného vychytávání serotoninu (SSRI), ATC kód: N06 AB06

#### Mechanismus účinku

Sertralin je *in vitro* silným a selektivním inhibitorem zpětného vychytávání neuronálního serotoninu (5-HT), což v experimentu u zvířat potence 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), 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 dvojitě zaslepené, placebem kontrolované randomizované studii srovnávající náchylnost ke zneužívání sertralinu, alprazolamu a d-amfetaminu u lidí 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 jsou při užívání d-amfetaminu, či sedací 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 d-amfetamin 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.

#### 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 Cmax (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 ( $p = 0,03$ ).

Neexistují žádné dlouhodobé klinické studie zkoumající účinnost u pediatrické populace.

#### Pediatrická populace

U dětí mladších 6 let nejsou dostupné žádné údaje.

#### Studie bezpečnosti SPRITES po uvedení přípravku na trh

Po schválení byla provedena observační studie 941 pacientů ve věku od 6 do 16 let s cílem zhodnotit dlouhodobou bezpečnost 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/hmotnosti/tělesné hmotnosti (BMI) a Tannerovým stupněm)]. Sertralin je schválen u pediatrické populace pouze u pacientů ve věku 6 let a starších s OCD (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 hmotnosti. Statisticky významné zjištění pro standardizovanou hmotnost bylo pozorováno ve srovnávacích analýzách; velikost změny hmotnosti však byla malá [průměrná (SD) změna standardizovaného z-skóre  $< 0,5$  SD]. Při přírůstku 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 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 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-desmethyl-sertralin 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 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

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

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

#### *Studie s mláďaty*

Byla provedena juvenilní studie toxicity u potkanů, ve které byl sertralin podáván perorálně samcům i samicím potkanů v období 21-56 dnů po narození (v dávkách 10, 40 nebo 80 mg/kg/den) následovaným obdobím bez podání dávky až do dne 196 po narození. Bylo pozorováno zpoždění pohlavního dospívání u samců i samic při různých dávkách (samci při dávce 80 mg/kg a samice při dávce  $\geq 10$  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 tablet:*

Mikrokryсталická celulóza  
Sodná sůl karboxymethylškrobu (typ A)  
Hyprolóza  
Dihydrát hydrogenfosforečnanu vápenatého  
Magnesium-stearát

#### *Potah tablety:*

Potahová soustava Opadry OY-S-7355 bílá  
*Složení:* Hypromelóza  
Makrogol 400  
Oxid titaničitý (E 171)  
Polysorbát 80

### 6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

### 6.3 Doba použitelnosti

Pro PVC/Al blistry a HDPE lahvičky: 4 roky

### 6.4 Zvláštní opatření pro uchování

Uchovávejte v původním obalu.

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchování

### **6.5 Druh obalu a obsah balení**

Potahované tablety Sertralin Vipharm 50 mg a 100 mg jsou k dispozici v bílém neprůhledném blistru z PVC-Al fólie a bílé neprůhledné kulaté HDPE lahvičce s bílým neprůhledným polypropylenovým uzávěrem.

Velikosti balení:

#### **Blistry:**

10, 14, 15, 20, 28, 30, 42, 50, 56, 60, 84, 98 a 100 potahovaných tablet.

#### **HDPE lahvičky:**

30, 60, 98, 100, 250, 500 a 1000 potahovaných tablet (balení 250, 500 a 1000 tablet jsou určena pouze k výdeji jednotlivé dávky).

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

### **6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku**

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

## **7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

Vipharm S.A.  
ul. A. i F. Radziwiłłow 9  
05-850 Ożarów Mazowiecki  
Polsko

## **8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/REGISTRAČNÍ ČÍSLA**

Sertralin Vipharm 50 mg potahované tablety	30/383/08-C
Sertralin Vipharm 100 mg potahované tablety	30/384/08-C

## **9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE**

Datum první registrace: 2. 7. 2008  
Datum posledního prodloužení registrace: 11. 1. 2012

## **10. DATUM REVIZE TEXTU**

18. 3. 2024