

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Zoloft 50 mg comprimate filmate

Zoloft 100 mg comprimate filmate

Zoloft 20 mg/ml concentrat pentru soluție orală

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Zoloft 50 mg comprimate filmate

Fiecare comprimat filmat conține sertralină 50 mg, sub formă de clorhidrat de sertralină.

Zoloft 100 mg comprimate filmate

Fiecare comprimat filmat conține sertralină 100 mg, sub formă de clorhidrat de sertralină.

Zoloft 20 mg/ml concentrat pentru soluție orală

Fiecare mililitru de concentrat pentru soluție orală conține sertralină 20 mg sub formă de clorhidrat de sertralină.

Excipienți: butilhidroxitoluen, alcool etilic și glicerol.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Comprimat filmat

Zoloft 50 mg comprimate filmate sunt albe, în formă de capsulă (10,3 x 4,2 mm), cu o linie mediană, inscripționate "PFIZER" pe una din fețe și "ZLT 50" pe cealaltă față. Comprimatul poate fi divizat în doze egale.

Zoloft 100 mg comprimate filmate sunt albe, în formă de capsulă (13,1 x 5,2 mm), inscripționate "PFIZER" pe una din fețe și "ZLT 100" pe cealaltă față.

Concentrat pentru soluție orală

Zoloft 20 mg/ml concentrat pentru soluție orală

Flacon din sticlă brună care conține o soluție limpede, incoloră. Flaconul are capac prevăzut cu filet și o pipetă gradată încorporată în capac.

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 vârsta cuprinsă 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 o 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 o dată 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, deoarece la aceștia 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 cazurile de insuficiență hepatică severă, deoarece nu sunt disponibile date clinice (vezi pct. 4.4).

Utilizarea la pacienți cu insuficiență renală

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

Copii și adolescenți

Copii și adolescenți cu diagnostic de tulburare obsesiv compulsivă

Pentru vârsta cuprinsă între 13 și 17 ani: tratamentul se inițiază cu 50 mg sertralină o dată pe zi.

Pentru vârsta cuprinsă între 6 și 12 ani: tratamentul se inițiază cu 25 mg sertralină o dată pe zi. După o săptămână, doza poate fi crescută la 50 mg sertralină o dată pe zi.

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 copiii cu vârsta sub 6 ani (vezi pct. 4.4).

Mod de administrare

Sertralina trebuie administrată o dată pe zi, dimineața sau seara.

Comprimatul de sertralină poate fi administrat cu sau fără alimente.

Sertralina sub formă de concentrat pentru soluție orală poate fi administrată cu sau fără alimente.

Sertralina concentrat pentru soluție orală trebuie diluată înainte de utilizare (vezi pct.6.6).

Simptome de întrerupere apărute la oprirea utilizării sertralinei

Trebuie evitată întreruperea bruscă a tratamentului. Când se oprește tratamentul cu sertralină, doza trebuie scăzută 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 scăderea dozei, dar în trepte mai mici.

4.3 Contraindicații

Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienți. enumerați la pct. 6.1.

Tratamentul concomitent cu inhibitori ireversibili de monoaminoxidază (IMAO) este contraindicat din cauza riscului de 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).

Sertralina sub formă de concentrat pentru soluție orală este contraindicată în cazul administrării de disulfiram, din cauza conținutului în alcool etilic al concentratului oral (vezi pct. 4.4 și 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, amfetamine, triptani), cu medicamente care reduc metabolizarea serotoninei (incluzând medicamente IMAO de exemplu, 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 - Contraindicații).

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

Există o experiență controlată limitată privind momentul optim de trecere de la terapia cu inhibitori selectivi ai recaptării serotoninei, antidepressive 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, fenfluramină și agoniști ai 5-HT

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

Prelungirea intervalului QT/Torsada vârfurilor (TV)

Cazuri de prelungire a intervalului QT și TV au fost raportate în perioada după punerea pe piață a sertralinei. Majoritatea raportărilor au apărut la pacienții care prezentau alți factori de risc de prelungire a intervalului QT/TV. Efectul asupra prelungirii intervalului QT a fost confirmat într-un studiu aprofundat despre intervalul QT la voluntari sănătoși, cu o relație expunere-răspuns pozitivă, semnificativă statistic. De aceea, sertralina trebuie utilizată cu precauție la pacienții care prezintă factori de risc suplimentari pentru prelungirea intervalului QT, cum sunt: boală cardiacă, hipotasemie sau hipomagnezemie, antecedente familiale de prelungire a intervalului QT, bradicardie și utilizarea concomitentă a medicamentelor care prelungesc intervalul QT (vezi pct. 4.5 și 5.1).

Activarea maniei sau hipomaniei

Simptome ale maniei/hipomaniei au fost raportate la un procent mic de pacienți tratați cu alte antidepressive și antiobsesive existente deja pe piață, inclusiv sertralină. De aceea, sertralina trebuie utilizată cu precauție la pacienții care prezintă antecedente de manie/hipomanie. Se recomandă supravegherea atentă de către medic. Utilizarea sertralinei trebuie oprită la orice pacient care intră în faza de manie.

Schizofrenie

Pot fi agravate simptomele psihotice la pacienții schizofrenici.

Crize epileptice

Crizele epileptice pot apărea în cazul tratamentului cu sertralină: sertralina trebuie evitată la pacienții cu epilepsie instabilă, iar pacienții cu epilepsie aflată sub control trebuie monitorizați cu atenție. Tratamentul cu sertralină 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 evidente de remisiune. Dată fiind posibilitatea ca situația să nu se amelioreze în primele săptămâni de tratament, pacienții trebuie atent monitorizați, 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 sertralină 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 unor studii clinice placebo controlate, efectuate cu medicamente antidepresive la pacienți adulți cu tulburări psihice, au arătat existența unui risc accentuat de comportament suicidar la pacienți cu vârsta sub 25 de ani, în cazul utilizării medicamentelor antidepresive comparativ cu placebo.

Terapia medicamentoasă trebuie să fie însoțită de supravegherea atentă a pacienților, și mai ales a celor cu risc suicidar accentuat, 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 ideatăi cu tentă de suicid, precum și la obligația de solicitare a sfatului medicului imediat după apariția unor astfel de simptome.

Disfuncție sexuală

Inhibitorii selectivi ai recaptării serotoninei (ISRS) pot cauza simptome de disfuncție sexuală (vezi pct. 4.8). Au existat raportări privind disfuncție sexuală de lungă durată în care simptomele s-au menținut în pofida întreruperii administrării ISRS.

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 ideatăie suicidară), 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 din considerente clinice, pacientul trebuie monitorizat cu atenție pentru apariția simptomelor suicidare. În plus, nu sunt disponibile date de siguranță pe perioadă îndelungată la copii și adolescenți privind creșterea, maturizarea și dezvoltarea comportamentală și cognitivă. Câteva cazuri de creștere încetinită și pubertate întârziată au fost raportate după punerea pe piață. Relevanța clinică și cauzalitatea nu sunt încă clare (vezi pct. 5.3 pentru date preclinice de siguranță corespunzătoare). Medicii trebuie să supravegheze cu atenție pacienții copii și adolescenți aflați în tratament pe termen lung pentru identificarea anomaliilor în creștere și dezvoltare.

Sângerare anormală/hemoragie

În cazul utilizării ISRS, au fost raportate cazuri de sângerări anormale incluzând sângerări la nivel cutanat (echimoze și purpură) și alte evenimente hemoragice, cum sunt sângerările gastrointestinale și genitale, inclusiv hemoragii fatale. 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).

Hiponatremie

Hiponatremia poate apărea 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 (SIHAD). 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 volemică 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 sertralină 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 cazurilor acute și/sau mai severe includ halucinații, sincopă, convulsii, comă, stop respirator și moarte.

Simptome de întrerupere apărute la oprirea tratamentului cu sertralină

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 sertralină, incidența reacțiilor de

întrerupere raportate a fost de 23% la cei care au întrerupt tratamentul cu sertralină, comparativ cu 12% la cei care au continuat să utilizeze tratamentul cu sertralină.

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 amețeli, tulburări senzoriale (incluzând parestezii), tulburări ale somnului (incluzând insomnie și vise agitate), agitație și anxietate, greață și/sau vărsături, tremor și cefalee. În general, aceste simptome sunt de intensitate ușoară până la moderată; 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, și 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, se recomandă ca doza de sertralină, la întreruperea tratamentului, să fie redusă treptat pe o perioadă de câteva săptămâni sau luni, în funcție de necesitățile pacientului (vezi pct. 4.2).

Acatizie/agitație psihomotorie

Utilizarea sertralinei a fost asociată cu apariția acatiziei, caracterizată printr-o agitație subiectivă neplăcută sau supărătoare 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 la nivel hepatic. 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 C_{max} 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 urinară 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 (clearance-ul creatininei 10-29 ml/min), în urma administrării de doze repetate, parametrii farmacocinetici (ASC_{0-24} sau C_{max}) nu au prezentat modificări semnificative în comparație cu lotul martor. Nu este necesară ajustarea dozei de sertralină 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 pacienții vârstnici, care pot fi expuși unui risc mai mare de apariție a acestui eveniment advers (vezi Hiponatremie la pct. 4.4).

Diabet zaharat

La pacienții cu diabet zaharat, tratamentul cu un ISRS poate modifica controlul glicemiei. 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 sertralina.

Sucul de grepfrut

Administrarea concomitentă a sertralinei cu sucul de grepfrut nu este recomandată (vezi pct. 4.5).

Interferența cu testele de screening pentru urină

Au fost raportate rezultate fals-pozitive la testele de screening a benzodiazepinelor urinare prin metode imunologice, la pacienții aflați în tratament cu sertralina. Aceasta sunt determinate de lipsa de specificitate a testelor de screening. Rezultate fals-pozitive la aceste teste pot să apară în zilele următoare întreruperii tratamentului cu sertralina. Teste de confirmare, cum ar fi cromatografia de gaze/spectrometria de masă diferențiază sertralina de benzodiazepine.

Glaucom cu unghi îngust

ISRS, inclusiv sertralina pot avea efecte asupra mărimii pupilei determinând midriază. Efectul midriatic potențează îngustarea unghiului ochiului rezultând o creștere a presiunii oculare și glaucom cu unghi îngust, în special la pacienții predispuși. Astfel sertralina trebuie folosită cu precauție la pacienții cu glaucom cu unghi îngust și antecedente de glaucom.

Sertralina, concentrat pentru soluție orală

Sertralina, concentrat pentru soluție orală conține 12 % etanol(vezi pct. 4.3 și 4.5), glicerol și butilhidroxitoluen.

Alcool etilic: conținutul în alcool etilic trebuie să fie luat în considerare la pacienții cu insuficiență hepatică, abuz de alcool etilic, epilepsie, traumatisme sau afecțiuni cerebrale, femei gravide și copii.

Butilhidroxitoluen: poate provoca iritații ale ochilor, pielii și mucoaselor.

Glicerol: la doze mari, poate provoca cefalee, dureri abdominale și diaree.

Sensibilitate la latex

Flaconul acestui medicament conține latex de cauciuc . Acesta poate cauza reacții alergice severe.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Contraindicații

Inhibitori de monoaminoxidază

IMAO ireversibili (de exemplu selegilină)

Sertralina nu trebuie utilizată în asociere cu IMAO ireversibili cum este selegilina. Tratamentul cu sertralina nu trebuie inițiat cel puțin 14 zile după întreruperea tratamentului cu un IMAO ireversibil. Administrarea sertralinei trebuie întreruptă cu cel puțin 7 zile înainte de începerea tratamentului cu un IMAO ireversibil (vezi pct. 4.3).

Inhibitori de MAO – A reversibili, selectivi (moclobemidă)

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 urma o perioadă de întrerupere mai scurtă de 14 zile, înainte de inițierea tratamentului cu sertralina. 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, neselectivi (linezolid)

Antibioticul linezolid este un slab IMAO reversibil și neselectiv și nu trebuie administrat la pacienții tratați cu sertralina (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 sertralina, sau care au avut întrerupt tratamentul cu sertralina, cu puțin înainte de inițierea celui cu IMAO. Aceste reacții au inclus tremor, mioclonii, diaforeză, greață, vărsături, eritem facial, amețeli, hipertermie și caracteristici asemănătoare sindromului neuroleptic malign, convulsii, și deces.

Pimozidă

Într-un studiu folosind o doză unică mică de pimozidă (2 mg) au fost observate concentrații plasmatice crescute de pimozidă cu aproximativ 35%. Aceste concentrații crescute nu au fost asociate cu nicio 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 (Vezi pct. 4.3).

Administrarea concomitentă cu sertralina nu este recomandată pentru:

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.

Se recomandă prudență la utilizarea fentanilului (în anestezia generală sau în tratamentul durerii cronice), a altor medicamente serotoninergice (incluzând alte antidepresive serotoninergice, amfetamine, triptani) și a altor medicamente opioide.

Precauții speciale

Medicamente care prelungesc intervalul QT

Riscul de prelungire a intervalului QT și/sau de aritmii ventriculare (de exemplu, TV) poate să crească o dată cu administrarea concomitentă a altor medicamente care prelungesc intervalul QT (de exemplu, unele medicamente 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. În cazul administrării concomitente de sertralină și litiu, pacienții trebuie monitorizați corespunzător.

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 plasmatice de fenitoină în vederea ajustării corespunzătoare a dozelor de fenitoină. În plus, administrarea concomitentă de fenitoină poate determina scăderea concentrației plasmatice de sertralină. Nu se exclude ca și alți inductori ai citocromului CYP3A4, de exemplu fenobarbital, carbamazepină, sunătoare, rifampicină pot determina scăderea concentrației plasmatice de sertralină.

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 sertralina. Semnificația clinică a acestor modificări nu este încă cunoscută. Sertralina nu are niciun efect asupra capacității de beta-blocare adrenergică a atenololului. Nu s-a observat niciun fel de interacțiune la administrarea concomitentă a 200 mg sertralina zilnic cu digoxină.

Medicamente care afectează funcția plachetară

Riscul de sângerare poate crește în cazul administrării concomitente de ISRS, inclusiv sertralina, și medicamente care acționează asupra funcției plachetare (cum sunt AINS, acidul acetilsalicilic și ticlopidina) sau alte medicamente care pot crește riscul sângerărilor (vezi pct. 4.4).

Blocante neuro-musculare

ISRS pot reduce activitatea colinesterazei plasmatică determinând o prelungire a acțiunii neuro-blocante a mivacuriului sau altor blocante neuro-musculare.

Medicamente metabolizate de citocromul P450

Sertralina poate acționa ca un inhibitor ușor-moderat al CYP 2D6. Administrarea cronică de sertralina 50 mg pe zi a arătat o creștere moderată (în medie 23% - 37%) a concentrațiilor plasmatică 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 sertralina.

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 (cortizol endogen, carbamazepină, terfenadină, alprazolam), cu substratul CYP2C19 diazepam și substraturile CYP2C9 tolbutamidă, fenitoină 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 sertralina (vezi pct. 4.4).

Pe baza studiului de interacție cu sucul de grapefruit, nu poate fi exclusă posibilitatea ca administrarea concomitentă a sertralinei cu inhibitori puternici ai CYP3A4, de exemplu inhibitori de proteaze, ketoconazol, itraconazol, posaconazol, voriconazol, claritromicină, telitromicină și nefazodonă, să determine creșterea expunerii la sertralina. Acest lucru este de asemenea valabil pentru inhibitorii moderați ai CYP3A4, de exemplu aprepitant, eritromicină, fluconazol, verapamil sau diltiazem. În timpul tratamentului cu sertralina se recomandă evitarea utilizării de inhibitori puternici ai CYP3A4.

Concentrațiile plasmatică ale sertralinei cresc cu aproximativ 50% în cazul metabolizatorilor enzimatici lenți ai 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.

Concentratul pentru soluție orală de sertralina și disulfiram

Concentratul pentru soluție orală, conține o cantitate mică de alcool etilic. Atât timp cât concentrațiile plasmatică de disulfiram persistă sau activitatea acetaldehid-dehidrogenazei este diminuată, ingestia de alcool etilic va determina reacții adverse. Depinzând de funcția hepatică, acest efect poate fi încă prezent pentru o perioadă de timp de două săptămâni după ultima doză de disulfiram, deși perioada de o săptămână este cea mai des întâlnită durată de acțiune pentru doze standard. Prin urmare, sertralina sub formă de concentrat pentru soluție orală nu trebuie utilizată în asociere cu disulfiram sau în termen de 14 de zile de la întreruperea tratamentului cu disulfiram (vezi pct. 4.3 și 4.4).

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 funcției de reproducere, 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, ai căror mame au fost tratate cu sertralină. Acest fenomen a fost observat și la celelalte antidepressive ISRS. Administrarea sertralinei nu este recomandată în sarcină, decât dacă starea clinică a mamei este de așa natură încât beneficiile estimate depășesc riscul potențial pentru mamă.

Dacă utilizarea de către mamă continuă spre sfârșitul sarcinii, în special în al treilea trimestru, nou-născuții trebuie ținuti sub supraveghere. Următoarele simptome pot apărea la nou-născutul a cărui mamă a utilizat sertralină spre sfârșitul sarcinii: sindrom de detresă respiratorie, cianoză, apnee, convulsii, temperatură instabilă, alăptare dificilă, vărsături, hipoglicemie, hipertonie, hipotonie, hiperreflexie, tremor, agitație, iritabilitate, letargie, plâns constant, somnolență și tulburări de somn. Aceste simptome pot apărea datorită altor efecte serotoninergice sau simptomelor de întrerupere. În majoritatea cazurilor, complicațiile apar imediat sau foarte curând (<24 ore) după naștere. 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 (HTPN). Riscul constatat a fost de aproximativ 5 cazuri la 1000 de sarcini. La nivelul populației generale, HTPN apare la 1 - 2 cazuri din 1000 de sarcini.

Alăptarea

Datele publicate referitoare la concentrația sertralinei în laptele matern au arătat că mici cantități de sertralină și de N-demetilsertralină, metabolitul sertralinei, au fost excretate în lapte. În general, concentrațiile plasmatice găsite la sugar au fost neglijabile sau nedetectabile, cu excepția unui sugar la care concentrația plasmatică a atins aproximativ 50% din concentrația plasmatică maternă (dar fără a avea un efect notabil asupra sănătății acestui sugar). 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

Studiile la animale nu au evidențiat efecte ale sertralinei asupra fertilității (vezi pct. 5.3). Raportările 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 de farmacologie clinică au arătat că sertralina nu are niciun efect asupra performanțelor psihomotorii. Cu toate acestea, deoarece medicamentele psihotrope pot afecta capacitatea fizică sau mentală necesară îndeplinirii unor activități potențial riscante, cum sunt conducerea vehiculelor sau folosirea utilajelor, pacientul trebuie avertizat corespunzător.

4.8 Reacții adverse

Greața este cea mai frecventă reacție adversă. În tratamentul tulburărilor de anxietate socială, disfuncția sexuală (eșecul ejaculării) la bărbați a apărut la 14% dintre pacienții tratați cu sertralină comparativ cu 0% la cei cu placebo. Aceste reacții adverse sunt dependente de doză și sunt deseori tranzitorii odată cu continuarea 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 (cu frecvență 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.

Clasificarea pe aparate, sisteme și organe	Foarte frecvente (≥1/10)	Frecvente (≥1/100 și <1/10)	Mai puțin frecvente (≥1/1000 și <1/100)	Rare (≥1/10000 și <1/1000)	Cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile)
Infecții și infestări		infecții ale tractului respirator superior, faringită, rinită	gastroenterită, otită medie	diverticulită [§]	
Tumori benigne, maligne și nespecificate (incluzând chisturi și polipi)			neoplasm		
Tulburări hematologice și limfatice				limfadenopatie, trombocitopenie* [§] , leucopenie* [§]	
Tulburări ale sistemului imunitar			hipersensibilitate*, alergie sezonieră*	reacții anafilactoide*	
Tulburări endocrine			hipotiroidism*	hiperprolactinemie* [§] , secreție inadecvată de hormon antidiuretic* [§]	
Tulburări metabolice și de nutriție		apetit alimentar scăzut, apetit alimentar crescut*		hipercolesterolemie, diabet zaharat*, hipoglicemie*, hiperglicemie* [§] , hiponatremie* [§]	
Tulburări psihice	insomnie	anxietate*, depresie*, agitație*, libidou scăzut*, nervozitate, depersonalizare, coșmaruri, bruxism*	idee suicidară/comportament suicidar*, psihoze*, gândire anormală, apatie, halucinații*, agresivitate*, stare euforică*, paranoia	tulburări de conversie* [§] , paronirie* [§] , dependență de medicamente, somnambulism, ejaculare prematură	

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.

Clasificarea pe aparate, sisteme și organe	Foarte frecvente (≥1/10)	Frecvente (≥1/100 și <1/10)	Mai puțin frecvente (≥1/1000 și <1/100)	Rare (≥1/10000 și <1/1000)	Cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile)
Tulburări ale sistemului nervos	amețeli, cefalee*, somnolență	tremor, tulburări de mișcare (incluzând simptome extrapiramidale cum sunt hiperkinezie, hipertonie, distonie, bruxism sau tulburări de mers), parestezie*, hipertonie*, tulburări de atenție, disgeuzie	amnezie, hipoestezie*, contracții musculare involuntare*, sincopă*, hiperkinezie*, migrenă*, convulsii*, amețeli posturale, coordonare anormală, tulburări de vorbire	comă*, acatizie (vezi pct. 4.4), diskinezie, hiperestezie, spasm cerebrovascular (inclusiv sindrom de vasoconstricție cerebrală reversibilă și sindrom Call-Fleming)*§, agitație psihomotorie*§§ (vezi pct. 4.4), tulburări senzoriale, coreoatetoză§, 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§	
Tulburări oculare		tulburări vizuale*	midriază*	scotom, glaucom, diplopie, fotofobie, hifemă*§, pupile inegale*§, tulburări de vedere§, tulburări	maculopatie

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.

Clasificarea pe aparate, sisteme și organe	Foarte frecvente (≥1/10)	Frecvente (≥1/100 și <1/10)	Mai puțin frecvente (≥1/1000 și <1/100)	Rare (≥1/10000 și <1/1000)	Cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile)
				lacrimale	
Tulburări acustice și vestibulare		tinitus*	otalgii		
Tulburări cardiace		palpitații*	tahicardie*, tulburări cardiace	infarct miocardic*§, torsada vârfurilor*§ (vezi pct. 4.4, 4.5 și 5.1), bradicardie, prelungirea intervalului QT* (vezi pct. 4.4, 4.5 și 5.1)	,
Tulburări vasculare		bufeuri*	sângerări anormale (cum sunt hemoragii gastro-intestinale)*, hipertensiune arterială*, eritem facial, hematurie*	ischemie periferică	
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale		căscat*	dispnee, epistaxis*, bronhospasm*	hiperventilație, boală pulmonară interstițială*§, laringospasm, disfonie, stridor*§, hipoventilație, sughiț	
Tulburări gastro-intestinale	greață, diaree, xerostomie	dispepsie, constipație*, dureri abdominale* vărsături*, flatulență	melenă, tulburări dentare, esofagită, glosită, hemoroizi, hipersecreție salivară, disfagie, eructație, tulburări linguale	ulcerații ale gurii, pancreatită*§, hematochezie, ulcerația limbii, stomatită	

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.

Clasificarea pe aparate, sisteme și organe	Foarte frecvente (≥1/10)	Frecvente (≥1/100 și <1/10)	Mai puțin frecvente (≥1/1000 și <1/100)	Rare (≥1/10000 și <1/1000)	Cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile)
Tulburări hepatobiliare				disfuncție hepatică, afecțiuni hepatice grave (incluzând hepatită, icter și insuficiență hepatică)	
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat		hiperhidroză, erupții cutanate tranzitorii*	edem periorbital*, urticarie*, alopecie*, prurit*, purpură*, dermatită, piele uscată, edem facial, transpirație rece	raportări rare de reacții adverse cutanate severe (RACS) de exemplu, sindrom Stevens-Johnson* și necroliză epidermică*§, reacții cutanate*§, fotosensibilitate§, angioedem, textură anormală a părului, miros anormal al pielii, dermatită buloasă, erupție cutanată foliculară	
Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv		dureri de spate, artralgie*, mialgie	osteoartrită, spasme musculare, crampe musculare*, slăbiciune musculară	rabdomioliză*§, tulburări osoase	trismus*
Tulburări renale și ale căilor urinare			polakiurie, tulburări de micțiune, retenție urinară, incontinență urinară*, poliurie, nicturie	ezitare urinară*, oligurie	
Tulburări ale	eșecul	menstruații	disfuncție (vezi	galactoree*,	

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.

Clasificarea pe aparate, sisteme și organe	Foarte frecvente (≥1/10)	Frecvente (≥1/100 și <1/10)	Mai puțin frecvente (≥1/1000 și <1/100)	Rare (≥1/10000 și <1/1000)	Cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile)
aparaturii genital și sânului	ejaculării	neregulate*, disfuncție erectilă	pct. 4.4), menoragie, hemoragie vaginală, disfuncție sexuală feminină (vezi pct. 4.4)	vulvovaginită atrofică, secreții genitale, balanopostită*§, ginecomastie*, priapism*	
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	fatigabilitate*	stare generală de rău*, dureri toracice*, astenie*, pirexie*	edem periferic*, frisoane, tulburări de mers*, sete	hernie, toleranță scăzută la medicamente	
Investigații diagnostice		creștere în greutate*	creșteri ale concentrației alanin aminotransferazei* și aspartat aminotransferazei*, scădere în greutate*	hipercolesterolemie*, rezultate anormale ale testelor de laborator, spermă anormală, alterări ale funcției plachetare*§	,
Leziuni, intoxicații și complicații legate de procedurile utilizate		leziuni			
Proceduri medicale și chirurgicale				vasodilatație procedurală	
* RA identificată după punerea pe piață					
§ Frecvența RA reprezentată prin limita superioară estimată a intervalului de încredere 95% utilizând „Regula lui 3”.					

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 autolimitante; cu toate acestea, la unii pacienți pot fi severe și/sau prelungite. De aceea, atunci când tratamentul nu mai este necesar, se recomandă ca doza de sertralină să fie redusă treptat (vezi pct. 4.2 și 4.4).

Vârstnici

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

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 pacienții 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, hiperkinezie, migrenă, somnolență, tremor, tulburări vizuale, xerostomie, dispepsie, coșmar, fatigabilitate, incontinență urinară, erupții cutanate tranzitorii, acnee, epistaxis, flatulență.

Mai puțin frecvente ($\geq 1/1000$ și $< 1/100$): ECG cu interval QT prelungit (vezi pct. 4.4, 4.5 și 5.1), tentativă de suicid, convulsii, tulburări extrapiramidale, parestezii, 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, scădere în greutate, spasme musculare, vise anormale, apatie, albuminurie, polakiurie, poliurie, mastodinii, tulburări menstruale, alopecie, dermatită, afecțiuni cutanate, miros anormal al pielii, urticarie, bruxism, eritem facial.

Frecvență necunoscută: enurezis

Reacții adverse de clasă

Studiile epidemiologice, efectuate în special la pacienți de 50 de ani sau peste aceasta vârstă, au arătat un risc crescut de fracturi osoase la pacienții care au primit ISRS și ATC. Nu se cunoaște mecanismul care conduce la apariția acestui risc.

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 din România <http://www.anm.ro>.

Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România

Str. Aviator Sănătescu nr. 48, sector 1

București 011478- RO

Tel: + 4 0757 117 259

Fax: +4 0213 163 497

e-mail: adr@anm.ro.

4.9 Supradozaj

Toxicitate

Sertralina a demonstrat o marjă de siguranță dependentă de populația de pacienți și/sau de medicația concomitentă. S-au raportat decese în cazul supradozajului sertralinei, în monoterapie sau în cazul asocierii cu alte medicamente și/sau alcool etilic. În consecință, orice supradozaj trebuie tratat intensiv.

Simptome

Simptomele supradozajului constau în efectele mediate de serotonină, cum sunt somnolență, tulburări gastro-intestinale (greață și vărsături), tahicardie, tremor, agitație și amețeli. A fost raportată comă, deși cu o frecvență mai redusă.

Supradozajul cu sertralină poate determina prelungirea intervalului QT și, de aceea, monitorizarea ECG este recomandată în toate cazurile de supradozaj cu sertralină (vezi pct. 4.4, 4.5 și 5.1).

Tratament

Nu există niciun antidot specific pentru sertralină. Se recomandă asigurarea funcționării căilor respiratorii și, dacă este necesar, se asigură 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 (de exemplu, ECG) 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 receptori muscarinici (colinergici), serotoninergici, dopaminergici, adrenergici, histaminergici, GABA-ergici (acid gama amino butiric) sau benzodiazepinici. Administrarea cronică de sertralină 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, placebo controlat, ce compara potențialul de apariție al abuzului la sertralină, 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 acțiune 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.

Studii clinice

Tulburări depresive majore

A fost realizat un studiu care a înrolat pacienți cu depresie tratați în ambulator cu sertralină 50-200 mg pe zi și care au răspuns la tratament la sfârșitul fazei 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 sertralină 50-200 mg pe zi sau placebo. Rata de recădere a fost semnificativ statistic mai mică la pacienții tratați cu sertralină comparativ cu cei care au primit 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 sertralină și cel cu placebo a fost de 83,4%, și respectiv 60,8%.

Stres posttraumatic (SPT)

Datele 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 sertralină 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 combinată din studii a fost de 184, respectiv 430, și de aceea rezultatele la femei sunt mai robuste față de cele de la bărbați care 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.

Electrofiziologie cardiacă

Într-un studiu aprofundat dedicat intervalului QT, efectuat în starea de echilibru la expuneri supraterapeutice la voluntari sănătoși (tratați cu 400 mg/zi, de două ori doza maximă zilnică recomandată), limita superioară a $QTcF$ a fost de 90% cu două fețe pentru diferența medie a potrivirilor de timp cu cele mai mici pătrate ale intervalului $QTcF$ între sertralină și placebo (11,666 ms) a fost mai mare decât pragul predefinit de 10 ms la punctul de timp de 4 ore după administrare. Analiza expunere-răspuns a indicat o relație ușor pozitivă între intervalul $QTcF$ și concentrațiile plasmatice de sertralină [0,036 ms/(ng/ml); $p < 0,0001$]. Pe baza unui model expunere-răspuns, pragul pentru prelungirea semnificativă clinic a intervalului $QTcF$ (adică pentru ca $QTcF$ să depășească 10 ms) este de cel puțin 2,6 ori mai mare decât C_{max} medie (86 ng/ml), ca urmare a celei mai mari doze recomandate de sertralină (200 mg/zi) (vezi pct. 4.4, 4.5, 4.8 și 4.9).

TOC la copii și adolescenți

Siguranța și eficacitatea sertralinei (50 – 200 mg pe zi) au fost evaluate în tratamentul copiilor (cu vârste cuprinse între 6 și 12 ani) și adolescenților (13 – 17 ani) fără depresie din ambulatoriu cu tulburare obsesiv compulsivă (TOC). După o săptămâna de introducere într-un singur studiu orb placebo controlat, pacienții au fost randomizați pentru douăsprezece săptămâni de tratament cu doză flexibilă fie cu sertralină, fie cu placebo. Pacienții selectați pentru grupul tratat cu sertralină 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 sertralină 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 sertralină, 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 sertralină comparativ cu 37% din grupul de pacienți cu placebo ($p = 0,03$).

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

Copii și adolescenți

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

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Absorbția

La om, în urma administrării unei doze orale unice zilnice de 50 până la 200 mg timp de 14 zile, concentrațiile plasmatiche 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.

Alimentele nu modifică semnificativ biodisponibilitatea sertralinei din concentratul pentru soluție orală.

Distribuție

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

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 plasmatică prin eliminare, se produce o acumulare aproximativ dublă până la atingerea concentrațiilor la starea de echilibru, 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 sertralină nemetabolizată este excretată prin urină.

Liniaritate/non-liniaritate

Sertralina prezintă o farmacocinetică proporțională cu doza, în intervalul de dozaj cuprins între 50 și 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. Dozajele de 25 mg și de 50 mg au fost tolerate în egală măsură. La atingerea concentrației la starea de echilibru pentru doza de 200 mg, concentrația plasmatică a sertralinei în 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 în 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 creștere a dozei de câte 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 sertralină.

Farmacogenomica

Concentrațiile plasmatice ale sertralinei au fost cu aproximativ 50% mai mari în cazul metabolizatorilor enzimatici lenți pentru CYP2C19, comparativ cu metabolizatorii rapizi. Însemnătatea 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 niciun risc special pentru om pe baza studiilor convenționale farmacologice privind evaluarea siguranței, toxicitatea după doze repetate, genotoxicitatea și carcinogeneza.

Studiile de toxicitate asupra funcției de reproducere la animale nu au evidențiat dovezi 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 precoce se datorează expunerii in utero începând din ziua a 15-a a sarcinii. Întârzierile identificate în dezvoltarea postnatală a puilor din femele tratate se datorează probabil efectelor asupra femelelor și, prin urmare, nu sunt relevante pentru om.

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

Studii pe animale tinere

A fost efectuat un studiu de toxicologie la șobolani tineri, în care sertralina a fost administrată pe cale orală la șobolani masculi și femele, din ziua 21 până în ziua 56 postnatală (la doze de 10, 40 sau 80 mg/kg/zi), cu perioadă de recuperare fără administrare de doze până în ziua 196. Întârzieri de dezvoltare sexuală au avut loc la masculi și femele la doze de diferite concentrații (la 80mg/kg la masculi și la ≥ 10 mg/kg la femele) dar în ciuda acestor constatări, nu au existat efecte legate de sertralină la niciunul dintre criteriile finale de evaluare stabilite, ale funcției de reproducere la femele sau masculi. În plus, din ziua 21 până în ziua 56, au fost observate, de asemenea, deshidratare, rinoree colorată și reducere a creșterii medii a greutății corporale. Toate efectele menționate anterior, atribuite administrării sertralinei, au fost reversibile la un moment din perioada de recuperare fără administrare de doze a studiului. Relevanța clinică a acestor efecte observate la șobolanii cărora le-a fost administrată sertralină nu a fost stabilită.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Nucleu

Hidrogenofosfat de calciu dihidrat
Celuloză microcristalină
Hidroxipropilceluloză
Amidonglicolat de sodiu (Tip A)
Stearat de magneziu

Film

Opadry White:

Dioxid de titan (E 171)
Hipromeloză
Macrogol
Polisorbat 80

Opadry Clear:

Hipromeloză

Macrogol

Zoloft concentrat pentru soluție orală:

Glicerol

Alcool etilic

Butilhidroxitoluen (E 321)

Levomentol.

6.2 Incompatibilități

Zoloft comprimate filmate:

Nu este cazul.

Zoloft concentrat pentru soluție orală:

Zoloft concentrat pentru soluție orală nu trebuie administrat împreună cu alte lichide, în afara celor menționate la pct. 6.6

6.3 Perioada de valabilitate

Zoloft comprimate filmate:

5 ani

Zoloft concentrat pentru soluție orală:

În ambalajul original: 3 ani

După prima deschidere a flaconului: 28 zile.

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

A nu se păstra la temperaturi peste 30°C.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Zoloft 50 mg comprimate filmate

Comprimatele filmate sunt ambalate câte 10, 14, 15, 20, 28, 30, 50, 56, 60, 84, 98, 100, 200, 294, 300 sau 500 de comprimate filmate, în blistere din PVC/Al.

Comprimatele filmate sunt ambalate în blister din PVC/Al a câte 30 de comprimate filmate (30 x 1).

Zoloft 100 mg comprimate filmate

Comprimatele filmate sunt ambalate câte 10, 14, 15, 20, 28, 30, 50, 56, 60, 84, 98, 100, 200, 294, 300 sau 500 de comprimate filmate, în blistere din PVC/Al.

Comprimatele filmate sunt ambalate în blister din PVC/Al a câte 30 de comprimate filmate (30 x 1).

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate

Zoloft 20 mg/ml concentrat pentru soluție orală

Zoloft 20 mg/ml concentrat pentru soluție orală este disponibil în flacoane din sticlă brună a 60 ml.

Flaconul are capac prevăzut cu filet și o pipetă gradată încorporată în capac.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor și alte instrucțiuni de manipulare

Zoloft comprimate filmate

Fără cerințe speciale.

Concentratul pentru soluție orală conține sertralină 20 mg/ml. Acesta trebuie diluat înainte de utilizare. În acest scop, cu ajutorul pipetei disponibile se extrage cantitatea recomandată de concentrat pentru soluție orală de sertralină și se diluează cu aproximativ 120 ml (*un pahar*) de apă, băutură răcoritoare de ghimbir, limonadă, suc de lămâie sau portocale. Concentratul pentru soluție orală de sertralină nu trebuie amestecat cu alte lichide decât cele menționate. Doza trebuie administrată imediat după diluare. Nu se prepară în avans. Cu timpul, poate fi observată o ușoară tulburare a soluției după amestecare; acest aspect este normal.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

8227/2015/01-17
8228/2015/01-17
8229/2015/01

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Reînnoirea autorizației - Octombrie 2015.

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Decembrie 2020

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe website-ul Agenției Naționale a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România <http://www.anm.ro>.