

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Sertralin Vipfarm 50 mg potahované tablety
Sertralin Vipfarm 100 mg potahované tablety

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

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

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Potahované tablety.

Sertralin Vipfarm 50 mg:

Bílé, podlouhlé potahované tablety, na jedné straně s vyraženým „A“, na straně druhé s půlicí rýhou uprostřed tablety a vyraženým “8” v jedné polovině a “1” ve druhé polovině tablety.

Tabletu lze rozdělit na dvě stejné dávky.

Sertralin Vipfarm 100 mg:

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

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Sertralin je indikován k léčbě:

Epizody velké deprese, k prevenci opakování nebo návratu epizod velké deprese.

Panické poruchy s agorafobií nebo bez ní.

Obsedantně-kompulzivní poruchy (obsessive-compulsive disorder - OCD) u dospělých a u pediatrických pacientů ve věku 6-17 let.

Sociální úzkostné poruchy.

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

4.2 Dávkování a způsob podání

Způsob podání

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

Sertralin tablety mohou být podávány s jídlem i bez jídla.

Dávkování

Úvodní léčba

Deprese a OCD

Léčba sertralinem by měla být zahájena dávkou 50 mg/den.

Panická porucha, PTSD a sociální úzkostná porucha

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

Titrace dávky

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

Pro pacienty neodpovídající na dávku 50 mg může být prospěšné zvyšování dávek. Změny dávky se musí provádět po 50 mg v intervalech nejméně jednoho týdne, a to až na maximální dávku 200 mg denně. Vzhledem k eliminačnímu poločasů sertralinu, který činí 24 hodin, se změny dávek nemají provádět častěji než jednou týdně.

Nástup terapeutického účinku lze pozorovat během 7 dnů. K dosažení plného terapeutického účinku je však zapotřebí obvykle delšího období, a to především u obsedantně kompulzivních poruch.

Udržovací léčba

Dávkování v průběhu dlouhodobé terapie je třeba zachovat na co nejnižší ještě účinné úrovni, s následnými úpravami v závislosti na terapeutické odpovědi.

Deprese

Pro prevenci opakování epizod velké deprese (MDE) může být vhodná dlouhodobá léčba. Ve většině případů je doporučeno dávkování u prevence opakování epizod velké deprese stejné jako u současných epizod. K eliminaci symptomů by pacienti měli být léčeni dostatečně dlouhou dobu nejméně 6 měsíců.

Panická porucha a OCD

Probíhající léčbu u panické poruchy a OCD je nutné pravidelně vyhodnocovat, neboť u těchto poruch nebyla prokázána prevence relapsu.

Pediatriká populace

Děti a dospívající s OCD

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

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

V případě nedostatečné terapeutické odpovědi je možné následně v období několika týdnů zvyšovat dávku o 50 mg/den až na maximální denní dávku 200 mg/den. Při zvyšování dávky nad 50 mg je ale zapotřebí vzít v úvahu celkově nižší tělesnou hmotnost dětí v porovnání s dospělými. Změny dávky se nesmí provádět v intervalech kratších, než je 1 týden.

Účinnost nebyla prokázána u dětí s velkou depresivní poruchou.

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

Použití u starších pacientů

U starších pacientů je nutná opatrnost v určení dávek, protože mohou mít vyšší riziko hyponatrémie (viz bod 4.4).

Použití u pacientů s nedostatečností jater

U pacientů s onemocněním jater je nutné sertralin používat s opatrností. U pacientů s poruchou funkce jater je nutné používat nižší dávky, případně podávat méně často (viz bod 4.4). Vzhledem k tomu, že nejsou k dispozici klinická data, nesmí se sertralin používat v případě závažného poruchy funkce jater (viz bod 4.4).

Použití u pacientů s nedostatečností ledvin

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

Abstinční příznaky pozorované po vysazení sertralinu

Je třeba se vyvarovat náhlého ukončení léčby. Při ukončení léčby sertralinem je nutné dávku snižovat postupně během nejméně 1-2 týdnů, aby se snížilo riziko abstinčních reakcí (viz body 4.4 a 4.8).

Objeví-li se po snížení dávky nebo po ukončení léčby nesnesitelné příznaky, je vhodné uvažovat o pokračování v dříve předepsaném dávkovacím schématu. Později může lékař opět začít snižovat dávku, ovšem ještě pozvolněji.

4.3 Kontraindikace

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

Současná léčba sertralinem a ireverzibilními inhibitory monoaminoxidázy (MAO) 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 MAO. Léčba sertralinem musí být ukončena alespoň 7 dnů před zahájením léčby ireverzibilními MAO (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) či neuroleptický maligní syndrom (NMS)

Při léčbě SSRI včetně sertralinu byl zaznamenán rozvoj potenciálně život ohrožujícího serotoninového syndromu (SS) nebo neuroleptického maligního syndromu (NSM). Riziko SS či NMS se zvyšuje při souběžném použití serotoninergních léků (včetně triptanů), léků zasahujících do metabolismu serotoninu (včetně MAO), antipsychotik a dalších dopaminových antagonistů. Pacienti by měli být sledováni z hlediska výskytu symptomů SS či NSM (viz bod 4.3 Kontraindikace).

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 je 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.

Aktivace hypománie nebo mánie

Příznaky hypománie nebo mánie se vyskytly u malého počtu pacientů léčených na trhu dostupnými antidepresivy a léky proti obsesím, včetně sertralinu. Proto je nutné užívat sertralin s opatrností u pacientů s mánií nebo hypománií v anamnéze. Je nutný pečlivý dozor lékaře. U pacientů vstupujících do fáze mánie je nutné sertralin vysadit.

Schizofrenie

U pacientů se schizofrenií může dojít ke zhoršení psychotických symptomů.

Epileptické záchvaty

Během léčby sertralinem se mohou vyskytnout záchvaty: je třeba se vyvarovat podávání sertralinu u nemocných s nestabilní epilepsií a nemocné s dobře kontrolovanou epilepsií při jeho podávání pečlivě monitorovat. Pokud se u nemocného objeví epileptické záchvaty, je nutno léčbu sertralinem přerušit.

Sebevražda/sebevražedné myšlenky/pokusy nebo klinické zhoršení

Deprese je spojena se zvýšeným rizikem sebevražedných myšlenek, sebepoškození a sebevraždy (příhody spojené se sebevraždou). Toto riziko přetrvává až do klinicky významné remise. Protože ke zlepšení nemusí dojít hned v počáteční fázi terapie, je nutné pacienty pečlivě sledovat, dokud k takovému zlepšení nedojde. Z klinických zkušeností vyplývá, že riziko sebevraždy může v počáteční fázi léčby vzrůst.

I další psychiatrické stavy, které jsou léčeny sertralinem, mohou být spojeny se zvýšeným rizikem příhod spojených se sebevraždou. Navíc mohou být tyto stavy komorbidní s těžkou depresivní poruchou. Proto je při léčbě pacientů s jinými psychiatrickými poruchami nutná stejná ostražitost, jako u pacientů s těžkou depresivní poruchou.

Pacienti s příhodami spojenými se sebevraždou v anamnéze, nebo pacienti vykazující před zahájením léčby závažný počet sebevražedných představ jsou vystaveni vyššímu riziku sebevražedných myšlenek nebo pokusů, a je proto nutné jim během léčby věnovat zvýšenou pozornost. Výsledky metaanalýzy placebem kontrolovaných klinických studií s antidepresivy u dospělých pacientů s psychiatrickými poruchami ukázaly u pacientů mladších 25 let na zvýšené riziko sebevražedného chování při užívání antidepresiv v porovnání s placebem.

Zejména na počátku léčby a po změně dávkování je nutné pečlivé sledování pacientů, zvláště těch se zvýšeným rizikem. Pacienti (a jejich ošetřovatelé) musí být upozorněni na nutnost sledovat jakékoli klinické zhoršení, sebevražedné chování nebo myšlenky a neobvyklé změny v chování, a vyhledat okamžitě lékařskou pomoc, objeví-li se tyto příznaky.

Použití u dětí a dospívajících do 18 let

Sertralin by neměl být použit k terapii dětí a dospívajících do 18 let vyjma pacientů s obsedantně kompulzivní poruchou ve věku 6-17 let. Příhody spojené se sebevraždou (pokus o sebevraždu a sebevražedné myšlenky) a nepřátelské chování (převážně agresivita, opoziční chování a hněv) byly v klinických studiích častěji pozorovány u dětí a dospívajících léčených antidepresivy v porovnání s těmi, kteří byli léčeni placebem. Nicméně jestliže je na základě klinické potřeby přesto rozhodnuto o léčbě, pak by měl být pacient pečlivě sledován pro výskyt sebevražedných symptomů. Navíc nejsou k dispozici dostačující údaje o dlouhodobé bezpečnosti použití u dětí a dospívajících týkající se růstu, dospívání a rozvoje kognitivních a behaviorálních funkcí. Lékař musí sledovat pediatrické pacienty podstupující dlouhodobou léčbu, neobjeví-li se změny těchto funkcí.

Neobvyklé krvácení

Při užívání SSRI byly hlášeny případy abnormálního kožního krvácení, jako je ekchymóza a purpura a jiné krvácivé poruchy jako např. gastrointestinální nebo gynekologické. 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 historií krvácivosti 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 Užívání 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 abstinenční příznaky, zvláště byla-li léčba ukončena náhle (viz bod 4.8). V klinických studiích byla mezi pacienty léčenými sertralinem četnost hlášených abstinenčních reakcí 23% u pacientů, kteří přestali užívat sertralin, v porovnání k 12%, kteří pokračovali v léčbě sertralinem.

Riziko abstinenčních příznaků je závislé na více faktorech, jako je délka a dávka léčby a rychlost snižování dávky. Nejčastěji hlášené reakce jsou závrať, poruchy smyslového vnímání (včetně parestézie), poruchy spánku (včetně nespavosti a živých snů), agitovanost nebo úzkost, nevolnost a/nebo zvracení, třes a bolest hlavy. Obecně jsou tyto příznaky mírné až střední intenzity, u některých pacientů ale mohou být závažné. Objevují se obvykle během několika prvních dnů po vysazení léčby, byly ale zaznamenány případy podobných příznaků i při neúmyslném vynechání dávky. Tyto příznaky obvykle samy odezní do 2 týdnů, u některých jedinců ale mohou přetrvávat déle (2-3 měsíce nebo déle). Při ukončování léčby sertralinem se proto doporučuje snižovat dávku podle potřeb pacienta postupně během několika týdnů nebo měsíců (viz bod 4.2).

Akatizie/psychomotorický neklid

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

Užití u pacientů s poruchou funkce jater

Sertralin je z velké části metabolizován v játrech. Farmakokinetická studie s podáváním více dávek léku pacientům s mírnou, stabilní cirhózou prokázala prodloužený eliminační poločas a přibližně trojnásobnou plochu pod křivkou (AUC) a C_{max} ve srovnání se zdravými subjekty. Nebyly pozorovány významné rozdíly ve vazbě na bílkoviny mezi oběma skupinami. Používání sertralinu u pacientů s onemocněním jater proto vyžaduje značnou opatrnost. U nemocných s poruchou funkce jater je nutno zvážit použití nižší dávky nebo méně častého dávkování. U pacientů se závažnou poruchou funkce jater se sertralin nesmí použít (viz bod 4.2).

Užití u pacientů s poruchou funkce ledvin

Sertralin je z velké části metabolizován a jeho exkrece v nezměněné podobě močí tvoří méně významný způsob vylučování. Ve studiích u pacientů s mírnou až středně závažnou poruchou funkce ledvin (clearance kreatininu 30-60 ml/min) nebo středně závažnou až závažnou poruchou funkce ledvin (clearance kreatininu 10-29 ml/min) nebyly farmakokinetické parametry (AUC₀₋₂₄ nebo C_{max}) při podání více dávek léku významně odlišné od kontrolních osob. Dávka sertralinu nemusí být upravována s ohledem na stupeň poruchy funkce ledvin.

Užití u starších pacientů

V klinických studiích bylo zahrnuto více než 700 starších pacientů (> 65 let). Skladba a četnost nežádoucích účinků u starších pacientů byla obdobná jako u mladších pacientů.

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

Diabetes

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

Elektrokonvulzivní terapie

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

Grapefruitová šťáva

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

Interference se screeningovými testy moči

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

Glaukom s uzavřeným úhlem

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

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Kontraindikováno

Inhibitory monoaminoxidázy (IMAO)

Ireverzibilní (neselektivní) IMAO (selegilin)

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

Reverzibilní selektivní IMAO-A (moklobemid)

Vzhledem k riziku vzniku serotoninového syndromu není kombinace sertralinu a reverzibilního selektivního IMAO, jako je moklobemid, doporučena. Po ukončení léčby reverzibilním IMAO je možné léčbu sertralinem zahájit v kratší vymývací periodě než 14 dnů. Doporučuje se, aby léčba sertralinem byla ukončena alespoň 7 dnů před zahájením léčby reverzibilními IMAO (viz bod 4.3).

Reverzibilní neselektivní IMAO (linezolid)

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

U pacientů, kteří zahájili léčbu sertralinem po nedávno ukončené léčbě IMAO, 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.

Opatrnost se také doporučuje u fentanylu používaného v celkové anestezii nebo při léčbě chronické bolesti.

Zvláštní opatření

Lithium

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

Fenytoin

Placebem kontrolovaná studie u zdravých dobrovolníků svědčí pro to, že chronické podávání sertralinu 200 mg denně nevede ke klinicky významné inhibici metabolismu fenytoinu. Vzhledem k tomu, že byly hlášeny případy vysoké expozice fenytoinu u pacientů užívajících sertralin, se přesto doporučuje během léčby sertralinem monitorování plazmatických hladin fenytoinu a příslušná úprava dávek fenytoinu. Současné podávání fenytoinu a sertralinu může také způsobit snížení plazmatických hladin sertralinu. Není možné vyloučit, že další induktory CYP3A4, např. fenobarbital, karbamazepin, třezalka tečkovaná, rifampicin mohou způsobit snížení plazmatických hladin sertralinu.

Triptany

Po uvedení léku na trh byly po použití sertralinu a sumatriptanu vzácně hlášeny případy slabosti, hyperreflexie, nekoordinovanosti, zmatenosti, úzkosti a agitovanosti u pacientů. Příznaky serotoninového syndromu se mohou objevit i při užití s jinými léky ze skupiny (triptany). Pokud je z klinického hlediska oprávněná souběžná léčba sertralinem a triptany, je nutné pečlivé sledování pacienta (viz bod 4.4).

Warfarin

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

Ostatní lékové interakce, digoxin, atenolol, cimetidin

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

Léky ovlivňující funkci destiček

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

Léky metabolizované cytochromem P450

Sertralin může působit jako mírný až středně silný inhibitor CYP 2D6. Chronické dávky 50 mg sertralinu denně měly za následek mírné zvýšení (průměr 23–37%) plazmatických koncentrací

desipraminu (což je marker aktivity izoenzymu CYP 2D6) v rovnovážném stavu. Klinicky významné interakce mohou nastat s jinými substráty CYP 2D6 s úzkým terapeutickým indexem, jako jsou antiarytmika třídy 1C – např. propafenon a flekainid, tricyklická antidepresiva a typická antipsychotika, zvláště při vysokých hladinách sertralinu.

Sertralin neúčinkuje klinicky významně jako inhibitor CYP 3A4, CYP 2C9, CYP 2C19 a CYP 1A2. Toto bylo potvrzeno v interakčních studiích *in vivo* se substráty CYP3A4 (endogenní kortizol, karbamazepin, terfenadin, alprazolam), substrátem CYP2C19 diazepamem a substráty CYP2C9 tolbutamidem, glibenklamidem a fenytoinem. Studie *in vitro* ukazují, že sertralin má malou nebo nemá žádnou schopnost inhibovat CYP 1A2.

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

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

Plazmatické hladiny sertralinu jsou zvýšeny o zhruba 50% u pomalých metabolizátorů CYP2C19 ve srovnání s rychlými metabolizátory (viz bod 5.2). Interakce se silnými inhibitory CYP2C19, např. s omeprazolem, lansoprazolem, pantoprazolem, rabeprazolem, fluoxetinem, či fluvoxaminem nelze vyloučit.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

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

Při užití sertralinu v době těhotenství byly popsány případy symptomů kompatibilních s reakcemi po vysazení léku u novorozenců, jejichž matky byly léčeny sertralinem. Tento fenomén byl pozorován i u jiných SSRI antidepresiv. Používání sertralinu v těhotenství je možné jen, pokud klinický stav pacientky je takový, že výhody léčby převáží potenciální riziko.

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

Epidemiologické údaje naznačují, že používání SSRI v průběhu těhotenství, především v pozdní fázi těhotenství, může zvýšit riziko perzistující plicní hypertenze novorozenců (PPHN). Výskyt pozorovaného rizika byl přibližně 5 případů z 1000 těhotenství. U všeobecné populace se vyskytují 1 až 2 případy PPHN na 1000 těhotenství.

Kojení

Zveřejněná data uvádějící hladiny sertralinu v mateřském mléce ukazují, že se malá množství sertralinu a jeho metabolitu N-desmethylsertralinu vylučují do mléka. Většinou byly nalezeny pouze zanedbatelné nebo nedetekovatelné hladiny sertralinu v séru kojenců, až na 1 případ, kdy byly hladiny

sertralínu 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 sertralínu u kojících matek je možné jen tehdy, kdy podle uvážení lékaře výhody převáží riziko podání.

Fertilita

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

4.8 Nežádoucí účinky

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

Profil nežádoucích účinků běžně pozorovaný u dvojité slepých placebem kontrolovaných studií při léčbě OCD, panické poruchy, PTSD a sociální úzkostné poruchy byl podobný profilu pozorovanému v klinických studiích u pacientů s depresí.

Tabulka 1 uvádí nežádoucí účinky pozorované po uvedení přípravku na trh (četnost neznáma) a v placebem kontrolovaných klinických studiích (celkem 2542 pacientů léčených sertralinem a 2145 dostávajících placebo) při léčbě deprese, OCD, panické poruchy, PTSD a sociální úzkostné poruchy.

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

Tabulka 1: Nežádoucí účinky

Četnost nežádoucích účinků pozorovaných u placebem kontrolovaných klinických studií u deprese, OCD, panické poruchy, PTSD a sociální úzkostné poruchy. Souhrnná analýza a zkušenosti po uvedení přípravku na trh (četnost není známa).

| Velmi časté (≥ 1/10) | Časté (≥ 1/100 až < 1/10) | Méně časté (≥ 1/1000 až < 1/100), | Vzácné (≥ 1/10000 až < 1/1000) | Velmi vzácné (< 1/10000) | Četnost známa (z dostupných údajů určit) | není (z nelze) |
|--|-------------------------------------|---|---|------------------------------------|---|-----------------------|
| <i>Infekce a infestace</i> | | | | | | |
| | Faryngitida | Infekce horních cest dýchacích, rinitida | Divertikulitida, gastroenteritida, otitis media | | | |
| <i>Novotvary benigní, maligní a blíže neurčené (zahrnující cysty a polypy)</i> | | | | | | |
| | | | Novotvar† | | | |
| <i>Poruchy krve a lymfatického systému</i> | | | | | | |
| | | | Lymfadenopatie | | Leukopenie, trombocytopenie | |
| <i>Poruchy imunitního systému</i> | | | | | | |

| Velmi časté (≥ 1/10) | Časté (≥ 1/100 až < 1/10) | Méně časté (≥ 1/1000 až < 1/100), | Vzácné (≥ 1/10000 až < 1/1000) | Velmi vzácné (< 1/10000) | Četnost není známa (z dostupných údajů nelze určit) |
|--|--|---|--|------------------------------------|--|
| | | | | | Anafylaktoidní reakce, alergické reakce, alergie |
| <i>Endokrinní poruchy</i> | | | | | |
| | | | | | Hyperprolaktinémie, hypotyreóza a syndrom nepřiměřené sekrece ADH |
| <i>Poruchy metabolismu a výživy</i> | | | | | |
| | Anorexie, zvýšená chuť k jídlu* | | Hypercholesterolemie, hypoglykémie | | Hyponatrémie, diabetes mellitus, hyperglykémie |
| <i>Psychiatrické poruchy</i> | | | | | |
| Nespavost (19%) | Deprese*, depersonalizace, noční můry, úzkost*, agitovanost*, nervozita, pokles sexuální touhy*, bruxismus | Halucinace*, euforická nálada*, apatie, abnormální myšlení | Konverzní porucha, léková závislost, psychotická porucha*, agrese*, paranoia, sebevražedné představy/chování** **, náměsíčnost, předčasná ejakulace | | Děsivé sny |
| <i>Poruchy nervového systému</i> | | | | | |
| Závratě (11%), somnolence (13%), bolest hlavy (21%)* | Parestézie*, třes, hypertonie, dysgeuzie, poruchy pozornosti | Křeče*, Nekompatibilní svalové kontrakce*, poruchy koordinace, hyperkinezie, amnezie, hypostézie*, poruchy řeči, posturální závratě, migréna* | Kóma*, choreoatetóza, dyskineze, hyperestézie, poruchy smyslového vnímání | | Pohybové poruchy (zahrnující extrapyramidové příznaky jako je hyperkineze, hypertonie, dystonie, skřípání zubů nebo poruchy chůze), synkopa. Dále byly hlášeny známky a příznaky související se serotoninovým syndromem nebo neuroleptickým maligním syndromem: V některých případech související se souběžným užitím serotoninergních léků zahrnující |

| Velmi časté (≥ 1/10) | Časté (≥ 1/100 až < 1/10) | Méně časté (≥ 1/1000 až < 1/100), | Vzácné (≥ 1/10000 až < 1/1000) | Velmi vzácné (< 1/10000) | Četnost není známa (z dostupných údajů určit) |
|---|--|--|---|------------------------------------|---|
| | | | | | agitovanost, zmatenost, diaforézu, průjem, horečku, hypertenzi, strnulost a tachykardii. Akatizie a psychomotorický neklid (viz bod 4.4), cerebrovaskulární spasmus (včetně reverzibilního mozkového vazokonstrikčního syndromu a syndromu Call-Fleming). |
| <i>Poruchy oka</i> | | | | | |
| | Poruchy zraku | | Glaukom, porucha slzení, skotom, diplopie, fotofobie, hyféma, mydriáza* | | Abnormální vidění, nerovnoměrné zornice |
| <i>Poruchy ucha a labyrintu</i> | | | | | |
| | Tinitus* | Bolest ucha | | | |
| <i>Srdeční poruchy</i> | | | | | |
| | Palpitace* | Tachykardie | Infarkt myokardu, bradykardie, srdeční poruchy | | |
| <i>Cévní poruchy</i> | | | | | |
| | Návaly horka* | Hypertenze*, návaly | Periferní ischemie | | Neobvyklé krvácení (jako je epistaxe, gastrointestinální krvácení nebo hematurie) |
| <i>Respirační, hrudní a mediastinální poruchy</i> | | | | | |
| | Zívání* | Bronchospazmus*, dyspnoe, epistaxe | Laryngospasmus, hyperventilace, hypoventilace, stridor, dysfonie, škytavka | | Intersticiální plicní nemoc |
| <i>Gastrointestinální poruchy</i> | | | | | |
| Průjem (18%), nevolnost (24%), sucho v ústech (14%) | Bolest břicha*, zvracení*, zácpa*, dyspepsie, flatulence | Esofagitida, dysfagie, hemoroidy, nadměrná produkce slin, porucha jazyka, eruktace | Meléna, hematochezie, stomatitida, tvorba vředů na jazyku, poruchy zubů, glositida, tvorba vředů v ústech | | Pankreatitida |

| Velmi časté (≥ 1/10) | Časté (≥ 1/100 až < 1/10) | Méně časté (≥ 1/1000 až < 1/100), | Vzácné (≥ 1/10000 až < 1/1000) | Velmi vzácné (< 1/10000) | Četnost není známa (z dostupných údajů určit) |
|---|---|--|---|------------------------------------|--|
| <i>Poruchy jater a žlučových cest</i> | | | | | |
| | | | Abnormální jaterní funkce | | Závažné onemocnění jater (zahrnující hepatitidu, žloutenku a selhání jater) |
| <i>Poruchy kůže a podkožní tkáně</i> | | | | | |
| | Vyrážka*, hyperhidróza | Periorbitální edém*, purpura*, alopecie*, studený pot, suchá kůže, kopřivka* | Dermatitida, bulózní dermatitida, folikulární vyrážka, změna struktury vlasu, změna pachu kůže | | Vzácné případy závažných kožních nežádoucích účinků (SCAR): např. Stevens-Johnsonův syndrom a epidermální nekrolýza, angioedém, otok obličeje, fotosenzitivita, kožní reakce, pruritus |
| <i>Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně</i> | | | | | |
| | Myalgie | Osteoartritida, svalová slabost, bolest zad, svalové záškuby | Poruchy kostí | | Artralgie, svalové křeče |
| <i>Poruchy ledvin a močových cest</i> | | | | | |
| | | Nokturie, retence moči*, polyurie, polakisurie, poruchy mikce | Oligurie, močová inkontinence*, opožděný začátek močení | | |
| <i>Poruchy reprodukčního systému a prsu**</i> | | | | | |
| Porucha ejakulace (14%) | Sexuální dysfunkce, erektilní dysfunkce | Vaginální krvácení, ženská sexuální dysfunkce | Menoragie, atrofická vulvovaginitida, balanopostitida, výtok z genitálu, priapismus*, galaktorea* | | Gynekomastie, nepravidelná menstruace |
| <i>Celkové poruchy a reakce v místě aplikace</i> | | | | | |
| Únava (10%)* | Bolest na hrudi* | Malátnost*, třesavka, pyrexie*, asténie*, žízeň | Hernie, snížená léková tolerance, poruchy chůze | | Periferní edém |
| <i>Vyšetření</i> | | | | | |
| | | Snížení tělesné hmotnosti*, | Zvýšení alaninamino- | | Abnormální klinické |

| Velmi časté (≥ 1/10) | Časté (≥ 1/100 až < 1/10) | Méně časté (≥ 1/1000 až < 1/100), | Vzácné (≥ 1/10000 až < 1/1000) | Velmi vzácné (< 1/10000) | Četnost není známa (z dostupných údajů určit) |
|--|-------------------------------------|---|---|------------------------------------|---|
| | | zvýšení tělesné hmotnosti* | transferázy, zvýšení aspartátamino-transferázy, abnormální sperma | | laboratorní nálezy, změněná funkce krevních destiček, zvýšená hladina cholesterolu v séru |
| <i>Poranění a otravy</i> | | | | | |
| | | | Zranění | | |
| <i>Chirurgické a léčebné postupy</i> | | | | | |
| | | | Vazodilatační léčba | | |
| <p><i>Pokud se nežádoucí účinky vyskytly při léčbě deprese, OCD, panické poruchy, PTSD a sociální úzkostné poruchy, byly názvy orgánů reklasifikovány podle názvů orgánů užívaných ve studiích deprese.</i></p> <p><i>† Byl hlášen 1 případ novotvaru u 1 pacienta užívajícího sertralin v porovnání s žádným případem ve skupině užívající placebo.</i></p> <p><i>* tyto nežádoucí účinky se vyskytly i po uvedení přípravku na trh</i></p> <p><i>** počet pacientů ve skupině zahrnující obě pohlaví: sertralin (1118 mužů, 1424 žen), placebo (926 mužů, 1219 žen)</i></p> <p><i>Pouze studie OCD, krátkodobé, 1-12týdenní</i></p> <p><i>*** Během léčby sertralinem nebo brzy po ukončení léčby byly hlášeny případy sebevražedných představ a sebevražedného chování (viz bod 4.4).</i></p> | | | | | |

Abstinenční příznaky pozorované po vysazení sertralinu

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

Starší pacienti

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

Pediatrická populace

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

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

Časté (≥ 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 (≥ 1/1000 až < 1/100): prodloužení QT intervalu na EKG, pokus o sebevraždu, křeče, extrapyramidové poruchy, parestázie, deprese, halucinace, purpura, hyperventilace, anémie, porucha funkce jater, zvýšení alaninaminotransferázy, cystitida, herpes simplex, otitis externa, bolest ucha, bolest oka, mydriáza, nevolnost, hematurie, vřidkovitá vyrážka, rinitida, zranění, pokles tělesné hmotnosti, svalové záškuby, neobvyklé sny, apatie, albuminurie, polakisurie, polyurie, bolest prsů,

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

Četnost není známa (z dostupných údajů nelze určit): enuréza

Účinky třídy léčiv

Epidemiologických studií, především provedeny u pacientů ve věku 50 let a starší, ukazují zvýšené riziko zlomenin u pacientů užívajících SSRI a TCA. Mechanismus vedoucí k tomuto riziku není znám.

4.9 Předávkování

Toxicita

Při předávkování má sertralin podle dostupných důkazů široké rozpětí bezpečnosti. Existují údaje o předávkování samotným sertralinem až v dávce 13,5 g. Byly popsány případy úmrtí při předávkování sertralinem, hlavně v kombinaci s užíváním jiných léků a/nebo alkoholu. Proto je třeba při každém předávkování okamžitě zahájit radikální léčbu.

Příznaky

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

Léčba

Neexistují specifická antidota sertralinu. Je třeba 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 a vitálních funkcí, spolu se všeobecnými symptomatickými a podpurnými opatřeními. Forsírovaná diuréza, dialýza, hemoperfuze a výměnná transfuze jsou vzhledem k velkému distribučnímu objemu sertralinu málo účinné.

Předávkování sertralinem může prodloužit QT interval, monitorování EKG se doporučuje u všech případů předávkování sertralinem.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

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

Sertralin je *in vitro* silným a selektivním inhibitorem zpětného vychytávání neuronálního serotoninu (5-HT), což v experimentu u zvířat potvrdilo účinky 5-HT. Na zpětné vychytávání norepinefrinu a dopaminu účinkuje jen velmi slabě. V klinických dávkách blokuje sertralin vychytávání serotoninu lidskými trombocyty. U zvířat se nezjistily žádné stimulační, sedativní nebo anticholinergní účinky ani kardiotoxicita. V kontrolovaných studiích u zdravých dobrovolníků nepůsobil sertralin sedací ani neinterferoval s psychomotorickou výkonností. V souladu se selektivní inhibicí vychytávání 5-HT nezvyšuje sertralin katecholaminergní aktivitu. Nevyznačuje se žádnou afinitou k muskarinovým (cholinergním), serotoninergním, dopaminergním, adrenergním, histaminergním, GABA nebo benzodiazepinovým receptorům. Dlouhodobé podávání sertralinu u zvířat bylo spojeno s down regulací noradrenalinových receptorů mozku, podobně jako je tomu při použití jiných klinicky účinných antidepresiv a léků proti obsesím.

Neprokázalo se, že by sertralin mohl vést ke zneužívání. Ve dvojitě zaslepené, placebem kontrolované randomizované studii srovnávající náchylnost ke zneužívání sertralinu, alprazolamu a d-amfetaminu u lidí sertralin neprokazoval subjektivní účinky ukazující na potenciál ke zneužívání. Navíc osoby ve studii hodnotily alprazolam i d-amfetamin významně lépe než placebo na základě obliby léku, euforie

a potenciálu zneužívání. Sertralin nepůsobil ani stimulaci ani pocity úzkosti, které jsou při užívání 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.

Klinické studie

Velká depresivní porucha

Byla provedena studie, do které byli zařazeni ambulantní pacienti s depresí, kteří reagovali na léčbu sertralinem 50 – 200 mg denně do konce úvodní 8týdenní otevřené léčebné fáze. Tito pacienti (n=295) byli randomizováni k pokračování dvojité zaslepeným způsobem v léčbě sertralinem 50 – 200 mg denně nebo placebem po dobu 44 týdnů. U pacientů léčených sertralinem byl v porovnání s placebem pozorován statisticky významně nižší poměr relapsů. Průměrná dávka sertralinu u pacientů, kteří ukončili studii, byla 70 mg denně. Procento respondérů (pacienti, u kterých nedošlo k relapsu) ze sertralinového ramene bylo 83,4% a 60,8% z placebového ramene.

Posttraumatická stresová porucha (PTSD)

Kombinovaná data ze 3 studií PTSD v obecné populaci prokázala nižší odpověď na léčbu u mužů v porovnání se ženami. Ve dvou studiích s obecnou populací byla odpověď na léčbu u mužů i žen v porovnání s placebem obdobná (ženy: 57,2% vs 34,5%; muži: 53,9% vs 38,2%). Počet mužů a žen v souhrnné obecné populaci pacientů ve studiích byl 184, resp. 430 a tudíž výsledky u žen jsou robustnější. Muži měli jiné bazální proměnné parametry (zneužívání více léků, delší léčba, původ traumatu apod.), které souvisely s nižším efektem.

Obsedantně-kompulzivní porucha u dětí

Bezpečnost a účinnost sertralinu (50-200 mg/den) byla zkoumána při léčbě ambulantně léčených nedeprativních dětí (6-12 let) a dospívajících (13-17 let) s OCD. Po jednotýdenním, placebem jednoduše zaslepeném náboru, byla pacientům náhodně přiřazena 12týdenní léčba s flexibilní dávkou buď sertralinu, nebo placeba. Děti (6-12 let) zahajovaly dávkou 25 mg sertralinu. Pacienti na sertralinu vykazovali významně lepší zlepšení než pacienti na placebo, podle škály „Children’s Yale-Brown Obsessive Compulsive Scale CY-BOCS (p =0,005)“, „NIMH Global Obsessive Compulsive Scale (p=0,019)“, a „CGI Improvement (p =0,002)“. Dále byl pozorován trend významného zlepšení u skupiny se sertralinem než s placebem na škále „CGI Severity (p=0,089)“. V CY-BOCs průměrné výchozí hodnoty a změna od výchozích hodnot u placebo byly $22,25 \pm 6,15$, resp. $-3,4 \pm 0,82$, zatímco u sertralinu průměrné výchozí hodnoty a změna od výchozích hodnot byly $23,36 \pm 4,56$, resp. $-6,8 \pm 0,87$. Respondérů, definovaných jako pacienti s 25% a vyšším poklesem v CY-BOCs (primární ukazatel účinnosti) od výchozích hodnot do konečných hodnot, bylo 53% ze skupiny léčené sertralinem v porovnání s 37% pacientů dostávajících placebo (p=0,03).

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

U dětí mladších 6 let nejsou dostupné žádné údaje.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpce

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

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%).

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.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

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

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

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Jádro tablet:

Mikrokrystalická celulóza

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

Potah tablety:

Potahová soustava Opadry OY-S-7355 bílá

Složení: Hypromelóza
Makrogol 400
Oxid titaničitý (E 171)
Polysorbát 80

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se

6.3 Doba použitelnosti

3 roky.

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Uchovávejte v původním obalu.

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchovávání

6.5 Druh obalu a obsah balení

Bílý neprůhledný PVC/PVDC/Al blistr nebo bílý neprůhledný PVC/Al blistr

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

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku

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

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO

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

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

2.7.2008 / 11.1.2012

10. DATUM REVIZE TEXTU

28.06.2013