

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1 NÁZEV PŘÍPRAVKU

Setalof 50 mg potahované tablety
Setalof 100 mg potahované tablety

2 KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Setalof 50 mg potahované tablety

Jedna potahovaná tableta obsahuje 50 mg sertralinu (ve formě hydrochloridu).

Pomocná látka se známým účinkem: 79,65 mg monohydrátu laktosy v jedné potahované tabletě.

Setalof 100 mg potahované tablety

Jedna potahovaná tableta obsahuje 100 mg sertralinu (ve formě hydrochloridu).

Pomocná látka se známým účinkem: 159,3 mg monohydrátu laktosy v jedné potahované tabletě.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3 LÉKOVÁ FORMA

Potahované tablety.

Setalof 50 mg potahované tablety

Bílé, podlouhlé (10 mm x 5 mm), bikonvexní, potahované tablety, s půlicí rýhou na jedné straně a s označením "L" na straně druhé.

Setalof 100 mg potahované tablety

Bílé, kulaté (10 mm), bikonvexní, potahované tablety, s půlicí rýhou na jedné straně a s označením "C" na straně druhé.

Tablety lze rozdělit na stejné dávky.

4 KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Sertralin je indikován k léčbě:

- depresivních epizod; k prevenci 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 by měla být zahájena dávkou 50 mg/den.

Panická porucha, PTSD a sociální úzkostná porucha

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

Titrace dávky

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

Pro pacienty neodpovídající na dávku 50 mg může být prospěšné zvyšování dávek. Změny dávky se musí provádět v krocích po 50 mg a 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 doporučeno dávkování u prevence opakování depresivních epizod stejné jako u současných epizod. Pacienti s depresí by měli být léčeni dostatečně dlouhou dobu, nejméně 6 měsíců, aby se zajistilo vymizení příznaků.

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 klinické údaje, nesmí se sertralin používat v případě závažné poruchy funkce jater (viz bod 4.4).

Pacienti s poruchou funkce ledvin

U pacientů s poruchou funkce ledvin není nutná úprava dávky (viz bod 4.4).

Pediatrická populace

Děti a dospívající s OCD

Věk 13-17 let: počáteční dávka 50 mg/den.

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

V případě nedostatečné terapeutické odpovědi je možné následně v průběhu několika týdnů 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 mladších 6 let (viz také bod 4.4)

Způsob podání

Sertralin má být podáván 1x denně, a to buď ráno, nebo večer.

Tablety sertralinu mohou být podávány s jídlem i bez jídla.

Abstinенční příznaky pozorované po vysazení sertralinu

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

4.3 Kontraindikace

Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.

Současná léčba sertralinem a ireverzibilními inhibitory monoaminoxidázy (IMAO) je kontraindikována vzhledem k riziku vzniku serotoninového syndromu se symptomy, jako je agitovanost, tremor a hypertermie. Léčba sertralinem nesmí být zahájena dříve než 14 dní po ukončení léčby ireverzibilními IMAO. Léčba sertralinem musí být ukončena alespoň 7 dnů před zahájením léčby ireverzibilními IMAO (viz bod 4.5).

Podávání sertralinu je kontraindikováno u pacientů současně užívajících pimozid (viz bod 4.5).

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

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

V souvislosti s užíváním SSRI, včetně léčby sertralinem, byl zaznamenán rozvoj potenciálně život ohrožujících syndromů jako je serotoninový syndrom (SS) nebo neuroleptický maligní syndrom (NMS). Riziko výskytu SS nebo NMS v souvislosti se SSRI je zvýšeno při souběžném užívání dalších serotonergních léků (včetně dalších serotonergních antidepresiv, amfetaminů, triptanů), léků, které narušují metabolismus serotoninu (včetně inhibitorů MAO, např. methylenová modř), antipsychotik a jiných antagonistů dopaminu a opioidů. Pacienti by měli být sledováni kvůli možnému výskytu příznaků a symptomů SS nebo NMS (viz bod 4.3).

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

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

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

Současné podání sertralinu s jinými léky, které zlepšují serotoninergní neurotransmisi, jako jsou amfetaminy, tryptofan nebo fenfluramin nebo agonisté 5-HT, nebo 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 a TdP. Účinek na prodloužení QTc intervalu potvrdila detailní studie QTc intervalu u zdravých dobrovolníků se statisticky významným pozitivním vztahem mezi expozicí a odpovědí. Proto je nutné sertralin užívat s opatrností u pacientů s jinými rizikovými faktory pro prodloužení QTc intervalu, jako jsou srdeční onemocnění, hypokalemie nebo hypomagnesemie, prodloužení QTc intervalu v rodinné anamnéze, bradykardie a souběžné 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 máníí 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 zhoršení klinického stavu

Deprese je spojená se zvýšeným rizikem myšlenek na sebevraždu, sebepoškozování a sebevraždy (příhody související se sebevraždou). Toto riziko přetrvává až do významné remise. Protože ke zlepšení nemusí dojít během prvních několika nebo více týdnů léčby, měli by být pacienti pečlivě monitorováni, dokud k tomuto zlepšení nedojde. Z klinických zkušeností je obecně známo, že se riziko sebevraždy může v raných stádiích rekonvalescence zvýšit.

Jiné psychiatrické stavy, u nichž je sertralin předepisován, mohou také souviset se zvýšeným rizikem příhod souvisejících se sebevraždou. Tyto stavy mohou být navíc komorbidní s depresivní poruchou. Stejná opatření jako při léčbě pacientů s depresivní poruchou je potřeba dodržovat i při léčbě pacientů s jinými psychiatrickými poruchami.

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

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

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 by neměl 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 přesto rozhodnuto o léčbě, pak by pacient měl být pečlivě sledován pro výskyt sebevražedných symptomů, zejména na počátku léčby. Dlouhodobá bezpečnost kognitivního, emočního, fyzického a pubertálního zrání u dětí a dospívajících ve věku od 6 do 16 let byla hodnocena v dlouhodobé observační studii po dobu až 3 let (viz bod 5.1). Po uvedení přípravku na trh bylo hlášeno několik případů zpomaleného růstu a opožděného nástupu puberty. Klinický význam a příčinná souvislost zatím nejsou jasné (viz bod 5.3 pro příslušné předklinické údaje o bezpečnosti). Lékař musí sledovat pediatrické pacienty podstupující dlouhodobou léčbu, neobjeví-li se změny v růstu a vývoji.

Neobvyklé krvácení

Při užívání SSRI byly hlášeny případy abnormálního krvácení, včetně kožního krvácení (ekchymóza a purpura) a jiné krvácivé poruchy jako je 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 NSAID) i u pacientů s poruchami krvácení v anamnéze je nutná opatrnost (viz bod 4.5).

Hyponatrémie

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

Vyššímu riziku rozvoje hyponatrémie v důsledku užívání SSRI nebo SNRI jsou vystaveni starší pacienti. Rovněž pacienti užívající diuretika nebo hypovolemičtí pacienti mohou být vystaveni vyššímu riziku (viz „Použití u starších pacientů“). U pacientů se symptomatickou hyponatrémií je vhodné uvažovat o ukončení léčby a zahájit vhodné lékařské zásahy. Znamky a příznaky hyponatrémie 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 abstinенční příznaky, zvláště byla-li léčba ukončena náhle (viz bod 4.8). V klinických studiích byla mezi pacienty léčenými sertralinem četnost hlášených abstinенčních reakcí 23 % u pacientů, kteří přestali užívat sertralin, v porovnání s 12 % u těch, kteří pokračovali v léčbě sertralinem.

Riziko abstinенčních 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 neobvyklých snů), agitovanost nebo úzkost, nevolnost a/nebo zvracení, třes a bolest hlavy. Obecně jsou tyto příznaky mírné až střední intenzity, u některých pacientů ale mohou být závažné. Objevují se obvykle během několika prvních dnů po vysazení léčby, byly ale zaznamenány případy podobných příznaků 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

Používání sertralinu bylo spojeno s rozvojem akatizie, charakterizované subjektivně nepříjemným nebo vyčerpávajícím neklidem a potřebou se hýbat, často doprovázenou neschopností v klidu sedět nebo stát. Dochází k tomu nejčastěji v prvních týdnech léčby. U pacientů, u nichž se tyto symptomy objeví, může být zvyšování 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 onemocněním jater proto vyžaduje značnou opatrnost. U nemocných s poruchou jaterních funkcí je nutno zvážit použití nižší dávky nebo méně častého dávkování. U pacientů se závažnou poruchou funkce jater se sertralin nesmí použít (viz bod 4.2).

Porucha funkce ledvin

Sertralin je z velké části metabolizován a jeho exkrece v nezměněné podobě moči tvoří méně významný způsob vylučování. Ve studiích u pacientů s mírnou až středně závažnou poruchou funkce ledvin (clearance kreatininu 30-60 ml/min) nebo středně závažnou až závažnou poruchou funkce ledvin (clearance kreatininu 10-29 ml/min) nebyly farmakokinetické parametry (AUC_{0-24} nebo C_{max}) při podání více dávek léku významně odlišné od kontrolních osob. Dávka sertralinu nemusí být upravována s ohledem na stupeň poruchy funkce ledvin.

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

Diabetes

U pacientů s diabetem může léčba SSRI ztížit kontrolu glykémie. Může být nutná úprava dávky inzulínu a/nebo perorálních hypoglykemických léků.

Elektrokonvulzivní terapie

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

Grapefruitová šťáva

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

Interference se screeningovými testy moči

U pacientů užívajících sertralin byly zaznamenány falešně pozitivní imunologické screeningové testy moči na benzodiazepiny. To je způsobeno nedostatečnou specifitostí těchto testů. Falešně pozitivní výsledky lze očekávat několik dní po ukončení léčby sertralinem. Potvrzující testy, jako plynová chromatografie nebo hmotnostní spektrometrie, rozliší sertralin od benzodiazepinů.

Glaukom s uzavřeným úhlem

SSRI včetně sertralinu mohou ovlivnit velikost zornice, což může vést k mydriáze. Tento mydriatický účinek může potenciálně zužovat zorný úhel, což může způsobit zvýšení nitroočního tlaku a glaukom s uzavřeným úhlem, zejména u predisponovaných pacientů. U pacientů s glaukomem s uzavřeným úhlem nebo u pacientů s glaukomem v anamnéze by měl proto být sertralin užíván s opatrností.

Přípravek Setalofit obsahuje laktózu a sodík

Pacienti se vzácnými dědičnými problémy s intolerancí galaktózy, úplným nedostatkem laktázy nebo malabsorpcí glukózy a galaktózy nemají tento přípravek užívat.

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 inhibitor MAO-A (moklobemid)

Vzhledem k riziku vzniku serotoninového syndromu nemá 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 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, nevolnost, 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 serotoninergní přípravky

Viz bod 4.4.

Při užití současně s opioidy (např. fentanylem, užívaným v celkové anestézii nebo při léčbě chronické bolesti) a dalšími serotonergními léky (včetně dalších serotonergních antidepresiv, amfetaminů, triptanů) 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 arytmií (např. torsade de pointes).

Lithium

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

Fenytoin

Placebem kontrolovaná studie u zdravých dobrovolníků svědčí pro to, že chronické podávání sertralinu 200 mg denně nevede ke klinicky významné inhibici metabolismu fenytoinu. Vzhledem k tomu, že byly hlášeny případy vysoké expozice fenytoinu u pacientů užívajících sertralin, se přesto doporučuje během léčby sertralinem monitorování plazmatických hladin fenytoinu a příslušná úprava dávek fenytoinu. Současné podávání fenytoinu, známého induktoru CYP3A4, a sertralinu může také 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 léku na trh byly po použití sertralinu a sumatriptanu u pacientů vzácně hlášeny případy slabosti, hyperreflexie, nekoordinovanosti, zmatenosti, úzkosti a agitovanosti. Příznaky serotoninového syndromu se mohou objevit i při užití s jinými léky ze skupiny (triptany). Pokud je z klinického hlediska oprávněná souběžná léčba sertralinem a triptany, je nutné pečlivé sledování pacienta (viz bod 4.4).

Warfarin

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

Ostatní lékové interakce, digoxin, atenolol, cimetidin

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

Léky ovlivňující funkci destiček

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

Neuromuskulární blokátory

Léky ze skupiny SSRI mohou redukovat aktivitu cholinesterázy v plazmě 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 IC – např. propafenon a flekainid, tricyklická antidepresiva a typická antipsychotika, zvláště při vysokých hladinách sertralinu.

Sertralin neúčinkuje klinicky významně jako inhibitor CYP3A4, CYP2C9, CYP2C19 a CYP1A2. 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 u osmi zdravých japonských jedinců zvýšilo užití tří sklenic grapefruitové šťávy denně plazmatické hladiny sertralinu přibližně o 100 %. Proto je třeba se vyhnout pití grapefruitové šťávy během léčby sertralinem (viz bod 4.4).

Na základě interakční studie s grapefruitovou šťávou nelze vyloučit, že by současné podávání sertralinu a silných inhibitorů CYP3A4, např. inhibitorů proteázy, ketokonazolu, itraconazolu, posakonazolu, vorikonazolu, klarithromycinu, telithromycinu a nefazodonu, mohlo vést k ještě větším zvýšením v expozici sertralinu. Toto se týká také mírných inhibitorů CYP3A4, např. aprepitantu, erythromycinu, flukonazolu, verapamilu a diltiazemu. Užití silných inhibitorů CYP3A je třeba se při léčbě 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 se ve srovnání s rychlými metabolizátory CYP2C19 u pomalých metabolizátorů zvyšují asi o 50 % (viz bod 5.2). Interakci se silnými inhibitory CYP2C19, např. s omeprazolem, lansoprazolem, pantoprazolem, rabeprazolem, fluoxetinem, fluvoxaminem, nelze vyloučit.

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

reprodukcí, pravděpodobně kvůli mateřské toxicitě způsobené farmakodynamickým účinkem látky a/ nebo přímým farmakodynamickým účinkem látky na plod (viz bod 5.3).

Při užití sertralinu v době těhotenství byly popsány případy symptomů kompatibilních s reakcemi po vysazení léku u novorozenců, jejichž matky byly léčeny sertralinem. Tento fenomén byl pozorován i u jiných SSRI antidepresiv. Používání sertralinu v těhotenství je možné jen tehdy, pokud je klinický stav pacientky 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 a 4.8).

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

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

Kojení

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

Fertilita

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

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

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

4.8 Nežádoucí účinky

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

Profil nežádoucích účinků běžně pozorovaný ve dvojité slepých 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 2542 pacientů léčených sertralinem a 2145 dostávajících placebo) při léčbě deprese, OCD, panické poruchy, PTSD a sociální úzkostné poruchy.

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

Tabulka 1: Nežádoucí účinky Četnost nežádoucích účinků pozorovaných v placebem kontrolovaných klinických studiích u deprese, OCD, panické poruchy, PTSD a sociální úzkostné poruchy. Souhrnná analýza a zkušenosti po uvedení přípravku na trh.					
Třída orgánových systémů	Velmi časté (≥ 1/10)	Časté (≥ 1/100 až < 1/10)	Méně časté (≥ 1/1 000 až < 1/100)	Vzácné (≥ 1/10 000 až < 1/1 000)	Není známo (z dostupných údajů nelze určit)
Infekce a infestace		infekce horních cest dýchacích, faryngitida, 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	nespavost	úzkost [*] , deprese [*] , agitovanost [*] , pokles sexuální touhy [*] , nervozita, depersonalizace, noční můry, bruxismus [*]	sebevražedné myšlenky/chování, psychotické poruchy [*] , neobvyklé myšlení, apatie, halucinace [*] , agrese [*] , euforická nálada [*] , paranoia	konverzní porucha ^{*§} , děsivé sny ^{*§} , léková závislost, náměsíčnost, předčasná ejakulace	
Poruchy nervového systému	závratě, bolest hlavy [*] , somnolence	třes, pohybové poruchy (zahrnující extrapyramidové příznaky, jako jsou hyperkineze, hypertonie, dystonie, skřípání zubů nebo poruchy chůze),	amnezie, hypestezie [*] , nekontrolovatelné svalové kontrakce [*] , synkopa [*] , hyperkineze [*] , migréna [*] , křeče [*] , posturální závrať, poruchy koordinace, poruchy řeči	kóma [*] , akatizie (viz bod 4.4), dyskineze, hyperstezie, cerebrovaskulární spazmy (zahrnující syndrom reverzibilní mozkové vazokonstrikce a syndrom Call-Fleming) ^{*§} , psychomotorický neklid ^{*§} (viz bod 4.4),	

		parestzie*, hypertonie*, poruchy pozornosti, dysgeuzie		poruchy smyslového vnímání, choreoatetóza§, dále byly hlášeny známky a příznaky související se serotoninovým syndromem* nebo neuroleptickým maligním syndromem: v některých případech související se souběžným použitím serotonergních léků zahrnující agitovanost, zmatenost, diaforézu, průjem, horečku, hypertenzi, strnulost a tachykardii§	
Poruchy oka		poruchy zraku	mydriáza*	skotom, glaukom, diplopie, fotofobie, hyféma*§, rozdílná velikost zorniček*§, poruchy vidění§, poruchy tvorby slz	makulopatie
Poruchy ucha a labyrintu		tinitus*	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 je gastrointestinální krvácení)*, hypertenze*, zrudnutí, hematurie*	periferní ischemie	
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy		zívání*	dyspnoe, epistaxe*, bronchospasmus*	hyperventilace, intersticiální plicní onemocnění*§, eozinofilní pneumonie*§, laryngospasmus, 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	mikroskopická kolitida
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. Stevens-Johnsonův syndrom* a epidermální nekrolýza*, kožní reakce*, fotosenzitivita*, angioedém, změna struktury vlasu, změna pachu kůže, bulózní dermatitida, folikulární vyrážka	
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáň		bolest zad, artralgie*, myalgie	osteoartritida, svalové záškuby, svalové křeče*, svalová slabost	rhabdomyolýza*, poruchy kostí	trismus*, porucha podobná mnohočetnému deficitu acyl-CoA dehydrogenáz (MADD)*
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, ženská sexuální dysfunkce (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	
Vyšetření		zvýšení tělesné hmotnosti*	zvýšení hladiny alaninaminotransferázy*, zvýšení hladiny aspartátaminotransferázy*, snížení tělesné hmotnosti*	zvýšená hladina cholesterolu v krvi*, abnormální klinické laboratorní nálezy, poruchy spermatu, změněná funkce krevních destiček*§	
Poranění, otravy a procedurální komplikace		zranění			
Chirurgické a léčebné postupy				vazodilatační léčba	

* Nežádoucí účinky zjištěné po uvedení přípravku na trh

§ Frekvenci nežádoucích účinků reprezentuje odhadovaný horní limit 95% intervalu spolehlivosti za použití "Pravidla tří".

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

Abstinenční příznaky pozorované po vysazení sertralinu

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

Starší pacienti

Léky ze skupin SSRI nebo SNRI včetně sertralinu byly spojeny s případy klinicky významné hyponatrémie u starších pacientů, kteří mohou být vystaveni vyššímu riziku tohoto nežádoucího účinku (viz bod 4.4).

Pediatrická populace

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

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

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

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

Četnost není známo: enuréza.

Skupinové účinky

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) antidepresiva. Mechanismus vzniku tohoto rizika není znám.

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím webového formuláře sukl.gov.cz/nezadouciucinky

případně na adresu:

Státní ústav pro kontrolu léčiv

Šrobárova 49/48

100 00 Praha 10

e-mail: farmakovigilance@sukl.gov.cz

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 podávaným samostatně i v kombinaci s užíváním jiných léků a/nebo alkoholu. Proto je třeba při každém předávkování okamžitě zahájit radikální léčbu.

Příznaky

K příznakům předávkování patří nežádoucí účinky zprostředkované serotoninem, jako je somnolence, gastrointestinální poruchy (např. nauzea a zvracení), tachykardie, třes, agitovanost a závratě. Bylo hlášeno také kóma, i když méně často.

Při předávkování sertralinem bylo hlášeno prodloužení QTc intervalu/torsade de pointes, proto je ve všech případech předávkování sertralinem doporučeno sledování EKG (viz body 4.4, 4.5 a 5.1).

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 také monitorování srdečních (např. EKG) a vitálních funkcí, spolu se všeobecnými symptomatickými a podpůrnými opatřeními. Forsírovaná diuréza, dialýza, hemoperfuze a výměnná transfuze jsou vzhledem k velkému distribučnímu objemu sertralinu málo účinné.

5 FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: antidepresivum, selektivní inhibitory zpětného vychytávání serotoninu (SSRI), ATC kód: N06 AB06

Mechanismus účinku

Sertralin je *in vitro* silným a selektivním inhibitorem zpětného vychytávání neuronálního serotoninu (5-HT), což v pokusech se zvířaty 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 na konci 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 nedepresivních 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 byly průměrné výchozí hodnoty a změna od výchozích hodnot u placebo $22,25 \pm 6,15$, resp. $-3,4 \pm 0,82$, zatímco u sertralinu průměrné výchozí hodnoty a změna od výchozích hodnot byly $23,36 \pm 4,56$, resp. $-6,8 \pm 0,87$. Respondérů, definovaných jako pacienti s 25 % a vyšším poklesem v CY-BOCs (primární ukazatel účinnosti) od výchozích hodnot do konečných hodnot, bylo 53 % ze skupiny léčené sertralinem v porovnání s 37 % pacientů dostávajících placebo ($p = 0,03$).

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

Pediatrická populace

U dětí mladších 6 let nejsou dostupné žádné údaje.

Studie bezpečnosti SPRITES po uvedení přípravku na trh

Po schválení byla provedena observační studie 941 pacientů ve věku od 6 do 16 let s cílem zhodnotit dlouhodobou bezpečnost kognitivního, emocionálního, fyzického a pubertálního zrání po dobu až 3 let při léčbě sertralinem (s psychoterapií a bez ní) ve srovnání s psychoterapií. Tato studie byla provedena v klinické praxi u dětí a dospívajících s primární diagnózou obsedantně kompulzivní poruchy, deprese nebo jiných úzkostných poruch a hodnotila kognici [hodnoceno testem Trails B a indexem metakognice z Behaviour Rating Inventory of Executive Function (BRIEF), behaviorální/emocionální

regulaci (hodnoceno indexem behaviorální regulace z BRIEF) a fyzické/pubertální zrání (hodnoceno standardizovaným indexem výšky/hmotnosti/tělesné hmotnosti (BMI) a Tannerovým stupněm)]. Sertralin je schválen u pediatrické populace pouze u pacientů ve věku 6 let a starších s OCD (viz bod 4.1).

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

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpce

Po čtrnáctidenní perorální aplikaci sertralinu v dávce 50 až 200 mg denně je u člověka dosaženo maximální plazmatické koncentrace během 4,5 až 8,4 hodin po podání. Příjem potravy nemění významně biologickou dostupnost tablet sertralinu.

Distribuce

Zhruba 98 % cirkulujícího léku se váže na plazmatické bílkoviny.

Biotransformace

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

Podle klinických a *in vitro* údajů je možné učinit závěr, že je sertralin metabolizován více cestami, včetně CYP3A4, CYP2C19 (viz bod 4.5) a CYP2B6. Sertralin a jeho hlavní metabolit desmethylsertralin jsou také substráty P-glykoproteinu *in vitro*.

Eliminace

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

Linearita/nelinearita

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

Farmakokinetika u zvláštních skupin pacientů

Pediatrická populace s OCD

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

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

Dospívající a starší pacienti

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

Porucha funkce jater

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

Porucha funkce ledvin

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

Farmakogenomika

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

5.3 Předklinické údaje o bezpečnosti

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

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

Studie s mláďaty

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

Setalof 50 mg potahované tablety

Jádro tablety

monohydrát laktózy
mikrokrystalická celulóza
povidon 40
sodná sůl kroskarmelózy
magnesium-stearát

Potahová vrstva tablety (Opadry White 03H28403)

hypromelóza 2910/6
mastek
propylenglykol
oxid titaničitý (E 171)

Setalof 100 mg potahované tablety

Jádro tablety

monohydrát laktózy
mikrokrystalická celulóza
povidon 40
sodná sůl kroskarmelózy
magnesium-stearát

Potahová vrstva tablety (Opadry White 06H28410)

hypromelóza 2910/6
hypromelóza 2506/15
mastek
propylenglykol
oxid titaničitý (E 171)

6.2 Inkompatibility

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

PVC/PVDC/Al blistr, krabička: 7, 10, 14, 15, 20, 28, 30, 50, 60, 98 a 100 potahovaných tablet.
PVC/PVDC/Al jednodávkový blistr, krabička: 28x1, 30x1, 50x1, 98x1 a 100x1 potahovaných tablet.
Kulatá HDPE lahvička s LDPE pojistným uzávěrem: 100, 250 a 500 potahovaných tablet.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku

Žádné zvláštní požadavky.

7 DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

+pharma arzneimittel gmbh, Hafnerstrasse 211, A-8054 Graz, Rakousko

8 REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ REGISTRAČNÍ ČÍSLA

Setalofit 50 mg: 30/031/08-C

Setalofit 100 mg: 30/032/08-C

9 DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 23. 1. 2008

Datum posledního prodloužení registrace: 14. 6. 2013

10 DATUM REVIZE TEXTU

24.06.2025