

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Asentra 50 mg comprimate filmate

Asentra 100 mg comprimate filmate

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Asentra 50 mg comprimate filmate

Fiecare comprimat filmat conține 50 mg sertralină (sub formă de clorhidrat de sertralină 55,95 mg).

Asentra 100 mg comprimate filmate

Fiecare comprimat filmat conține 100 mg sertralină (sub formă de clorhidrat de sertralină 111,90 mg).

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Comprimat filmat

Comprimate filmate rotunde, de culoare albă, prevăzute cu o linie mediană, cu rol de divizare în doze egale, pe una din fețe.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Sertralina este indicată în tratamentul:

Episoadelor depresive majore. Prevenția recidivei episoadelor de depresie majoră.

Tulburării de panică, cu sau fără agorafobie.

Tulburării obsesiv-compulsive (TOC) la adulți, adolescenți și copii cu vârste cuprinse între 6 și 17 ani.

Tulburării de anxietate socială.

Stresului post-traumatic (SPT).

4.2 Doze și mod de administrare

Doze

Inițierea tratamentului

Depresie și TOC

Tratamentul cu sertralină trebuie inițiat la doză de 50 mg pe zi.

Tulburarea de panică, SPT și tulburarea de anxietate socială

Tratamentul trebuie început cu 25 mg sertralină pe zi. După o săptămână, doza trebuie crescută la 50 mg sertralină odată pe zi. S-a demonstrat că această schemă de tratament reduce incidența reacțiilor adverse caracteristice inițierii tratamentului tulburării de panică.

Stabilirea dozei

Depresie, TOC, tulburarea de panică, tulburarea de anxietate socială și SPT

Pacienții care nu răspund la tratamentul cu 50 mg sertralină pe zi pot prezenta efecte benefice ca urmare a creșterii dozei. Modificările de dozaj trebuie efectuate în etape de 50 mg la intervale de cel puțin o săptămână, până la doza maximă zilnică de 200 mg. Modificările de dozaj nu trebuie efectuate mai frecvent de o dată pe săptămână, având în vedere timpul de înjumătățire prin eliminare de 24 de ore al sertralinei.

Instalarea efectului terapeutic se poate observa în decurs de 7 zile. Totuși, de regulă, sunt necesare perioade mai lungi, mai ales în cazul TOC.

Tratamentul de întreținere

În timpul tratamentului de lungă durată, trebuie administrată doza eficace minimă, cu ajustări ulterioare, în funcție de răspunsul terapeutic.

Depresie

Pentru prevenirea recurenței episoadelor de depresie majoră (EDM) poate fi recomandat tratamentul de lungă durată. În majoritatea cazurilor, doza recomandată în prevenirea recurenței EDM este aceeași cu cea folosită în timpul episoadelor curente. Pacienții cu depresie trebuie tratați pentru o perioadă suficientă de timp de cel puțin 6 luni pentru a se asigura că nu mai prezintă simptome.

Tulburări de panică și TOC

Continuarea tratamentului tulburărilor de panică și al TOC trebuie să fie evaluată cu regularitate, întrucât prevenirea recăderii nu a fost demonstrată pentru aceste tulburări.

Utilizarea la vârstnici

La vârstnici stabilirea dozei se va face cu atenție, întrucât la vârstnici poate exista un risc mai mare de apariție a hiponatremiei (vezi pct. 4.4).

Utilizarea la pacienți cu insuficiență hepatică.

Utilizarea sertralinei la pacienții cu insuficiență hepatică trebuie făcută cu precauție. La pacienții cu insuficiență hepatică trebuie administrate doze mai mici sau la intervale de timp mai mari (vezi pct. 4.4). Sertralina nu trebuie utilizată în caz de insuficiență hepatică severă, deoarece nu sunt disponibile date clinice privind utilizarea (vezi pct. 4.4).

Utilizarea la pacienți cu insuficiență renală.

Nu este necesară ajustarea dozei de sertralină la pacienți cu insuficiență renală (vezi pct. 4.4).

Copii și adolescenți

Copii și adolescenți cu diagnostic de tulburare obsesiv compulsivă

Pentru vârste cuprinse între 13 și 17 ani: tratamentul se inițiază cu 50 mg pe zi.

Pentru vârste cuprinse între 6 și 12 ani: tratamentul se inițiază cu 25 mg sertralină pe zi. Doza poate fi crescută la 50 mg sertralină pe zi după o săptămână.

În lipsa unui răspuns satisfăcător, dozele ulterioare pot fi crescute în etape a 50 mg pe o perioadă de câteva săptămâni, după caz. Doza maximă este de 200 mg sertralină pe zi. Totuși, atunci când se crește doza de la 50 mg sertralină pe zi trebuie avut în vedere faptul că, în general, greutatea copiilor este mai mică decât cea a adulților. Modificările dozei nu trebuie făcute la intervale mai mici de o săptămână.

Nu a fost demonstrată eficacitatea în tratamentul episoadelor de depresie majoră la copii și adolescenți.

Nu sunt disponibile date pentru copii cu vârsta sub 6 ani (vezi pct 4.4).

Mod de administrare

Sertralina trebuie administrată o dată pe zi, dimineața sau seara.
Comprimatele de sertralină pot fi administrate cu sau fără alimente.

Simptome de întrerupere apărute la oprirea utilizării sertralinei

Trebuie evitată întreruperea bruscă a tratamentului. Când se oprește tratamentul cu sertralină, doza trebuie redusă treptat într-o perioadă de cel puțin o săptămână până la două săptămâni, pentru a se reduce riscul apariției simptomelor de întrerupere (vezi pct. 4.4 și 4.8). Dacă apar simptome intolerabile ca urmare a scăderii dozei sau după întreruperea tratamentului, atunci poate fi luată în considerare reluarea utilizării dozei prescrise anterior. Ca urmare, medicul poate continua reducerea dozei dar în etape mai mici.

4.3 Contraindicații

Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.
Tratamentul concomitent cu inhibitori ireversibili de monoaminooxidază (IMAO) este contraindicat din cauza riscului unui sindrom serotoninergic cu simptome cum sunt agitație, tremor și hipertermie. Administrarea sertralinei nu trebuie să fie inițiată timp de cel puțin 14 zile după întreruperea tratamentului cu un IMAO ireversibil. Administrarea sertralinei trebuie să fie întreruptă cu cel puțin 7 zile înainte de începerea tratamentului cu un IMAO ireversibil (vezi pct. 4.5).
Administrarea concomitent cu pimozidă este contraindicată (vezi pct. 4.5).

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Sindrom serotoninergic (SS) sau Sindrom neuroleptic malign (SNM)

În timpul tratamentului cu ISRS, inclusiv cu sertralină, a fost raportată apariția unor sindroame care pot pune viața în pericol cum este sindromul serotoninergic (SS) sau sindromul neuroleptic malign (SNM). Riscul apariției SS sau SNM în timpul administrării ISRS este mai mare în cazul tratamentului concomitent cu alte medicamente serotoninergice (incluzând alte antidepresive serotoninergice, triptani), cu medicamente care reduc metabolizarea serotoninei (de exemplu medicamente IMAO, albastru de metilen), antipsihotice și alți antagoniști dopaminergici și cu medicamente opioide. Pacienții trebuie monitorizați pentru apariția semnelor și simptomelor care caracterizează sindroamele SS sau SNM (vezi pct. 4.3).

Trecerea de la terapia cu inhibitori selectivi ai recaptării serotoninei (ISRS), antidepresive sau antiobsesive

Există o experiență controlată limitată privind momentul optim de trecere de la terapia cu inhibitori selectivi ai recaptării serotoninei, antidepresive sau antiobsesive, la terapia cu sertralină. Sunt necesare atenție și precauție când se ia decizia trecerii la tratamentul cu sertralină, în special de la tratamentul cu medicamente cu acțiune prelungită, cum este fluoxetina.

Alte medicamente serotoninergice, de exemplu triptofan, enfluramină sau agoniști ai 5-HT

Administrarea concomitentă de sertralină cu alte medicamente care cresc efectul neurotransmisiei serotoninergice, cum sunt triptofan sau fenfluramină sau agoniști ai 5-HT, sau planta medicinală, sunătoarea (*Hypericum perforatum*), trebuie făcută cu precauție sau evitată pe cât posibil, datorită potențialului de interacțiuni farmacodinamice.

Prelungirea intervalului QTc/Torsada vârfurilor (TdP)

În perioada după punerea pe piață a setralinei, au fost raportate cazuri de prelungire a intervalului QTc și torsadă a vârfurilor (TdP). Majoritatea reacțiilor adverse a apărut la pacienții care prezentau alți factori de risc de apariție a prelungirii intervalului QTc/TdP. De aceea, sertralina trebuie utilizată cu precauție la pacienții cu factori de risc de prelungire a intervalului QTc.

Activarea maniei sau hipomaniei

Simptomele maniei/hipomaniei au fost raportate la un procent mic de pacienți tratați cu alte antidepresive și antiobsesive existente deja pe piață, inclusiv sertralină. De aceea, sertralina trebuie utilizată cu precauție la pacienții care prezintă istoric de manie/hipomanie. Se recomandă

supravegherea atentă de către medic. Utilizarea sertralinei trebuie oprită la orice pacient care intră în faza de manie.

Schizofrenia

Pot fi agravate episoadele psihotice la pacienții schizofrenici.

Crize epileptice

Crizele epileptice pot apărea în cazul tratamentului cu sertralina: sertralina trebuie evitată la pacienții cu epilepsie instabilă, iar pacienții cu epilepsie aflată sub control trebuie monitorizați cu atenție. Tratamentul cu sertralina trebuie întrerupt la toți pacienții la care apar crize epileptice.

Suicid/ideație suicidară sau agravarea stării clinice

Depresia se asociază cu creșterea riscului de ideație suicidară, auto-vătămare și suicid (evenimente legate de suicid). Riscul se menține până la apariția unor semne consistente de remisiune. Dată fiind posibilitatea ca situația să nu se amelioreze în primele săptămâni de tratament, pacienții trebuie monitorizați îndeaproape, până la apariția ameliorării. Experiența clinică generală demonstrează că riscul de suicid se poate accentua în primele faze ale recuperării.

Există și alte afecțiuni psihice pentru care se prescrie sertralina și care se pot și ele asocia cu risc crescut de apariție a unor evenimente legate de suicid. În plus, astfel de afecțiuni pot co-exista cu tulburări depresive majore și din această cauză tratamentul pacienților cu alte afecțiuni psihice trebuie să respecte aceleași precauții ca și în cazul tratamentului pacienților cu tulburare depresivă majoră.

Este cunoscut faptul că pacienții cu antecedente de evenimente legate de suicid sau cei cu manifestări semnificative de ideație suicidară anterior inițierii tratamentului prezintă un risc mai accentuat de ideație suicidară sau tentativă de suicid, trebuind să fie monitorizați cu atenție pe parcursul tratamentului. Rezultatele unei meta-analize a anumitor studii clinice controlate cu placebo efectuate cu medicamente antidepresive la pacienții adulți au arătat existența unui risc accentuat de comportament suicidar în cazul medicamentelor antidepresive comparativ cu placebo la pacienții cu vârsta sub 25 de ani.

Terapia medicamentoasă a pacienților, și mai ales a celor aflați în situație de risc accentuat, trebuie să fie însoțită de supraveghere atentă, cu precădere în etapele incipiente ale tratamentului și după modificarea dozelor. Pacienților (și celor care îi îngrijesc) trebuie să li se atragă atenția cu privire la necesitatea monitorizării oricărei agravări a stării clinice, a apariției oricărui comportament sau ideații cu tentă de suicid precum și la obligația de solicitare a sfatului medicului imediat după apariția unor astfel de simptome.

Copii și adolescenți

Sertralina nu trebuie utilizată în tratamentul copiilor și adolescenților cu vârsta sub 18 ani, exceptând pacienții cu vârsta cuprinsă între 6 și 17 ani suferind de tulburări obsesiv compulsive. În studiile clinice, comportamente legate de suicid (tentativă de suicid și ideație suicidală), ostilitate (predominant agresivă, comportament opozant și furie) au fost mai frecvent observate la copiii și adolescenții tratați cu antidepresive decât la cei la care s-a administrat placebo. Cu toate acestea, dacă decizia de a trata este luată în urma diagnosticării, pacientul trebuie monitorizat cu atenție pentru apariția simptomelor suicidare. În plus, sunt disponibile date clinice limitate privind siguranța pe perioadă îndelungată la copii și adolescenți privind creșterea, maturizarea și dezvoltarea comportamentală și cognitivă. În perioada după punerea pe piață au fost raportate câteva cazuri de întârziere a creșterii și a apariției pubertății. Importanța clinică și cauzalitatea sunt încă necunoscute (vezi pct. 5.3 - datele preclinice privind siguranța).

Medicii trebuie să supravegheze cu atenție pacienții copii și adolescenți în tratament pe termen lung pentru identificarea acestor anomalii ale creșterii și dezvoltării.

Sângerare anormală/hemoragie

În cazul utilizării ISRS, au fost raportate cazuri de sângerări anormale, inclusiv la nivel cutanat (echimoze și purpură), precum și alte evenimente hemoragice, inclusiv hemoragii fetale. Se recomandă precauție la pacienții tratați cu ISRS, în special în cazul utilizării concomitente cu medicamente cunoscute ca afectând funcția plachetară (de exemplu anticoagulantele, antipsihoticele atipice și fenotiazinele, cele mai multe dintre antidepresivele triciclice, acidul acetilsalicilic și

antiinflamatoarele nesteroidiene (AINS)), precum și la pacienții cu antecedente de tulburări hemoragice (vezi pct. 4.5).

Hiponatremia

Hiponatremia poate apare în urma tratamentului cu ISRS sau INRS, incluzând sertralina. În multe cazuri, hiponatremia apare ca urmare a unui sindrom de secreție inadecvată de hormon antidiuretic (SIADH). Au fost raportate cazuri în care concentrația plasmatică de sodiu a fost mai mică de 110 mmol/l. Pacienții vârstnici prezintă un risc mai mare de a dezvolta hiponatremie în urma tratamentului cu ISRS și INRS. De asemenea, pacienții care utilizează diuretice sau cei cu depleție de volum de altă cauză pot prezenta un risc mai mare (vezi Utilizarea la vârstnici). La pacienții cu hiponatremie simptomatică, ar trebui luată în considerare oprirea tratamentului cu sertralina și instituirea de măsuri medicale adecvate. Semnele și simptomele hiponatremiei includ cefalee, dificultăți de concentrare, deteriorarea memoriei, confuzie, stare de slăbiciune, instabilitate posturală care poate duce la cădere. Semnele și simptomele asociate cu cazuri acute și/ sau mai severe includ halucinații, sincopă, convulsii, comă, stop respirator și moarte.

Simptome de întrerupere apărute la oprirea tratamentului cu sertralina

La oprirea tratamentului apar simptomele de întrerupere obișnuite, mai ales dacă oprirea se face brusc (vezi pct. 4.8). În studiile clinice, printre pacienții tratați cu sertralina, incidența reacțiilor de întrerupere raportate a fost de 23% la cei care au întrerupt tratamentul cu sertralina, comparativ cu 12% la cei care au continuat să utilizeze tratamentul cu sertralina.

Riscul apariției simptomelor de întrerupere poate fi dependent de mai mulți factori, incluzând durata și doza tratamentului, precum și rata reducerii dozei. Cele mai frecvent raportate reacții sunt amețeală, tulburări senzoriale (incluzând parestezii), tulburări ale somnului (incluzând insomnie și vise agitate), agitație și anxietate, greața și/sau vărsături, tremor și cefalee. În general, aceste simptome sunt ușoare până la moderate; totuși, la unii pacienți pot fi severe ca intensitate. Simptomele apar de obicei în primele zile de la întreruperea tratamentului, dar au fost raportate foarte rar simptome la pacienți care au omis din greșeală o doză. În general, aceste simptome sunt auto-limitate și dispar de obicei în decurs de 2 săptămâni, totuși la unii pacienți pot fi prelungite (2 – 3 luni sau mai mult). De aceea, este recomandabil ca doza de sertralina, la întreruperea tratamentului, să fie redusă treptat pe o perioadă de câteva săptămâni sau luni, în funcție de necesitățile pacientului (vezi pct. 4.2).

Acatisie/agitație psihomotorie

Utilizarea sertralinei a fost asociată cu apariția acatisiei, caracterizată printr-o agitație subiectivă neplăcută sau dureroasă și prin necesitatea de mișcare deseori însoțită de incapacitatea de a sta jos sau de a sta nemișcat. Această stare apare de cele mai multe ori chiar în primele săptămâni de tratament. La pacienții la care apar aceste simptome, creșterea dozei poate fi dăunătoare.

Insuficiență hepatică

Sertralina este metabolizată în proporție mare în ficat. Un studiu farmacocinetic cu administrare de doze repetate la subiecți cu ciroză ușoară compensată a arătat prelungirea timpului de înjumătățire prin eliminare și creșterea de aproximativ trei ori a ASC și Cmax în comparație cu subiecții normali. Nu există diferențe semnificative de legare a proteinelor plasmaticice între cele două grupuri. Sertralina trebuie utilizată cu atenție la pacienții cu afecțiuni hepatice. La pacienții cu insuficiență hepatică trebuie administrate doze mai mici sau la intervale mai mari de timp. Sertralina nu trebuie utilizată la pacienți cu insuficiență hepatică severă (vezi pct. 4.2).

Insuficiență renală

Sertralina este metabolizată în proporție mare, iar excreția prin urină a medicamentului nemetabolizat reprezintă o cale minoră de eliminare. La pacienții cu insuficiență renală ușoară până la moderată (clearance-ul creatininei 30-60 ml/min) sau cu insuficiență renală moderată până la severă (clearanceul creatininei 10-29 ml/min), în urma administrării de doze repetate, parametrii farmacocinetici (ASC₀₋₂₄ sau Cmax) nu au prezentat modificări semnificative în comparație cu lotul martor. Nu este necesară ajustarea dozei de sertralina în funcție de gradul insuficienței renale.

Utilizarea la vârstnici

În studiile clinice au fost incluși peste 700 de pacienți vârstnici (> 65 de ani). Profilul și incidența

reacțiilor adverse apărute la vârstnici au fost similare cu cele de la pacienții mai tineri. ISRS și INRS, inclusiv sertralina, au fost totuși asociați, cu unele cazuri de hiponatremie semnificativă clinic la pacienți vârstnici, ce pot fi expuși unui risc mai mare de apariție a acestui eveniment advers (vezi Hiponatremia la pct. 4.4).

Pacienții cu diabet zaharat

La pacienții cu diabet zaharat, tratamentul cu un ISRS poate modifica controlul glicemic, posibil din cauza înrăutățirii simptomelor depresive. Se recomandă monitorizarea cu atenție a controlului glicemic la pacienții care utilizează sertralină și poate fi necesară ajustarea dozei de insulină și/sau de antidiabetice orale administrate concomitent.

Terapia electroconvulsivantă

Nu există studii clinice care să stabilească riscurile sau beneficiile asocierii terapiei electroconvulsivante cu sertralină.

Suc de grapefruit

Administrarea sertralinei concomitent cu ingestia sucului de grapefruit nu este recomandată (vezi pct. 4.5).

Interferența cu testele urinare de screening
La pacienții tratați cu sertralină au fost raportate rezultate fals-pozitive ale testelor imunologice urinare de screening pentru benzodiazepine. Acest lucru se datorează lipsei de specificitate a testelor de screening. Rezultate fals-pozitive pentru aceste teste sunt de așteptat pentru o perioadă de câteva zile după întreruperea tratamentului cu sertralină. Testele de confirmare, cum ar fi cromatografia în gaz/spectrometria de masă, vor face deosebirea între sertralină și benzodiazepine.

Glaucom cu unghi închis
ISRS, inclusiv sertralina, pot avea un efect asupra dimensiunilor pupilei, rezultând midriază. Acest efect midriatic are potențialul de a reduce unghiul ochiului, ducând la creșterea presiunii intraoculare și glaucom cu unghi închis, în special la pacienții cu predispoziție. Prin urmare, sertralina trebuie utilizată cu precauție la pacienții cu glaucom cu unghi închis sau antecedente de glaucom.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Contraindicații

Inhibitori de monoaminoxidază

IMAO ireversibili (de exemplu, selegilina)

Sertralina nu trebuie să fie utilizată în asociere cu IMAO ireversibili, cum ar fi selegilina. Tratamentul cu sertralină nu trebuie să fie inițiat cel puțin 14 zile după întreruperea tratamentului cu un IMAO ireversibil. Administrarea sertralinei trebuie să fie întreruptă timp de cel puțin 7 zile înainte de începerea tratamentului cu un IMAO ireversibil, vezi pct. 4.3.

Inhibitori MAO – A reversibili, selectivi (moclobemida)

Din cauza riscului de sindrom serotoninergic, sertralina nu trebuie asociată cu un IMAO reversibil și selectiv, cum este moclobemida. După un tratament cu un inhibitor de MAO reversibil, poate fi utilizată o scurtă perioadă de întrerupere de 14 zile, înainte de inițierea tratamentului cu sertralină. Se recomandă ca administrarea sertralinei să fie întreruptă cu cel puțin 7 zile înainte de începerea tratamentului cu un IMAO reversibil (vezi pct. 4.3).

IMAO reversibili, non-selectivi (linezolid)

Antibioticul linezolid este un slab IMAO reversibil și non-selectiv și nu trebuie administrat la pacienții tratați cu sertralină (vezi pct. 4.3).

S-au raportat reacții adverse severe la pacienții la care a fost recent întrerupt tratamentul cu IMAO (de exemplu, albastru de metilen) și început cel cu sertralină, sau care au avut întrerupt tratamentul cu sertralină, cu puțin înainte de inițierea celui cu IMAO. Aceste reacții au inclus tremor, mioclonii,

diaforeză, greață, vărsături, eritem facial, amețeli, hipertermie și caracteristici asemănătoare cu sindromul neuroleptic malign, convulsii și deces.

Pimozidă

Într-un studiu folosind o doză unică mică de pimozidă (2 mg), administrată concomitent cu sertralina, au fost observate concentrații plasmatică crescute de pimozidă cu aproximativ 35%. Aceste concentrații crescute nu au fost asociate cu nici o modificare a ECG. Deoarece nu se cunoaște mecanismul de producere al acestei interacțiuni, datorită indicelui terapeutic îngust al pimozidei, administrarea concomitentă de sertralină și pimozidă este contraindicată (a se vedea pct. 4.3).

Administrarea concomitentă cu sertralina nu este recomandată

Medicamente cu acțiune inhibitorie asupra sistemului nervos central și etanol

Administrarea concomitentă de sertralină 200 mg pe zi nu a potențat efectele etanolului, carbamazepinei, haloperidolului sau fenitoinii asupra performanței cognitive și psihomotorii la subiecții normali; cu toate acestea, nu se recomandă administrarea concomitentă de sertralină și etanol.

Alte medicamente serotoninergice

Vezi pct. 4.4.

De asemenea, se recomandă precauție la utilizarea fentanilului în timpul anesteziei generale sau în tratamentul durerii cronice, a altor medicamente serotoninergice (inclusiv alte antidepresive serotoninergice, triptani) și a altor medicamente opioide. .

Precauții speciale

Medicamente care prelungesc intervalul QT

Riscul de prelungire a intervalului QTc și/sau de aritmii ventriculare (de exemplu, TdP) poate fi crescut la utilizarea concomitentă a altor medicamente care prelungesc intervalul QTc (de exemplu, unele antipsihotice și antibiotice) (vezi pct. 4.4).

Litiu

Într-un studiu clinic controlat cu placebo efectuat la voluntari sănătoși, administrarea concomitentă de sertralină și litiu nu a modificat semnificativ farmacocinetica litiului, dar a avut ca rezultat o creștere a incidenței tremorului în comparație cu placebo, indicând o posibilă interacțiune farmacodinamică. Se recomandă monitorizarea atentă a pacienților la care se administrează concomitent sertralină și litiu.

Fenitoină

Într-un studiu clinic efectuat la voluntari sănătoși, controlat cu placebo, s-a arătat că administrarea cronică de sertralină 200 mg pe zi nu determină inhibarea semnificativă clinic a metabolizării fenitoinii. Totuși, au fost raportate câteva cazuri de pacienți în tratament cu sertralină cu expunere mare la fenitoină; ca urmare, după inițierea tratamentului cu sertralină se recomandă monitorizarea concentrațiilor plasmatică de fenitoină în vederea ajustării corespunzătoare a dozelor de fenitoină. În plus, administrarea concomitentă de fenitoină poate determina scăderea concentrației plasmatică de sertralină. Nu poate fi exclus faptul că alți inductori ai citocromului CYP3A4, de exemplu fenobarbital, carbamazepină, sunătoare, rifampicină pot determina o scădere a concentrației plasmatică a sertralinei.

Triptani

După punerea pe piață, rareori au fost raportate cazuri de pacienți care au prezentat slăbiciune, hiperreflexibilitate, incoordonare, confuzie, anxietate și agitație după administrarea de sertralină în asociere cu sumatriptan. Simptome ale sindromului serotoninergic pot apărea și la administrarea altor medicamente din aceeași clasă (triptani). Dacă asocierea de sertralină și triptani este absolut necesară, se recomandă supravegherea atentă a pacientului (vezi pct 4.4).

Warfarină

Administrarea concomitentă de sertralină 200 mg pe zi și warfarină a avut ca rezultat o creștere mică, dar semnificativă statistic a timpului de protrombină, care în câteva cazuri rare a dezechilibrat valoarea INR. Având în vedere acest lucru, se recomandă monitorizarea atentă a timpului de protrombină când se inițiază sau se întrerupe tratamentul cu sertralină.

Alte interacțiuni medicamentoase, digoxină, atenolol, cimetidină

Administrarea concomitentă cu cimetidina a determinat o scădere substanțială a clearance-ului de sertralină. Semnificația clinică a acestor modificări nu este încă cunoscută. Sertralina nu are nici un efect asupra capacității de beta-blocare adrenergică a atenololului. Nu s-a observat nici un fel de interacțiune la administrarea concomitentă a 200 mg sertralină zilnic cu digoxină.

Medicamente care afectează funcția plachetară

La administrarea concomitentă de ISRS, inclusiv sertralină, și medicamente cu acțiune asupra funcției plachetare (cum sunt AINS, acidul acetilsalicilic și ticlopidina) sau alte medicamente care pot crește riscul sângerărilor, poate crește riscul sângerării (vezi pct. 4.4).

Medicamente metabolizate de citocromul P450

Sertralina poate acționa ca un inhibitor ușor-moderat al CYP 2D6. Administrarea cronică cu sertralină 50 mg pe zi a arătat o creștere moderată (în medie 23% - 37%) a concentrațiilor plasmatice la starea de echilibru ale desipraminei (un marker al activității izoenzimei CYP 2D6). Interacțiuni clinice relevante pot să apară cu alte substraturi ale CYP 2D6 cu un indice terapeutic îngust, care includ clasa 1C de antiaritmice cum sunt propafenona și flecainida, antidepresivele triciclice și antipsihoticele tipice, în special la doze mai mari de sertralină.

Sertralina nu acționează ca un inhibitor al CYP 3A4, CYP 2C9, CYP 2C19 și CYP 1A2 la un nivel semnificativ clinic. Acest lucru a fost confirmat de studii de interacțiune *in-vivo*, cu substraturi ale CYP3A4 (cortizolul endogen, carbamazepina, terfenadina, alprazolamul), cu substratul CYP2C19 diazepam și substraturile CYP2C9 tolbutamida, fenitoina și glibenclamidă. Studiile *in vitro* indică faptul că sertralina are un potențial mic sau nu are potențial de a inhiba CYP 1A2.

Într-un studiu clinic încrucișat desfășurat la opt voluntari japonezi sănătoși, care au primit zilnic trei pahare cu suc de grapefruit, concentrația plasmatică a sertralinei a crescut până la aproximativ 100%. De aceea, consumul de suc de grapefruit trebuie evitat în timpul tratamentului cu sertralină (vezi pct. 4.4).

Pe baza studiilor de interacțiune cu sucul de grapefruit, nu se poate exclude faptul că administrarea concomitentă de sertralină și inhibitori potenți ai CYP3A4, de exemplu, inhibitori de protează, ketoconazol, itraconazol, posaconazol, voriconazol, claritromicină, telitromicină și nefazodonă, va determina creșteri chiar mai mari ale expunerii sertralinei. Această situație este aplicabilă și în cazul inhibitorilor moderați ai CYP3A4, de exemplu aprepitant, eritromicină, fluconazol, verapamil și diltiazem. Administrarea de inhibitori potenți ai CYP3A4 trebuie evitată pe parcursul tratamentului cu sertralină.

Concentrațiile plasmatice ale sertralinei cresc cu aproximativ 50% în cazul metabolizatorilor enzimatici lenți pentru CYP2C19, comparativ cu metabolizatorii enzimatici rapizi (vezi 5.2). Nu poate fi exclusă interacțiunea cu inhibitorii puternici de CYP2C19, de exemplu omeprazol, lansoprazol, pantoprazol, rabeprazol, fluoxetină, fluvoxamină.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Sarcina

Nu există studii adecvate, controlate la femei gravide. Totuși, cantitatea mare de date nu a evidențiat inducerea de către sertralină a malformațiilor congenitale. Studiile la animale au arătat prezența unor efecte asupra reproducerii, datorate probabil toxicității materne cauzate de acțiunea farmacodinamică a substanței și/ sau acțiunea farmacodinamică directă a substanței asupra fătului (vezi pct. 5.3).

S-a raportat faptul că utilizarea sertralinei în timpul sarcinii determină simptome asemănătoare simptomelor de întrerupere, la unii nou-născuți, ale căror mame au fost tratate cu sertralină. Acest

fenomen a fost observat și la celelalte antidepresive ISRS. Administrarea sertralinei nu este recomandată în sarcină, decât dacă starea clinică a mamei este de așa natură încât beneficiile estimate depășesc riscul potențial.

Dacă utilizarea de către mamă continuă în ultimele stadii de sarcină, în special în al treilea trimestru, nou-născuții trebuie ținuți sub supraveghere. Următoarele simptome pot apărea la nou-născutul a cărui mamă a utilizat sertralină în ultimele stadii de sarcină: sindrom de detresă respiratorie, cianoză, apnee, convulsii, temperatură instabilă, alăptare dificilă, vărsături, hipoglicemie, hipertonie, hipotonie, hiperreflexie, tremor, apăsare nervoasă, iritabilitate, letargie, plâns constant, somnolență și tulburări de somn. Aceste simptome pot apărea datorită altor efecte serotonergice sau simptomelor de întrerupere. Complicațiile apar imediat sau foarte curând (<24 ore) după naștere, în majoritatea cazurilor.

Studiile epidemiologice au sugerat că utilizarea ISRS în timpul sarcinii, în special în ultimul trimestru de sarcină, poate crește riscul de hipertensiune pulmonară persistentă la nou-născut (HTPPN). Riscul a fost constatat în aproximativ 5 cazuri din 1000 de sarcini. La nivelul populației generale, HTPPN apare la 1 - 2 cazuri din 1000 de sarcini.

Alăptarea

Datele publicate referitoare la concentrația sertralinei în lapte au arătat că mici cantități de sertralină și de N-demetilsertralină, metabolitul sertralinei, au fost excretate în lapte. În general, concentrațiile plasmatice ale sugarului au fost neglijabile sau nedetectabile, cu o singură excepție a unui sugar la care concentrația plasmatică a atins aproximativ 50% din concentrația plasmatică maternă (dar fără a avea un efect cardiac notabil asupra sugarului). Până la această dată, nu au fost raportate reacții adverse asupra sănătății sugarilor alăptați de mame aflate în tratament cu sertralină, dar riscul nu poate fi exclus. Administrarea sertralinei mamelor care alăptează nu este recomandată, decât dacă, în urma deciziei medicului, beneficiile depășesc riscul potențial.

Fertilitatea

Datele din studiile pe modele animale nu au arătat un efect al sertralinei asupra fertilității (vezi pct. 5.3).

Rapoartele privind utilizarea unor ISRS la om au arătat un efect asupra calității spermei, care este reversibil.

Nu a fost observat până în prezent un impact asupra fertilității la om.

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Studiile clinice farmacologice au arătat că sertralina nu are nici un efect asupra performanțelor psihomotorii. Totuși, deoarece medicamentele psihotrope pot diminua capacitatea fizică sau mentală necesară îndeplinirii unor activități potențial riscante, cum sunt conducerea vehiculelor sau folosirea utilajelor, pacientul trebuie avertizat în consecință.

4.8 Reacții adverse

Greața este reacția adversă cel mai frecvent întâlnită. În tratamentul tulburărilor de anxietate socială, disfuncția sexuală (eșecul ejaculării) la bărbați a fost întâlnit la 14% din pacienții tratați cu sertralină comparativ cu 0% la cei cu placebo. Aceste reacții adverse sunt dependente de doză și sunt tranzitorii adeseori pe parcursul continuării tratamentului.

Profilul reacțiilor adverse cel mai frecvent observate în studii dublu-orb controlate cu placebo, la pacienții cu TOC, tulburare de panică, SPT și tulburare de anxietate socială a fost similar cu cel observat în studiile clinice la pacienții cu depresie.

În *Tabelul 1*, sunt prezentate reacțiile adverse apărute după punerea pe piață (frecvența necunoscută) și din studiile clinice controlate cu placebo (la un număr total de 2542 pacienți în tratament cu sertralină și 2145 pacienți cu placebo) pentru depresie, TOC, tulburări de panică, SPT și tulburare de anxietate socială.

Unele din reacțiile adverse prezentate în *Tabelul 1* pot scădea în intensitate și frecvență odată cu continuarea tratamentului și, în general, nu duc la oprirea tratamentului.

Tabelul 1: reacții adverse

Frecvența reacțiilor adverse observate în studiile clinice controlate cu placebo în depresie, TOC, tulburări de panică, SPT și tulburare de anxietate socială. Analiză globală și experiență după punerea pe piață (frecvență necunoscută).

Foarte Frecvente (≥1/10)	Frecvente (≥1/100 și <1/10)	Mai puțin frecvente (≥1/1000 și <1/100)	Rare (≥1/10000 și <1/1000)	Foarte rare (<1/10000)	Cu frecvență necunoscută
<i>Infecții și infestări</i>					
	Faringită	Infecții ale tractului respirator superior, Rinită	Diverticulită, Gastroenterită, Otită medie		
<i>Tumori benigne, maligne (incluzând chisturi și polipi)</i>					
			Neoplasm†		
<i>Tulburări hematologice și limfatice</i>					
			Limfadenopatie		Leucopenie, Trombocitopenie
<i>Tulburări ale sistemului imunitar</i>					
		Hipersensibilitate	Reacție anafilactoidă		Alergie
<i>Tulburări endocrine</i>					
		Hipotiroidism			Hiperprolactemie, și sindrom de secreție inadecvată de hormon antidiuretic
<i>Tulburări metabolice și de nutriție</i>					
	Anorexie, apetit alimentar scăzut, apetit alimentar crescut*		Diabet zaharat, hipercolesterolemie, hipoglicemie		Hiponatremie, , hiperglicemie
<i>Tulburări psihice</i>					
Insomnie (19%)	Depresie*, Depersonalizare Coșmaruri, Anxietate*, Agitație*, Nervozitate, Libidou scăzut*, Bruxism	Halucinații*, Agresivitate*, Stare euforică*, Apatie, Gândire anormală	Tulburări de conversie, Dependență de medicamente, Psihoze*, , Paranoia, Ideatie/comportament suicidar***, Somnambulism,		Paronirie

Foarte Frecvente (≥1/10)	Frecvente (≥1/100 și <1/10)	Mai puțin frecvente (≥1/1000 și <1/100)	Rare (≥1/10000 și <1/1000)	Foarte rare (<1/10000)	Cu frecvență necunoscută
			Ejaculare prematură		
<i>Tulburări ale sistemului nervos</i>					
Amețeli (11%), Somnolență (13%), Cefalee (21%)*	Parestezie*, Tremor, Hipertonia, Disgeuzie, Tulburări de atenție	Convulsii*, Contractii musculare involuntare*, Coordonare anormală, Hiperkinezie, Amnezie, Hipoestezie*, Tulburări de vorbire, Amețeli posturale, Sincopă, Migrenă*	Comă*, Coreoatetoză, Diskinezie, Hiperestezie, Tulburări senzoriale		Tulburări de motilitate (incluzând simptome extrapiramidale cum sunt hiperkinezie, hipertonie, distonie, bruxism sau tulburări de mers). De asemenea, au fost raportate semne și simptome asociate sindromului serotoninergic sau sindromului neuroleptic malign, în unele situații asociate administrării concomitente de medicamente serotoninergice, și anume: agitație, confuzie, diaforeză, diaree, febră, hipertensiune arterială, rigiditate și tahicardie. Acatizie și agitație psihomotorie (vezi pct. 4.4). Spasm cerebrovascular (inclusiv sindrom de vasoconstricție cerebrală și reversibilă și

Foarte Frecvente ($\geq 1/10$)	Frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$)	Mai puțin frecvente ($\geq 1/1000$ și $< 1/100$)	Rare ($\geq 1/10000$ și $< 1/1000$)	Foarte rare ($< 1/10000$)	Cu frecvență necunoscută
					sindrom Call-Fleming)
<i>Tulburări oculare</i>					
	Tulburări vizuale	Midriază*	Glaucom, Tulburări lacrimale, Scotom, Diplopie, Fotofobie, Hifema,		Tulburări de vedere de Inegalitate pupilară
<i>Tulburări acustice și vestibulare</i>					
	Tinnitus*	Dureri în ureche			
<i>Tulburări cardiace</i>					
	Palpitații*	Tahicardie	Infarct miocardic, Bradicardie, Tulburări cardiace		Prelungirea intervalului QTc, torsada vârfurilor
<i>Tulburări vasculare</i>					
	Bufe *	Hipertensiune arterială*, Eritem facial	Ischemie Periferică, hematurie		Sângerări anormale (cum sunt hemoragii gastro-intestinale)
<i>Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale</i>					
	Căscat*	Bronhospasm*, Dispnee, Epistaxis	Laringospasm, Hiperventilație, Hipoventilație, Stridor, Disfonie, Singultus		Pneumonie interstițială
<i>Tulburări gastro-intestinale</i>					
Diaree (18%), Greață (24%), Senzație de gură uscată (14%)	Dureri abdominale* Vărsături*, Constipație* Dispepsie, Flatulență	Esofagită, Disfagie, Hemoroizi, Hipersecreție salivară, Tulburări linguale, Eructație	Melenă, Hematochezie, Stomatită, Ulcerația limbii, Tulburări dentare, Glosită, Ulcerații ale gurii		Pancreatită
<i>Tulburări hepatobiliare</i>					
			Disfuncție hepatică		Evenimente hepatice grave (incluzând hepatită, icter și insuficiență

Foarte Frecvente (≥1/10)	Frecvente (≥1/100 și <1/10)	Mai puțin frecvente (≥1/1000 și <1/100)	Rare (≥1/10000 și <1/1000)	Foarte rare (<1/10000)	Cu frecvență necunoscută
					hepatică)
<i>Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat</i>					
	Erupții cutanate tranzitorii*, Hiperhidroză	Edem periorbital*, Edem facial, Purpură*, Alopecie*, Transpirație rece, Piele uscată, Urticarie*, Prurit	Dermatită, Dermatită factică, Erupecție cutanată foliculară, Textură anormală a părului, Miros anormal al pielii		Rare rapoarte de reacții adverse cutanate severe (RACS) de exemplu, sindrom Stevens-Johnson și necroliză epidermică, Edem angioneurotic, Fotosensibilitate, Reacții cutanate
<i>Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv</i>					
	Artralgie, Mialgie	Osteoartrită, Slăbiciune musculară, Dureri de spate, Spasme musculare	Tulburări osoase		Crampe musculare
<i>Tulburări renale și ale căilor urinare</i>					
		Nicturie, Retenție urinară*, Poliurie, Polakiurie, Tulburări de micțiune, Incontinență urinară*	Oligurie, Ezitare urinară		
<i>Tulburări ale aparatului genital și sânului **</i>					
Insuficiență a ejaculării (14%)*	Disfuncție erectilă	Hemoragie vaginală, Disfuncție sexuală, Disfuncție sexuală feminină, Menstruații neregulate	Menoragie, Vulvovaginită atrofică, Balanopostită, Secreții genitale, Priapism*, Galactoree*		Ginecomastie
<i>Tulburări generale și la nivelul locului de administrare</i>					
Oboseală (10%)*	Dureri toracice**, Stare generală de rău*	Edem periferic, Frisoane, Pirexie*,	Hernie, Toleranță scăzută la medicamente,		=

Foarte Frecvente (≥1/10)	Frecvente (≥1/100 și <1/10)	Mai puțin frecvente (≥1/1000 și <1/100)	Rare (≥1/10000 și <1/1000)	Foarte rare (<1/10000)	Cu frecvență necunoscută
		Astenie*, Sete	Tulburări de mers		
<i>Investigații diagnostice</i>					
		Creșteri ale concentrației alanin aminotransferazei* și aspartat aminotransferazei*, Scăderi în greutate*, Creșteri în greutate*	. Spermă anormală, Creșterea colesteroliei		Rezultate anormale ale testelor de laborator, Alterări ale funcției plachetare
<i>Leziuni și intoxicații</i>					
			Leziuni		
<i>Proceduri medicale și chirurgicale</i>					
			Vasodilatație procedurală		
<p><i>Dacă evenimentul advers a apărut în depresie, TOC, tulburări de panică, SPT și tulburare de anxietate socială, termenul folosit a fost reclassificat prin termenul folosit în studiile de depresie</i></p> <p>† Un caz de neoplasm a fost raportat la un pacient care a fost tratat cu sertralină comparativ cu niciun caz la grupul placebo.</p> <p>* aceste reacții adverse au apărut, de asemenea, și în studiile după punerea pe piață</p> <p>** numitorul folosește numărul de pacienți din grupuri mixte: sertralină (1118 bărbați, 1424 femei) placebo (926 bărbați, 1219 femei)</p> <p>Pentru TOC, numai studii pe perioadă scurtă, de 1-12 săptămâni</p> <p>*** În timpul sau la scurt timp după încetarea tratamentului cu sertralină, s-au raportat cazuri de ideeație suicidară și comportamente de tip suicidar (vezi pct. 4. 4)</p>					

Simptome de întrerupere apărute la oprirea tratamentului cu sertralină

Întreruperea tratamentului cu sertralină (mai ales dacă se face brusc) conduce în mod obișnuit la simptome de întrerupere. Cele mai frecvent raportate reacții sunt amețeala, tulburările senzoriale (incluzând parestezia), tulburări ale somnului (incluzând insomnia și visele agitate), agitația sau anxietatea, greața și/ sau vărsăturile, tremorul și cefaleea. În general, aceste evenimente sunt ușoare până la moderate și autolimitate; cu toate acestea, la unii pacienți pot fi severe și/sau prelungite. De aceea, este recomandabil ca atunci când tratamentul nu mai este necesar, doza de sertralină să fie redusă treptat (vezi pct. 4.2 și 4.4).

Vârșnici

ISRS și INRS, inclusiv sertralina, au fost asociați cu unele cazuri de hiponatremie semnificativă clinic la pacienți vârstnici, ce pot fi expuși unui risc mai mare de apariție a acestui eveniment advers (vezi pct. 4.4).

Populația formată din copii și adolescenți

În studiile clinice în care au fost incluși peste 600 de pacienți copii și adolescenți tratați cu sertralină, profilul general al reacțiilor adverse a fost similar cu cel din studiile la pacienți adulți. Următoarele reacții adverse au fost raportate din studiile controlate (n = 281 pacienți tratați cu sertralină):

Foarte frecvente ($\geq 1/10$): cefalee (22%), insomnie (21%), diaree (11%) și greață (15%)

Frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$): dureri toracice, manie, pirexie, vărsături, anorexie, labilitate afectivă, agresivitate, agitație, nervozitate, tulburări de atenție, amețeală, hiperkinezic, migrenă, somnolență, tremor, tulburări vizuale, senzația de gură uscată, dispepsie, coșmar, oboseală, incontinență urinară, erupții cutanate tranzitorii, acnee, epistaxis, flatulență.

Mai puțin frecvente ($\geq 1/1000$ și $< 1/100$): ECG cu interval QT prelungit, tentativă de suicid, convulsii, tulburări extrapiramidale, paretezii, depresie, halucinații, purpură, hiperventilație, anemie, alterări ale funcției hepatice, alanin aminotransferază crescută, cistită, herpes simplex, otită externă, otalgii, dureri oculare, midriază, stare generală de rău, hematurie, erupții cutanate pustuloase, rinită, leziuni, greutate scăzută, spasme musculare, vise anormale, apatie, albuminurie, polakiurie, poliurie, dureri ale sânelui, tulburări menstruale, alopecie, dermatită, modificări cutanate, miros anormal al pielii, urticarie, bruxism, eritem facial.

Cu frecvență necunoscută: enurezis.

Efecte de clasă

Studiile epidemiologice efectuate în principal la pacienți cu vârsta de 50 ani sau mai mult, au arătat o creștere a riscului fracturilor osoase la pacienții în tratament cu ISRS și antidepressive triciclice. Mecanismul care conduce la acest risc este necunoscut.

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul sistemului național de raportare, ale cărui detalii sunt publicate pe web-site-ul Agenției Naționale a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale <http://www.anm.ro>.

4.9 Supradozaj

Toxicitate

Sertralina prezintă o marjă largă de siguranță în funcție de grupa de populație și/sau medicație concomitentă. S-au raportat decese în cazul supradozajului sertralinei, administrată în monoterapie sau în cazul asocierii cu alte medicamente și/sau alcool. În consecință, orice supradozaj trebuie tratat intensiv.

Simptomatologie

Simptomele supradozajului constau în efectele mediate de serotonină, cum sunt somnolență, tulburări gastro-intestinale (greață și vărsături), tahicardie, tremor, agitație și amețeli. Mai puțin frecvent a fost raportată comă. La supradozarea sertralinei au apărut prelungirea intervalului QTc/torsada vârfurilor; de aceea, în toate cazurile de ingestie a unei supradoze de sertralină, se recomandă monitorizarea ECG.

Tratament

Nu există nici un antidot specific pentru sertralină. Dacă este necesar, se asigură permeabilitatea și funcționarea căilor respiratorii, oxigenarea și ventilația adecvată. Cărbunele activat, care poate fi folosit împreună cu un purgativ, poate fi la fel sau chiar mai eficace decât lavajul gastric și trebuie luat în considerare în tratamentul supradozajului. Inducerea emezei nu este recomandată. Se recomandă monitorizarea cardiacă și a semnelor vitale, în paralel cu tratamentul simptomatic general și de susținere. Datorită volumului mare de distribuție al sertralinei este improbabil ca diureza forțată, dializa, hemoperfuzia sau exsanguinotransfuzia să ofere vreun beneficiu.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: Inhibitori selectivi ai recaptării serotoninei (ISRS), codul ATC: N06AB06.

Mecanism de acțiune

In vitro, sertralina este un inhibitor puternic și selectiv al captării neuronale de serotonină (5-HT), ceea ce are ca rezultat potențarea efectelor 5-HT la animale. Sertralina are efecte foarte slabe asupra recaptării neuronale de noradrenalină și dopamină. La doze clinice, sertralina blochează captarea de serotonină în trombocitele umane. La animale este lipsită de activitate stimulantă, sedativă sau anticolinergică și nu este cardiotoxică. În studii controlate la voluntari sănătoși, sertralina nu a produs sedare și nu a interferat cu performanța psihomotorie. În concordanță cu inhibarea selectivă a captării de 5-HT, sertralina nu crește activitatea catecolaminergică. Sertralina nu are afinitate pentru receptorii muscarinici (colinergici), serotoninergici, dopaminergici, adrenergici, histaminergici, GABA-ergici (acid gama amino butiric) sau benzodiazepinici. Administrarea cronică de sertralina la animale s-a asociat cu scăderea funcției receptorilor cerebrali noradrenergici, așa cum s-a observat și la alte medicamente eficiente clinic în tratamentul depresiei sau obsesiei.

Nu s-a demonstrat că sertralina prezintă potențial de dependență. Într-un studiu la subiecți umani, randomizat, dublu-orb, controlat cu placebo, ce compara potențialul de apariție al abuzului la sertralina, alprazolam sau d-amfetamină, s-a observat că sertralina nu produce efecte subiective pozitive indicatoare ale unui potențial de dependență. Pe de altă parte, la subiecții care au fost tratați cu alprazolam și amfetamină s-a observat o rată a fenomenelor de dependență, euforie sau potențial de dependență semnificativ mai mare decât cea la grupul placebo. Sertralina nu determină nici apariția fenomenelor de stimulare și anxietate, ce sunt asociate administrării de d-amfetamină, nici a fenomenelor de sedare și alterarea funcției psihomotorii, ce sunt asociate administrării de alprazolam. Sertralina nu are acțiuni stimulantă asupra maimuțelor Rhesus care sunt dresate să-și administreze cocaină și nici nu poate substitui d-amfetamina sau pentobarbitalul ca stimul discriminativ la maimuțele Rhesus.

Siguranță și eficacitate clinică

Tulburări depresive majore

Un studiu cu sertralina 50-200 mg pe zi a înrolat pacienți cu depresie tratați în ambulator și care au prezentat un răspuns terapeutic la sfârșitul unei faze inițiale de tratament deschis de 8 săptămâni. Acești pacienți (N=295) au fost randomizați pentru continuarea tratamentului timp de 44 săptămâni în cadrul unui studiu dublu-orb cu sertralina 50-200 mg pe zi sau placebo. Rata de recăderi a fost statistic semnificativ mai mică la pacienții tratați cu sertralina, decât în cazul grupului cu placebo. Doza medie pentru cei care au terminat tratamentul a fost de 70 mg pe zi. Procentul de pacienți care au răspuns la tratament (definit ca fiind acei pacienți care nu au prezentat recăderi) pentru grupul cu sertralina și cel cu placebo a fost de 83,4%, și respectiv 60,8%.

Stres post traumatic (SPT)

Date combinate din 3 studii privind SPT în populația generală, au arătat că bărbații au o rată de răspuns mai mică decât femeile. În două dintre aceste studii generale, ratele de răspuns la sertralina versus placebo la bărbați și femei au fost similare (femei: 57,2% comparativ cu 34,5%; bărbați: 53,9% comparativ cu 38,2%). Numărul de bărbați și de femei din populația generală sumată din studii a fost de 184, respectiv 430, și de aceea rezultatele la femei sunt mai robuste, cele de la bărbați au fost asociate cu alte variabile inițiale (abuzul mai mare de medicație, durata mai lungă, surse de traumă etc) care sunt corelate cu efectul redus.

TOC la copii și adolescenți

Siguranța și eficacitatea sertralinei (50 – 200 mg pe zi) au fost evaluate în tratamentele copiilor (cu vârste cuprinse între 6 și 12 ani) și adolescenților (13 – 17 ani) nedepresivi ambulatori cu tulburare obsesiv compulsivă (TOC). După o săptămână de introducere într-un studiu singur-orb placebo, pacienții au fost randomizați la douăsprezece săptămâni de tratament cu doză flexibilă fie cu sertralina, fie cu placebo. Pacienții selectați pentru grupul tratat cu sertralina au arătat o îmbunătățire semnificativ mai mare decât cei din grupul placebo în ceea ce privește scorurile Children's Yale Brown Obsessive Compulsive Scale CY-BOCS ($p = 0,005$), NIMH Global Obsessive Compulsive Scale ($p = 0,019$), CGI Improvement ($p = 0,002$). În plus, s-a observat o tendință mai mare de îmbunătățire în grupul cu sertralina comparativ cu grupul placebo pe scala CGI Severity ($p = 0,089$). Pentru CY-BOCS,

scorurile medii inițiale și modificarea față de scorurile inițiale pentru grupul cu placebo a fost de $22,25 \pm 6,15$, respectiv $-3,4 \pm 0,82$, în timp ce pentru grupul cu sertralina, acestea au fost de $23,36 \pm 4,56$, respectiv $-6,8 \pm 0,87$. Într-o analiză ulterioară studiului, cei care au răspuns la tratament, definiți ca pacienți cu o scădere mai mare de 25% pe scala CY-BOCS (măsură a eficacității principale) de la valoarea inițială la valoarea finală, au fost 53% din grupul de pacienți tratați cu sertralina comparativ cu 37% din grupul de pacienți cu placebo ($p = 0,03$).

Copii și adolescenți

Datele privind siguranța pe termen lung și eficacitatea nu sunt disponibile pentru populația de copii și adolescenți.

Nu există date disponibile pentru copii cu vârste sub 6 ani.

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Absorbție

Sertralina prezintă o farmacocinetică proporțională cu doza, în intervalul de dozaj cuprins între 50 și 200 mg. La bărbați, în urma administrării unei doze orale unice zilnice de 50 până la 200 mg timp de 14 zile, concentrațiile plasmatice maxime ale sertralinei (C_{max}) sunt atinse la 4,5 până la 8,4 ore după administrare. Alimentația nu modifică semnificativ biodisponibilitatea sertralinei din comprimatele filmate.

Distribuție

Aproximativ 98% din medicamentul aflat în circulație este legat de proteinele plasmatice.

Metabolizare

Sertralina suferă o metabolizare intensă la primul pasaj hepatic.

Pe baza datelor clinice și a celor *in-vitro*, se poate trage concluzia că sertralina este metabolizată pe multiple căi, incluzând CYP3A4, CYP2C19 (vezi 4.5) și CYP2B6. Sertralina și metabolitul său principal desmetilsertralina sunt de asemenea substrat *in-vitro* pentru glicoproteina-P.

Eliminare

Timpul mediu de înjumătățire plasmatică al sertralinei este de aproximativ 26 ore (interval 22-36 ore). În concordanță cu timpul de înjumătățire prin eliminare, se produce o acumulare aproximativ dublă până la atingerea concentrației constante, care apare după o săptămână de administrare a unei doze unice zilnice.

Timpul de înjumătățire al N-demetilsertralinei este de 62 până la 104 ore. Atât sertralina, cât și N-demetilsertralina sunt metabolizate în proporție mare la om, iar metaboliții rezultați sunt excretați în fecale și urină în cantități egale. Doar o mică parte ($< 0,2\%$) de sertralina nemetabolizată este excretată prin urină.

Linearitate/non-linearitate

Proprietățile farmacocinetice ale sertralinei sunt dependente de doză, în intervalul 50 mg până la 200 mg

Farmacocinetica la grupuri speciale de pacienți

Copii și adolescenți cu TOC

Farmacocinetica sertralinei a fost studiată la 29 pacienți copii cu vârsta cuprinsă între 6 și 12 ani și la 32 pacienți adolescenți cu vârsta cuprinsă între 13 și 17 ani. Pacienților le-a fost crescută treptat doza până la 200 mg pe zi în 32 zile, fie li s-a administrat o doză inițială de 25 mg crescută treptat, fie li s-a administrat o doză inițială de 50 mg crescută treptat. Dozajul de 25 mg și cel de 50 mg a fost tolerat în egală măsură. La atingerea concentrației constante pentru doza de 200 mg, concentrația plasmatică a sertralinei la grupul de vârstă 6 – 12 ani a fost mai mare cu 35% comparativ cu cel de vârstă 13 – 17 ani și cu 21% mai mare decât la grupul adult de referință. Nu au existat diferențe semnificative privind clearance-ul între băieți și fete. Ca urmare, la copii sunt recomandate o doză de inițiere mică și pași de

titrare de 25 mg, mai ales la cei cu greutate corporală mică. Doza pentru adolescenți poate fi aceeași ca la adulți.

Adolescenți și vârstnici

Profilul farmacocinetic la adolescenți sau persoane vârstnice nu este diferit semnificativ de cel al adulților cu vârste cuprinse între 18 și 65 de ani.

Insuficiență hepatică

La pacienți cu afectare hepatică, timpul de înjumătățire al sertralinei este prelungit și ASC crește de aproximativ trei ori (vezi pct. 4.2 și 4.4).

Insuficiență renală

La pacienții cu insuficiență renală moderat-severă, nu a fost demonstrată o acumulare semnificativă de sertralina.

Farmacogenomică

Concentrațiile plasmatiche ale sertralinei au fost cu aproximativ 50% mai mari în cazul metabolizatorilor enzimatici lenți, comparativ cu metabolizatorii rapizi. Semnificația clinică nu este clară, pacienții trebuind să primească doze stabilite pe baza răspunsului clinic.

5.3 Date preclinice de siguranță

Datele preclinice nu au evidențiat nici un risc special pentru om pe baza studiilor convenționale farmacologice privind evaluarea siguranței, toxicitatea după doze repetate, genotoxicitatea și carcinogenitatea.

Studiile de toxicitate asupra reproducerii la animale au arătat că nu este nicio dovadă de teratogenitate sau reacții adverse asupra fertilității masculine. Fetotoxicitatea observată se datorează probabil toxicității materne. Supraviețuirea post-natală a puilor și greutatea corporală au scăzut doar în primele zile după naștere. S-a demonstrat că mortalitatea post-natală inițială se datorează expunerii in-utero începând din ziua a 15-a a sarcinii. Întârzierile identificate în dezvoltarea post-natală a puilor din femele tratate se datorează probabil efectelor asupra femelelor și, prin urmare, nu sunt relevante pentru om.

Datele din studiile la animale rozătoare și nerozătoare nu evidențiază efecte asupra fertilității.

Studiile la animale tinere

Într-un studiu de toxicologie juvenilă la șobolani, sertralina a fost administrată pe cale orală la șobolani masculi și femele în perioada post-natală, din ziua 21 până în ziua 56 (la doze de 10 mg, 40 mg, sau 80 mg/ kg greutate corporală și zi), cu o fază de recuperare fără medicament până în ziua de viață 196. Întârzierile în maturizarea sexuală au apărut la masculi și femele la diferite doze (la masculi, la 80 mg / kg greutate corporală și la femele, la ≥ 10 mg / kg greutate corporală), dar, în ciuda acestor constatări, nu au existat efecte legate de sertralina asupra obiectivelor reproductive masculine sau feminine evaluate. În plus, în perioada post-natală ziua 21 până la ziua 56, au fost observate și deshidratare, rinoree cronică și scăderea sporului mediu de greutate corporală. Toate efectele menționate mai sus atribuite administrării sertralinei au dispărut la un moment dat, în timpul fazei de recuperare fără medicație a studiului. Relevanța clinică a acestor efecte observate la șobolani la care s-a administrat sertralina, nu a fost stabilită.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Nucleu
Fosfat de calciu dibazic, dihidrat
Celuloză microcristalină
Amidonglicolat de sodiu tip A
Hidroxiopropilceluloză

Talc
Stearat de magneziu

Film
Hipromeloză 6cP
Dioxid de titan (E 171)
Talc
Propilenglicol

6.2 Incompatibilități

Nu este cazul.

6.3 Perioada de valabilitate

5 ani

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

Acest medicament nu necesită condiții speciale de păstrare.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Cutie cu 4 blistere din PVC/Al a câte 7 comprimate filmate

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor

Fără cerințe speciale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

2054/2009/01
2055/2009/01

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Reînnoirea autorizației-Octombrie 2009

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Aprilie, 2022