

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Sertraline Medreg 50 mg potahované tablety
Sertraline Medreg 100 mg potahované tablety

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna potahovaná tableta obsahuje sertralin-hydrochlorid odpovídající 50 mg sertralinu.
Jedna potahovaná tableta obsahuje sertralin-hydrochlorid odpovídající 100 mg sertralinu.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Potahovaná tableta

Sertraline Medreg 50 mg:

Bílé až téměř bílé, bikonvexní, potahované tablety ve tvaru tobolky o rozměrech přibližně 10,4 x 4,2 ± 0,2 mm, na jedné straně s půlicí rýhou, s vyraženým „50“ na jedné straně půlicí rýhy. Tabletou lze rozdělit na stejné dávky.

Sertraline Medreg 100 mg:

Bílé až téměř bílé, bikonvexní, potahované tablety ve tvaru tobolky o rozměrech přibližně 13,2 x 5,3 ± 0,2 mm, s vyraženým „100“ na jedné straně.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Sertralin je indikován k léčbě následujících onemocnění:

Epizody depresivní poruchy. Prevence návratu epizod depresivní poruchy.

Panická porucha s agorafobií nebo bez ní.

Obsedantně-kompulzivní porucha (OCD, *obsessive-compulsive disorder*) u dospělých a pediatrické populace ve věku 6-17 let.

Sociální úzkostná porucha.

Posttraumatická stresová porucha (PTSD, *post-traumatic stress disorder*).

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 dávka zvýšena na 50 mg jednou denně. U tohoto dávkovacího režimu bylo prokázáno snížení četnosti výskytu nežádoucích účinků charakteristických pro panickou poruchu na počátku léčby.

Titrace dávky:

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

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

Nástup terapeutického účinku lze pozorovat během 7 dnů. K prokázání terapeutického účinku je však zapotřebí obvykle delšího období, především u OCD.

Udržovací léčba:

Dávkování během dlouhodobé léčby má být udržováno na co nejnižší účinné úrovni, s následnou úpravou v závislosti na terapeutické odpovědi.

Deprese

Pro prevenci rekurence epizod depresivní poruchy (MDE, *major depressive episodes*) může být vhodná dlouhodobá léčba. Ve většině případů je doporučené dávkování u prevence rekurence MDE stejné jako u současných epizod.

Pacienti s depresí mají být léčeni po dostatečně dlouhou dobu, alespoň 6 měsíců, aby se zajistilo, že příznaky budou eliminovány.

Panická porucha a OCD

Probíhající léčba panické poruchy a OCD má být pravidelně vyhodnocována, neboť u těchto poruch nebyla prokázána prevence relapsu.

Starší pacienti

U starších pacientů je nutné při dávkování postupovat s opatrností, protože mohou mít vyšší riziko hyponatremie (viz bod 4.4).

Pacienti s poruchou funkce jater

U pacientů s poruchou funkce jater má být sertralin používán s opatrností. U pacientů s poruchou funkce jater je nutné používat nižší dávky nebo dávky podávat méně často (viz bod 4.4). Vzhledem k tomu, že nejsou k dispozici žádné klinické údaje, 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 žádná úprava dávkování (viz bod 4.4).

Pediatrická populace

Děti a dospívající s obsedantně-kompulzivní poruchou

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

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

V případě nižší než požadované terapeutické odpovědi je možné v průběhu několika týdnů podle potřeby zvyšovat následné dávky o 50 mg. Maximální dávka je 200 mg denně. Při zvyšování dávky z 50 mg je však zapotřebí vzít v úvahu celkově nižší tělesnou hmotnost dětí v porovnání s dospělými. Změny dávkování nemají být prováděny v intervalech kratších než jeden týden.

Účinnost nebyla prokázána u pediatrické populace s depresivní poruchou.

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

Způsob podání

Sertralin se podává jednou denně, a to buď ráno, nebo večer.
Tablety sertralinu mohou být podávány s jídlem nebo bez jídla.

Abstinenční příznaky pozorované po vysazení sertralinu

Náhlého ukončení léčby je třeba se vyvarovat. Při ukončování léčby sertralinem je nutné dávku snižovat postupně během nejméně jednoho až dvou týdnů, aby se snížilo riziko reakcí z vysazení (viz body 4.4 a 4.8). Objeví-li se po snížení dávky nebo po ukončení léčby netolerovatelné příznaky, je možné uvažovat o pokračování v dříve předepsaném dávkovacím schématu. Následně 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 ireverzibilními inhibitory monoaminooxidázy (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 dnů po ukončení léčby ireverzibilními IMAO. Léčba sertralinem musí být ukončena alespoň 7 dnů před zahájením léčby ireverzibilními IMAO (viz bod 4.5).
- Souběžné užívání pimozidu je kontraindikováno (viz bod 4.5).

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

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

Při užívání selektivních inhibitorů zpětného vychytávání serotoninu (SSRI, *selective serotonin reuptake inhibitors*), včetně sertralinu, byl hlášen rozvoj potenciálně život ohrožujících stavů jako je serotoninový syndrom nebo neuroleptický maligní syndrom. Riziko vzniku SS nebo NMS při užívání SSRI se zvyšuje se souběžným užíváním dalších serotonergních přípravků (včetně dalších serotonergních antidepresiv, amfetaminů, triptanů), s přípravky zhoršujícími metabolismus serotoninu (včetně IMAO, např. methylenová modř), antipsychotiky, dalšími antagonisty dopaminu a opioidy. Pacienti mají být sledováni pro výskyt příznaků SS nebo NMS (viz bod 4.3).

Přechod z jiného inhibitoru zpětného vychytávání serotoninu (SSRI), antidepresiva nebo jiného přípravku k léčbě obsesí

Pro vhodné načasování přechodu z jiného SSRI, antidepresiva nebo přípravku k léčbě obsesí na sertralin jsou k dispozici jen omezené kontrolované zkušenosti. Při přechodu z dlouhodobě působících léků, jako je fluoxetin, je zapotřebí postupovat s opatrností a uvážlivě.

Ostatní serotonergní léčivé přípravky, např. tryptofan, fenfluramin a agonisté 5-HT

Souběžné podání sertralinu s jinými léky, které zesilují serotonergní neurotransmisi, jako jsou amfetaminy, tryptofan nebo fenfluramin nebo agonisté 5-HT, nebo rostlinné přípravky obsahující třezalku tečkovanou (*Hypericum perforatum*), má být prováděno jen s opatrností a kdykoli je to možné, je nutné se mu vyhnout kvůli možným farmakodynamickým interakcím.

Prodloužení QTc intervalu/torsade de pointes (TdP)

Po uvedení sertralinu na trh byly hlášeny případy prodloužení QTc 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 má být sertralin používán s opatrností u pacientů s jinými rizikovými faktory pro prodloužení QTc intervalu, jako jsou srdeční onemocnění, hypokalemie nebo hypomagnezemie, prodloužení QTc intervalu v rodinné anamnéze, bradykardie a souběžné použití přípravků prodlužujících QTc interval (viz body 4.5 a 5.1).

Aktivace hypománie nebo mánie

U malého počtu pacientů léčených na trhu dostupnými antidepresivy a přípravky k léčbě obsesí, včetně sertralinu, se vyskytly příznaky mánie/hypománie. Proto je nutné u pacientů s mánií/hypománií v anamnéze používat sertralin s opatrností. Je nutný pečlivý dozor lékaře. U pacientů vstupujících do manické fáze je nutné sertralin vysadit.

Schizofrenie

U pacientů se schizofrenií může dojít ke zhoršení psychotických symptomů.

Epileptické záchvaty

Během léčby sertralinem se mohou vyskytnout epileptické záchvaty: u pacientů s nestabilní epilepsií je třeba se podávání sertralinu vyvarovat a pacienty s dobře kontrolovanou epilepsií je třeba při jeho podávání pečlivě monitorovat. Pokud se u pacienta objeví epileptické záchvaty, má být sertralin vysazen.

Sebevražda/sebevražedné myšlenky/sebevražedné 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 průběhu prvních týdnů léčby, je nutné pacienty pečlivě sledovat, dokud k takovému zlepšení nedojde. Z klinických zkušeností vyplývá, že riziko sebevraždy může v počáteční fázi léčby vzrůst.

Také další psychiatrické stavy, k jejichž léčbě je sertralin předepsán, mohou být spojeny se zvýšeným rizikem případů sebevražedného chování. Navíc mohou být komorbidní s depresivní poruchou. Při léčbě pacientů s jinými psychiatrickými poruchami mají být dodržována stejná opatření jako u pacientů s depresivní poruchou.

Pacienti se sebevražedným chováním v anamnéze, nebo pacienti vykazující před zahájením léčby závažný stupeň sebevražedných představ jsou vystaveni vyššímu riziku sebevražedných myšlenek nebo pokusů o sebevraždu, a má jim být během léčby věnována zvýšená 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 mají být pacienti pečlivě sledováni, zvláště ti se zvýšeným rizikem. Pacienti (a jejich pečovatelé) musí být upozorněni na nutnost sledovat jakékoli klinické zhoršení, sebevražedné chování nebo myšlenky a neobvyklé změny v chování, a vyhledat okamžitě lékařskou pomoc, pokud se tyto příznaky objeví.

Sexuální dysfunkce

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

Pediatrická populace

Sertralin nemá být používán k terapii dětí a dospívajících do 18 let s výjimkou pacientů s obsedantně-kompulzivní poruchou ve věku 6-17 let. Sebevražedné chování (pokus o sebevraždu a sebevražedné myšlenky), hostilita (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 pacient být pečlivě sledován pro výskyt sebevražedných příznaků, 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 pediatrické pacienty podstupující dlouhodobou léčbu pro výskyt abnormalit 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 krvácení, včetně fatálních případů krvácení. SSRI/SNRI mohou zvyšovat riziko poporodního krvácení (viz body 4.6, 4.8). U pacientů užívajících SSRI, zvláště v kombinaci s přípravky, o kterých je známo, že ovlivňují funkci krevních destiček (např. antikoagulancia, atypická antipsychotika a fenothiaziny, většina tricyklických antidepresiv, kyselina acetylsalicylová a nesteroidní protizánětlivé přípravky (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 se zdá, že hyponatremie je důsledkem syndromu nepřiměřené sekrece antidiuretického hormonu (SIADH, *syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion*). Byly hlášeny případy hladin sodíku v séru nižších než 110 mmol/l.

Starší pacienti mohou být vystaveni vyššímu riziku rozvoje hyponatremie v důsledku užívání SSRI a SNRI. Rovněž pacienti užívající diuretika nebo hypovolemičtí pacienti mohou být vystaveni vyššímu riziku (viz Použití u starších pacientů). U pacientů se symptomatickou hyponatremií je vhodné zvážit ukončení léčby a zahájit vhodné lékařské intervence. Příznaky hyponatremie jsou bolest hlavy, obtíže s koncentrací, porucha paměti, zmatenost, slabost a nestabilita, které mohou vést k pádům. Příznaky spojené s závažnějšími a/nebo akutními případy zahrnovaly halucinace, synkopu, epileptické záchvaty, kóma, zástavu dýchání a úmrtí.

Abstinenční příznaky pozorované po přerušení léčby sertralinem

Po vysazení léčby jsou abstinенční příznaky časté, zvláště pokud léčba byla ukončena náhle (viz bod 4.8).

V klinických studiích byla mezi pacienty léčenými sertralinem četnost hlášených reakcí z vysazení 23 % u pacientů, kteří přestali užívat sertralin, v porovnání s 12 % u těch, kteří pokračovali v léčbě sertralinem.

Riziko abstinенčních příznaků může být závislé na více faktorech, jako je délka léčby a podávaná dávka a rychlost snižování dávky. Nejčastěji hlášené reakce jsou závrať, poruchy smyslového vnímání (včetně parestezií), poruchy spánku (včetně insomnie a živých snů), agitovanost nebo úzkost, nauzea a/nebo zvracení, tremor a bolest hlavy.

Obecně jsou tyto příznaky mírné až střední intenzity; u některých pacientů však mohou být závažné intenzity. Objevují se obvykle během několika prvních dnů po vysazení léčby, velmi vzácně byla ale zaznamenána podobná hlášení u pacientů, kteří neúmyslně vynechali dávku. 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

Užívání sertralinu bylo spojeno s rozvojem akatizie, charakterizované subjektivně nepříjemným nebo tísnivým neklidem a potřebou se pohybovat, doprovázené často neschopností klidně sedět nebo stát. Tyto příznaky se mohou nejpravděpodobněji objevit během prvních několika týdnů léčby. U pacientů, u kterých se tyto příznaky objeví, může být zvýšení dávky škodlivé.

Porucha funkce jater

Sertralin je extenzivně metabolizován v játrech. Farmakokinetická studie s podáváním více dávek přípravku pacientům s lehkou stabilní cirhózou prokázala prodloužený eliminační poločas a přibližně trojnásobné hodnoty AUC a C_{max} ve srovnání se zdravými subjekty. Nebyly pozorovány významné rozdíly ve vazbě na bílkoviny mezi oběma skupinami. K používání sertralinu u pacientů s poruchou funkce jater se musí přistupovat s opatrností. Při podávání sertralinu pacientům s poruchou funkce jater má být zváženo použití nižší dávky nebo méně častého dávkování. Sertralin nemá být používán u pacientů s těžkou poruchou funkce jater (viz bod 4.2).

Porucha funkce ledvin

Sertralin je extenzivně metabolizován a jeho exkrece v nezměněné podobě močí tvoří méně významnou cestu eliminace. Ve studiích u pacientů s lehkou až středně těžkou poruchou funkce ledvin (clearance kreatininu 30-60 ml/min) nebo středně těžkou až těžkou poruchou funkce ledvin (clearance kreatininu 10-29 ml/min) nebyly farmakokinetické parametry (AUC_{0-24} nebo C_{max}) při podání více dávek přípravku významně odlišné od kontrolních osob. Dávka sertralinu nemusí být s ohledem na stupeň poruchy funkce ledvin upravována.

Použití 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 bodě 4.4).

Diabetes mellitus

U pacientů s onemocněním diabetes mellitus může léčba SSRI narušit kontrolu glykemie. Může být nutná úprava dávky inzulínu a/nebo perorálních antidiabetik.

Elektrokonvulzivní terapie

Nejsou k dispozici žádné 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 testů moči

U pacientů užívajících sertralin byly hlášeny falešně pozitivní výsledky screeningových imunologických testů moči na přítomnost benzodiazepinů. Důvodem je nedostatečná specifita těchto screeningových testů. Falešně pozitivní výsledky testů je možné očekávat po dobu několika dnů po ukončení léčby sertralinem. Pro rozlišení sertralinu od benzodiazepinů mají být použity konfirmační testy jako je plynová chromatografie/hmotnostní spektrometrie.

Glaukom uzavřeného úhlu

SSRI včetně sertralinu mohou mít účinek na velikost pupily, což může vést k rozvoji mydriázy. Tento mydriatický účinek má potenciál zúžit úhel oka, což může vést ke zvýšení nitroočního tlaku a glaukomu uzavřeného úhlu, zvláště u predisponovaných pacientů. Sertralin proto má být používán s opatrností u pacientů s glaukodem uzavřeného úhlu anebo s glaukodem v anamnéze.

Pomocné látky

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

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Kontraindikováno:

Inhibitory monoaminoxidázy (IMAO)

Ireverzibilní IMAO (např. selegilin)

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

Reverzibilní selektivní IMAO-A (moklobemid)

Vzhledem k riziku vzniku serotoninového syndromu nemá být souběžně podáván 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 nemá být podáván pacientům užívajícím sertralin (viz bod 4.3).

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

Pimozid

Ve studii s jednorázovou nízkou dávkou pimozidu (2 mg) byly prokázány zvýšené hladiny pimozidu přibližně o 35 %.

Tyto zvýšené hladiny nebyly spojeny s žádnými změnami na EKG. I když mechanismus této interakce není znám, je vzhledem k úzkému terapeutickému indexu pimozidu kontraindikováno souběžné podávání sertralinu a pimozidu (viz bod 4.3).

Není doporučeno:

Látky s tlumivým účinkem na CNS a alkohol

Souběžné užívání 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 opioidy, např. fentanylem (používaným při celkové anestezii nebo při léčbě chronické bolesti) a dalšími serotonergními léčivými přípravky (včetně dalších serotonergních antidepresiv, amfetaminů, triptanů), je nutná opatrnost.

Zvláštní opatření:

Přípravky prodlužující QT interval

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

Lithium

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

Fenytoin

Placebem kontrolovaná studie u zdravých dobrovolníků ukázala, že chronické podávání sertralinu v dávce 200 mg/den nevede ke klinicky významné inhibici metabolismu fenytoinu. Nicméně, jelikož byly hlášeny případy vysoké expozice fenytoinu u pacientů užívajících sertralin, doporučuje se během léčby sertralinem monitorování plazmatických hladin fenytoinu a příslušná úprava dávek fenytoinu. Kromě toho může souběžné podávání fenytoinu, známého induktoru CYP3A4, způsobit snížení plazmatických hladin sertralinu.

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.

Triptany

Po uvedení přípravku na trh byly po použití sertralinu a sumatriptanu u pacientů vzácně hlášeny případy slabosti, hyperreflexie, poruchy koordinace, zmatenosti, úzkosti a agitovanosti. Příznaky serotoninového syndromu se mohou objevit i při užití s jinými léky ze stejné 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 vedlo k malému, ale statisticky významnému 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 významnému poklesu clearance sertralinu. Klinický význam těchto změn není znám. Sertralin neměl žádný vliv na schopnost atenololu blokovat beta-adrenergní receptory. U digoxinu nebyly pozorovány žádné interakce se sertralinem v dávce 200 mg denně.

Léky ovlivňující funkci krevních destiček

Riziko krvácení může být zvýšeno při souběžném podávání SSRI, včetně sertralinu, a přípravků ovlivňujících funkci krevních destiček (např. NSAID, kyselina acetylsalicylová a tiklopidin) nebo jiných přípravků, která mohou zvyšovat riziko krvácení (viz bod 4.4).

Neuromuskulární blokátory

SSRI mohou redukovat aktivitu cholinesterázy v séru s následkem prodloužení neuromuskulární blokády mivakuria nebo dalších neuromuskulárních blokátorů.

Léky metabolizované cytochromem P450

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

Sertralin neúčinkuje klinicky významně jako inhibitor CYP3A4, CYP2C9, CYP2C19 a CYP1A2.

Toto bylo potvrzeno ve studiích interakcí *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 osmi zdravými dobrovolníky japonského původu zvýšil příjem tří sklenic grapefruitové šťávy denně plazmatické hladiny sertralinu přibližně o 100 %. Z toho důvodu je nutné se v průběhu léčby sertralinem konzumaci grapefruitové šťávy vyvarovat (viz bod 4.4).

Na základě výsledků studie interakcí s grapefruitovou šťávou nelze vyloučit, že současné podání sertralinu se silnými inhibitory CYP3A4 např. inhibitory proteáz, ketokonazol, itraconazol, posakonazol, vorikonazol, klarithromycin, telithromycin a nefazodon, může mít za následek ještě větší zvýšení expozice sertralinu. To se týká rovněž středně silných inhibitorů CYP3A4 např. aprepitant, erythromycin, flukonazol, verapamil a diltiazem. Podávání silných inhibitorů CYP3A4 je třeba se během léčby sertralinem vyvarovat.

Nelze vyloučit, že i další induktory CYP3A4, např. fenobarbital, karbamazepin, třezalka tečkovaná (*Hypericum perforatum*) a rifampicin mohou způsobit snížení plazmatických hladin sertralinu. 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. omeprazolem, lansoprazolem, pantoprazolem, rabeprazolem, fluoxetinem a fluvoxaminem není možné vyloučit.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

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

Při užití sertralinu v průběhu těhotenství byly u některých novorozenců, jejichž matky byly léčeny sertralinem, hlášeny případy symptomů kompatibilních s reakcemi po vysazení léku. Tento fenomén byl pozorován i u jiných antidepresiv ze skupiny SSRI.

Použití sertralinu v těhotenství se nedoporučuje, pokud klinický stav pacientky není takový, že výhody léčby převáží potenciální riziko.

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

Pokračuje-li matka v užívání sertralinu i v pozdějších fázích těhotenství, zvláště ve třetím trimestru, má být novorozenec sledován. Po užívání sertralinu i v pozdějších fázích těhotenství se mohou u novorozenců objevit následující příznaky: respirační tíseň, cyanóza, apnoe, epileptické záchvaty, teplotní nestabilita, potíže s příjmem potravy, zvracení, hypoglykemie, hypertonie, hypotonie, hyperreflexie, tremor, neklid, podrážděnost, letargie, soustavný pláč, somnolence a potíže se spánkem. Tyto příznaky mohou patřit buď k serotonerním 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 1 000 těhotenství.

V běžné populaci se objevují 1 až 2 případy PPHN na 1 000 těhotenství.

Kojení

Zveřejněné údaje týkající se hladiny sertralinu v mateřském mléce ukazují, že se malá množství sertralinu a jeho metabolitu N-desmethylsertralinu vylučují do mléka. Většinou byly v séru kojenců nalezeny pouze zanedbatelné nebo nedetekovatelné hladiny sertralinu, až na 1 případ, kdy byly hladiny sertralinu v séru 50 % hladiny matky (nicméně bez významných účinků na zdraví dítěte). Dosud nebyly hlášeny žádné nežádoucí účinky na zdraví kojenců kojených matkami, které užívaly sertralin, riziko ale není možné vyloučit. Používání sertralinu se u kojících matek nedoporučuje, pokud podle uvážení lékaře přínosy nepřeváží rizika podávání.

Fertilita

Studie na zvířatech neprokázaly vliv sertralinu na parametry fertility (viz bod 5.3).

Spontánní hlášení u některých přípravků ze skupiny SSRI prokázala, že vliv na kvalitu spermií je reverzibilní.

Vliv na fertilitu u člověka 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 ve dvojité zaslepené placebem kontrolovaných studiích při léčbě OCD, panické poruchy, PTSD a sociální úzkostné poruchy byl podobný profilu pozorovanému v klinických studiích u pacientů s depresí.

Tabulka 1 uvádí nežádoucí účinky pozorované po uvedení přípravku na trh (četnost není známo) a v placebem kontrolovaných klinických studiích (celkem 2 542 pacientů léčených sertralinem a 2 145 dostávajících placebo) při léčbě deprese, OCD, panické poruchy, PTSD a sociální úzkostné poruchy. Některé nežádoucí účinky uvedené v tabulce 1 mohou s pokračující léčbou ztrácet na intenzitě a četnosti a obecně nevedou k ukončení léčby.

Tabulka 1: Nežádoucí účinky Četnost nežádoucích účinků pozorovaných v placebem kontrolovaných klinických studiích u deprese, OCD, panické poruchy, PTSD a sociální úzkostné poruchy. Souhrnná analýza a zkušenosti po uvedení přípravku na trh.					
Třídy orgánových systémů	Velmi časté (≥ 1/10)	Časté (≥ 1/100 až < 1/10)	Méně časté (≥ 1/1 000 až < 1/100)	Vzácné (≥ 1/10 000 až < 1/1 000)	Není známo (z dostupných údajů nelze určit)
Infekce a infestace		infekce horních cest dýchacích, faryngitida, rinitida	gastroenteritida, otitis media	divertikulitida [§]	
Novotvary benigní, maligní a blíže neurčené (zahrnující cysty a polypy)			novotvar		
Poruchy krve a lymfatického systému				lymfadenopatie, trombocytopenie ^{*§} , leukopenie ^{*§}	
Poruchy imunitního systému			hypersenzitivita*, sezónní alergie*	anafylaktoidní reakce*	
Endokrinní poruchy			hypotyreóza*	hyperprolaktinémie ^{*§} , nepřiměřená sekrece ADH ^{*§}	
Poruchy metabolismu a výživy		snížená chuť k jídlu, zvýšená chuť k jídlu*		hypercholesterolemie, diabetes mellitus*, hypoglykémie*, hyperglykémie*	

				§, hyponatremie*§	
Psychiatrické poruchy	insomnie	úzkost*, deprese*, agitovanost*, pokles libida*, nervozita, depersonalizace, noční můry, bruxismus*	sebevražedné myšlenky/chování, psychotické poruchy*, neobvyklé myšlení, apatie, halucinace*, agrese*, euforická nálada*, paranoia	konverzní porucha*§, děsivé sny*§, léková závislost, náměšičnost, předčasná ejakulace	
Poruchy nervového systému	závrť, bolest hlavy*, somnolence	tremor, pohybové poruchy (zahrnující extrapyramidové příznaky, jako jsou hyperkineze, hypertonie, dystonie, skřípání zubů nebo poruchy chůze), parestezie*, hypertonie*, poruchy pozornosti, dysgeuzie	amnezie, hypestezie*, nekontrolovatelné svalové kontrakce*, synkopa*, hyperkineze*, migréna*, konvulze*, posturální závrat, poruchy koordinace, poruchy řeči	kóma*, akatizie (viz bod 4.4), dyskineze, hyperestezie, cerebrovaskulární spazmy (zahrnující syndrom reverzibilní mozkové vazokonstrikce a syndrom Call-Fleming)*§, psychomotorický neklid*§ (viz bod 4.4), poruchy smyslového vnímání, choreoatetóza§, dále byly hlášeny známky a příznaky související se serotoninovým syndromem* nebo neuroleptickým maligním syndromem: V některých případech související se souběžným užitím serotonergních léků zahrnující agitovanost, zmatenost, diaforézu, průjem, horečku, hypertenzi, rigidity a tachykardii§	

Poruchy oka		poruchy zraku*	mydriáza*	skotom, glaukom, diplopie, fotofobie, hyféma*, rozdílná velikost zorniček*, poruchy vidění*, poruchy tvorby slz	makulopatie
Poruchy ucha a labyrintu		tinnitus*	bolest ucha		
Srdeční poruchy		palpitace*	tachykardie*, srdeční poruchy	infarkt myokardu*, torsade de pointes*§ (viz body 4.4, 4.5 a 5.1), bradykardie, prodloužení QTc intervalu* (viz body 4.4, 4.5 a 5.1)	
Cévní poruchy		návaly horka*	neobvyklé krvácení (jako např. gastrointestinální krvácení)*, hypertenze*, návaly, hematurie*	periferní ischemie	
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy		zívání*	dyspnoe, epistaxe*, bronchospazmus*	hyperventilace, intersticiální plicní onemocnění*§, eozinofilní pneumonie*§, laryngospazmus , dysfonie, stridor*§, hypoventilace, škytavka	
Gastrointestinální poruchy	nauzea, průjem, sucho v ústech	dyspepsie, zácpa*, bolest břicha*, zvracení*, flatulence	meléna, poruchy zubů, ezofagitida, glositida, hemoroidy, nadměrná produkce slin, dysfagie, eruktace, porucha jazyka	tvorba vředů v ústech, pankreatitida*, hematochezie, tvorba vředů na jazyku, stomatitida	
Poruchy jater a žlučových cest				porucha jaterních funkcí, závažné onemocnění jater (zahrnující hepatitidu,	

				žloutenku a selhání jater)	
Poruchy kůže a podkožní tkáň		hyperhidróza, vyrážka*	periorbitální edém*, kopřivka*, alopecie*, pruritus*, purpura*, dermatitida, suchá kůže, otok obličeje, studený pot	vzácné případy závažných kožních nežádoucích účinků (SCAR): např. Stevensův-Johnsonův syndrom* a toxická epidermální nekrolýza*§, kožní reakce*§, fotosenzitivita§, angioedém, změna struktury vlasu, změna pachu kůže, bulózní dermatitida, folikulární vyrážka	
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně		bolest zad, artralgie*, myalgie	osteoartróza, svalové záškuby, svalové křeče*, svalová slabost	rhabdomyolýza*§, poruchy kostí	trismus*
Poruchy ledvin a močových cest			polakisurie, poruchy mikce, retence moči, močová inkontinence*, polyurie, nykturie	opožděný začátek močení*, oligurie	
Poruchy reprodukčního systému a prsu	porucha ejakulace	nepravidelná menstruace*, erektilní dysfunkce	sexuální dysfunkce (viz bod 4.4), menoragie, vaginální krvácení, sexuální dysfunkce u žen (viz bod 4.4)	galaktorea*, atrofická vulvovaginitida, výtok z genitálu, balanopostitida*§, gynekomastie*, priapismus*	poporodní krvácení**†
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	únava*	malátnost*, bolest na hrudi*, astenie*, pyrexie*	periferní edém*, třesavka, poruchy chůze*, žízeň	hernie, snížená léková tolerance	mikroskopická kolitida*
Vyšetření		zvýšení tělesné hmotnosti*	zvýšení alaninaminotransferázy*, zvýšení aspartátaminotransferázy*, snížení tělesné hmotnosti*	zvýšená hladina cholesterolu v krvi*, abnormální klinické laboratorní nálezy,	

				poruchy spermatu, změněná funkce krevních destiček*§	
Poranění, otravy a procedurální komplikace		poranění			
Chirurgické a léčebné postupy				vazodilatační léčba	
*NÚ zjištěné po uvedení přípravku na trh § Frekvenci NÚ 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).					

Abstinенční příznaky pozorované po vysazení sertralinu

Vysazení sertralinu (zejména náhlé) vede často k abstinенčním příznakům. Nejčastěji hlášené příznaky jsou závrať, poruchy smyslového vnímání (včetně parestezií), poruchy spánku (včetně insomnie a živých snů), agitovanost nebo úzkost, nauzea a/nebo zvracení, tremor a bolest hlavy. Obecně jsou tyto příznaky mírné až střední intenzity a samy odezní, u některých pacientů však mohou být závažné a/nebo přetrvávat déle. Z toho důvodu se doporučuje snižovat dávku postupně, pokud již léčba sertralinem není dále vyžadována (viz body 4.2 a 4.4).

Starší pacienti

Přípravky 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 obecně 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, emoční labilita, agresivita, agitovanost, nervozita, poruchy pozornosti, závrať, hyperkineze, migréna, somnolence, tremor, 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, konvulze, extrapyramidové poruchy, parestezie, deprese, halucinace, purpura, hyperventilace, anémie, porucha funkce jater, zvýšení alaninaminotransferázy, cystitida, herpes simplex, otitis externa, bolest ucha, bolest oka, mydriáza, malátnost, hematurie, pustulární vyrážka, rinitida, poranění, pokles tělesné hmotnosti, svalové záškuby, neobvyklé sny, apatie, albuminurie, polakisurie, polyurie, bolest prsů, menstruační poruchy, alopecie, dermatitida, poruchy kůže, změna pachu kůže, urtikárie, bruxismus, návaly.

Četnost není známo: enuréza.

Účinky skupiny léčiv

Epidemiologické studie, provedené především u pacientů ve věku 50 let a výše, prokázaly zvýšené riziko fraktur kostí u těch pacientů, kteří užívají SSRI a TCA. Mechanismus vzniku tohoto rizika není znám.

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky 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

Sertralin má rozpětí bezpečnosti v závislosti na populaci pacientů a/nebo souběžné léčbě. Při předávkování sertralinem podávaném samostatně i v kombinaci s jinými léčivy a/nebo alkoholem byly popsány případy úmrtí. Z toho důvodu má být při každém předávkování okamžitě zahájena radikální léčba.

Příznaky

K příznakům předávkování patří nežádoucí účinky zprostředkované serotoninem jako je somnolence, gastrointestinální poruchy (např. nauzea a zvracení), tachykardie, tremor, agitovanost a závratě. Bylo hlášeno také kóma, ač 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 (SSRI), ATC kód: N06AB06

Mechanismus účinku

Sertralin je *in vitro* silným a specifickým inhibitorem zpětného vychytávání neuronálního serotoninu (5-HT), což v experimentu u zvířat potvrdilo účinky 5-HT. Na zpětné vychytávání norepinefrinu a dopaminu účinkuje jen velmi slabě. V klinických dávkách blokuje sertralin vychytávání serotoninu trombocyty u člověka. U zvířat nebyly zjištěny 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. Sertralin nemá žádnou afinitu k muskarinovým (cholinergním), serotoninergním, dopaminergním, adrenergním, histaminergním, GABA nebo benzodiazepinovým receptorům. Dlouhodobé podávání sertralinu u zvířat bylo spojeno s *downregulací* noradrenalinových receptorů mozku, podobně jako je tomu při použití jiných klinicky účinných antidepresiv a přípravků k léčbě obsesí.

Neprokázalo se, že by sertralin měl potenciál ke zneužívání. Ve dvojité zaslepené, placebem kontrolované randomizované studii srovnávající náchylnost ke zneužívání sertralinu, alprazolamu a *d*-amfetaminu u člověka sertralin neprokazoval subjektivní účinky ukazující na potenciál ke zneužívání.

Naproti tomu 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 spojovány s *d*-amfetaminem, či sedaci a psychomotorické zhoršení spojované s alprazolamem. U opic rodu makak 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 v dávce 50-200 mg/den do konce úvodní 8týdenní otevřené léčebné fáze. Tito pacienti (n=295) byli randomizováni k pokračování dvojitě zaslepeným způsobem v léčbě sertralinem v dávce 50-200 mg/den nebo placebem po dobu 44 týdnů. U pacientů léčených sertralinem byl v porovnání s placebem pozorován statisticky významně nižší výskyt relapsů. Průměrná dávka sertralinu u pacientů, kteří ukončili studii, byla 70 mg/den. Procento respondérů (definované jako pacienti, u kterých nedošlo k relapsu) bylo 83,4 % v rameni se sertralinem a 60,8 % v rameni s placebem.

Posttraumatická stresová porucha (PTSD)

Kombinované údaje ze 3 studií PTSD v obecné populaci prokázaly 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 supratераpeutickými dávkami (400 mg/den, tj. dvojnásobek maximální doporučené denní dávky) v rovnovážném stavu byla horní hranice 2stranného 90% IS pro časově odpovídající průměrný rozdíl v QTcF mezi sertralinem a placebem stanovený metodou nejmenších čtverců (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).

OCD u pediatrické populace

Bezpečnost a účinnost sertralinu (50-200 mg/den) byla zkoumána při léčbě ambulantně léčených dětí (6-12 let) a dospívajících (13-17 let) s OCD bez deprese. Po jednotýdenním, placebem jednoduše zaslepeném náboru, byla pacientům náhodně přiřazena 12týdenní léčba s flexibilní dávkou buď sertralinu, nebo placeba. Děti (6-12 let) zahajovaly dávkou 25 mg sertralinu. Pacienti léčení sertralinem vykazovali významně vyšší zlepšení než pacienti užívající 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 placeba 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 registrace byla provedena observační studie 941 pacientů ve věku od 6 do 16 let s cílem zhodnotit dlouhodobou bezpečnost léčby sertralinem (s psychoterapií a bez ní) na kognitivní, emocionální, fyzické a pubertální zrání po dobu až 3 let 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 tělesné hmotnosti (BMI) a Tannerovou stupnicí)]. Sertralin je schválen u pediatrické populace pouze pro pacienty ve věku od 6 let s OCD (viz bod 4.1).

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

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpce

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

Distribuce

Přibližně 98 % cirkulujícího léku se váže na plazmatické bílkoviny.

Biotransformace

Sertralin je extenzivně metabolizován 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 glykoproteinu-P *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 *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 pediatrických pacientů ve věku 6-12 let a 32 dospívajících pacientů ve věku 13-17 let. Dávka u pacientů byla postupně titrována po dobu 32 dnů na 200 mg denně, buď se zahajovací dávkou 25 mg a postupným zvyšováním dávky, nebo se zahajovací dávkou 50 mg a postupným zvyšováním. Režim s 25 mg i 50 mg byl shodně tolerován.

U dávky 200 mg v rovnovážném stavu byly plazmatické hladiny sertralinu u věkové skupiny 6-12 let přibližně o 35 % vyšší v porovnání s věkovou skupinou 13-17 let a o 21 % vyšší v porovnání s referenční skupinou dospělých. Neobjevily se významné rozdíly v clearance mezi chlapci a dívkami. U dětí, zvláště

s nízkou tělesnou hmotností, se doporučuje léčbu zahajovat nízkou dávkou a titrovat dávku sertralinu po 25 mg. Dospívající mohou dostávat stejnou dávku jako dospělí.

Dospívající a starší pacienti

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

Porucha funkce jater

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

Porucha funkce ledvin

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

Farmakogenomika

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

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Předklinické údaje získané na základě konvenčních farmakologických studií bezpečnosti, toxicity po opakovaném podávání, genotoxicity a hodnocení kancerogenního potenciálu neodhalily žádné zvláštní riziko pro člověka. Studie reprodukční toxicity na zvířatech neprokázaly teratogenitu nebo nežádoucí účinky na fertilitu samců. Pozorovaná fetotoxicita měla pravděpodobně souvislost s maternální 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 ≥ 10 mg/kg), ale přesto nedošlo k žádným účinkům na hodnocené samčí nebo samičí reprodukční cílové parametry souvisejícím se sertralinem. 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:

Hydrogenfosforečnan vápenatý

Mikrokrytalická celulóza

Hyprolóza

Sodná sůl karboxymethylškrobu (typ A)

Magnesium-stearát

Potahová vrstva tablety:

Hypromelóza

Oxid titaničitý (E 171)

Makrogol 400

Polysorbát 80

6.2 Inkompatability

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

4 roky

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchovávání.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Neprůhledný PVC/Al blistr, krabička.

Velikost balení: 10, 14, 28, 30, 84, 90, 98 nebo 100 potahovaných tablet.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku

Žádné zvláštní požadavky na likvidaci.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Medreg s.r.o.

Na Florenci 2116/15

Nové Město

110 00 Praha 1

Česká republika

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/REGISTRAČNÍ ČÍSLA

Sertraline Medreg 50 mg: 30/283/22-C

Sertraline Medreg 100 mg: 30/284/22-C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 6. 2. 2024

10. DATUM REVIZE TEXTU

2. 8. 2024