

## SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

### 1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Asentra 100 mg potahované tablety

### 2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

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

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

### 3. LÉKOVÁ FORMA

Potahované tablety.

Bílé, kulaté, filmem potahované tablety se zkosenými hranami, na jedné straně půlicí rýha.

Tabletu lze rozdělit na stejné dávky.

### 4. KLINICKÉ ÚDAJE

#### 4.1 Terapeutické indikace

Sertralin je indikován k léčbě:

Epizod deprese, k prevenci opakování nebo návratu depresivních epizod.

Panické poruchy s agorafobií nebo bez ní.

Obsedantně-kompulzivní poruchy (obsessive-compulsive disorder – OCD) u dospělých a u dětí a dospívajících ve věku 6–17 let.

Sociální úzkostné poruchy.

Posttraumatické stresové poruchy (post-traumatic stress disorder – PTSD).

#### 4.2 Dávkování a způsob podání

##### Dávkování

##### Úvodní léčba

##### *Deprese a OCD*

Léčba sertralinem 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 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 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 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 depresivních epizod (MDE) může být vhodná dlouhodobá léčba. Ve většině případů je doporučené dávkování u prevence opakování depresivních epizod stejné jako u souběžných epizod. K eliminaci symptomů mají být pacienti 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 podávat méně často (viz bod 4.4). Vzhledem k tomu, že nejsou k dispozici klinická data, nemá se sertralin používat v případě těžké 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 6–12 let: počáteční dávka 25 mg/den. Po jednom týdnu může být dávka zvýšena na 50 mg/den.  
Věk 13–17 let: počáteční dávka 50 mg/den.

V případě nedostatečné terapeutické odpovědi je možné následně v průběhu několika týdnů 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 1× denně, a to buď ráno, nebo večer.  
Tablety sertralinu mohou být podávány s jídlem i bez jídla.

### *Abstinenční 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 abstinčních 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.

Souběžná 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 souběžně užívajících pimozid (viz bod 4.5).

### 4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

#### *Serotoninový syndrom (SS) či 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 methylthioninium-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*

Souběžné podání sertralinu s jinými léky, které zlepšují serotonergní 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 sertralinu po uvedení na trh byly hlášeny případy prodloužení korigovaného QT intervalu a TdP. Většina případů se objevila u pacientů s jinými rizikovými faktory pro prodloužení QTc intervalu/TdP. Účinek na prodloužení QTc intervalu potvrdila detailní studie QTc intervalu u zdravých dobrovolníků se statisticky významným pozitivním vztahem mezi expozicí a odpovědí. Proto je nutné sertralin užívat s opatrností u pacientů s jinými rizikovými faktory pro prodloužení QTc intervalu, jako jsou srdeční onemocnění, hypokalemie nebo 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, 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. 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 případů sebevražedného chování. Vzhledem ke zjištěné komorbiditě s těžkou depresivní poruchou, je nutná stejná ostražitost při léčbě pacientů s těžkou depresivní poruchou, jako u pacientů s jinými psychiatrickými poruchami.

Pacienti s anamnézou sebevražedného chování, nebo pacienti vykazující před zahájením léčby závažný počet sebevražedných myšlenek 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.

### *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 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 pediatrické pacienty podstupující dlouhodobou léčbu sledovat, neobjeví-li se změny v růstu a vývoji.

### *Neobvyklé krvácení/hemoragie*

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. SSRI/SNRI mohou zvýšit riziko poporodního krvácení (viz body 4.6 a 4.8). U pacientů užívajících SSRI, zvláště v kombinaci s léky, o kterých je známo, že ovlivňují funkci destiček (např. antikoagulantia, atypická antipsychotika a fenothiaziny, většina tricyklických antidepresiv, kyselina acetylsalicylová a nesteroidní protizánětlivé léky - NSAID) i u pacientů s poruchami krvácivosti v anamnéze je nutná opatrnost (viz bod 4.5).

### *Hyponatremie*

V důsledku léčby SSRI nebo SNRI včetně sertralinu se může objevit hyponatremie. V mnoha případech je hyponatremie důsledkem syndromu nepřiměřené sekrece antidiuretického hormonu (SIADH). Byly hlášeny případy hladin sodíku v séru nižší než 110 mmol/l. Vyššímu riziku rozvoje

hyponatremie v důsledku užívání SSRI nebo SNRI jsou vystaveni starší pacienti. Rovněž pacienti užívající diuretika nebo hypovolemičtí pacienti mohou být vystaveni vyššímu riziku (viz „Užití u starších pacientů“). U pacientů se symptomatickou hyponatremií je vhodné uvažovat o ukončení léčby a zahájit vhodné lékařské zásahy. Znamky a příznaky hyponatremie jsou bolest hlavy, obtíže při koncentraci, porucha paměti, zmatenost, slabost a nestabilita, která může vést k pádům. Znamky 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 abstenenční příznaky, zvláště byla-li léčba ukončena náhle (viz bod 4.8). V klinických studiích byla mezi pacienty léčenými sertralinem četnost hlášených abstenenčních reakcí 23 % u pacientů, kteří přestali užívat sertralin, v porovnání k 12 % u těch, kteří pokračovali v léčbě sertralinem.

Riziko abstenenčních 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 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, 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 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 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 nesmí 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 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 hyponatremie u starších pacientů, kteří jsou vystaveni vyššímu riziku tohoto nežádoucího účinku (viz „Hyponatremie“ v bodu 4.4).

#### *Diabetes mellitus*

U pacientů s diabetem může léčba SSRI ztížit kontrolu glykémie. Může být nutná úprava dávky

insulinu 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 souběžně 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 konfirmační testy, 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 glaukomelem s uzavřeným úhlem anebo s glaukomelem 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.

#### Přípravek Asentra 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 (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).

##### *Reverzibilní selektivní IMAO-A (moklobemid)*

Vzhledem k riziku vzniku serotoninového syndromu nesmí být souběžně podán sertralin a reverzibilní selektivní IMAO, jako je moklobemid. 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).

##### *Reverzibilní 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 (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, záchvaty a úmrtí.

### *Pimozid*

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

### *Souběžné podání se sertralinem není doporučeno*

#### *Látky s tlumivým účinkem na CNS a alkohol*

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

#### *Další serotonergní přípravky*

Viz bod 4.4.

Při užití souběžně s fentanylem (užívaným při celkové anestézii 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, viz body 4.4 a 5.1), může být zvýšeno riziko prodloužení QTc intervalu a/nebo komorových arytmí (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. Souběžné podávání fenytoinu a sertralinu může také způsobit snížení plazmatických hladin sertralinu. Nelze vyloučit, že jiné induktory CYP3A4, např. fenobarbital, karbamazepin, třezalka tečkovaná, rifampicin mohou způsobovat 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 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 blokady mivakuria nebo dalších neuromuskulárních blokátorů.

#### *Léky metabolizované cytochromem P450*

Sertralin může působit jako mírný až středně silný inhibitor CYP2D6. Chronické dávky 50 mg sertralinu denně měly za následek mírné zvýšení (průměr 23–37 %) plazmatických koncentrací desipraminu (což je marker aktivity izoenzymu CYP2D6) v rovnovážném stavu. Klinicky významné interakce mohou nastat s jinými substráty CYP2D6 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 CYP3A4, CYP2C9, CYP2C19 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 CYP1A2.

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

Na základě interakčních studií s grapefruitovou šťávou nelze vyloučit, že souběžné podání sertralinu a silných inhibitorů CYP3A4, např. inhibitory proteázy, ketokonazol, itrakonazol, posakonazol, vorikonazol, klarithromycin, telithromycin a nefazodon by mělo za následek ještě větší zvýšení expozice sertralinu. To také týká středně silných inhibitorů CYP3A4, např. aprepitant, erythromycin, flukonazol, verapamil a diltiazem. Během léčby sertralinem je třeba se vyhnout užívání silných inhibitorů CYP3A4.

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, fluvoxamin není možné vyloučit.

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 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 sledovat novorozence. 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, hypoglykemie, hypertonie, hypotonie, hyperreflexie, třes, neklid, podrážděnost, letargie, soustavný pláč, somnolence a potíže se spánkem. Tyto příznaky mohou patřit buď k serotonergním 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.

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-desmethylertralinu 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 kojených matkami, které užívaly sertralin; riziko ale není možné vyloučit. Používání sertralinu u kojících matek je možné jen tehdy, pokud podle uvážení lékaře výhody převáží riziko podání.

#### Fertilita

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

### **4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje**

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

### **4.8 Nežádoucí účinky**

Nejčastějším nežádoucím účinkem je nauzea. Při léčbě sociální úzkostné poruchy se u 14 % mužů léčených sertralinem vyskytla sexuální dysfunkce (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 zaslepené 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 známa) 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.

| <p><b>Tabulka 1: Nežádoucí účinky</b></p> <p><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></p> |                             |                                                                                                                                                                             |                                                                                                                                                                                       |                                                                                                                                             |                                                    |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------|
| <b>Třídy 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> |
| <i>Infekce a infestace</i>                                                                                                                                                                                                                                                  |                             | Infekce horních cest dýchacích, faryngitida, rinitida                                                                                                                       | Gastroenteritida, otitis media                                                                                                                                                        | Divertikulitida <sup>§</sup>                                                                                                                |                                                    |
| <i>Novotvary benigní, maligní a blíže neurčené (zahrnující cysty a polypy)</i>                                                                                                                                                                                              |                             |                                                                                                                                                                             | Novotvar                                                                                                                                                                              |                                                                                                                                             |                                                    |
| <i>Poruchy krve a lymfatického systému</i>                                                                                                                                                                                                                                  |                             |                                                                                                                                                                             |                                                                                                                                                                                       | Lymfadenopatie, trombocytopenie <sup>*§</sup> , leukopenie <sup>*§</sup>                                                                    |                                                    |
| <i>Poruchy imunitního systému</i>                                                                                                                                                                                                                                           |                             |                                                                                                                                                                             | Hypersenzitivita <sup>*</sup> , sezónní alergie <sup>*</sup>                                                                                                                          | Anafylaktoidní reakce <sup>*</sup>                                                                                                          |                                                    |
| <i>Endokrinní poruchy</i>                                                                                                                                                                                                                                                   |                             |                                                                                                                                                                             | Hypotyreóza <sup>*</sup>                                                                                                                                                              | Hyperprolaktinémie <sup>*§</sup> , nepřiměřená sekrece ADH <sup>*§</sup>                                                                    |                                                    |
| <i>Poruchy metabolismu a výživy</i>                                                                                                                                                                                                                                         |                             | Snížená chuť k jídlu, zvýšená chuť k jídlu <sup>*</sup>                                                                                                                     |                                                                                                                                                                                       | Hypercholesterolemie, diabetes mellitus <sup>*</sup> , hypoglykemie <sup>*</sup> , hyperglykemie <sup>*§</sup> , hyponatremie <sup>*§</sup> |                                                    |
| <i>Psychiatrické poruchy</i>                                                                                                                                                                                                                                                | Insomnie                    | Úzkost <sup>*</sup> , deprese <sup>*</sup> , agitovanost <sup>*</sup> , pokles sexuální touhy <sup>*</sup> , nervozita, depersonalizace, noční můry, bruxismus <sup>*</sup> | Sebevražedné myšlenky/chování, psychotické poruchy <sup>*</sup> , neobvyklé myšlení, apatie, halucinace <sup>*</sup> , agrese <sup>*</sup> , euforická nálada <sup>*</sup> , paranoia | Konverzní porucha <sup>*§</sup> , děsivé sny <sup>*§</sup> , léková závislost, somnambulismus, předčasná ejakulace                          |                                                    |

|                                  |                                    |                                                                                                                                                                                                  |                                                                                                                                                                |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |             |
|----------------------------------|------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------|
| <i>Poruchy nervového systému</i> | Závratě, bolest hlavy*, somnolence | Třes, pohybové poruchy (zahrnující extrapyramidové příznaky, jako jsou hyperkineze, hypertonie, dystonie, bruxismus nebo poruchy chůze), parestezie*, hypertonie*, porucha pozornosti, dysgeuzie | Amnezie, hypestezie*, nekontrolovatelné svalové kontrakce*, synkopa*, hyperkineze*, migréna*, konvulze*, posturální závrat', porucha, koordinace, porucha řeči | Kóma*, akatizie (viz bod 4.4), dyskineze, hyperestezie, cerebrovaskulární spazmy (zahrnující syndrom reverzibilní mozkové vazokonstrikce a Call-Flemingův syndrom)*§, psychomotorický neklid*§ (viz bod 4.4), poruchy smyslového vnímání, choreoatetóza§.<br><br>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, rigiditu a tachykardii§ |             |
| <i>Poruchy oka</i>               |                                    | Porucha zraku*                                                                                                                                                                                   | Mydriáza*                                                                                                                                                      | Skotom, glaukom, diplopie, fotofobie, hyféma*, rozdílná velikost pupil*§, abnormální vidění§, porucha tvorby slz                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | Makulopatie |

|                                                   |                                      |                                                                   |                                                                                                                        |                                                                                                                                                                |                        |
|---------------------------------------------------|--------------------------------------|-------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------|
| <i>Poruchy ucha a labyrintu</i>                   |                                      | Tinnitus*                                                         | Bolest ucha                                                                                                            |                                                                                                                                                                |                        |
| <i>Srdeční poruchy</i>                            |                                      | Palpitace*                                                        | Tachykardie*,<br>srdeční poruchy                                                                                       | Infarkt myokardu*§,<br>torsade de pointes*§ (viz body 4.4, 4.5 a 5.1),<br>bradykardie,<br>prodloužení QTc intervalu* (viz body 4.4, 4.5 a 5.1)                 |                        |
| <i>Cévní poruchy</i>                              |                                      | Návaly horka*                                                     | Abnormální krvácení (jako např. gastrointestinální krvácení)*,<br>hypertenze*, návaly, hematurie*                      | Periferní ischemie                                                                                                                                             |                        |
| <i>Respirační, hrudní a mediastinální poruchy</i> |                                      | Zívání*                                                           | Dyspnoe, epistaxe*,<br>bronchospazmus*                                                                                 | Hyperventilace,<br>intersticiální plicní onemocnění*§,<br>eozinofilní pneumonie*§,<br>laryngospazmus,<br>dysfonie,<br>stridor*§,<br>hypoventilace,<br>škytavka |                        |
| <i>Gastrointestinální poruchy</i>                 | Nauzea,<br>průjem,<br>sucho v ústech | Dyspepsie,<br>zácpa*, bolest břicha*,<br>zvracení*,<br>flatulence | Meléna, porucha zubů, ezofagitida,<br>glositida, hemoroidy,<br>hypersalivace,<br>dysfagie, eruktace,<br>porucha jazyka | Tvorba vředů v ústech,<br>pankreatitida*§,<br>hematochezie,<br>tvorba vředů na jazyku,<br>stomatitida                                                          | Mikroskopická kolitida |
| <i>Poruchy jater a žlučových cest</i>             |                                      |                                                                   |                                                                                                                        | Porucha jaterních funkcí,<br>těžké onemocnění jater (zahrnující hepatitidu, žloutenku a selhání jater)                                                         |                        |

|                                                             |                   |                                                  |                                                                                                                     |                                                                                                                                                                                                                                                        |                       |
|-------------------------------------------------------------|-------------------|--------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------|
| <i>Poruchy kůže a podkožní tkáně</i>                        |                   | Hyperhidróza, vyrážka*                           | Periorbitální edém*, kopřivka*, alopecie*, pruritus*, purpura*, dermatitida, suchá kůže, otok obličeje, studený pot | Vzácné případy těžkých 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                  | Osteoartróza, svalové záškuby, svalové křeče*, svalová slabost                                                      | Rhabdomyolýza*§, porucha kostí                                                                                                                                                                                                                         | Trismus*              |
| <i>Poruchy ledvin a močových cest</i>                       |                   |                                                  | Polakisurie, porucha mikce, retence moči, močová inkontinence*, polyurie, nykturie                                  | Opožděný začátek močení*, oligurie                                                                                                                                                                                                                     |                       |
| <i>Poruchy reprodukčního systému a prsu**</i>               | Porucha ejakulace | Nepravidelná menstruace*, erektilní 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, poruchy spermatu, změněná funkce trombocytů*§                                                                                                                            |                       |
| <i>Poranění a otravy a procedurální komplikace</i>          |                   | Zranění                                          |                                                                                                                     |                                                                                                                                                                                                                                                        |                       |

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |  |  |  |                     |  |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--|--|--|---------------------|--|
| <i>Chirurgické a léčebné postupy</i>                                                                                                                                                                                                                                                            |  |  |  | Vazodilatační léčba |  |
| <p>* Nežádoucí účinky zjištěné po uvedení přípravku na trh.<br/> § Frekvenci nežádoucích účinků reprezentuje odhadovaný horní limit 95% intervalu spolehlivosti za použití „Pravidla tři“.<br/> ** Tento nežádoucí účinek byl hlášen u terapeutické skupiny SSRI/SNRI (viz body 4.4 a 4.6).</p> |  |  |  |                     |  |

#### *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 neobvyklých 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, 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* ( $\geq 1/1\,000$  až  $< 1/100$ ): prodloužení QT intervalu na EKG (viz body 4.4, 4.5 a 5.1), pokus o sebevraždu, křeče, 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 známa*: enuréza.

#### *Nežádoucí účinky třídy léčiv*

Epidemiologické studie – provedené především 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) antidepressiva. 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: <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 (např. nauzea a zvracení), tachykardie, třes, agitovanost a závrať. 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. 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: Antidepresiva, selektivní inhibitory zpětného vychytávání serotoninu, ATC kód: N06AB06.

#### Mechanismus účinku

Sertralin je *in vitro* silným a selektivním inhibitorem zpětného vychytávání neuronálního serotoninu (5-HT), což v experimentu u zvířat potencuje 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 dvojité 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 dvojité 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% IS pro rozdíl v QTcF sertralinu a placebo stanovený metodou nejmenších čtverců ve stejném čase (11,666 ms) vyšší než předem definovaná prahová hodnota 10 ms po 4 hodinách od podání dávky. Analýza vztahu expozice a odpovědi poukázala na slabě pozitivní vztah mezi QTcF a plazmatickými koncentracemi sertralinu [0,036 ms/(ng/ml);  $p < 0,0001$ ]. Na základě modelu expozice a odpovědi je prahová hodnota klinicky významného prodloužení QTcF (tj. predikovaný 90% IS překročí 10 ms) nejméně 2,6krát vyšší než průměrné  $C_{max}$  (86 ng/ml) po podání nejvyšší doporučené dávky sertralinu (200 mg/den) (viz body 4.4, 4.5, 4.8 a 4.9).

### *Obsedantně-kompulzivní porucha u dětí*

Bezpečnost a účinnost sertralinu (50–200 mg/den) byla zkoumána při léčbě ambulantně léčených nedeprativních 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 účinnosti nejsou u pediatrické populace k dispozici.

### Pediatrická populace

U dětí mladších 6 let nejsou dostupné žádné údaje.

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

Po schválení registrace byla provedena observační studie u 941 pacientů ve věku od 6 do 16 let s cílem zhodnotit dlouhodobou bezpečnost 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 prostředí klinické praxe u dětí a dospívajících s primární diagnózou obsedantně-kompulzivní poruchy, deprese nebo jiných úzkostných poruch a hodnotila kognici

[hodnoceno testem *Trails B* a indexem metakognice z *Behaviour Rating Inventory of Executive Function* (BRIEF)], behaviorální/emocionální regulaci [hodnoceno indexem behaviorální regulace z BRIEF] a fyzické/pubertální zrání [hodnoceno standardizovaným indexem výšky/tělesné hmotnosti/BMI a Tannerovou stupnicí]. Sertralin je schválen u pediatrické populace pouze pro pacienty s OCD ve věku od 6 let (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. Ve srovnávacích analýzách byl zjištěn statisticky významný rozdíl pro standardizovanou tělesnou hmotnost; velikost změny tělesné hmotnosti však byla malá [průměrná (SD) změna standardizovaného z-skóre < 0,5 SD]. Při zvyšování tělesné hmotnosti byla zjištěna závislost mezi dávkou a odpovědí.

## 5.2 Farmakokinetické vlastnosti

### *Absorpce*

Po 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 1× 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 3× (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 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 hodnocení kancerogenního potenciálu 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 samicům 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 tablety

dihydrát hydrogenfosforečnanu vápenatého

mikrokrytalická celulóza

sodná sůl karboxymethylškrobu (typ A)

hyprolóza

mastek

magnesium-stearát

Potahová vrstva

potahová soustava opadry 03H28758 bílá (hypromelosa 6cP, oxid titaničitý, mastek, 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/Al blistr, krabička

*Velikost balení:* 84 potahovaných tablet po 100 mg.

### **Upozornění:**

Text na blistru je v rumunštině.

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

Žádné zvláštní požadavky.

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

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

### **Držitel rozhodnutí o registraci**

KRKA, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Slovinsko

### **Souběžný dovozce**

ViaPharma s.r.o., Na Florenci 2116/15, 110 00 Praha 1 – Nové Město, Česká republika

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

30/063/03-C/PI/023/21

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

Datum první registrace: 15.02.2022

## **10. DATUM REVIZE TEXTU**

08.08.2024