

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

Asentra 50 mg
Asentra 100 mg
filmom obalené tablety

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Jedna filmom obalená tableta obsahuje 55,95 mg sertralínium-chloridu, čo zodpovedá 50 mg sertralínu.

Jedna filmom obalená tableta obsahuje 111,90 mg sertralínium-chloridu, čo zodpovedá 100 mg sertralínu.

Obsahuje sodík.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Filmom obalená tableta.

Biele okrúhle, filmom obalené tablety, so skosenými okrajmi, s deliacou ryhou na jednej strane. Tableta sa môže rozdeliť na rovnaké dávky.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Sertralín je indikovaný na liečbu:

Epizódy veľkej depresie. Prevencia recidív 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

Začiatočná liečba

Depresia a OCD

Liečba sertralínom sa má začať dávkou 50 mg/deň.

Panická porucha, PTSD a sociálna úzkostná porucha

Liečba sa má začať dávkou 25 mg/deň. Po jednom týždni sa odporúča zvýšiť dávku na 50 mg raz denne. Pri tomto dávkovaní režime, bolo preukázané zníženie frekvencie výskytu nežiaducich účinkov, ktoré sa objavujú vo včasných fázach liečby panickej poruchy.

Titrovanie dávky

Depresia, OCD, panická porucha, sociálna úzkostná porucha a PTSD

Pre pacientov, ktorí neodpovedajú na dávku 50 mg môže byť prospešné jej zvýšenie. Zmeny dávky sa majú vykonávať postupne po 50 mg v intervaloch 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. Na dosiahnutie úplnej terapeutickej odpovede je však obvykle potrebné dlhšie obdobie, a to najmä pri OCD.

Udržiavacia liečba

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

Depresia

Dlhodobá liečba môže byť tiež vhodná na prevenciu návratu epizód veľkej depresie (major depressive episodes – MDE). Vo väčšine prípadov sa na prevenciu návratu MDE odporúča rovnaké dávkovanie ako pri súčasnej epizóde. Liečba pacientov s depresiou má byť dostatočne dlhá, a to najmenej 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 sa má liek dávkovať s opatnosťou, keďže u starších pacientov je zvýšené riziko hyponatrémie (pozri časť 4.4).

Pacienti s poruchou funkciou pečene

K použitiu sertralínu u pacientov s ochorením pečene treba pristupovať s opatnosťou. Majú sa používať nižšie dávky, prípadne sa dávky majú podávať menej často (pozri časť 4.4). V prípade závažnej poruchy funkcie pečene sa sertralín nemá používať, nakoľko nie sú k dispozícii žiadne klinické údaje (pozri časť 4.4).

Pacienti s poruchou funkciou obličiek

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

Pediatrická populácia

Deti a dospievajúci s obsedantno-kompulzívnou poruchou

Vo veku od 13 do 17 rokov: Začiatková dávka je 50 mg raz denne.

Vo veku od 6 do 12 rokov: Začiatková dávka je 25 mg raz denne. Po prvom týždni sa môže dávka zvýšiť na 50 mg raz denne.

V prípade nedostatočnej terapeutickej odpovede sa môžu nasledujúce dávky postupne zvyšovať o 50 mg v priebehu niekoľkých týždňov. Maximálna denná dávka je 200 mg. Pri zvyšovaní dávky nad 50 mg však treba brať do úvahy menšiu telesnú hmotnosť detí v porovnaní s dospelými. Zmeny dávky sa nemajú vykonávať častejšie ako v týždňových intervaloch.

Účinnosť sa nepreukázala u pediatrických pacientov s veľkou depresívnou poruchou.

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

Spôsob podávania

Sertralín sa podáva jedenkrát denne, ráno alebo večer.

Tablety sertralínu sa môžu užívať s jedlom alebo bez jedla.

Abstinenčné príznaky pozorované po ukončení liečby sertralínom

Je potrebné vyhnúť sa náhlemu ukončeniu liečby. Pri ukončení liečby sertralínom je potrebné dávku znižovať postupne v priebehu obdobia najmenej 1 – 2 týždňov, aby sa znížilo riziko abstinenčných reakcií (pozri časti 4.4 a 4.8). Ak sa po znížení dávky alebo po ukončení liečby objavia neznesiteľné príznaky, je vhodné zvážiť návrat ku pôvodnej predpísanej dávkovacej schéme. Následne môže lekár opäť začať znižovať dávku, avšak 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 (IMAO) je kontraindikovaná kvôli riziku vzniku sérotonínového syndrómu s príznakmi, ako sú agitovanosť, tremor a hypertermia. Liečba sertralínom sa nesmie začať skôr ako po 14 dňoch po ukončení liečby ireverzibilnými IMAO. Liečba sertralínom sa musí ukončiť aspoň 7 dní pred začatím liečby ireverzibilnými IMAO (pozri časť 4.5).

Súbežné užívanie pimozidu je kontraindikované (pozri časť 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) bol hlásený pri liečbe selektívnymi inhibítormi spätného vychytávania sérotonínu (SSRI), vrátane liečby sertralínom. Riziko SS alebo NMS pri SSRI je zvýšené pri súbežnom použití so sérotonínergickými liekmi (vrátane iných sérotonínergických antidepresív, amfetamínov, triptánov), s liekmi, ktoré zhoršujú metabolizmus sérotonínu (vrátane IMAO, napr. metylénová modrá), s antipsychotickými liekmi a ostatnými dopamínovými antagonistami, a s opioidmi (vrátane buprenorfinu). Pacienti majú byť monitorovaní pre prípad náhleho objavenia sa prejavov a príznakov SS alebo NMS (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 zo SSRI, antidepresív alebo liekov na obsedantno-kompulzívnu poruchu na sertralín, sú obmedzené. Lekár musí starostlivo zvážiť postup pri zmene liečby, najmä z liekov s predĺženým 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 rastlinné prípravky s obsahom ľubovníka bodkovaného (*Hypericum perforatum*), si vyžaduje zvýšenú opatrnosť. Je nutné sa mu vyhnúť kedykoľvek je to možné, kvôli možným farmakodynamickým interakciám.

Predĺženie QTc intervalu/Torsade de Pointes (TdP)

Počas používania sertralínu po jeho uvedení na trh boli hlásené prípady predĺženia QTc intervalu/TdP. Vplyv na predĺženie QTc sa potvrdil prostredníctvom podrobnej štúdie u zdravých dobrovoľníkov, pričom sa zistil štatisticky významný pozitívny vzťah expozícia-reakcia. Sertralín sa má predpisovať s opatnosťou u pacientov s ďalšími rizikovými faktormi, ktoré predlžujú QTc interval, 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/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

U pacientov so schizofróniou môže dôjsť k zhoršeniu psychotických príznakov.

Záchvaty

Počas liečby sertralínom sa môžu vyskytnúť záchvaty: je potrebné sa vyhnúť podávaniu sertralínu pacientom s nestabilnou epilepsiou a je potrebné starostlivo monitorovať pacientov s kontrolovanou epilepsiou. 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 placebom 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 neobvyčajných zmien v správaní a vyhľadať lekársku pomoc hneď, ako sa tieto príznaky objavia.

Pediatrická populácia

Sertralín sa nesmie používať na liečbu detí a adolescentov mladších ako 18 rokov, s výnimkou pacientov s obsedantno-kompulzívnou poruchou vo veku 6 – 17 rokov. Samovražedné správanie (pokús o samovraždu a samovražedné myšlienky) a hostilita (predovšetkým agresia, protichodné správanie a zlosť) boli v klinických štúdiách častejšie pozorované medzi deťmi a dospievajúcimi liečenými antidepresívami, než u pacientov, ktorí dostávali placebo. 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 dospievajúcich 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 so SSRI boli hlásené abnormality krvácania, vrátane kožného krvácania, ekchymóza a purpura a iné hemoragické príhody, ako sú gastrointestinálne alebo gynekologické krvácanie,

vrátane fatálnych krvácaní. Opatrnosť sa odporúča u pacientov užívajúcich SSRI, najmä pri súbežnom užívaní 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).

Selektívne inhibítory spätného vychytávania sérotonínu (selective serotonin reuptake inhibitors, SSRI)/inhibítory spätného vychytávania sérotonínu a noradrenalínu (serotonin-norepinephrine reuptake inhibitors, SNRI) môžu zvyšovať riziko popôrodného krvácania (pozri časti 4.6, 4.8).

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 užívací 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. Príznaky a prejavy hyponatrémie zahŕňajú bolesť hlavy, ťažkosti so sústredením sa, poruchu pamäti, zmätenosť, slabosť a nestabilitu, ktorá môže viesť k pádom. Príznaky a prejavy súvisiace so závažnejšími a/alebo akútnymi prípadmi zahŕňali 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 parestézie), 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 opatrnosťou. Ak sa sertralín podáva pacientom s poruchou funkcie pečene, majú sa zvážiť nižšie dávky alebo predĺžiť intervaly medzi jednotlivými dávkami. Sertralín sa nesmie používať u pacientov so závažnou 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 miernou až stredne závažnou poruchou funkcie obličiek (klírens kreatinínu 30 – 60 ml/min) alebo stredne závažnou až závažnou poruchou funkcie obličiek (klírens kreatinínu (10 – 29 ml/min) pri podávaní viacerých dávok lieku neboli farmakokinetické parametre (AUC_{0-24} alebo C_{max}) signifikantne 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 pacientov s diabetom môže liečba SSRI ovplyvniť kontrolu glykémie. Možno bude potrebné upraviť dávku inzulínu a/alebo perorálneho hypoglykemického lieku.

Elektrokonvulzívna liečba

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

Grapefruitová šťava

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

Interferencia s močovými testami

U pacientov užívajúcich sertralín boli hlásené falošne pozitívne výsledky vyšetrenia moču imunologickým skríningom na benzodiazepíny. To je z dôvodu nedostatočnej špecifickosti skríningového testu. Falošne pozitívne výsledky testu možno očakávať po dobu niekoľkých dní po prerušení liečby sertralínom. Potvrdzujúce testy, ako sú plynová chromatografia/hmotnostná spektrometria, odlišia sertralín od benzodiazepínov.

Glaukóm s uzavretým uhlom

SSRI, vrátane sertralínu, môžu mať vplyv na veľkosť pupily, čo môže mať za následok rozvoj mydriázy. Tento mydriatický účinok môže zúžiť uhol oka, čo môže spôsobiť zvýšenie vnútroočného tlaku a glaukóm s uzavretým uhlom, najmä u pacientov s predispozíciou. Sertralín je preto nutné používať s opatnosťou u pacientov s glaukómom s uzavretým uhlom alebo s glaukómom v anamnéze.

Sexuálna dysfunkcia

Selektívne inhibítory spätného vychytávania sérotonínu (SSRI)/inhibítory spätného vychytávania sérotonínu a noradrenalínu (SNRI) môžu vyvolať príznaky sexuálnej dysfunkcie (pozri časť 4.8). Boli prijaté hlásenia o dlhodobej sexuálnej dysfunkcii, pričom príznaky pokračovali aj napriek ukončeniu liečby SSRI/SNRI.

Asentra obsahuje sodík

Tento liek obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) v jednej tablete, t. j. v podstate zanedbateľné množstvo sodíka.

4.5 Liekové a iné interakcie

Kontraindikované

Inhibitory monoaminoxidázy (IMAO)

Ireverzibilné IMAO (napr. selegilín)

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

Reverzibilný selektívny inhibitor MAO-A (moklobemid)

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

Reverzibilný neselektívny IMAO (linezolid)

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

Závažné nežiaduce reakcie boli hlásené u pacientov, ktorí nedávno ukončili liečbu s IMAO (napríklad metylénová modrá) a začali liečbu sertralínom alebo nedávno ukončili liečbu sertralínom pred začatím liečby s IMAO. 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 nezosilňovalo účinky alkoholu, karbamazepínu, haloperidolu ani fenytoínu na kognitívne funkcie a psychomotoriku u zdravých ľudí; aj napriek tomu sa súbežné použitie sertralínu s alkoholom neodporúča.

Iné sérotonínergické lieky

Pozri časť 4.4.

Opatrnosť sa odporúča pri fentanyle (používanom pri celkovej anestézii alebo pri liečbe chronickej bolesti), iných sérotonínergických liekoch (vrátane iných sérotonínergických antidepresív, amfetamínov, triptánov) a iných opioidoch (vrátane buprenorfinu).

Osobitné opatrenia

Lieky predlžujúce QT interval

Riziko predĺženia QT intervalu a/alebo ventrikulárnych arytmií (napr. *torsade de pointes*) sa môže zvýšiť pri súbežnom užívaní 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 lítiom nemenilo signifikantne farmakokinetiku lítia, ale viedlo k zhoršeniu tremoru v porovnaní s placebom, čo naznačuje možnú farmakodynamickú interakciu. Pri súbežnom podávaní sertralínu s lítiom, majú byť pacienti primerane monitorovaní.

Fenytoín

Placebom kontrolované klinické skúšanie u zdravých dobrovoľníkov naznačuje, že dlhodobé podávanie sertralínu v dávke 200 mg/deň nevedie ku klinicky významnej inhibícii metabolizmu fenytoínu. Vzhľadom na to, že boli hlásené prípady vysokej expozície fenytoínu u pacientov užívajúcich sertralín, odporúča sa po začatí liečby sertralínom monitorovať plazmatické hladiny fenytoínu a príslušne upraviť dávky fenytoínu. Okrem toho môže súbežné podávanie fenytoínu spôsobiť zníženie plazmatických hladín sertralínu. Nedá sa vylúčiť, že iné induktory CYP3A4, napr. fenobarbital, karbamazepín, ľubovník bodkovaný, rifampicín môžu spôsobiť redukciiu hladiny sertralínu v plazme.

Triptány

Po uvedení lieku na trh boli u pacientov po použití sertralínu a sumatriptánu zriedkavo hlásené prípady slabosti, hyperreflexie, poruchy koordinácie, zmätenosti, anxiózy a agitovanosti. Príznaky sérotonínového syndrómu sa môžu objaviť aj pri užití sertralínu s inými liekmi rovnakej triedy (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 môže v niektorých zriedkavých prípadoch 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 so 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 inhibitor CYP2D6. Dlhodobé dávkovanie 50 mg sertralínu denne preukázalo stredné zvýšenie (v priemere o 23 % – 37 %) rovnovážnych plazmatických koncentrácií dezipramínu (ktorý je markerom aktivity izoenzýmu CYP2D6). Klinicky významné interakcie sa môžu vyskytnúť s ostatnými CYP2D6 substrátmi s úzkym terapeutickým indexom ako antiarytmikami skupiny 1C, ako sú propafenón a flekainid, tricyklickými antidepresívami (TCA) a typickými antipsychotikami, zvlášť pri vysokých hladinách dávky sertralínu.

Sertralín nepôsobí ako klinicky významný inhibitor CYP3A4, CYP2C9, CYP2C19 a CYP1A2. To potvrdili interakčné štúdie *in vivo* s CYP3A4 substrátmi (endogénnym kortizolom, karbamazepínom, terfenadínom, alprazolamom), CYP2C19 substrátom, diazepamom a CYP2C9 substrátmi, tolbutamidom, glibenklamidom a fenytoínom. *In vitro* štúdie naznačujú, že sertralín má malý alebo žiadny potenciál inhibovať CYP1A2.

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

Na základe interakčných štúdií s grapefruitovou šťavou sa nedá vylúčiť, že súbežné podávanie sertralínu a silných CYP3A4 inhibítorov, napr. inhibítory proteáz, ketokonazol, itraconazol, posakonazol, vorikonazol, klaritromycín, telitromycín a nefazodon, by viedlo k výraznejšiemu zvýšeniu expozície sertralínu. To sa týka aj stredne silných inhibítorov CYP3A4, napr. aprepitantu, erytromycínu, flukonazolu, verapamilu a diltiazemu. Počas liečby sertralínom je potrebné sa vyhnúť príjmu silných CYP3A4 inhibítorov.

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.

Súbežné podávanie sertralínu s metamizolom, ktorý je induktorom metabolizujúcich enzýmov vrátane CYP2B6 a CYP3A4, môže spôsobiť zníženie plazmatických koncentrácií sertralínu s potenciálnym znížením klinickej účinnosti. Preto sa odporúča opatrnosť, ak sa metamizol a sertralín podávajú súbežne; klinická odpoveď a/alebo hladiny lieku sa majú podľa potreby monitorovať.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Gravidita

Nie sú k dispozícii dobre kontrolované štúdie u gravidných žien. Avšak podstatné množstvo údajov neodhalilo dôkaz 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 antidepresív zo skupiny SSRI. Sertralín sa neodporúča počas gravidity pokiaľ klinický stav ženy nie je taký, že očakávaný prínos liečby preváži nad potenciálnym rizikom.

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 u novorodenca vyskytnúť nasledujúce príznaky: ťažkosti s dýchaním, cyanóza, apnoe, záchvaty, nestála teplota, ťažkosti s kŕmením, vracanie, hypoglykémia, hypertónia, hypotónia, hyperreflexia, tremor, nervozita, podráždenosť, letargia, neustály plač, somnolencia a problémy so spánkom. Tieto príznaky môžu byť následkom buď sérotonérgických 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 v jeho neskoršom štádiu, 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.

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).

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 dojčat'a, ktoré malo sérové hladiny dosahujúce asi 50 % hladiny u matky (ale bez viditeľného vplyvu na zdravie tohto dojčat'a). 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 by lekár usúdil, že očakávaný prínos liečby prevýši možné riziko.

Fertilita

Štúdie na zvieratách preukázali, že sertralín môže ovplyvniť kvalitu spermií (pozri časť 5.3). Údaje získané z ľudského materiálu *in vitro* môžu naznačovať určitý vplyv na kvalitu spermií, avšak spontánne hlásenia u niektorých SSRI u ľudí preukázali, že vplyv na kvalitu spermií sa zdá byť reverzibilný. Vplyv na fertilitu ľudí sa zatiaľ nepozoroval.

4.7 Ovplynenie 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 placebo. Tieto nežiaduce účinky sú závislé od dávky a často vymiznú pri pokračovaní v liečbe.

Profil nežiaducich účinkov, bežne pozorovaný v dvojito zaslepených, 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 2 542 pacientov užívajúcich sertralín a 2 145 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 účinky Frekvencia nežiaducich účinkov pozorovaných v placebom kontrolovaných klinických skúšaní pri depresii, OCD, panickej poruche, PTSD a sociálnej úzkostnej poruche. Analýza zozbieraných údajov a údaje 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 < 1/1000)	Frekvencia neznáma (nedá sa stanoviť z dostupných údajov)
<i>Infekcie a nákazy</i>		infekcia horných dýchacích ciest, faryngitída, rinitída	gastroenteritída, zápal stredného ucha	divertikulitída [§]	
<i>Benígne a malígne nádory, vrátane nešpecifických</i>			neoplazma		

<i>novotvarov (cysty a polypy)</i>					
<i>Poruchy krvi a lymfatického o systému</i>				lymfadenopatia, trombocytopenia ^{*§} , leukopenia ^{*§}	
<i>Poruchy imunitného systému</i>			hypersenzitivita*, sezónna alergia*	anafylaktoidná reakcia*	
<i>Poruchy endokrinného systému</i>			hypotyreóza*	hyperprolaktinémia ^{*§} , nedostatočná sekrécia antidiuretického hormónu ^{*§}	
<i>Poruchy metabolizmu a výživy</i>		znížená chuť do jedla, zvýšená chuť do jedla*		hypercholesterolémia, diabetes mellitus*, hypoglykémia*, hyperglykémia ^{*§} , hyponatrémia ^{*§}	
<i>Psychiatrické poruchy</i>	insomnia	úzkosť*, depresia*, agitovanosť*, znížené libido*, nervozita, depersonalizá- cia, nočné mory, bruxizmus	samovražedné myšlienky/ správanie, psychotická porucha*, neobvyklé myslenie, apatia, halucinácie*, agresia*, euforická nálada*, paranoja	disociatívna (konverzná) porucha ^{*§} , paroníria ^{*§} , lieková závislosť, somnambulizmus, predčasná ejakulácia	
<i>Poruchy nervového systému</i>	závrat bolesť hlavy*, somno- lencia	tremor, poruchy pohybu (zahŕňajúce extrapyramído- vé symptómy ako sú hyperkinézia, hypertónia, dystónia, škripanie zubov alebo poruchy chôdze), parestézia*, hypertónia*, poruchy pozornosti, dysgeúzia	amnézia, hypestézia*, nekontrolova- teľné svalové kontrakcie*, synkopá*, hyperkinézia*, migréna*, krče*, posturálny závrat, poruchy koordinácie, porucha reči	kóma*, akatízia (pozri časť 4.4), dyskinézia, hyperestézia, cerebrovaskulárny spazmus (vrátane reverzibilného cerebrálneho vazokonstrikčného syndrómu a Call- Flemingovho syndrómu) ^{*§} , psychomotorický nepokoj (pozri časť 4.4), zmyslové poruchy, choreoatetóza [§] Boli tiež hlásené prejavy a príznaky súvisiace so sérotonínovým syndrómom* alebo	

				neuroleptickým malígnym syndrómom: v niektorých prípadoch boli spojené so súbežným užívaním sérotonínnergických liekov a zahŕňali agitovanosť, zmätenosť, diaforézu, hnačku, horúčku, hypertenziu, strnulosť a tachykardiu [§]	
<i>Poruchy oka</i>		poruchy videnia	mydriáza*	skotóm, glaukóm, diplopia, fotofóbia, hyféma* [§] , nerovnako veľké zreničky, abnormálne videnie, porucha slzenia	makulopatia
<i>Poruchy ucha a labyrintu</i>		tinitus*	bolesť ucha		
<i>Poruchy srdca a srdcovej činnosti</i>		palpitácie*	tachykardia*, srdcové ochorenia	infarkt myokardu* [§] , <i>torsades de pointes</i> * [§] (pozri časti 4.4, 4.5 a 5.1) bradykardia, predĺženie QTc intervalu* (pozri časti 4.4, 4.5 a 5.1)	
<i>Poruchy ciev</i>		návaly horúčavy*	neobvyklé krvácanie (ako je gastro-intestinálne krvácanie)*, hypertenzia*, sčervenanie pokožky, hematúria*	periférna ischémia	
<i>Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína</i>		zívanie*	dyspnoe, epistaxa*, broncho-spazmus*	hyperventilácia, intersticiálne pľúcne ochorenie* [§] , eozinofilná pneumónia* [§] , laryngospazmus, dysfónia, stridor* [§] , hypoventilácia, štikútanie	
<i>Poruchy gastrointestinálneho traktu</i>	nauzea, hnačka, sucho v ústach	dyspepsia, zápcha* , bolesť brucha*, vracanie*, flatulencia	melena, ochorenie zubov, ezofagitída, glositída,	ulcerácia úst, pankreatitída* [§] , hematochézia, ulcerácia jazyka, stomatitída	mikrosko-pická kolitída

			hemoroidy, nadmerná tvorba slín, dysfágia, grganie ochorenie jazyka		
<i>Poruchy pečene a žľazových ciest</i>				pečeňové funkcie mimo normy, závažné hepatálne poruchy (vrátane hepatitídy, žltacky a zlyhania pečene)	
<i>Poruchy kože a podkožného tkaniva</i>		nadmerné potenie, vyrážka*	periorbitálny edém*, urtikária*, alopécia*, 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	
<i>Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva</i>		bolesť chrbta, artralgia*, myalgia	osteoartritída, svalové záškľby, svalové kŕče*, svalová slabosť	rabdomyolýza*§, poruchy kostí	trizmus*
<i>Poruchy obličiek a močových ciest</i>			polakizúria, porucha močenia, retencia moču, močová inkontinencia*, polyúria, noktúria	oneskorený začiatok močenia*, oligúria	
<i>Poruchy reprodukčného systému a prsníkov</i>	zlyhanie ejakulá- cie	nepravidelná menštruácia*, erektálna dysfunkcia	sexuálna dysfunkcia, menorágia, vaginálne krvácanie, sexuálna dysfunkcia u žien	galaktorea*, atrofická vulvovaginitída, genitálny výtok, balanopostitída*§, gynekomastia*, priapizmus*	popôrodné krvácanie**
<i>Celkové poruchy a reakcie</i>	únava*	nevoľnosť*, bolesť hrudníka*,	periférny edém*, zimnica,	hernia, znížená tolerancia liekov	

<i>v mieste podania</i>		asténia*, pyrexia*	porucha chôdze, smäd		
<i>Laboratórne a funkčné vyšetrenia</i>		prírastok hmotnosti*	zvýšené hodnoty alanínaminotransferázy*, zvýšené hodnoty aspartátaminotransferázy*, úbytok hmotnosti*	zvýšený cholesterol v krvi, klinické laboratórne výsledky mimo normy, hodnoty spermy mimo normy, porucha funkcie trombocytov*§	
<i>Úrazy, otravy a komplikácie liečebného postupu</i>		úraz			
<i>Chirurgické a liečebné postupy</i>				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).					

Abstinenčné príznaky pozorované po ukončení liečby sertralínom

Prerušenie liečby sertralínom (zvlášť, keď je náhle) bežne vedie k abstinenčným 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 miernej až strednej intenzity a majú obmedzený priebeh; avšak u niektorých pacientov môžu byť závažné a/alebo dlhotrvajúce. Preto sa odporúča, že keď sa už liečba sertralínom viac nevyžaduje, 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 %), insomnie (21 %), hnačka (11 %) a nauzea (15 %).

Časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$): bolesť na hrudníku, mánia, pyrexia, vracanie, anorexia, labilné správanie, agresivita, agitovanosť, nervozita, porucha pozornosti, závrat, hyperkinéza, migréna, somnolencia, tremor, porucha videnia, sucho v ústach, dyspepsia, nočná mora, únava, močová inkontinencia, vyrážka, akné, 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, krče, extrapyramídová porucha, parestézia, depresia, halucinácie, purpura, hyperventilácia, anémia, pečenné funkcie mimo normy, zvýšená alanínaminotransferáza, cystitída, herpes simplex, otitis externa, bolesť ucha, bolesť oka, mydriáza, nevoľnosť, hematúria, pľuzgierovitá vyrážka, rinitída, úraz, úbytok hmotnosti, svalové záškľby, nezvyčajné sny, apatia, albuminúria, polakizúria, polyúria, bolesť prsníkov, porucha menštruácie, alopecia, dermatitída, poruchy kože, nezvyčajný zápach pokožky, urtikária, škripanie zubov, sčervenanie pokožky.

Frekvencia neznáma: enuréza

Skupinový efekt

Epidemiologické štúdie vykonané hlavne na pacientoch vo veku 50 rokov a viac preukázali zvýšené riziko zlomenín kostí u pacientov, ktorí užívajú SSRI a tricyklické antidepresíva. Mechanizmus vedúci k zvýšeniu tohto rizika 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 súbežnej liečby. Boli hlásené úmrtia pri predávkovaní sertralínom samotným, alebo v kombinácii s inými liekmi a/alebo alkoholom. Preto sa pri akomkoľvek predávkovaní vyžaduje agresívny terapeutický prístup.

Príznaky

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.

Pri predávkovaní sertralínu bolo zaznamenané predĺženie QTc intervalu/*torsade de pointes*. Po každom predávkovaní sertralínom sa odporúča EKG monitorovanie (pozri časti 4.4, 4.5 a 5.1).

Liečba

Neexistujú špecifické antidotá sertralínu. 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 prehánadlom, čo môže byť rovnako účinné alebo účinnejšie než laváž. Neodporúča sa vyvolávať vracanie. Odporúča sa tiež monitorovanie kardiálnych (napr. EKG) a iných 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 selektívny inhibítor vychytávania neuronálneho sérotonínu (5-HT) *in vitro*, čo u zvierat zosilňuje účinky 5-HT. Má len veľmi slabý vplyv na spätné vychytávanie neuronálneho noradrenalinu a dopamínu. V bežných liečebných dávkach sertralín spôsobuje blokádu vychytávania sérotonínu do ľudských trombocytov. Nemá stimulačné, sedatívne, ani anticholinergické účinky a nie je ani kardiotoxický pre zvieratá. V kontrolovaných štúdiách u zdravých dobrovoľníkov sertralín nespôsobil 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 noradrenalinových

receptorov v mozgu, ako bolo pozorované aj pri iných klinicky účinných antidepresívach a liekoch na liečbu obsedantno-kompulzívnych porúch.

Nepreukázalo sa, že by sertralín mohol viesť k zneužívaniu. V placebom kontrolovanej, dvojito zaslepenej randomizovanej štúdií s cieľom komparácie náchylnosti ku zneužívaniu sertralínu, alprazolamu a d-amfetamínu u ľudí sa pri sertralíne nepozoroval žiadny pozitívny subjektívny vplyv, ktorý by naznačoval potenciál ku zneužívaniu. Naproti tomu účastníci štúdie hodnotili alprazolam a d-amfetamín podstatne lepšie než placebo na základe obľuby lieku, eufórie a potenciálu zneužívania. Sertralín nespôsoboval ani stimuláciu ani pocity úzkosti ako d-amfetamín, ani sedáciu a negatívne ovplyvnenie psychomotoriky ako alprazolam. U opíc rodu makak rhesus, trénovaných na autoaplikáciu kokaínu, sertralín nepôsobil ako pozitívny posilňovač (reinforcer) a ani nebol rozlišujúcim podnetom pre d-amfetamín alebo fenobarbital.

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 liečebnej 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. Percento 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 podrobnej 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 % IS pre čas, zosúladená s priemerným rozdielom QTcF medzi sertralínom a placebom (11,666 ms) získaným metódou najmenších štvorcov, vyššia ako vopred zadefinovaný prah 10 ms v čase 4 hodiny po podaní dávky. Analýzy expozície-reakcie indikoval 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 % IS na prekročení 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 pri liečbe detí (vo veku 6 – 12 rokov), ktoré nemali depresiu a adolescentov v ambulantnej starostlivosti (vo veku 13 – 17 rokov) s obsedantno-kompulzívnou poruchou (OCD). Po úvodnej jednoducho zaslepenej fáze s podávaním placeba 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 ($p = 0,03$).

Neboli vykonané 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.

Štúdia 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 počas obdobia až 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/emočná 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 na základe noriem pre pohlavie a vek 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 bola pozorovaná odpoveď závislá od dávky.

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 maximálne plazmatické koncentrácie sertralínu dosahujú v čase medzi 4,5 až 8,4 hodinami po užití lieku. Príjem potravy signifikantne nemení biologickú dostupnosť tabliet sertralínu.

Distribúcia

Približne 98 % cirkulujúceho lieku sa viaže na plazmatické bielkoviny.

Biotransformácia

Sertralín podlieha extenzívnemu metabolizmu pri prvom prechode pečeňou.

Na základe klinických a *in vitro* údajov možno dôjsť k záveru, že sertralín sa metabolizuje viacerými cestami vrátane CYP3A4, CYP2C19 (pozri časť 4.5) a CYP2B6. Sertralín a jeho hlavný metabolit desmetylsertralín sú *in vitro* substrátom pre P-glykoproteín.

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 farmakokinetikou úmernou dávke v rozpätí od 50 mg do 200 mg.

Farmakokinetika u špecifických skupín pacientov

Pediatrickí pacienti s OCD

Farmakokinetika sertralínu sa študovala u 29 detských pacientov vo veku 6 – 12 rokov a 32 adolescentných 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 klírensu. Nízka začiatková dávka a titračné zvýšenia po 25 mg sa preto odporúčajú pre deti, zvlášť s menšou telesnou hmotnosťou. Dospievajúcim by sa mohli podávať dávky ako u dospelých.

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 poruchou funkcie 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

Hladiny sertralínu v plazme boli o 50 % vyššie u slabých metabolizérov CYP2C19 v porovnaní s rozsiahlymi metabolizérmi. Klinický význam nie je jasný a pacienti musia byť titrovaní na základe klinickej odpovede.

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 hlodavcoch a iných zvieratách nepreukázali vplyv na fertilitu.

Juvenilné štúdie na zvieratách

V juvenilnej toxikologickej štúdii 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, chromorinorea a redukcia priemerného prírastku telesnej hmotnosti. Všetky vyššie uvedené účinky súvisiace s podávaním sertralínu odoznili počas fázy bez podávania sertralínu. Klinický význam týchto účinkov, pozorovaných u potkanov užívajúcich sertralín, nebol stanovený.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1. Zoznam pomocných látok

Jadro tablety

fosforečnan vápenatý, dihydrát
sodná soľ karboxymetylškrobu
mikrokryštalická celulóza
hyprolóza
mastenec
stearát horečnatý

Filmotvorný obal

opadry 03H28758 biela (hypromelóza, oxid titaničitý (E171), mastenec, propylénglykol)

6.2. Inkompatibility

Neaplikovateľné.

6.3. Čas použiteľnosti

2 roky

6.4. Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne podmienky na uchovávanie.

6.5. Druh obalu a obsah balenia

Blistrové balenie (PVC fólia, alumíniová fólia): 28, 56 alebo 84 filmom obalených tabliet po 50 mg, papierová škatuľka, písomná informácia pre používateľa.

Blistrové balenie (PVC fólia, alumíniová fólia): 28, 56 alebo 84 filmom obalených tabliet po 100 mg, papierová škatuľka, písomná informácia pre používateľa.

6.6. Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom

Žiadne zvláštne požiadavky.

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLA

Asentra 50 mg: 30/0152/03-S

Asentra 100 mg: 30/0153/03-S

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 7. mája 2003

Dátum posledného predĺženia registrácie: 15. apríla 2009

10. DÁTUM POSLEDNEJ REVÍZIE TEXTU

05/2025

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Štátneho ústavu pre kontrolu liečiv (www.sukl.sk).