

Sp. zn. sukls2412/2026

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Aflizan 50 mg potahované tablety
Aflizan 100 mg potahované tablety

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Aflizan 50 mg: jedna potahovaná tableta obsahuje sertralin-hydrochlorid odpovídající 50 mg sertralinu.

Aflizan 100 mg: jedna potahovaná tableta obsahuje sertralin-hydrochlorid odpovídající 100 mg sertralinu.

Pomocné látky se známým účinkem:

Aflizan 50 mg: jedna potahovaná tableta obsahuje 80 mg monohydrátu laktózy.

Aflizan 100 mg: jedna potahovaná tableta obsahuje 159 mg monohydrátu laktózy.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Potahovaná tableta.

Aflizan 50 mg: bílá až téměř bílá, oválná, bikonvexní potahovaná tableta o rozměrech 10 × 5 mm, s půlicí rýhou na jedné straně a vyraženým „L“ na druhé straně. Tabletu lze rozdělit na stejné dávky.

Aflizan 100 mg: bílá až téměř bílá, kulatá, bikonvexní potahovaná tableta o průměru 10 mm, s půlicí rýhou na jedné straně a vyraženým „C“ na druhé straně. Půlicí rýha má pouze usnadnit dělení tablety pro snazší polykání, nikoli její rozdělení na stejné dávky.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Sertralin je indikován k léčbě:

- Depresivních epizod a k prevenci rekurence depresivních epizod.
- Panické poruchy s agorafobií nebo bez ní.
- Obsedantně-kompulzivní poruchy (*Obsessive-Compulsive Disorder*, OCD) u dospělých a pediatrických pacientů ve věku 6-17 let.
- Sociální úzkostné poruchy.
- Posttraumatické stresové poruchy (*Post-Traumatic Stress Disorder*, PTSD).

4.2 Dávkování a způsob podání

Dávkování

Úvodní léčba

Deprese a OCD

Léčba sertralinem má být zahájena dávkou 50 mg/den.

Panická porucha, PTSD a sociální úzkostná porucha

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

Titrace dávky

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

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

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

Udržovací léčba

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

Deprese

K prevenci rekurence depresivních epizod může být vhodná dlouhodobá léčba. Ve většině případů je doporučené dávkování u prevence rekurence depresivních epizod stejné jako u probíhající epizody. K eliminaci příznaků mají být pacienti s depresí léčení dostatečně dlouhou dobu (nejméně 6 měsíců).

Panická porucha a OCD

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

Starší pacienti

U starších pacientů je nutné při stanovení dávky postupovat s opatrností, protože u nich může být vyšší riziko hyponatremie (viz bod 4.4).

Porucha funkce jater

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

Porucha funkce ledvin

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

Pediatrická populace

Děti a dospívající s obsedantně-kompulzivní poruchou

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

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

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

Účinnost u pediatrické populace s depresivní poruchou nebyla prokázána.

Nejsou dostupné žádné údaje u dětí mladších 6 let (viz také bod 4.4).

Způsob podání

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

Tablety sertralínu mohou být podávány s jídlem i bez jídla.

Abstinenční příznaky pozorované po vysazení sertralínu

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

4.3 Kontraindikace

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

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

Souběžné užívání pimozidu je kontraindikováno (viz bod 4.5).

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

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

Při užívání přípravků ze skupiny SSRI, včetně sertralínu, byl hlášen rozvoj potenciálně život ohrožujících stavů, jako je serotoninový syndrom (SS) nebo neuroleptický maligní syndrom (NMS). Riziko vzniku SS nebo NMS při užívání léků ze skupiny SSRI se zvyšuje se souběžným užíváním dalších serotonergních přípravků (včetně dalších serotonergních antidepresiv, amfetaminů, triptanů), s přípravky narušujícími metabolismus serotoninu (včetně IMAO, např. methylenová modř), antipsychotiky, dalšími antagonisty dopaminu a opioidy (jako je buprenorfin). Pacienti mají být sledováni s ohledem na možné známky nebo příznaky SS nebo NMS (viz body 4.3 a 4.5).

Příznaky serotoninového syndromu mohou zahrnovat změny duševního stavu, nestabilitu autonomního systému, neuromuskulární abnormality a/nebo gastrointestinální příznaky.

Přechod z jiných inhibitorů zpětného vychytávání serotoninu (Selective Serotonin Reuptake Inhibitors, SSRI), antidepresiv nebo jiných přípravků k léčbě obsesí

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

Další serotonergní léky, např. tryptofan, fenfluramin a agonisté 5-HT

Souběžné podávání sertralínu s jinými přípravky, které zlepšují serotonergní neurotransmisi, jako jsou amfetaminy, tryptofan nebo fenfluramin nebo agonisté 5-HT, nebo s rostlinnými přípravky obsahujícími třezalku tečkovanou (*Hypericum perforatum*), je třeba provádět jen s opatrností a pro možné farmakodynamické interakce se jim vyhnout, kdykoli je to možné.

Prodloužení QTc intervalu/torsade de pointes (TdP)

Při používání sertralinu po uvedení na trh byly hlášeny případy prodloužení QTc intervalu a TdP. Většina případů se objevila u pacientů s dalšími rizikovými faktory pro prodloužení QTc intervalu/TdP. Účinek na prodloužení QTc intervalu potvrdila důkladná studie QTc intervalu u zdravých dobrovolníků se statisticky významným pozitivním vztahem mezi expozicí a odpovědí. Proto je nutné sertralin u pacientů s dalšími rizikovými faktory pro prodloužení QTc intervalu, jako jsou srdeční onemocnění, hypokalemie nebo hypomagnesemie, prodloužení QTc intervalu v rodinné anamnéze, bradykardie a souběžné používání přípravků prodlužujících QTc interval, používat s opatrností (viz body 4.5 a 5.1).

Aktivace hypománie nebo mánie

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

Schizofrenie

U pacientů se schizofrenií může dojít ke zhoršení psychotických příznaků.

Epileptické záchvaty

Během léčby sertralinem se mohou vyskytnout epileptické záchvaty: je třeba se vyvarovat podávání sertralinu u pacientů s nestabilní epilepsií a pacienty s dobře kontrolovanou epilepsií je třeba pečlivě monitorovat. Pokud se u pacienta objeví epileptické záchvaty, je nutno léčbu sertralinem přerušit.

Sebevražda/sebevražedné myšlenky/pokusy nebo klinické zhoršení

Deprese je spojena se zvýšeným rizikem sebevražedných myšlenek, sebepoškozování a sebevraždy (příhod souvisejících se sebevraždou). Riziko přetrvává až do doby, dokud nedojde k významné remisi. Jelikož se zlepšení nemusí projevit během několika prvních nebo i více týdnů léčby, mají být pacienti pečlivě sledováni až do té doby, dokud k tomuto zlepšení nedojde. Všeobecnou klinickou zkušeností je, že se riziko sebevraždy může v časných stádiích uzdravování zvýšit.

Také další psychiatrická onemocnění, u nichž je sertralin předepisován, mohou být doprovázena zvýšeným rizikem příhod souvisejících se sebevraždou. Navíc mohou být tyto stavy komorbidní s depresivní poruchou. Při léčbě pacientů s dalšími psychiatrickými onemocněními se proto musí dodržovat stejná opatření jako při léčbě pacientů s depresivní poruchou.

Pacienti, kteří mají v anamnéze před zahájením léčby příhody související se sebevraždou, nebo ti, kteří vykazují významný stupeň sebevražedných představ před zahájením léčby, mají vyšší riziko sebevražedných myšlenek nebo pokusů o sebevraždu a musí být během léčby pečlivě sledováni. Metaanalýza placebem kontrolovaných klinických hodnocení prováděných u dospělých s psychiatrickými onemocněními prokázala ve srovnání s placebem vyšší riziko sebevražedného chování u mladých dospělých do 25 let léčených antidepresivy.

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

Sexuální dysfunkce

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

Pediatrická populace

Sertralin se nemá používat k léčbě dětí a dospívajících do 18 let s výjimkou pacientů s obsedantně-kompulzivní poruchou ve věku 6-17 let. Sebevražedné chování (pokus o sebevraždu a sebevražedné myšlenky) a nepřátelské chování (převážně agresivita, opoziční chování a hněv) byly v klinických hodnoceních častěji pozorovány u dětí a dospívajících léčených antidepresivou v porovnání s těmi, kteří byli léčeni placebem. Pokud je však na základě klinického stavu rozhodnuto o léčbě, pacient má být pečlivě sledován s ohledem na výskyt sebevražedných příznaků, zejména na počátku léčby. Dlouhodobá bezpečnost z hlediska kognitivního, emočního, fyzického a pubertálního zrání u dětí a dospívajících ve věku od 6 do 16 let byla hodnocena v dlouhodobé observační studii po dobu až 3 let (viz bod 5.1). Po uvedení přípravku na trh bylo hlášeno několik případů zpomaleného růstu a opožděného nástupu puberty. Klinický význam a příčinná souvislost zatím nejsou jasné (viz bod 5.3 pro příslušné předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti). Lékař musí u dětských pacientů podstupujících dlouhodobou léčbu abnormality v růstu a vývoji sledovat.

Abnormální krvácení/hemoragie

Při užívání SSRI byly hlášeny případy abnormálního krvácení, včetně kožního krvácení (ekchymózy a purpury), a jiné hemoragické příhody, jako je např. gastrointestinální nebo gynekologické krvácení, včetně případů krvácení s fatálními následky. SSRI/SNRI mohou zvýšit riziko poporodního krvácení (viz body 4.6 a 4.8).

U pacientů užívajících SSRI, zvláště v kombinaci s přípravky, o nichž je známo, že ovlivňují funkci trombocytů (např. antikoagulantia, atypická antipsychotika a fenothiaziny, většina tricyklických antidepresiv, kyselina acetylsalicylová a nesteroidní protizánětlivé léky (NSAID)), a u pacientů s krvácivými poruchami v anamnéze je nutná opatrnost (viz bod 4.5).

Hyponatremie

V důsledku léčby SSRI nebo SNRI včetně sertralinu se může objevit hyponatremie. V mnoha případech je hyponatremie důsledkem syndromu nepřiměřené sekrece antidiuretického hormonu (*Syndrome of Inappropriate Antidiuretic Hormone Secretion, SIADH*). Byly hlášeny případy hladin sodíku v séru nižších než 110 mmol/l. Vyššímu riziku rozvoje hyponatremie v důsledku užívání SSRI nebo SNRI jsou vystaveni starší pacienti. Dále pacienti užívající diuretika nebo pacienti s hypovolemii mohou být vystaveni vyššímu riziku (viz Použití u starších pacientů). U pacientů se symptomatickou hyponatremií je vhodné uvažovat o ukončení léčby a zahájit vhodnou lékařskou intervenci. Známkami a příznaky hyponatremie jsou bolest hlavy, obtíže s koncentrací, porucha paměti, zmatenost, slabost a nestabilita, která může vést k pádům. Známky a příznaky u těžších a/nebo akutních případů zahrnovaly halucinace, synkopu, epileptické záchvaty, kóma, zástavu dýchání a úmrtí.

Abstinenční příznaky pozorované po vysazení sertralinu

Po vysazení léčby jsou časté abstinenční příznaky, zvláště byla-li léčba ukončena náhle (viz bod 4.8). V klinických hodnoceních byla mezi pacienty léčenými sertralinem incidence hlášených abstinenčních reakcí 23 % u pacientů, kteří přestali užívat sertralin, v porovnání s 12 % u těch, kteří v léčbě sertralinem pokračovali.

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

Akatizie/psychomotorický neklid

Použití sertralinu bylo spojeno s rozvojem akatizie, charakterizované subjektivně nepříjemným nebo obtěžujícím neklidem a nutkáním se pohybovat, doprovázené často neschopností klidně sedět nebo stát. Tyto příznaky se mohou nejpravděpodobněji objevit během prvních několika týdnů léčby.

U pacientů, u nichž se tyto příznaky objeví, může být zvýšení dávky škodlivé.

Porucha funkce jater

Sertralin je z velké části metabolizován v játrech. Farmakokinetická studie s podáváním více dávek u subjektů s lehkou, stabilní cirhózou prokázala prodloužený eliminační poločas a přibližně trojnásobnou plochu pod křivkou (AUC) a C_{max} ve srovnání se zdravými subjekty. Mezi oběma skupinami nebyly pozorovány významné rozdíly ve vazbě na plazmatické bílkoviny. Používání sertralinu u pacientů s poruchou funkce jater proto vyžaduje značnou opatrnost. Pokud je sertralin pacientům s poruchou funkce jater podáván, je třeba zvážit nižší dávky nebo méně časté podávání. U pacientů s těžkou poruchou funkce jater se sertralin nemá používat (viz bod 4.2).

Porucha funkce ledvin

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

Použití u starších pacientů

V klinických hodnoceních bylo zahrnuto více než 700 starších pacientů (> 65 let). Vzorec a incidence nežádoucích účinků u starších pacientů byla obdobná jako u mladších pacientů.

SSRI nebo SNRI včetně sertralinu však byly spojeny s případy klinicky významné hyponatremie u starších pacientů, kteří jsou vystaveni vyššímu riziku tohoto nežádoucího účinku (viz Hyponatremie v bodu 4.4).

Diabetes mellitus

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

Elektrokonvulzivní terapie

Nejsou k dispozici klinická hodnocení stanovující rizika a přínosy kombinovaného použití elektrokonvulzivní terapie a sertralinu.

Grapefruitová šťáva

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

Ovlivnění výsledků screeningových testů z moči

U pacientů užívajících sertralin byly hlášeny falešně pozitivní výsledky imunoanalytických screeningových testů na přítomnost benzodiazepinů v moči. Důvodem je nedostatečná specifita těchto testů. Falešně pozitivní výsledky testů je možné očekávat po dobu několika dnů po ukončení léčby sertralinem. Pro rozlišení sertralinu od benzodiazepinů je třeba použít konfirmačních testů, jako je kombinace plynové chromatografie a hmotnostní spektrometrie.

Glaukom s uzavřeným úhlem

SSRI včetně sertralinu mohou mít vliv na velikost pupily, což může mít za následek rozvoj mydriázy. Tento mydriatický účinek může zúžit úhel oka, což může mít za následek zvýšení nitroočního tlaku a glaukom s uzavřeným úhlem, zvláště u predisponovaných pacientů. Sertralin je proto nutné používat s opatrností u pacientů s glaukodem s uzavřeným úhlem nebo s glaukodem v anamnéze.

Pomocné látky

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

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

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Kontraindikováno

Inhibitory monoaminoxidázy

Ireverzibilní IMAO (např. selegilin)

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

Reverzibilní selektivní IMAO-A (moklobemid)

Vzhledem k riziku vzniku serotoninového syndromu nesmí být souběžně podán sertralin a reverzibilní selektivní IMAO, jako je moklobemid. Po ukončení léčby reverzibilním IMAO je možné léčbu sertralinem zahájit po vymývacím období kratším než 14 dnů. Doporučuje se, aby léčba sertralinem byla ukončena minimálně 7 dnů před zahájením léčby reverzibilními IMAO (viz bod 4.3).

Reverzibilní neselektivní IMAO (linezolid)

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

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

Pimozid

Ve studii s jednorázovou nízkou dávkou pimozidu (2 mg) byly prokázány zvýšené hladiny pimozidu přibližně o 35 %. Tyto zvýšené hladiny nebyly spojeny s žádnými změnami na EKG. Ačkoli mechanismus této interakce není znám, je vzhledem k úzkému terapeutickému indexu pimozidu kontraindikováno souběžné podávání sertralinu a pimozidu (viz bod 4.3).

Souběžné podání se sertralinem se nedoporučuje

Látky s tlumivým účinkem na CNS a alkohol

Souběžné podávání sertralinu v dávce 200 mg denně u zdravých subjektů účinky alkoholu, karbamazepinu, haloperidolu nebo fenytoinu na kognitivní a psychomotorické schopnosti nepotencovalo; nicméně souběžné užívání sertralinu a alkoholu se nedoporučuje.

Další serotonergní přípravky

Opatrnost je nutná při používání s opioidy, jako je fentanyl (používaný při celkové anestezii nebo při léčbě chronické bolesti) nebo buprenorfin, a dalšími serotonergními přípravky (včetně dalších serotonergních antidepresiv, amfetaminů, triptanů), neboť dochází ke zvýšení rizika vzniku serotoninového syndromu, což je potenciálně život ohrožující stav (viz bod 4.4).

Zvláštní opatření

Léky prodlužující QT interval

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

Lithium

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

Fenytoin

Placebem kontrolované klinické hodnocení u zdravých dobrovolníků naznačuje, že dlouhodobé podávání sertralinu v dávce 200 mg denně nevede ke klinicky významné inhibici metabolismu fenytoinu. Vzhledem k tomu, že byly hlášeny případy vysoké expozice fenytoinu u pacientů užívajících sertralin, se během léčby sertralinem doporučuje monitorování plazmatických hladin fenytoinu a příslušná úprava dávky fenytoinu. Souběžné podávání fenytoinu, známého induktoru CYP3A4, může také způsobit snížení plazmatických hladin sertralinu.

Metamizol

Souběžné podávání sertralinu s metamizolem, který je induktorem enzymů podílejících se na metabolismu léčiv, včetně CYP2B6 a CYP3A4, může způsobit snížení plazmatických koncentrací sertralinu s možným snížením klinické účinnosti. Proto se při souběžném podávání metamizolu a sertralinu doporučuje opatrnost; podle potřeby je třeba sledovat klinickou odpověď a/nebo plazmatické hladiny přípravků.

Triptany

Po uvedení přípravku na trh byly po použití sertralinu a sumatriptanu u pacientů vzácně hlášeny případy slabosti, hyperreflexie, poruchy koordinace, zmatenosti, úzkosti a agitovanosti. Příznaky serotoninového syndromu se mohou objevit i při použití s jinými přípravky ze stejné třídy (triptany). Pokud je z klinického hlediska souběžná léčba sertralinem a triptany oprávněná, je nutné pečlivě sledování pacienta (viz bod 4.4).

Warfarin

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

Ostatní lékové interakce, digoxin, atenolol, cimetidin

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

Léky ovlivňující funkci trombocytů

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

Neuromuskulární blokátory

Léky ze skupiny SSRI mohou redukovat aktivitu cholinesterázy v séru s následkem prodloužení neuromuskulární blokady mivakuria nebo jiných neuromuskulárních blokátorů.

Léky metabolizované cytochromem P450

Sertralin může působit jako slabý až středně silný inhibitor CYP2D6. Dlouhodobé podávání 50 mg sertralinu denně mělo za následek mírné (průměrně 23-37%) zvýšení plazmatických koncentrací desipraminu (což je marker aktivity izoenzymu CYP2D6) v rovnovážném stavu. Klinicky významné interakce mohou nastat s jinými substráty CYP2D6 s úzkým terapeutickým indexem, jako jsou antiarytmika třídy 1C, např. propafenon a flekainid, tricyklická antidepresiva a typická antipsychotika, zvláště při vysokých hladinách sertralinu.

Sertralin nemá klinicky významný účinek jako inhibitor CYP3A4, CYP2C9, CYP2C19 a CYP1A2. Toto bylo potvrzeno v interakčních studiích *in vivo* se substráty CYP3A4 (endogenní kortizol, karbamazepin, terfenadin, alprazolam), substrátem CYP2C19 diazepamem a substráty CYP2C9 tolbutamidem, glibenklamidem a fenytoinem. Studie *in vitro* ukazují, že sertralin má malou nebo nemá žádnou schopnost inhibovat CYP1A2.

Ve zkřížené studii u 8 zdravých dobrovolníků japonského původu zvýšil příjem 3 sklenic grapefruitové šťávy denně plazmatické hladiny sertralinu přibližně o 100 %. Proto je nutné vyvarovat se v průběhu léčby sertralinem konzumaci grapefruitové šťávy (viz bod 4.4).

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

Nelze vyloučit, že i další induktory CYP3A4, např. fenobarbital, karbamazepin, třezalka tečkovaná (*Hypericum perforatum*) a rifampicin, mohou způsobit snížení plazmatických hladin sertralinu.

Plazmatické hladiny sertralinu jsou zvýšené přibližně o 50 % u pomalých metabolizátorů CYP2C19 v porovnání s rychlými metabolizátory (viz bod 5.2). Interakci se silnými inhibitory CYP2C19 (např. omeprazol, lansoprazol, pantoprazol, rabeprazol, fluoxetin a fluvoxamin) není možné vyloučit.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

Nejsou k dispozici žádné dobře kontrolované studie u těhotných žen. Z velkého počtu dat ale nebylo prokázáno, že by sertralin způsoboval kongenitální malformace. Studie u zvířat prokázaly účinky na reprodukci, pravděpodobně kvůli mateřské toxicitě způsobené farmakodynamickým účinkem látky a/nebo přímým farmakodynamickým účinkem látky na plod (viz bod 5.3).

Při užívání sertralinu v době těhotenství byly u některých novorozenců, jejichž matky byly léčeny sertralinem, popsány případy příznaků odpovídajících abstinčním reakcím. Tento fenomén byl pozorován i u jiných SSRI antidepresiv. Používání sertralinu v těhotenství se nedoporučuje, pokud klinický stav pacientky není takový, že přínosy léčby převáží potenciální rizika.

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

Pokračuje-li matka v užívání sertralinu v pozdějších fázích těhotenství, zvláště ve třetím trimestru, je nutné novorozence sledovat. Po užívání sertralinu v pozdějších fázích těhotenství se mohou u novorozenců objevit následující příznaky: respirační tíseň, cyanóza, apnoe, epileptické záchvaty, teplotní nestabilita, potíže s příjmem potravy, zvracení, hypoglykemie, hypertonie, hypotonie, hyperreflexie, tremor, neklid, podrážděnost, letargie, soustavný pláč, somnolence a potíže se spánkem. Tyto příznaky mohou patřit buď k serotonergním účinkům, nebo k abstinčním příznakům. Ve většině případů se komplikace objevují okamžitě nebo brzy (< 24 hodin) po porodu.

Epidemiologické údaje naznačují, že užívání SSRI během těhotenství, zvláště v jeho pozdním stadiu, může zvýšit riziko vzniku perzistující plicní hypertenze novorozenců (PPHN). Zjištěné riziko je přibližně 5 případů na 1 000 těhotenství. V běžné populaci se objevují 1 až 2 případy PPHN na 1 000 těhotenství.

Kojení

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

Fertilita

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

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

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

4.8 Nežádoucí účinky

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

Profil nežádoucích účinků běžně pozorovaný ve dvojitě zaslepených, placebem kontrolovaných klinických hodnoceních u pacientů s OCD, panickou poruchou, PTSD a sociální úzkostnou poruchou byl podobný profilu pozorovanému v klinických hodnoceních u pacientů s depresí.

Tabulka 1 uvádí nežádoucí účinky pozorované po uvedení přípravku na trh (četnost není známa) a v placebem kontrolovaných klinických hodnoceních (celkem 2 542 pacientů léčených sertralinem a 2 145 užívajících placebo) při léčbě deprese, OCD, panické poruchy, PTSD a sociální úzkostné poruchy.

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

Tabulka 1: Nežádoucí účinky				
Četnost nežádoucích účinků pozorovaných v placebem kontrolovaných klinických hodnoceních u deprese, OCD, panické poruchy, PTSD a sociální úzkostné poruchy.				
Souhrnná analýza a zkušenosti po uvedení přípravku na trh.				
Velmi časté (≥ 1/10)	Časté (≥ 1/100 až < 1/10)	Méně časté (≥ 1/1 000 až < 1/100)	Vzácné (≥ 1/10 000 až < 1/1 000)	Není známo (z dostupných údajů nelze určit)
Infekce a infestace				
	infekce horních cest dýchacích, faryngitida, rinitida	gastroenteritida, otitis media	divertikulitida [§]	

Novotvary benigní, maligní a blíže neurčené (zahrnující cysty a polypy)				
		novotvary		
Poruchy krve a lymfatického systému				
			lymfadenopatie, trombocytopenie*§, leukopenie*§	
Poruchy imunitního systému				
		hypersenzitivita*, sezónní alergie*	anafylaktoidní reakce*	
Endokrinní poruchy				
		hypotyreóza*	hyperprolaktinemie*§ , nepřiměřená sekrece ADH*§	
Poruchy metabolismu a výživy				
	snížená chuť k jídlu, zvýšená chuť k jídlu*		hypercholesterolemie , diabetes mellitus*, hypoglykemie*, hyperglykemie*§, hyponatremie*§	
Psychiatrické poruchy				
insomnie	úzkost*, deprese*, agitovanost*, pokles libida*, nervozita, depersonalizace, noční můry, bruxismus*	sebevražedné myšlenky/chování, psychotické poruchy*, abnormální myšlení, apatie, halucinace*, agrese*, euforická nálada*, paranoia	konverzní porucha*§, děsivé sny*§, léková závislost, náměšičnost, předčasná ejakulace	
Poruchy nervového systému				
závrať, bolest hlavy*, somnia	tremor, pohybové poruchy (zahrnující extrapyramidové příznaky, jako je hyperkineze, hypertonie, dystonie, skřípání zubů nebo poruchy chůze), parestezie*, hypertonie*, poruchy pozornosti, dysgeuzie	amnezie, hypestezie*, mimovolní svalové kontrakce*, synkopa*, hyperkineze*, migréna*, konvulze*, posturální závrať, poruchy koordinace, poruchy řeči	kóma*, akatizie (viz bod 4.4), dyskineze, hyperestezie, cerebrovaskulární spazmy (zahrnující syndrom reverzibilní mozkové vazokonstrikce a syndrom Call-Fleming)*§, psychomotorický neklid*§ (viz bod 4.4), poruchy smyslového vnímání, choreoatetóza§, dále byly hlášeny známky a příznaky související se serotoninovým syndromem* nebo neuroleptickým maligním syndromem: v některých případech související se souběžným	

			použitím serotonergních léků zahrnující agitovanost, zmatenost, diaforézu, průjem, horečku, hypertenzi, rigiditu a tachykardií [§]	
Poruchy oka				
	poruchy zraku*	mydriáza*	skotom, glaukom, diplopie, fotofobie, hyféma* [§] , rozdílná velikost zorniček* [§] , poruchy vidění [§] , poruchy tvorby slz	makulopatie
Poruchy ucha a labyrintu				
	tinitus*	bolest ucha		
Srdeční poruchy				
	palpitace*	tachykardie*, srdeční poruchy	infarkt myokardu* [§] , torsade de pointes* [§] (viz body 4.4, 4.5 a 5.1), bradykardie, prodloužení QTc intervalu* (viz body 4.4, 4.5 a 5.1)	
Cévní poruchy				
	návaly horka*	abnormální krvácení (jako např. gastrointestinální krvácení)*, hypertenze*, návaly, hematurie*	periferní ischemie	
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy				
	zívání*	dyspnoe, epistaxe*, bronchospasmus*	hyperventilace, intersticiální plicní onemocnění* [§] , eozinofilní pneumonie* [§] , laryngospasmus, dysfonie, stridor* [§] , hypoventilace, škytavka	
Gastrointestinální poruchy				
nauzea, průjem, sucho v ústech	dyspepsie, zácpa*, bolest břicha*, zvracení*, flatulence	meléna, poruchy zubů, ezofagitida, glositida, hemoroidy, hypersalivace, dysfagie, eruktace, porucha jazyka	tvorba vředů v ústech, pankreatitida* [§] , hematochezie, ulcerace na jazyku, stomatitida	mikroskopická kolitida*
Poruchy jater a žlučových cest				
			porucha jaterních funkcí, závažné onemocnění jater (zahrnující	

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

* Nežádoucí účinky zaznamenané po uvedení přípravku na trh.

§ Četnost nežádoucích účinků představovaná odhadovanou horní hranicí 95% intervalu spolehlivosti pomocí „Pravidla tří“.

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

Abstinenční příznaky pozorované po vysazení sertralinu

Ukončení léčby sertralinem (zejména náhlé) často vede k abstinčním příznakům. Nejčastěji hlášenými účinky jsou závrať, poruchy smyslového vnímání (včetně parestezie), poruchy spánku (včetně insomnie a živých snů), agitovanost nebo úzkost, nauzea a/nebo zvracení, tremor a bolest hlavy. Obecně jsou tyto příznaky mírné až střední intenzity a samy odezní, u některých pacientů ale mohou být těžké a/nebo mohou přetrvávat déle. Není-li další potřeba léčby sertralinem, doporučuje se proto postupně snižování dávky (viz body 4.2 a 4.4).

Starší pacienti

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

Pediatrická populace

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

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

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

Méně časté ($\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$): prodloužení QT intervalu na EKG (viz body 4.4, 4.5 a 5.1), pokus o sebevraždu, konvulze, extrapyramidové poruchy, parestezie, deprese, halucinace, purpura, hyperventilace, anemie, porucha funkce jater, zvýšení alaninaminotransferázy, cystitida, herpes simplex, otitis externa, bolest ucha, bolest oka, mydriáza, malátnost, hematurie, pustulární vyrážka, rinitida, poranění, pokles tělesné hmotnosti, svalové záškuby, neobvyklé sny, apatie, albuminurie, polakisurie, polyurie, bolest prsů, menstruační poruchy, alopecie, dermatitida, poruchy kůže, změna pachu kůže, urtikarie, bruxismus, návaly.

Četnost není známa: enuréza.

Skupinové účinky

Epidemiologické studie – především ty, které byly provedené u pacientů ve věku 50 let a výše – ukázaly zvýšené riziko fraktur kostí u těch pacientů, kteří užívají selektivní inhibitory zpětného vychytávání serotoninu (SSRI) nebo tricyklická antidepresiva (TCA). Mechanismus vzniku tohoto rizika není znám.

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

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

případně na adresu:

Státní ústav pro kontrolu léčiv
Šrobárova 48
100 41 Praha 10
e-mail: farmakovigilance@sukl.gov.cz

4.9 Předávkování

Toxicita

Sertralin má hranici bezpečnosti závislejší na populaci pacientů a/nebo na souběžné léčbě. Byly popsány případy úmrtí při předávkování sertralinem, podávaným samostatně i v kombinaci s jinými léky a/nebo alkoholem. Proto je třeba při každém předávkování okamžitě zahájit radikální léčbu.

Příznaky

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

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

Léčba

Neexistují specifická antidota sertralinu. Doporučuje se zajistit průchodnost dýchacích cest a v případě potřeby adekvátní oxygenaci a ventilaci. Aktivní uhlí, které může být podáno spolu s projímadlem, je stejně účinné nebo dokonce účinnější než laváž, a proto ho lze užít při léčbě předávkování. Vyvolání zvracení se nedoporučuje. Doporučuje se kardiologické monitorování (např. EKG) a monitorování základních životních funkcí, spolu se všeobecnými symptomatickými a podpůrnými opatřeními.

Vzhledem k velkému distribučnímu objemu sertralinu není pravděpodobné, že by forsírovaná diuréza, dialýza, hemoperfuze a výměnná transfuze byly prospěšné.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: psychoanaleptika, selektivní inhibitory zpětného vychytávání serotoninu (SSRI); ATC kód: N06AB06

Mechanismus účinku

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

Neprokázalo se, že by sertralin měl potenciál ke zneužívání. Ve dvojité zaslepeném, placebem kontrolovaném randomizovaném klinickém hodnocení srovnávajícím náchylnost ke zneužívání sertralinu, alprazolamu a d-amfetaminu u člověka sertralin nevykazoval subjektivní účinky ukazující na potenciál ke zneužívání. Subjekty klinického hodnocení navíc z hlediska oblíbenosti léku, euforie a potenciálu zneužívání hodnotily alprazolam i d-amfetamin významně lépe než placebo. Sertralin nepůsobil ani stimulaci, ani pocity úzkosti, které jsou spojené s užíváním d-amfetaminu, či sedací a psychomotorické zhoršení spojené s alprazolamem. U makaků jávkých trénovaných k samostatnému podávání kokainu sertralin nepůsobil jako pozitivní posilovač (reinforcer), ani nebyl rozlišujícím podnětem pro d-amfetamin nebo pentobarbital.

Klinická účinnost a bezpečnost

Depresivní porucha

Bylo provedeno klinické hodnocení, do nějž byli zařazeni ambulantní pacienti s depresivní poruchou, kteří na léčbu sertralinem v dávce 50-200 mg denně odpověděli do konce úvodní, 8týdenní, nezaslepené léčebné fáze. Tito pacienti (n = 295) byli randomizováni k pokračování dvojité zaslepeným způsobem v léčbě sertralinem 50-200 mg denně nebo placebem po dobu 44 týdnů. U pacientů léčených sertralinem byl v porovnání s placebem pozorován statisticky významně nižší výskyt relapsů. Průměrná dávka sertralinu u pacientů, kteří klinické hodnocení dokončili, byla 70 mg denně. Procento respondérů (definovaných jako pacienti, u nichž nedošlo k relapsu) v rameni se sertralinem bylo 83,4 % a 60,8 % v rameni s placebem.

Posttraumatická stresová porucha (PTSD)

Kombinované údaje ze 3 klinických hodnocení PTSD v obecné populaci prokázaly nižší odpověď na léčbu u mužů v porovnání se ženami. Ve dvou klinických hodnocení u obecné populace byla odpověď na léčbu u mužů i žen v porovnání s placebem obdobná (ženy: 57,2 % vs. 34,5 %; muži: 53,9 % vs. 38,2 %). Počet mužů a žen v souhrnné obecné populaci pacientů ve studiích byl 184 vs. 430, výsledky u žen jsou tedy robustnější. Muži měli jiné výchozí proměnné parametry (vyšší zneužívání léků, delší léčba, původ traumatu apod.), které souvisely s nižším efektem.

Elektrofyzilogie srdce

Ve specializované, důkladné studii QTc intervalu prováděné u zdravých dobrovolníků se supratherapeutickými dávkami (400 mg denně, tj. dvojnásobek maximální doporučené denní dávky) v rovnovážném stavu byla horní hranice oboustranného 90% CI pro časově odpovídající průměrný rozdíl v QTcF mezi sertralinem a placebem stanovený metodou nejmenších čtverců (11,666 ms) vyšší než předem definovaná prahová hodnota 10 ms po 4 hodinách od podání dávky. Analýza vztahu expozice a odpovědi poukázala na slabě pozitivní vztah mezi QTcF a plazmatickými koncentracemi sertralinu [0,036 ms/(ng/ml); p < 0,0001].

Na základě modelu expozice a odpovědi je prahová hodnota klinicky významného prodloužení QTcF (tj. predikovaný 90% CI překročí 10 ms) nejméně 2,6krát vyšší než průměrné C_{max} (86 ng/ml) po podání nejvyšší doporučené dávky sertralinu (200 mg/den) (viz body 4.4, 4.5, 4.8 a 4.9).

OCD u dětí

Bezpečnost a účinnost sertralinu (50-200 mg/den) byla zkoumána u dětí (6-12 let) a dospívajících (13-17 let) bez deprese ambulantně léčených pro obsedantně-kompulzivní poruchu (OCD). Po jednotýdenním, placebem kontrolovaném, jednoduše zaslepeném úvodním období byla pacientům náhodně přiřazena 12týdenní léčba s flexibilní dávkou buď sertralinu, nebo placeba. Děti (6-12 let) zahajovaly dávkou 25 mg sertralinu. Pacienti randomizovaní do skupiny léčené sertralinem vykazovali významně větší zlepšení než pacienti ve skupině s placebem podle hodnotící stupnice CY-BOCS (*Children's Yale-Brown Obsessive Compulsive Scale*) (p = 0,005), stupnice NIMH *Global Obsessive Compulsive Scale* (p = 0,019) a stupnice *CGI Improvement* (p = 0,002). Dále byl pozorován trend významného zlepšení u skupiny léčené sertralinem v porovnání s placebem na škále *CGI Severity* (p = 0,089). Na stupnici CY-BOCS byla u placeba průměrná výchozí hodnota 22,25 ± 6,15 a změna od výchozí hodnoty byla -3,4 ± 0,82, zatímco u sertralinu byla průměrná výchozí hodnota 23,36 ± 4,56 a změna od výchozí hodnoty byla -6,8 ± 0,87. Respondérů, definovaných jako pacienti s 25% a vyšším poklesem ve skóre CY-BOCS (primární ukazatel účinnosti) od výchozí hodnoty do cílového parametru, bylo 53 % ve skupině léčené sertralinem v porovnání s 37 % pacientů užívajících placebo (p = 0,03).

Neexistují žádná dlouhodobá klinická hodnocení zkoumající účinnost u pediatrické populace.

Pediatrická populace

U dětí mladších 6 let nejsou dostupné žádné údaje.

Klinické hodnocení bezpečnosti SPRITES po uvedení přípravku na trh

Po schválení registrace přípravku byla provedena observační studie 941 pacientů ve věku od 6 do 16 let s cílem zhodnotit dlouhodobou bezpečnost léčby sertralinem (s psychoterapií nebo bez ní) v porovnání s psychoterapií z hlediska kognitivního, emocionálního, fyzického a pubertálního zrání po dobu až 3 let. Toto klinické hodnocení bylo provedeno v prostředí klinické praxe u dětí a dospívajících s primární diagnózou obsedantně-kompulzivní poruchy, deprese nebo jiných úzkostných poruch a hodnotilo kognici [hodnoceno testem *Trails B* a indexem metakognice na škále hodnocení exekutivních funkcí u dětí BRIEF (*Behaviour Rating Inventory of Executive Function*), behaviorální/emocionální regulaci (hodnoceno indexem behaviorální regulace škály BRIEF) a tělesné/pubertální zrání (hodnoceno standardizovanou výškou/tělesnou hmotností/indexem tělesné hmotnosti (BMI) a Tannerovou stupnicí)]. Sertralin je u pediatrické populace schválen pouze pro pacienty ve věku od 6 let s OCD (viz bod 4.1).

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

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpce

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

Distribuce

Přibližně 98 % cirkulujícího léku se váže na plazmatické bílkoviny.

Biotransformace

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

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

Eliminace

Průměrný eliminační poločas sertralinu je přibližně 26 hodin (rozmezí hodnot 22–36 hodin).

V souladu s terminálním eliminačním poločasem dochází k přibližně dvojnásobné akumulaci až do dosažení koncentrace v rovnovážném stavu. Této koncentrace je dosaženo po 1 týdnu při dávkování jednou denně. Poločas N-desmethylsertralinu je v rozmezí 62-104 hodin. Sertralin i N-desmethylsertralin jsou u člověka metabolizovány ve značném rozsahu a výsledné metabolity jsou vylučovány ve stejném množství stolici a močí. V nezměněné podobě je močí vylučováno pouze malé množství sertralinu (< 0,2 %).

Linearita/nelinearita

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

Farmakokinetika u zvláštních skupin pacientů

Pediatrická populace s OCD

Farmakokinetika sertralinu byla hodnocena u 29 pediatrických pacientů ve věku 6-12 let a u 32 dospívajících pacientů ve věku 13-17 let. Pacienti byli postupně po dobu 32 dnů titrováni na

dávku 200 mg denně, buď se zahajovací dávkou 25 mg a postupným zvýšením, nebo se zahajovací dávkou 50 mg a postupným zvýšením. Režim s 25 mg i 50 mg byl shodně tolerován. U dávky 200 mg v rovnovážném stavu byly plazmatické hladiny sertralinu u věkové skupiny 6-12 let přibližně o 35 % vyšší v porovnání s věkovou skupinou 13-17 let a o 21 % vyšší v porovnání s referenční skupinou dospělých. Mezi chlapci a dívkami nebyly významné rozdíly v clearance. U dětí, zvláště u dětí s nízkou tělesnou hmotností, se doporučuje léčbu zahajovat nízkou dávkou a titrovat dávku sertralinu po 25 mg. Dospívající mohou dostávat stejnou dávku jako dospělí.

Dospívající a starší pacienti

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

Porucha funkce jater

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

Porucha funkce ledvin

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

Farmakogenomika

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

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

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

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

Studie u mláďat

Byla provedena studie juvenilní toxicity u potkanů, ve které byl sertralin podáván perorálně samicím i samicím potkanů v období 21-56 dnů po narození (v dávkách 10, 40 nebo 80 mg/kg/den) následovaným obdobím bez podání dávky až do dne 196 po narození. Bylo pozorováno zpoždění pohlavního dospívání u samců i samic při různých dávkách (samci při dávce 80 mg/kg a samice při dávce ≥ 10 mg/kg), ale přesto nedošlo k žádným účinkům sertralinu na samčí nebo samicí reprodukční cílové parametry, které byly hodnoceny. Navíc byla v období 21-56 dnů po narození pozorována dehydratace, chromorhinorrhea a snížení průměrného přírůstku tělesné hmotnosti. Všechny výše uvedené účinky přisuzované podání sertralinu ustoupily během období bez podání dávky. Klinický význam těchto účinků pozorovaných u potkanů po podání sertralinu nebyl stanoven.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Jádro tablety

monohydrát laktózy
mikrokrytalická celulóza (E 460i)
povidon
sodná sůl kroskarmelózy (E 468)
magnesium-stearát (E 572)

Potahová vrstva

hypromelóza (E 464)
oxid titaničitý (E 171)
mastek (E 553b)
propylenglykol (E 1520)

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

Aflizan 50 mg potahované tablety
18 měsíců

Aflizan 100 mg potahované tablety
2 roky.

6.4 Zvláštní opatření pro uchování

Uchovávejte při teplotě do 30 °C. Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před vlhkostí.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Průhledné PVC/PVDC-Al blistry

Velikost balení:

10, 20, 28, 30, 50, 60, 84, 100 potahovaných tablet

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku

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

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Zentiva, k. s., U Kabelovny 130, 102 37 Praha 10, Česká republika

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/REGISTRAČNÍ ČÍSLA

Aflizan 50 mg: 30/515/22-C

Aflizan 100 mg: 30/516/22-C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 11. 6. 2024

10. DATUM REVIZE TEXTU

20. 4. 2026