

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

ZOLOFT OC 20 mg/ml
koncentrát na perorálny roztok

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

ZOLOFT OC 20 mg/ml koncentrát na perorálny roztok obsahuje 20 mg sertralínu (ako sertralínium-chlorid) v jednom ml.

Pomocné látky so známym účinkom

ZOLOFT OC koncentrát na perorálny roztok obsahuje 181 mg bezvodého etanolu v každých 25 mg (1,25 ml) roztoku, čo zodpovedá 145 mg/ml (14,5% w/v).

ZOLOFT OC koncentrát na perorálny roztok obsahuje 362 mg bezvodého etanolu v každých 50 mg (2,5 ml) roztoku, čo zodpovedá 145 mg/ml (14,5% w/v).

ZOLOFT OC koncentrát na perorálny roztok obsahuje 1447 mg bezvodého etanolu v každých 200 mg (10 ml) roztoku, čo zodpovedá 145 mg/ml (14,5% w/v).

ZOLOFT OC koncentrát na perorálny roztok obsahuje 10 g glycerolu v každých 200 mg (10 ml) roztoku.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Koncentrát na perorálny roztok

Číry bezfarebný roztok v hnedej sklenenej fľaštičke. Fľaštička má skrutkovací uzáver s kalibrovaným kvapkadlom, ktoré je zabudované v uzávere.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

ZOLOFT OC je indikovaný na liečbu:

Epizódy veľkej depresie. Prevencia návratu epizód veľkej depresie.

Panická porucha s agorafóbiou alebo bez nej.

Obsedantno-kompulzívna porucha (obsessive compulsive disorder, OCD) u dospelých a pediatrických pacientov vo veku 6 - 17 rokov.

Sociálna úzkostná porucha.

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

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Dávkovanie

Začiatková liečba

Depresia a OCD

Liečba sertralínom sa má začať dávkou 50 mg/deň.

Panická porucha, PTSD a sociálna úzkostná porucha

Liečba má začať dávkou 25 mg/deň. Po prvom týždni sa má dávka zvýšiť na 50 mg jedenkrát denne. Ukázalo sa, že tento dávkovací režim znižuje výskyt nežiaducich účinkov, ktoré sa objavujú vo včasných fázach liečby panickej poruchy.

Titrovanie dávky

Depresia, OCD, panická porucha, sociálna úzkostná porucha a PTSD (posttraumatická stresová porucha)

Pacientom, ktorí neodpovedajú na dávku 50 mg, môže pomôcť zvýšenie dávky. Zmeny dávky sa majú robiť po 50 mg v intervale najmenej jedného týždňa až na maximálnu dávku 200 mg/deň. Zmeny v dávkovaní sa nemajú robiť častejšie ako raz za týždeň vzhľadom na 24-hodinový polčas eliminácie sertralínu.

Nástup terapeutického účinku je možné pozorovať do 7 dní. Avšak bežne sa plný terapeutický účinok prejaví až po dlhšom čase, zvlášť u OCD.

Udržiavacia liečba

Počas dlhodobej udržiavacej liečby sa majú podávať najnižšie účinné dávky, ktoré je možné podľa terapeutickkej odpovede ďalej upraviť.

Depresia

Dlhodobá liečba môže byť tiež vhodná na prevenciu návratu epizód veľkej depresie (major depressive episodes, MDE). Vo väčšine prípadov je odporúčaná dávka na prevenciu návratu MDE rovnaká ako dávka používaná počas súčasnej epizódy. Pacienti s depresiou majú byť liečení dostatočne dlhý čas, a to aspoň 6 mesiacov, aby bolo isté, že sú bez príznakov.

Panická porucha a OCD

Pokračujúca liečba panickej poruchy a OCD sa má pravidelne vyhodnocovať, keďže prevencia návratu ochorenia nebola u týchto ochorení preukázaná.

Starší pacienti

U starších pacientov treba dávkovať liek s opatnosťou, pretože sú viac ohrození hyponatrémiou (pozri časť 4.4).

Pacienti s poruchou funkcie pečene

Pacienti s ochorením pečene by mali užívať sertralín s opatnosťou. Títo pacienti majú užívať nižšiu dávku alebo majú mať zníženú frekvenciu podávania (pozri časť 4.4). Sertralín sa nemá podávať v prípadoch závažnej poruchy funkcie pečene, keďže nie sú k dispozícii žiadne klinické údaje (pozri časť 4.4).

Pacienti s poruchou funkcie obličiek

U pacientov s poruchou funkcie obličiek nie je nutná úprava dávkovania (pozri časť 4.4).

Pediatrická populácia

Deti a dospelávajúci s obsedantno-kompulzívnou poruchou

Vek 13 - 17 rokov: Začiatková dávka 50 mg raz denne.

Vek 6 - 12 rokov: Začiatková dávka 25 mg raz denne. Po prvom týždni sa dávka môže zvýšiť na 50 mg raz denne.

Ak sa nedostaví uspokojivá odpoveď na liečbu, následné dávky sa môžu podľa potreby ďalej postupne zvyšovať po 50 mg počas niekoľkých týždňov. Maximálna dávka je 200 mg denne.

Všeobecne sa však má vziať do úvahy menšia telesná hmotnosť detí v porovnaní s dospelými pri zvyšovaní dávky nad 50 mg. Zmeny dávky sa nemajú robiť častejšie ako v týždňových intervaloch.

ZOLOFT OC koncentrát na perorálny roztok obsahuje množstvo etanolu, ktoré môže mať vplyv na malé deti (pozri časť 4.4).

Účinnosť nie je preukázaná u pediatrických pacientov pri veľkej depresívnej poruche.

Nie sú k dispozícii žiadne údaje s použitím u detí mladších ako 6 rokov (pozri tiež časť 4.4).

Spôsob podávania

ZOLOFT OC koncentrát na perorálny roztok sa môže užívať s jedlom alebo bez jedla.

ZOLOFT OC koncentrát na perorálny roztok sa musí pred použitím riediť (pozri časť 6.6).

Abstinénne príznaky pozorované po ukončení liečby sertralínom

Treba sa vyhnúť náhlemu prerušeniu liečby. Pri ukončovaní liečby sertralínom sa má dávka znižovať postupne aspoň v priebehu jedného alebo dvoch týždňov, aby sa znížilo riziko abstinénnych reakcií (pozri časti 4.4 a 4.8). Ak sa po znížení dávky alebo ukončení liečby objavia neznesiteľné symptómy, potom sa môže zvážiť návrat k pôvodne predpísanej dávke. Lekár môže následne pokračovať v znižovaní dávky, ale oveľa pomalšie.

4.3 Kontraindikácie

Precitlivenosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.

Súbežná liečba s ireverzibilnými inhibítormi monoaminoxidázy (MAOI) je kontraindikovaná vzhľadom na riziko sérotonínového syndrómu so symptómami, ako sú agitovanosť, tremor a hypertermia. Podávanie sertralínu nesmie začať skôr ako po 14 dňoch po ukončení liečby ireverzibilným MAOI. Liečba sertralínom musí byť ukončená aspoň 7 dní pred začatím liečby ireverzibilným MAOI (pozri časť 4.5).

Súbežné užívanie pimozidu je kontraindikované (pozri časť 4.5).

ZOLOFT OC koncentrát na perorálny roztok je kontraindikovaný v kombinácii s disulfiramom kvôli obsahu alkoholu v perorálnom koncentráte (pozri časti 4.4 a 4.5).

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Sérotonínový syndróm (SS) alebo neuroleptický malígny syndróm (NMS)

Vznik potenciálne život ohrozujúcich syndrómov, ako sú sérotonínový syndróm (SS) alebo neuroleptický malígny syndróm (NMS) boli hlásené pri liečbe selektívnymi inhibítormi spätného vychytávania sérotonínu (SSRI), vrátane liečby sertralínom. Riziko SS alebo NMS pri SSRI je zvýšené pri súbežnom použití s inými sérotonínergickými liekmi (vrátane iných sérotonínergických antidepresív, amfetamínov, triptánov), s liekmi, ktoré zhoršujú metabolizmus sérotonínu (vrátane MAOI, napríklad metylénová modrá), s antipsychotickými liekmi a ostatnými dopamínovými

antagonistami, a s opioidmi. Pacienti majú byť monitorovaní pre prípad náhleho objavenia sa znakov a príznakov SS alebo NMS syndrómu (pozri časť 4.3).

Zmena liečby z iného selektívneho inhibítora spätného vychytávania sérotonínu (SSRI), antidepresíva alebo lieku na obsedantno-kompulzívnu poruchu

Skúsenosti z kontrolovaných sledovaní, ktoré sa týkajú optimalizácie načasovania zmeny liečby z SSRI, antidepresív alebo liekov na obsedantno-kompulzívnu poruchu na sertralín, sú obmedzené. Lekár musí starostlivo zvážiť postup pri zmene liečby, najmä z liekov s protraňovaným účinkom, ako je fluoxetín.

Iné sérotonínergické lieky, napr. tryptofán, fenfluramín a 5-HT agonisty

Súbežné podávanie sertralínu s inými liekmi, ktoré zosilňujú účinok sérotonínergickej neurotransmisie, ako sú amfetamíny, tryptofán alebo fenfluramín alebo 5-HT agonisty, alebo s fytofarmakami, ľubovník bodkovaný (*Hypericum perforatum*), vyžaduje zvýšenú opatrnosť a podľa možnosti sa mu treba vyhnúť vzhľadom na možnosť farmakodynamickú interakcie.

Predĺženie QTc/Torsade de Pointes (TdP)

Hlásenia po uvedení sertralínu na trh uvádzajú prípady predĺženia QTc a TdP.

Väčšina hlásení sa vyskytla u pacientov s inými rizikovými faktormi pre predĺženie QTc/TdP. Vplyv na predĺženie QTc sa potvrdil prostredníctvom dôkladnej QTc štúdie u zdravých dobrovoľníkov, pričom sa zistil štatisticky významný pozitívny vzťah medzi expozíciou a reakciou.

Preto by sa mal sertralín s opatrnosťou používať u pacientov s ďalšími rizikovými faktormi pre predĺženie QTc, ako sú: srdcové ochorenie, hypokalémia alebo hypomagneziémia, predĺženie QTc v rodinnej anamnéze, bradykardia a súbežné užívanie liekov, ktoré predlžujú QTc interval (pozri časti 4.5 a 5.1).

Aktivácia hypománie alebo mánie

Výskyt príznakov mánie alebo hypománie bol hlásený u malého počtu pacientov liečených s predávanými antidepresívami a liekmi používanými na liečbu obsedantno-kompulzívnej poruchy vrátane sertralínu. Preto sa má sertralín používať s opatrnosťou u pacientov s mániou/hypomániou v anamnéze. Vyžaduje sa dôsledný lekársky dohľad. Liečba sertralínom sa musí ukončiť u každého pacienta, ktorý sa dostane do manickej fázy.

Schizofrénia

Psychotické príznaky sa môžu zhoršiť u schizofrenických pacientov.

Záchvaty

Pri liečbe sertralínom sa môžu vyskytnúť záchvaty: sertralín sa nemá podávať pacientom s nestabilnou epilepsiou a pacientov s dobre kontrolovanou epilepsiou treba starostlivo monitorovať. Liečba sertralínom sa musí prerušiť u každého pacienta, u ktorého sa objavia záchvaty.

Samovražda/samovražedné myšlienky/samovražedné pokusy alebo zhoršenie klinického stavu

Depresia sa dáva do súvislosti so zvýšeným rizikom samovražedných myšlienok, sebapoškodením a samovraždou (udalosti spojené so samovraždou). Toto riziko pretrváva až do nástupu zjavnej remisie. Nakoľko sa zlepšenie nemusí ukázať počas prvých niekoľkých týždňov liečby alebo aj dlhšie, pacienti musia byť starostlivo monitorovaní, až kým takéto zlepšenie nenastane. Vo všeobecnosti klinické skúsenosti ukazujú, že riziko samovraždy sa môže zvýšiť v skorých štádiách zotavovania.

Iné psychiatrické stavy, na liečbu ktorých bol sertralín predpísaný, môžu byť tiež spojené so zvýšeným rizikom suicidálneho správania. Okrem toho, tieto stavy môžu byť spojené s veľkou depresívnou poruchou. Rovnaké opatrenia dodržiavané pri liečbe pacientov s veľkou depresívnou poruchou sa majú preto dodržiavať aj pri liečbe pacientov s inými psychiatrickými poruchami.

Pacienti s anamnézou suicidálnych príhod alebo významnými prejavmi samovražedných myšlienok pred začatím liečby, majú väčšie riziko samovražedných myšlienok alebo samovražedných pokusov, a preto majú byť počas liečby starostlivo sledovaní. Meta-analýza placebo kontrolovaných

klinických skúšaní antidepresívnych liekov u dospelých pacientov so psychiatrickými poruchami ukázala zvýšené riziko samovražedného správania s antidepresívami v porovnaní s placebom u pacientov mladších ako 25 rokov.

Pacientov, obzvlášť s vysokým rizikom suicidálnych myšlienok, je potrebné hlavne na začiatku liečby a po zmene dávkovania starostlivo monitorovať. Pacienti (a ich opatrovatelia) majú byť upozornení na potrebu sledovania výskytu akéhokoľvek klinického zhoršenia, samovražedného správania alebo myšlienok a neobyčajných zmien v správaní a vyhľadať lekársku pomoc hneď, ako sa tieto príznaky objavia.

Sexuálna dysfunkcia

Selektívne inhibítory spätného vychytávania sérotonínu (selective serotonin reuptake inhibitors, SSRI) môžu vyvolať príznaky sexuálnej dysfunkcie (pozri časť 4.8). Boli prijaté hlásenia o dlhodobej sexuálnej dysfunkcii, pričom príznaky pokračovali aj napriek ukončeniu liečby SSRI.

Pediatrická populácia

Sertralín sa nesmie požívať na liečbu detí a dospelievajúcich mladších ako 18 rokov, s výnimkou pacientov s obsedantno-kompulzívnou poruchou vo veku 6 - 17 rokov. Samovražedné správanie (pokus o samovraždu a samovražedné myšlienky) a hostilita (predovšetkým agresia, protichodné správanie a zlosť) boli v klinických štúdiách častejšie pozorované medzi deťmi a dospelievajúcimi liečenými antidepresívami, než u pacientov, ktorí boli liečení placebom. Ak sa rozhodnutie o liečbe založené na objektívnej potrebe predsa len urobí, pacient má byť starostlivo sledovaný kvôli výskytu samovražedných symptómov, hlavne na začiatku liečby. Dlhodobá bezpečnosť kognitívneho, emocionálneho, fyzického a pubertálneho dozrievania u detí a dospelievajúcich vo veku 6 až 16 rokov sa hodnotila v dlhodobej observačnej štúdii trvajúcej až 3 roky (pozri časť 5.1). Niekoľko prípadov oneskoreného rastu a oneskorenej puberty bolo hlásených po uvedení lieku na trh. Klinický význam a kauzalita sú zatiaľ nejasné (zodpovedajúce predklinické údaje o bezpečnosti pozri v časti 5.3). Lekári musia sledovať dlhodobo liečených pediatrických pacientov kvôli odchýlkam v raste a vývoji.

Abnormálne krvácanie/Hemorágia

V súvislosti s SSRI boli hlásené abnormality krvácania, vrátane kožného krvácania (ekchymóza a purpura) a iné hemoragické príhody, ako sú gastrointestinálne alebo gynekologické krvácanie, vrátane fatálnych krvácaní. Selektívne inhibítory spätného vychytávania sérotonínu (selective serotonin reuptake inhibitors, SSRI)/inhibítory spätného vychytávania sérotonínu a noradrenalinu (serotonin-norepinephrine reuptake inhibitors, SNRI) môžu zvyšovať riziko popôrodného krvácania (pozri časti 4.6, 4.8). Opatrnosť sa odporúča u pacientov užívajúcich SSRI, najmä pri súbežnom používaní s liekmi, o ktorých je známe, že ovplyvňujú funkciu trombocytov (napr. antikoagulanciá, atypické antipsychotiká a fenotiazíny, väčšina tricyklických antidepresív, kyselina acetylsalicylová a nesteroidové antiflogistiká (NSAID)), ako aj u pacientov s poruchami krvácania v anamnéze (pozri časť 4.5).

Hyponatrémia

Hyponatrémia sa môže vyskytnúť v dôsledku liečby SSRI alebo SNRI vrátane sertralínu. V mnohých prípadoch sa zdá, že hyponatrémia je výsledkom syndrómu neadekvátnej sekrécie antidiuretického hormónu (syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion, SIADH). Boli hlásené prípady, kedy boli hladiny sodíka v sére nižšie ako 110 mmol/l.

U starších pacientov môže byť väčšie riziko vzniku hyponatrémie pri podávaní SSRI a SNRI. Taktiež pacienti užívajúci diuretiká alebo tí, ktorí sú z iných dôvodov hypovolemickí, môžu mať vyššie riziko (pozri Použitie u starších pacientov). U pacientov so symptomatickou hyponatrémiou sa má zvážiť prerušenie liečby sertralínom a začať vhodnú liečbu. Znaky a príznaky hyponatrémie zahŕňajú bolesť hlavy, ťažkosti so sústredením sa, poruchu pamäti, zmätenosť, slabosť a nestabilitu, ktorá môže viesť k pádom. Znaky a príznaky súvisiace so závažnejšími a/alebo akútnymi prípadmi zahŕňajú halucinácie, synkopu, záchvat, kómu, zastavenie dýchania a smrť.

Abstinenčné príznaky pozorované po prerušení liečby sertralínom

Abstinenčné príznaky pri prerušení liečby sú bežné, najmä ak je prerušenie náhle (pozri časť 4.8). V klinických skúšaníach bola spomedzi pacientov liečených sertralínom incidencia hlásených abstinenčných reakcií 23 % u tých, ktorí prerušili liečbu sertralínom, v porovnaní s 12 % u tých, ktorí pokračovali v liečbe sertralínom.

Riziko abstinenčných príznakov môže závisieť od niekoľkých faktorov vrátane dĺžky liečby a liečebnej dávky a rýchlosti znižovania dávky. Závrat, zmyslové poruchy (vrátane parestázie), poruchy spánku (vrátane insomnie a intenzívnych snov), agitovanosť alebo anxióza, nauzea a/alebo vracanie, tremor a bolesť hlavy sú najčastejšie hlásené reakcie. Tieto príznaky sú všeobecne mierne až stredne závažné; avšak u niektorých pacientov môžu mať silnejšiu intenzitu. Zvyčajne sa vyskytujú počas niekoľkých prvých dní po prerušení liečby, ale veľmi zriedkavé hlásenia takýchto príznakov boli aj u pacientov, ktorí neúmyselne vynechali dávku. Všeobecne majú tieto príznaky obmedzený priebeh a zvyčajne vymiznú do 2 týždňov, hoci u niektorých jedincov môžu byť dlhotrvajúce (2 - 3 mesiace alebo viac). Preto sa odporúča, aby sa sertralín pri ukončení liečby znižoval postupne v priebehu niekoľkých týždňov alebo mesiacov, a to podľa potrieb pacienta (pozri časť 4.2).

Akatízia/psychomotorický nepokoj

Užívanie sertralínu sa dáva do súvisu s rozvojom akatízie, stavom charakterizovaným subjektívne nepríjemným alebo úzkostným nepokojom s potrebou pohybu často sprevádzaným neschopnosťou nehybne sedieť alebo stáť. K tomuto najpravdepodobnejšie dochádza počas niekoľkých prvých týždňov liečby. Zvýšenie dávky u pacientov, u ktorých sa objavia tieto príznaky, môže byť škodlivé.

Porucha funkcie pečene

Sertralín sa extenzívne metabolizuje v pečeni. Výsledky farmakokinetických štúdií s podávaním viacerých dávok u pacientov s miernou stabilizovanou cirhózou ukazujú, že eliminačný polčas je predĺžený a AUC (plocha pod krivkou) a C_{max} (maximálna plazmatická koncentrácia) sú približne trikrát väčšie ako u zdravých ľudí. Medzi týmito dvoma skupinami sa nezaznamenali žiadne významnejšie rozdiely vo väzbe lieku na bielkoviny plazmy. K použitiu sertralínu u pacientov s ochoreniami pečene sa musí pristupovať s opatnosťou. Ak sa sertralín podáva pacientom s poruchou funkcie pečene, majú sa zväziť nižšie dávky alebo predĺžiť intervaly medzi jednotlivými dávkami. Sertralín sa nesmie používať u pacientov s ťažkou poruchou funkcie pečene (pozri časť 4.2).

Porucha funkcie obličiek

Sertralín sa extenzívne metabolizuje, pričom vylučovanie nezmeneného lieku do moču je menej významnou cestou vylučovania. V štúdiách s pacientmi s ľahkou až stredne ťažkou poruchou funkcie obličiek (klírens kreatinínu 30 - 60 ml/min) alebo stredne ťažkou až ťažkou poruchou funkcie obličiek (klírens kreatinínu (10 - 29 ml/min) pri podávaní viacerých dávok lieku neboli farmakokinetické parametre (AUC_{0-24} alebo C_{max}) významne odlišné od kontrolnej skupiny pacientov. Dávkovanie sertralínu sa nemusí upravovať podľa stupňa renálneho poškodenia.

Použitie u starších pacientov

Viac ako 700 starších pacientov (> 65 ročných) sa zúčastnilo klinických štúdií. Profil a incidencia nežiaducich reakcií u starších pacientov bola podobná ako u mladších pacientov.

SSRI alebo SNRI vrátane sertralínu sú však spájané s prípadmi klinicky významnej hyponatrémie u starších pacientov, u ktorých môže byť zvýšené riziko vzniku tohto nežiaduceho účinku (pozri Hyponatrémia v časti 4.4).

Diabetes

U diabetikov môže liečba SSRI viesť k zmenám hodnôt glykémie. Dávku inzulínu a/alebo súčasne podávaných perorálnych antidiabetík môže byť potrebné upraviť.

Elektrokonvulzívna liečba

Nie sú k dispozícii žiadne klinické štúdie, ktoré by skúmali riziká alebo prínos kombinovanej aplikácie elektrokonvulzívnej liečby (electroconvulsive therapy, ECT) a sertralínu.

Grapefruitová šťava

Podávanie sertralínu s grapefruitovou šťavou sa neodporúča (pozri časť 4.5).

Interferencia s močovými skríningovými testami

U pacientov užívajúcich sertralín sa zaznamenali falošne pozitívne močové imunologické skríningové testy na benzodiazepíny. Príčinou je nedostatočná špecificita skríningových testov. Falošne pozitívne výsledky testu možno očakávať v priebehu niekoľkých dní po prerušení liečby sertralínom. Podporné testy, ako sú plynová chromatografia/hmotnostná spektrometria, odlišia sertralín od benzodiazepínov.

Glaukóm s uzavretým uhlom

SSRI vrátane sertralínu môžu ovplyvniť veľkosť zrenice a spôsobiť mydriázu. Tento mydriatický efekt má potenciál zužovať uhol oka a viesť k zvýšenému vnútroočnému tlaku a glaukómu s uzavretým uhlom najmä u predisponovaných pacientov. Sertralín sa preto musí používať opatrne u pacientov s glaukómom s uzavretým uhlom alebo s glaukómom v anamnéze.

Informácie o pomocných látkach

Každých 25 mg (1,25 ml) ZOLOFT OC koncentrátu na perorálny roztok obsahuje 181 mg bezvodého etanolu (pozri časť 2), čo zodpovedá menej ako 5 ml piva alebo 2 ml vína.

Každých 50 mg (2,5 ml) ZOLOFT OC koncentrátu na perorálny roztok obsahuje 362 mg bezvodého etanolu (pozri časť 2), čo zodpovedá menej ako 10 ml piva alebo 4 ml vína.

Každých 200 mg (10 ml) ZOLOFT OC koncentrátu na perorálny roztok obsahuje 1447 mg bezvodého etanolu (pozri časť 2), čo zodpovedá menej ako 37 ml piva alebo 15 ml vína.

Príklady vystavení etanolu na základe maximálnych denných dávok (pozri časť 4.2) sú nasledujúce:

- Dávka 50 mg (2,5 ml) tohto lieku podávaná dieťaťu vo veku 6 rokov s telesnou hmotnosťou 20 kg vedie k expozícii 18 mg/kg etanolom a môže spôsobiť zvýšenie koncentrácie alkoholu v krvi (blood alcohol concentration, BAC) o približne 3,01 mg/100 ml.
- Dávka 50 mg (2,5 ml) tohto lieku podávaná dieťaťu vo veku 12 rokov s telesnou hmotnosťou 40 kg vedie k expozícii 9 mg/kg etanolom a môže spôsobiť zvýšenie koncentrácie alkoholu v krvi (blood alcohol concentration, BAC) o približne 1,51 mg/100 ml.
- Dávka 50 mg (2,5 ml) tohto lieku podávaná dospelému s telesnou hmotnosťou 70 kg vedie k expozícii 5,2 mg/kg etanolom a môže spôsobiť zvýšenie koncentrácie alkoholu v krvi (blood alcohol concentration, BAC) o približne 0,86 mg/100 ml.

Pre porovnanie, u dospelého, ktorý vypil pohár vína alebo 500 ml piva, bude BAC pravdepodobne okolo 50 mg/100 ml.

Súbežné podávanie s liekmi obsahujúcimi napríklad propylénglykol alebo etanol môže viesť k hromadeniu etanolu a vyvolaniu nežiaducich účinkov, najmä u mladších detí s nízkou alebo nevyvinutou metabolickou kapacitou.

Je nepravdepodobné, že množstvo etanolu v tomto lieku bude mať vplyv na dospelých a dospievajúcich, ani že etanol bude mať pozorovateľný vplyv na deti. Môže mať nejaké účinky, napríklad ospalosť, na mladšie deti.

Obsah etanolu v tomto lieku sa má dôkladne zväziť u nasledujúcich skupín pacientov, u ktorých môže byť vyššie riziko nežiaducich účinkov spojených s etanolom:

- gravidné alebo dojčiace ženy (pozri časť 4.6),
- pacienti trpiaci alkoholizmom.

Množstvo etanolu v tomto lieku môže meniť účinky ďalších liekov.

Maximálna dávka 200 mg (10 ml) ZOLOFT OC koncentráту na perorálny roztok obsahuje 10 g glycerolu, čo môže spôsobiť bolesť hlavy, bolesť žalúdka a hnačku.

Precitlivenosť na latex

Obal tohoto lieku obsahuje latexovú gumu, ktorá môže spôsobiť závažné alergické reakcie.

4.5 Liekové a iné interakcie

Kontraindikované

Inhibitory monoaminoxidázy

Ireverzibilné MAOI (napr. selegilín)

Sertralín sa nesmie používať v kombinácii s ireverzibilnými MAOI, ako je selegilín. Podávanie sertralínu nesmie začať skôr ako po 14 dňoch po ukončení liečby ireverzibilným MAOI. Liečba sertralínom musí byť ukončená aspoň 7 dní pred začatím liečby ireverzibilným MAOI (pozri časť 4.3).

Reverzibilný, selektívny inhibítor MAO-A (moklobemid)

Vzhľadom na riziko sérotonínového syndrómu sa kombinácia sertralínu s reverzibilným a selektívnym MAOI, ako je moklobemid, nesmie podávať. Pred začatím liečby sertralínom môže byť obdobie po prerušení liečby reverzibilným inhibítorom MAO kratšie ako 14 dní. Odporúča sa, aby liečba sertralínom bola ukončená aspoň 7 dní pred začatím liečby reverzibilným MAOI (pozri časť 4.3).

Reverzibilný, neselektívny MAOI (linezolid)

Antibiotikum linezolid je slabý reverzibilný a neselektívny MAOI a nesmie sa podávať pacientom liečeným sertralínom (pozri časť 4.3).

Závažné nežiaduce reakcie boli hlásené u pacientov, ktorí nedávno ukončili liečbu s MAOI (napríklad metylénová modrá) a začali liečbu sertralínom, alebo nedávno ukončili liečbu sertralínom pred začatím liečby s MAOI. Tieto reakcie zahŕňali tremor, myoklonus, diaforézu, nauzeu, vracanie, sčervenanie pokožky, závrat a hypertermiu so znakmi pripomínajúcimi neuroleptický malígny syndróm, záchvaty a smrť.

Pimozid

Zvýšené hladiny pimozidu dosahujúce približne 35 % boli preukázané v štúdií s jednorazovou nízkou dávkou pimozidu (2 mg). Tieto zvýšené hladiny neboli spojené so žiadnymi zmenami EKG. Keďže mechanizmus tejto interakcie nie je známy, vzhľadom na úzky terapeutický index pimozidu, súbežné podávanie sertralínu a pimozidu je kontraindikované (pozri časť 4.3).

Súbežné podávanie so sertralínom sa neodporúča

Látky s tlmivým účinkom na CNS a alkohol

Súbežné podávanie sertralínu v dávke 200 mg denne nepotenciovalo účinok alkoholu, karbamazepínu, haloperidolu ani fenytoínu na kognitívne funkcie a psychomotoriku u zdravých ľudí; súbežné použitie sertralínu s alkoholom sa však neodporúča.

Iné sérotonínergické lieky

Pozri časť 4.4.

Opatrnosť sa odporúča pri opioidoch [napr. fentanyl (používanom pri celkovej anestézii alebo v liečbe chronickej bolesti)] a iných sérotonínergických liekoch (vrátane iných sérotonínergických antidepresív, amfetamínov, triptánov).

Osobitné opatrenia

Lieky, ktoré predlžujú QT interval

Riziko predĺženia QTc a/alebo komorové arytmie (napr. TdP) môže byť zvýšené pri súbežnom užívaní iných liekov, ktoré predlžujú QTc interval (napr. niektoré antipsychotiká a antibiotiká) (pozri časti 4.4 a 5.1).

Lítium

V placebom kontrolovanom klinickom skúšaní u zdravých dobrovoľníkov súbežné podávanie sertralínu s lítium nemenilo signifikantne farmakokinetiku lítia, ale viedlo k zhoršeniu tremoru v porovnaní s placebom, čo naznačuje možnú farmakodynamickú interakciu. Pri súbežnom podávaní sertralínu s liekmi, ako je lítium, majú byť pacienti primerane monitorovaní.

Fenytoín

Placebom kontrolované klinické skúšanie u zdravých dobrovoľníkov naznačuje, že dlhodobé podávanie sertralínu v dávke 200 mg/deň nespôsobuje klinicky významnú inhibíciu metabolizmu fenytoínu. Jednako len, keďže sa u pacientov užívajúcich sertralín objavili niektoré prípady hlásení vysokej hladiny fenytoínu, sa odporúča monitorovať plazmatické koncentrácie fenytoínu po začatí liečby sertralínom a jeho dávkovanie vhodne prispôbiť dávke fenytoínu. Navyše, súbežné podávanie fenytoínu, známeho induktora CYP3A4, môže spôsobiť zníženie plazmatických hladín sertralínu.

Metamizol

Súbežné podávanie sertralínu s metamizolom, ktorý je induktorom metabolizujúcich enzýmov vrátane CYP2B6 a CYP3A4, môže spôsobiť zníženie plazmatických koncentrácií sertralínu, čím sa potenciálne môže znížiť klinická účinnosť. Preto sa odporúča opatrnosť pri súbežnom podávaní metamizolu a sertralínu. Podľa potreby sa majú monitorovať klinická odpoveď a/alebo hladiny lieku.

Triptány

Zriedkavé hlásenia po uvedení lieku na trh popisujú prípady, keď pri súbežnom podávaní sertralínu a sumatriptánu sa u pacientov objavila slabosť, hyperreflexia, porucha koordinácie, zmätenosť, anxióza a agitovanosť. Príznaky sérotonínového syndrómu sa môžu tiež vyskytnúť s inými liekmi rovnakej skupiny (triptány). Ak súbežné podávanie sertralínu a triptánov je klinicky opodstatnené, potom sa odporúča pacienta primerane sledovať (pozri časť 4.4).

Warfarín

Podávanie sertralínu v dávke 200 mg denne spolu s warfarínom viedlo k malému, ale štatisticky významnému predĺženiu protrombínového času, ktoré v niektorých zriedkavých prípadoch môže spôsobiť nerovnováhu hodnoty INR. Preto sa odporúča starostlivo monitorovať protrombínový čas na začiatku a po ukončení liečby sertralínom.

Iné liekové interakcie, digoxín, atenolol, cimetidín

Súbežné podávanie s cimetidínom podstatne znížilo klírens sertralínu. Klinický význam týchto zmien však nie je známy. Sertralín nemal žiadny vplyv na schopnosť blokády beta-adrenergických receptorov atenololom. Pri podávaní sertralínu 200 mg denne s digoxínom sa nepozorovali žiadne interakcie.

Lieky pôsobiace na funkciu trombocytov

Riziko krvácania sa môže zvýšiť, keď sa lieky pôsobiace na funkciu krvných doštičiek (napr. NSAID, kyselina acetylsalicylová a tiklopidín) alebo iné lieky, ktoré by mohli zvýšiť riziko krvácania, podávajú súbežne s SSRI, vrátane sertralínu (pozri časť 4.4).

Neuromuskulárne blokátory

SSRI môžu znížiť aktivitu plazmatickej cholinesterázy, čo má za následok predĺženie neuromuskulárnej blokády spôsobenej mivakuriom alebo inými neuromuskulárnymi blokátormi.

Lieky metabolizované cytochrómom P450

Sertralín môže pôsobiť ako slabý až stredne silný inhibítor CYP 2D6. Dlhodobé dávkovanie 50 mg sertralínu denne preukázalo stredné zvýšenie (v priemere o 23 % - 37 %) rovnovážnych plazmatických koncentrácií dezipramínu (ktorý je markerom aktivity izoenzýmu CYP 2D6). Klinicky významné interakcie sa môžu vyskytnúť s ostatnými CYP 2D6 substrátmi s úzkym terapeutickým indexom ako antiarytmikami skupiny 1C, ako sú propafenón a flekainid, tricyklickými antidepressívami (TCA) a typickými antipsychotikami, zvlášť pri vysokých hladinách dávky sertralínu.

Sertralín nepôsobí ako klinicky významný inhibítor CYP 3A4, CYP 2C9, CYP 2C19 a CYP 1A2. To potvrdili interakčné štúdie *in vivo* s CYP 3A4 substrátmi (endogénnym kortizolom, karbamazepínom, terfenadínom, alprazolamom), CYP 2C19 substrátom, diazepamom a CYP 2C9 substrátmi, tolbutamidom, glibenklamidom a fenytoínom. *In vitro* štúdie naznačujú, že sertralín má minimálny alebo žiadny potenciál inhibovať CYP 1A2.

Užitie troch pohárov grapefruitovej šťavy denne zvýšilo hladiny sertralínu v plazme približne o 100 % v cross-over štúdiu u ôsmich testovaných zdravých jedincov japonského pôvodu. Preto je potrebné vyhnúť sa počas liečby sertralínom príjmu grapefruitovej šťavy (pozri časť 4.4).

Na základe interakčnej štúdie s grapefruitovou šťavou nemožno vylúčiť, že konkomitantné podávanie sertralínu a silných inhibítorov CYP3A4, napríklad inhibítorov proteázy, ketokonazolu, itrakonazolu, posakonazolu, vorikonazolu, klaritromycínu, telitromycínu a nefazodónu, by viedlo k výraznejšiemu zvýšeniu expozície sertralínu. To sa tiež týka stredne silných inhibítorov CYP3A4, napríklad aprepitantu, erytromycínu, flukonazolu, verapamilu a diltiazemu. Počas liečby sertralínom sa treba vyhnúť požitiu silných inhibítorov CYP3A4.

Nemožno vylúčiť, že induktory CYP3A4, napríklad fenobarbital, karbamazepín, ľubovník bodkovaný a rifampicín, môžu spôsobiť zníženie plazmatických hladín sertralínu.

Plazmatické hladiny sertralínu sa zvýšili približne o 50 % u slabých metabolizérov CYP2C19 v porovnaní s rýchlymi metabolizérmi (pozri časť 5.2). Interakciu so silnými inhibítormi CYP2C19, napríklad omeprazolom, lanzoprazolom, pantoprazolom, rabeprazolom, fluoxetínom, fluvoxamínom, nie je možné vylúčiť.

ZOLOFT OC koncentrát na perorálny roztok a disulfiram

Koncentrát na perorálny roztok obsahuje malé množstvo alkoholu. Pokiaľ pretrváva sérová hladina disulfiramu, alebo je znížená aktivita acetaldehyddehydrogenázy, požitie etanolu vedie k nežiaducej reakcii s disulfiramom. V závislosti od hepatálnych funkcií môže tento efekt pretrvávajúť až dva týždne po poslednej dávke disulfiramu, hoci pri štandardnom dávkovaní je typickejšie pretrvávanie jeden týždeň. Preto sa ZOLOFT OC koncentrát na perorálny roztok nesmie užívať v kombinácii s disulfiramom alebo v priebehu 14 dní po ukončení liečby disulfiramom (pozri časti 4.3 a 4.4).

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Gravidita

Nie sú k dispozícii dobre kontrolované štúdie u gravidných žien. Avšak podstatné množstvo údajov neodhalilo dôkazy o tom, že by sertralín vyvolával kongenitálne malformácie. Štúdie na zvieratách dokázali vplyv na reprodukciu, pravdepodobne toxickým pôsobením cez matku zapríčineným farmakodynamickým účinkom zlúčeniny a/alebo priamym účinkom zlúčeniny na plod (pozri časť 5.3).

Bolo hlásené, že použitie sertralínu počas gravidity spôsobuje u niektorých novorodencov, ktorých matky užívali sertralín, príznaky podobné reakciám na prerušenie liečby. Tento jav sa tiež pozoroval u ostatných antidepressív zo skupiny SSRI. Sertralín sa neodporúča počas gravidity pokiaľ klinický stav ženy nie je taký, že očakávaný prínos liečby preváži nad potenciálnym rizikom.

Údaje z pozorovaní naznačujú zvýšené riziko (menej ako dvojnásobné) popôrodného krvácania po vystavení SSRI/SNRI v priebehu jedného mesiaca pred pôrodom (pozri časti 4.4, 4.8).

Novorodencov treba sledovať, ak užívanie sertralínu u matky pokračuje v neskorších štádiách gravidity, zvlášť v treťom trimestri. Ak matka užívala sertralín v neskorších štádiách gravidity, môžu sa potom u novorodenca vyskytnúť nasledujúce príznaky: ťažkosti s dýchaním, cyanóza, apnoe, záchvaty, nestála teplota, ťažkosti s kŕmením, vracanie, hypoglykémia, hypertónia, hypotónia, hyperreflexia, tremor, nervozita, dráždivosť, letargia, neustály plač, somnolencia a ťažkosti so spaním. Tieto príznaky by mohli byť následkom buď sérotonínergických účinkov alebo príznakov po prerušení liečby. Vo väčšine prípadov začínajú komplikácie okamžite alebo čoskoro (< 24 hodín) po pôrode.

Epidemiologické štúdie naznačujú, že použitie SSRI počas tehotenstva, najmä počas pokročilého tehotenstva, môže zvýšiť riziko vzniku perzistujúcej pľúcnej hypertenzie novorodencov (PPHN). Pozorované riziko bolo približne 5 prípadov na 1 000 tehotenstiev. V bežnej populácii sa vyskytuje 1 až 2 prípady PPHN na 1 000 tehotenstiev.

U gravidných žien je potrebné vziať do úvahy obsah etanolu v ZOLOFT OC koncentráte na perorálny roztok (pozri časť 4.4).

Dojčenie

Publikované údaje týkajúce sa hladín sertralínu v materskom mlieku ukazujú, že malé množstvá sertralínu a jeho metabolitu N-desmetylsertralínu sa vylučujú do mlieka. Všeobecne boli v sére dojčiat zistené zanedbateľné alebo nedetegovateľné hladiny okrem jednej výnimky u dojčaťa, ktoré malo sérové hladiny dosahujúce asi 50 % hladiny u matky (ale bez viditeľného vplyvu na zdravie tohto dojčaťa). Doteraz neboli hlásené žiadne nežiaduce účinky na zdravie dojčiat, ktoré dojčili matky užívajúce sertralín, ale riziko sa nedá vylúčiť. Podávanie sertralínu dojčiacim matkám sa neodporúča, iba ak lekár usúdi, že očakávaný prínos liečby prevyší možné riziko.

U dojčiacich žien je potrebné vziať do úvahy obsah etanolu v ZOLOFT OC koncentráte na perorálny roztok (pozri časť 4.4).

Fertilita

Údaje zo štúdií na zvieratách nepreukázali vplyv sertralínu na parametre fertility (pozri časť 5.3). Zaznamenané prípady u ľudí užívajúcich niektoré SSRI ukázali, že účinok na kvalitu spermií je reverzibilný. Vplyv na fertilitu u ľudí nebol zatiaľ pozorovaný.

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Klinicko-farmakologické štúdie preukázali, že sertralín nemá žiadny vplyv na psychomotorický výkon. Psychotropné lieky však môžu ovplyvniť mentálne alebo fyzické schopnosti potrebné na vykonávanie potenciálne nebezpečných činností, ako je vedenie motorového vozidla alebo obsluhovanie strojov, a preto pacient má byť na to upozornený.

4.8 Nežiaduce účinky

Nauzea je najčastejším nežiaducim účinkom. Pri liečbe sociálnej úzkostnej poruchy sa vyskytla sexuálna dysfunkcia (zlyhanie ejakulácie) u 14 % mužov užívajúcich sertralín voči 0 % u placeba. Tieto nežiaduce účinky sú závislé od dávky a často vymiznú pri pokračovaní v liečbe.

Profil nežiaducich účinkov, bežne pozorovaný v dvojito slepých, placebom kontrolovaných štúdiách u pacientov s OCD, panickou poruchou, PTSD a sociálnou úzkostnou poruchou bol podobný tomu, ktorý sa pozoroval v klinických štúdiách u pacientov s depresiou.

Tabuľka 1 uvádza nežiaduce reakcie pozorované v praxi po uvedení lieku na trh (frekvencia nie je známa) a v placebom kontrolovaných klinických skúšaní (zahŕňajúcich celkovo 2542 pacientov užívajúcich sertralín a 2145 placebo) pri depresii, OCD, panickej poruche, PTSD a sociálnej úzkostnej poruche.

Intenzita a frekvencia niektorých nežiaducich liekových reakcií uvedených v Tabuľke 1 môže klesať pri pokračovaní v liečbe a spravidla nemajú za následok ukončenie liečby.

Tabuľka 1: Nežiaduce reakcie					
Frekvencia nežiaducich reakcií pozorovaných v placebom kontrolovaných klinických skúšaní pri depresii, OCD, panickej poruche, PTSD a sociálnej úzkostnej poruche. Analýza zozbieraných údajov a údaje z praxe po uvedení lieku na trh.					
Trieda orgánových systémov	Veľmi časté (≥ 1/10)	Časté (≥ 1/100 až < 1/10)	Menej časté (≥ 1/1 000 až < 1/100)	Zriedkavé (≥ 1/10 000 až < 1/1 000)	Neznáme (z dostupných údajov)
Infekcie a nákazy		infekcia horných dýchacích ciest, faryngitída, rinitída	gastroenteritída, zápal stredného ucha	divertikulitída [§]	
Benígne a malígne nádory, vrátane nešpecifikovaných novotvarov (cysty a polypy)			neoplazma		
Poruchy krvi a lymfatického systému				lymfadenopatia, trombocytopénia ^{*§} , leukopénia ^{*§}	
Poruchy imunitného systému			hypersenzitívita [*] , sezónna alergia [*]	anafylaktoidná reakcia [*]	
Poruchy endokrinného systému			hypotyreóza [*]	hyperprolaktinémia [*] , neadekvátna sekrécia antidiuretického hormónu ^{*§}	
Poruchy metabolizmu a výživy		znížená chuť do jedla, zvýšená chuť do jedla [*]		hypercholesterolémia, diabetes mellitus [*] , hypoglykémia [*] , hyperglykémia ^{*§} , hyponatrémia ^{*§}	
Psychické poruchy	insomnia	anxiozita [*] , depresia [*] , agitovanosť [*] , pokles libida [*] , nervozita, depersonalizácia, nočná mora,	samovražedné myšlienky/správanie, psychóza [*] , abnormálne myslenie, apatia, halucinácie [*] ,	disociatívna (konverzná) porucha ^{*§} , paroníria ^{*§} , lieková závislosť, námesačnosť, predčasná ejakulácia	

		škrípanie zubov*	agresivita*, euforická nálada*, paranoja		
Poruchy nervového systému	závrat, bolesť hlavy*, somnia	tremor, poruchy pohybu (vrátane extrapyramído vých symptómov ako sú hyperkinéza, hypertónia, dystónia, škrípanie zubov alebo abnormality chôdze), parestézia*, hypertónia*, porucha pozornosti, dysgeúzia	amnézia, hypoestézia*, mimovoľné svalové kontrakcie*, synkopa*, hyperkinéza*, migréna*, kŕče*, posturálne závraty, abnormálna koordinácia, porucha reči	kóma*, akatízia (pozri časť 4.4), dyskinéza, hyperestézia, cerebrovaskulárny spazmus (vrátane syndrómu reverzibilnej mozgovej vazokonstrikcie a Callovoho-Flemingovho syndrómu) *§, psychomotorický nepokoj*§ (pozri časť 4.4), zmyslové poruchy, choreoatetóza§, tiež boli hlásené prejavy a symptómy, ktoré sa vyskytujú pri sérotonínovom syndróme* alebo neuroleptikom malígnom syndróme: v niektorých prípadoch boli spojené so súčasným užívaním sérotonínergických liekov a zahŕňali agitovanosť, zmätenosť, potenie, hnačku, horúčku, hypertenziu, rigiditu a tachykardiu§	
Poruchy oka		porucha videnia*	mydriáza*	skotóm, glaukóm, diplopia, fotofóbia, hyféma*§, nerovnako veľké zrenice*§, abnormálne videnie§, porucha slzenia	makulopatia
Poruchy ucha a labyrintu		tinitus*	bolesť ucha		
Poruchy srdca a srdcovej činnosti		palpitácie*	tachykardia*, srdcové ochorenia	infarkt myokardu*§, Torsade de Pointes*§ (pozri časti 4.4, 4.5 a 5.1), bradykardia, predĺženie QTc*	

				(pozri časti 4.4, 4.5 a 5.1)	
Poruchy ciev		návaly horúčavy*	anormálne krvácanie (ako je gastrointestinálne krvácanie)*, hypertenzia*, sčervenanie pokožky, hematória*	periférna ischémia	
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína		zívanie*	dyspnoe, epistaxa*, bronchospazmus*	hyperventilácia, intersticiálne pľúcne ochorenie*§, eozinofilná pneumónia*§, laryngospazmus, dysfónia, stridor*§, hypoventilácia, štikútanie	
Poruchy gastrointestinálneho traktu	nauzea, hnačka, sucho v ústach	dyspepsia, zápcha*, abdominálna bolesť*, vracanie*, flatulencia	meléna, ochorenie zubov, ezofagitída, glositída, hemoroidy, nadmerné vylučovanie slín, dysfágia, grganie, ochorenie jazyka	ulcerácia úst, pankreatitída*§, hematochézia, ulcerácia jazyka, stomatitída	mikroskopická kolitída*
Poruchy pečene a žlčových ciest				abnormálne pečenné funkcie, závažné hepatálne poruchy (vrátane hepatitídy, žltacky a zlyhania pečene)	
Poruchy kože a podkožného tkaniva		nadmerné potenie, vyrážka*	periorbitálny edém*, urtikária*, alopecia*, pruritus*, purpura*, dermatitída, suchá koža, opuch tváre, studený pot	zriedkavé hlásenia závažných kožných nežiaducich reakcií (SCAR): napr. Stevensov-Johnsonov syndróm* a epidermálna nekrolýza*§, kožné reakcie*§, fotosenzitivita §, angioedém, porucha vlasovej štruktúry, abnormálny zápach pokožky, bulózna dermatitída, folikulárny exantém	
Poruchy		bolesť chrbta,	osteoartritída,	rabdomyolýza*§,	trizmus*

kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva		artralgia*, myalgia	svalové zášklby, svalové kŕče*, svalová slabosť	poruchy kostí	
Poruchy obličiek a močových ciest			polakizúria, porucha močenia, retencia moču, močová inkontinencia*, polyúria, noktúria	oneskorený začiatok močenia*, oligúria	
Poruchy reprodukčného systému a prsníkov	zlyhanie ejakulácie	nepravidelná menštruácia*, erektilná dysfunkcia	sexuálna dysfunkcia (pozri časť 4.4), menorágia, vaginálne krvácanie, sexuálna dysfunkcia u žien (pozri časť 4.4)	galaktorea*, atrofická vulvovaginitída, genitálny výtok, balanopostitída*§, gynekomastia*, priapizmus*	popôrodné krvácanie*†
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	únavu *	nevoľnosť*, bolesť hrudníka*, asténia*, pyrexia*	periférny edém*, zimnica, porucha chôdze, smäd	hernia, znížená tolerancia liekov	
Laboratórne a funkčné vyšetrenia		prírastok hmotnosti*	zvýšené hodnoty alanínaminotransferázy*, zvýšené hodnoty aspartátaminotransferázy*, úbytok hmotnosti*	zvýšený cholesterol v krvi, abnormálne klinické laboratórne výsledky, abnormálne hodnoty spermy, porucha funkcie trombocytov*§	
Úrazy, otravy a komplikácie liečebného postupu		úraz			
Chirurgické a liečebné postupy				vazodilatačný postup	
*Nežiaduca udalosť identifikovaná po uvedení lieku na trh §Frekvencia nežiaducej reakcie sa uvádza ako odhadovaná horná hranica 95% intervalu spoľahlivosti s použitím pravidla „The Rule of 3“ (pravidlo troch). †Táto udalosť bola hlásená pre terapeutickú skupinu SSRI/SNRI (pozri časti 4.4, 4.6).					

Abstinénčné príznaky pozorované po ukončení liečby sertralínom

Prerušenie liečby sertralínom (zvlášť, keď je náhle) bežne vedie k abstinénčným príznakom.

Najčastejšie hlásené sú závrat, zmyslové poruchy (vrátane parestézie), poruchy spánku (vrátane insomnie a intenzívnych snov), agitovanosť alebo anxióza, nauzea a/alebo vracanie, tremor a bolesť hlavy. Tieto príznaky sú všeobecne mierne až stredne závažné a majú obmedzený priebeh; avšak

u niektorých pacientov môžu byť závažné a/alebo dlhotrvajúce. Preto sa odporúča, ak nie je potrebná ďalšia liečba sertralínom, aby sa ukončenie liečby vykonalo postupným znižovaním dávky (pozri časti 4.2 a 4.4).

Staršia populácia

SSRI alebo SNRI vrátane sertralínu sú spájané s prípadmi klinicky významnej hyponatrémie u starších pacientov, u ktorých môže byť zvýšené riziko vzniku tohto nežiaduceho účinku (pozri časť 4.4).

Pediatrická populácia

Celkový profil nežiaducich reakcií bol u vyše 600 pediatrických pacientov liečených sertralínom všeobecne podobný profilu, ktorý sa pozoroval v štúdiách u dospelých. Nasledujúce nežiaduce reakcie boli hlásené v rámci kontrolovaných klinických skúšaní (n = 281 pacientov liečených sertralínom):

Veľmi časté ($\geq 1/10$): bolesť hlavy (22 %), insomnia (21 %), hnačka (11 %) a nauzea (15 %).

Časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$): bolesť hrudníka, mánia, pyrexia, vracanie, anorexia, zmeny nálady, agresivita, agitovanosť, nervozita, porucha pozornosti, závrat, hyperkinéza, migréna, somnolencia, tremor, porucha videnia, sucho v ústach, dyspepsia, nočná mora, únava, močová inkontinencia, vyrážka, akne, epistaxa, flatulencia.

Menej časté ($\geq 1/1\ 000$ až $< 1/100$): predĺženie intervalu QT na EKG (pozri časti 4.4, 4.5 a 5.1), pokus o samovraždu, konvulzie, extrapyramídová porucha, parestézia, depresia, halucinácie, purpura, hyperventilácia, anémia, abnormálne pečenné funkcie, zvýšená alanínaminotransferáza, cystitída, jednoduchý opar, vonkajšia otitída, bolesť ucha, bolesť oka, mydriáza, nevoľnosť, hematúria, pľuzgierovitá vyrážka, rinitída, úraz, úbytok hmotnosti, šklbanie svalov, abnormálne sny, apatia, albuminúria, polakizúria, polyúria, bolesť na prsiach, porucha menštruácie, alopecia, dermatitída, poruchy kože, abnormálny zápach pokožky, urtikária, škripanie zubov, sčervenanie pokožky.

Frekvencia neznáma: enurézia.

Skupinový efekt

Epidemiologické štúdie vykonané hlavne na pacientoch vo veku 50 rokov a viac poukázali na zvýšené riziko zlomenín kostí u pacientov, ktorí užívajú SSRI a tricyklické antidepresíva. Mechanizmus vedúci k zvýšenému riziku nie je známy.

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na [národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V](#).

4.9 Predávkovanie

Toxicita

Hranice bezpečnosti sertralínu závisia od populácie pacientov a/alebo konkomitantnej liečby. Boli hlásené úmrtia pri predávkovaní sertralínom samotným alebo v kombinácii s inými liekmi a/alebo alkoholom. Preto pri akomkoľvek predávkovaní sa vyžaduje agresívny terapeutický prístup.

Symptómy

Medzi príznaky predávkovania patria sérotonínom sprostredkované účinky, ako sú somnolencia, gastrointestinálne poruchy (napr. nauzea a vracanie), tachykardia, tremor, agitovanosť a závrat. Kóma bola hlásená menej často.

Predĺženie QTc/Torsade de Pointes boli hlásené po predávkovaní sertralínom, preto sa u všetkých pacientov, ktorí sa predávkovali sertralínom, odporúča monitorovanie EKG (pozri časti 4.4, 4.5 a 5.1).

Liečba

Pre sertralín nie je k dispozícii žiadne špecifické antidotum. Odporúča sa zabezpečiť a udržať priechodnosť dýchacích ciest a ak je potrebné zaistiť primeranú ventiláciu a oxygenáciu. Pri liečbe predávkovania sa má posúdiť možnosť aplikácie aktívneho uhlia, ktoré je možné použiť spolu s preháňadlom, čo môže byť rovnako účinné alebo účinnejšie než laváž. Neodporúča sa vyvolávať

vracanie. Odporúča sa tiež monitorovanie kardiálnych (napr. EKG) vitálnych funkcií, spoločne s aplikáciou všeobecných symptomatických a podporných opatrení. Vzhľadom na veľký distribučný objem sertralínu nie je pravdepodobné, že by forsírovaná diuréza, dialýza, hemoperfúzia a výmenná transfúzia mohli byť prospešné.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Selektívne inhibítory spätného vychytávania sérotonínu (SSRI), ATC kód: N06AB06.

Mechanizmus účinku

Sertralín je účinný a špecifický inhibítor vychytávania neuronálneho sérotonínu (5-HT) *in vitro*, čo u zvierat zosilňuje účinky 5-HT. Má len veľmi slabý vplyv na spätné vychytávanie neuronálneho noradrenalínu a dopamínu. V bežných liečebných dávkach sertralín spôsobuje blokádu vychytávania sérotonínu do humánnych trombocytov. Nemá stimulačné, sedatívne, ani anticholinergické účinky a nie je ani kardiotoxický pre zvieratá. V kontrolovaných štúdiách u zdravých dobrovoľníkov sertralín nespôsoboval sedáciu, ani neovplyvňoval psychomotorický výkon. V zhode s jeho selektívnou inhibíciou vychytávania 5-HT sertralín nezosilňuje účinok katecholamínov. Sertralín nemá afinitu k muskarínovým (cholinergickým), sérotonínovým, dopamínovým, adrenergickým, histamínovým, benzodiazepínovým receptorom, ani receptorom gama-aminomaslovej kyseliny (GABA). Dlhodobé podávanie sertralínu zvieratám bolo spojené so znížením počtu noradrenalínových receptorov v mozgu, ako bolo pozorované aj pri iných klinicky účinných antidepresívach a liekoch na liečbu obsedantno-kompulzívnych porúch.

Nezaznamenal sa žiadny potenciál na abúzus sertralínu. V placebom kontrolovanej dvojito slepej randomizovanej štúdií s cieľom komparácie náchylnosti na abúzus sertralínu, alprazolamu a d-amfetamínu u ľudí sa pri sertralíne nepozoroval žiadny pozitívny subjektívny vplyv, ktorý by naznačoval potenciál na abúzus. Naproti tomu účastníci štúdie označili signifikantne častejšie alprazolam a d-amfetamín pri hodnotení chuti na liek, eufórie a potenciálu na abúzus než placebo. Sertralín nespôsoboval ani stimuláciu a úzkosť ako d-amfetamín, ani sedáciu a negatívne ovplyvnenie psychomotoriky ako alprazolam. Sertralín nezvyšoval potrebu užívať kokaín u opíc rodu makak rhesus, ktoré boli vycvičené podávať kokaín samým sebe, a nemal ani schopnosť nahradiť stimuly pre užívanie d-amfetamínu alebo fenobarbitalu u týchto opíc.

Klinická účinnosť a bezpečnosť

Veľká depresívna porucha

Bola vykonaná štúdia, do ktorej boli zaradení pacienti s depresiou v ambulantnej starostlivosti, ktorí odpovedali na liečbu sertralínom v dávke 50 - 200 mg/deň do konca iniciálnej 8-týždňovej otvorenej fázy. Títo pacienti (n = 295) boli randomizovaní za účelom pokračovania v liečbe počas 44 týždňov v dvojito zaslepenej fáze so sertralínom v dávke 50 - 200 mg/deň alebo placebom. Štatisticky významne nižší výskyt relapsu sa pozoroval u pacientov užívajúcich sertralín v porovnaní s pacientmi, ktorí dostávali placebo. Priemerná dávka pre pacientov, ktorí dokončili štúdiu bola 70 mg/deň. % pacientov reagujúcich na liečbu (definované ako tí pacienti, u ktorých nedošlo k relapsu) v ramene so sertralínom bolo 83,4 % a v ramene s placebom 60,8 %.

Posttraumatická stresová porucha (PTSD)

Kombinované údaje z 3 PTSD štúdií u bežnej populácie preukázali menšiu odpoveď na liečbu u mužov v porovnaní so ženami. V dvoch pozitívnych klinických skúšaní u bežnej populácie boli odpovede na liečbu u mužov a žien užívajúcich sertralín oproti tým, čo užívali placebo, podobné (ženy: 57,2 % oproti 34,5 %; muži: 53,9 % oproti 38,2 %). V zozbieraných klinických štúdiách s bežnou populáciou bol počet mužských pacientov 184 a ženských pacientov 430, a teda výsledky u žien sú robustnejšie, pričom výsledky u mužov boli spojené s inými premennými na začiatku

sledovania (väčšia závislosť na lieku, dlhšie trvanie, zdroj traumy, atď.), ktoré zodpovedajú zníženému účinku.

Srdcová elektrofyziológia

V špecializovanej dôkladnej QTc štúdií uskutočňovanej v ustálenom stave pri supratherapeutických expozíciách na zdravých dobrovoľníkoch (liečených 400 mg/deň, dvojnásobkom maximálnej odporúčanej dennej dávky) bola horná hranica 2-stranného 90 % CI pre čas, zosúladená s priemerným rozdielom QTcF medzi sertralínom a placebom (11,666 ms) získaným metódou najmenších štvorcov, vyššia ako vopred zadaný prah 10 ms v čase 4 hodiny po podaní dávky. Z analýzy expozície a reakcie vyplynul mierny pozitívny vzťah medzi QTcF a plazmatickými koncentraciami sertralínu [0,036 ms/(ng/ml); $p < 0,0001$]. Na základe modelu vzťahu expozície a reakcie je prahová hodnota pre klinicky významné predĺženie QTcF (tzn. predpovedaný 90 % CI na prekročenie 10 ms) najmenej 2,6-násobne vyššia ako priemerné C_{max} (86 ng/ml) po najvyššej odporúčanej dávke sertralínu (200 mg/deň) (pozri časti 4.4, 4.5, 4.8 a 4.9).

OCD u pediatrických pacientov

Bezpečnosť a účinnosť sertralínu (50 - 200 mg/deň) sa skúšala v liečbe detí (vo veku 6 - 12 rokov), ktoré nemali depresiu a dospievajúcich v ambulantnej starostlivosti (vo veku 13 - 17 rokov) s obsedantno-kompulzívnou poruchou (OCD). Po úvodnej jednoducho zaslepenej fáze s podávaním placebo počas jedného týždňa boli pacienti randomizovaní na 12-týždňovú liečbu s flexibilnou dávkou, a to buď sertralínom alebo placebom. Začiatková dávka u detí (vo veku 6 - 12 rokov) bola 25 mg. U pacientov randomizovaných na sertralín došlo k signifikantne väčšiemu zlepšeniu než u pacientov randomizovaných na placebo v škálach "Children's Yale-Brown Obsessive Compulsive Scale CY-BOCS" ($p = 0,005$), "NIMH Global Obsessive Compulsive Scale" ($p = 0,019$) a "CGI Improvement" ($p = 0,002$). Okrem toho sa trend k väčšiemu zlepšeniu v sertralínovej skupine než v placebovej skupine pozoroval tiež v škále "CGI Severity" ($p = 0,089$). V prípade CY-BOCS bolo priemerné skóre na začiatku sledovania a zmeny od začiatku sledovania u placebovej skupiny $22,25 \pm 6,15$, resp. $-3,4 \pm 0,82$, zatiaľ čo u sertralínovej skupiny bolo priemerné skóre na začiatku sledovania a zmeny od začiatku sledovania $23,36 \pm 4,56$, resp. $-6,8 \pm 0,87$. Pacienti odpovedajúci na liečbu, definovaní ako pacienti s 25 % alebo väčším poklesom v CY-BOCS (primárne hodnotenie účinnosti) od začiatku až do konca sledovania, predstavovali 53 % pacientov liečených sertralínom v porovnaní s 37 % pacientov liečených placebom ($p = 0,03$).

Neexistujú žiadne dlhodobé klinické štúdie skúmajúce účinnosť u tejto pediatrickej populácie.

Pediatrická populácia

Nie sú k dispozícii žiadne údaje s použitím u detí mladších ako 6 rokov.

Štúdiá bezpečnosti SPRITES po uvedení lieku na trh

Uskutočnila sa observačná štúdia po schválení s 941 pacientmi vo veku od 6 do 16 rokov s cieľom vyhodnotiť dlhodobú bezpečnosť liečby sertralínom (so psychoterapiou a bez nej) v porovnaní so psychoterapiou na kognitívne, emocionálne, fyzické a pubertálne dozrievanie až do 3 rokov. Táto štúdia sa uskutočnila v prostredí klinickej praxe u detí a dospievajúcich s primárnymi diagnózami obsedantno-kompulzívnej poruchy, depresie alebo iných úzkostných porúch a hodnotila sa kognícia (hodnotená Trails B testom a metakognitívnym indexom zo škály hodnotenia exekutívnych funkcií [Behaviour Rating Inventory of Executive Function, metóda BRIEF]), behaviorálno/emocná regulácia (hodnotená indexom behaviorálnej regulácie z BRIEF) a fyzické/pubertálne dozrievanie (hodnotené štandardizovaným indexom výška/telesná hmotnosť/index telesnej hmotnosti (body mass index, BMI) a Tannerovou stupnicou). Sertralín je v pediatrickej populácii schválený len pre pacientov s OCD vo veku 6 rokov a starších (pozri časť 4.1).

Štandardizácia každého primárneho cieľového ukazovateľa založeného na normách pohlavia a veku ukázala, že celkové výsledky boli v súlade s normálnym vývojom. Pri primárnych cieľových ukazovateľoch sa nepozorovali žiadne štatisticky významné rozdiely, s výnimkou telesnej hmotnosti. V porovnávacích analýzách sa pozorovalo štatisticky významné zistenie štandardizovanej telesnej hmotnosti, avšak veľkosť zmeny telesnej hmotnosti bola malá [priemerná (SD) zmena

štandardizovaných z-skóre < 0,5 SD]. Pri zvyšovaní telesnej hmotnosti existoval vzťah s odpoveďou na dávku.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpcia

U ľudí po perorálnom podaní jednorazových denných dávok v rozpätí od 50 mg do 200 mg počas 14 dní sa vrcholové plazmatické koncentrácie sertralínu dosahujú v čase medzi 4,5 až 8,4 hodinami po užití lieku.

Jedlo významne nemení biologickú dostupnosť sertralínu v koncentrácii na perorálny roztok.

Distribúcia

Asi 98 % cirkulujúceho lieku sa viaže na plazmatické bielkoviny.

Biotransformácia

Sertralín podlieha extenzívnemu metabolizmu pri prvom prechode pečeňou.

Na základe klinických a *in vitro* údajov je možné konštatovať, že sertralín sa metabolizuje viacerými spôsobmi, vrátane CYP3A4, CYP2C19 (pozri časť 4.5) a CYP2B6. Sertralín a jeho hlavný metabolit desmetylsertralín sú tiež substrátom P-glykoproteínu *in vitro*.

Eliminácia

Priemerný polčas sertralínu je približne 26 hodín (v rozpätí 22 - 36 hodín). Vzhľadom na terminálny eliminačný polčas dochádza asi k dvojnásobnej akumulácii, kým sa dosiahnu rovnovážne koncentrácie, ktoré sa dosahujú po 1. týždni pri podávaní v jednej dennej dávke.

Polčas N-desmetylsertralínu je v rozmedzí od 62 do 104 hodín. Sertralín aj N-desmetylsertralín sa u človeka extenzívne metabolizujú a výsledné metabolity sa vylučujú stolicou a močom v rovnakom množstve. Len malý podiel (< 0,2 %) sertralínu v nezmenenej forme sa vylúči močom.

Linearita/nelinearita

Sertralín sa vyznačuje na dávke závislou farmakokinetikou v rozpätí od 50 mg do 200 mg.

Farmakokinetika u špecifických skupín pacientov

Pediatrická populácia s OCD

Farmakokinetika sertralínu sa študovala u 29 detských pacientov vo veku 6 - 12 rokov a 32 dospievajúcich pacientov vo veku 13 - 17 rokov. Pacienti boli v priebehu 32 dní postupne titrovaní až na 200 mg dennú dávku, a to buď od začiatkovej dávky 25 mg so zvyšovaním po 25 mg, alebo od začiatkovej dávky 50 mg so zvyšovaním po 50 mg. Dávkovacie schémy s 25 mg a 50 mg dávkami boli rovnako tolerované. V rovnovážnom stave zodpovedajúcom dávke 200 mg boli plazmatické hladiny sertralínu v skupine 6 - 12-ročných pacientov približne o 35 % vyššie v porovnaní so skupinou 13 - 17-ročných pacientov a o 21 % vyššie v porovnaní s referenčnou skupinou dospelých. Medzi chlapcami a dievčatami neboli žiadne významné rozdiely týkajúce sa klirensu. Nízka začiatková dávka a titračné zvýšenia po 25 mg sa preto odporúčajú pre deti, zvlášť s menšou telesnou hmotnosťou. Dospievajúcim sa môžu podávať dávky ako dospelým.

Dospievajúci a starší pacienti

Farmakokinetický profil u dospievajúcich alebo u starších ľudí sa signifikantne nelíši od dospelých vo veku od 18 do 65 rokov.

Porucha funkcie pečene

U pacientov s poškodením pečene je eliminačný polčas sertralínu predĺžený a AUC je trojnásobne väčšia (pozri časti 4.2 a 4.4).

Porucha funkcie obličiek

U pacientov so stredne ťažkou poruchou funkcie obličiek nedochádzalo k významnej akumulácii sertralínu.

Farmakogenomika

Plazmatické hladiny sertralínu boli približne o 50 % vyššie u slabých metabolizérov CYP2C19 oproti silným metabolizérom. Klinický význam nie je jasný a na základe klinickej odpovede je potrebné u pacientov dávku titrovať.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Predklinické údaje získané na základe obvyklých farmakologických štúdií bezpečnosti, toxicity po opakovanom podávaní, genotoxicity a karcinogénneho potenciálu neodhalili žiadne osobitné riziko pre ľudí. Štúdie reprodukčnej toxicity na zvieratách nedokázali teratogenitu alebo nežiaduce účinky na fertilitu samcov. Pozorovaná toxicita na plod pravdepodobne súvisela s toxickým pôsobením cez matku. Postnatálne prežívanie mláďat a telesná hmotnosť boli znížené iba počas prvých dní po narodení. Bol zistený dôkaz, že predčasná postnatálna mortalita bola následkom expozície v maternici po 15. dni gravidity. Postnatálny oneskorený vývoj, ktorý sa zistil u mláďat od liečených samíc, bol pravdepodobne v dôsledku účinkov na samice, a preto nemá žiadny relevantný význam z hľadiska rizika u ľudí.

Údaje zo štúdií na hľadáčoch a iných zvieratách neodhalili vplyv na fertilitu.

Juvenilné štúdie na zvieratách

V juvenilnej toxikologickej štúdií na potkanoch bol sertralín perorálne podávaný samcom a samiciam potkanov od 21. po 56. deň od ich narodenia (v dávkach 10, 40 alebo 80 mg/kg /deň). Táto fáza podávania sertralínu bola vystriedaná s fázou bez podávania sertralínu, ktorá trvala až po 196. deň od narodenia. U samcov a samíc sa objavilo oneskorenie v pohlavnom dozrievaní v rôznych úrovniach dávok (u samcov na 80 mg/kg a samíc na ≥ 10 mg/kg). I napriek tomuto zisteniu sa neobjavil žiadny vplyv sertralínu na reprodukciu samcov a samíc ohľadom cieľov, ktoré boli sledované a hodnotené. Okrem toho od 21. po 56. deň od narodenia sa pozorovala dehydratácia, chromorhinorrhea a redukcia priemerného prírastku telesnej hmotnosti. Všetky vyššie uvedené účinky súvisiace s podávaním sertralínu odozneli počas fázy bez podávania sertralínu. Klinický význam týchto účinkov, pozorovaných u potkanov užívajúcich sertralín, nebol stanovený.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

glycerol (E422)
etanol
butylhydroxytoluén (E321)
levomentol

6.2 Inkompatibility

ZOLOFT OC koncentrát na perorálny roztok sa nesmie miešať s inými roztokmi okrem tých, ktoré sú špecifikované v časti 6.6.

6.3 Čas použiteľnosti

ZOLOFT OC koncentrát na perorálny roztok: 3 roky
Čas použiteľnosti po prvom otvorení: 28 dní

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Uchovávajúte pri teplote do 30 °C.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

ZOLOFT OC 20 mg/ml koncentrát na perorálny roztok sa dodáva v 60 ml fľaštičkách z hnedého skla. Fľaštička má skrutkovací uzáver s kalibrovaným kvapkadlom, ktoré je zabudované do uzáveru.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom

ZOLOFT OC 20 mg/ml koncentrát na perorálny roztok obsahuje 20 mg/ml sertralínu. Pred podaním sa musí riediť. Použite priložené kvapkadlo na odobratie požadovaného množstva koncentráту na perorálny roztok sertralínu a zriedte ho približne so 120 ml (*jeden pohár*) vody, zázvorového piva, citrónovej/limetovej sódy, limonády alebo pomarančového džúsu. ZOLOFT OC koncentrát na perorálny roztok nemiešajte s ničím iným okrem vyššie uvedených tekutín. Dávka sa má užiť ihneď po nariadení. Nepripravujte ju vopred. Niekedy sa môže v roztoku po zmiešaní objaviť ľahký zákal; to je normálny jav.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Upjohn EESV
Rivium Westlaan 142
2909 LD Capelle aan den IJssel
Holandsko

8. REGISTRÁČNÉ ČÍSLO

30/0207/01-S

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 04. júna 2001
Dátum posledného predĺženia registrácie: 18. februára 2016

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

04/2023