# REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

## 1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Asentra 50 mg comprimate filmate
Asentra 100 mg comprimate filmate

## 2. COMPOZIŢIA CALITATIVĂ ŞI CANTITATIVĂ

Asentra 50 mg comprimate filmate
Fiecare comprimat filmat conţine 50 mg sertralină (sub formă de clorhidrat de sertralină 55,95 mg).

Asentra 100 mg comprimate filmate
Fiecare comprimat filmat conţine 100 mg sertralină (sub formă de clorhidrat de sertralină 111,90 mg).

Pentru lista tuturor excipienţilor, vezi pct. 6.1.

## 3. FORMA FARMACEUTICĂ

Comprimat filmat

*Asentra 50 mg comprimate filmate*
Comprimate filmate rotunde, biconvexe, de culoare galbenă pal, prevăzute cu o linie mediană pe una din fețe și marcate cu 3 pe cealaltă față. Comprimatul poate fi divizat în doze egale. Dimensiunea comprimatului: diametrul aproximativ 8 mm.

*Asentra 100 mg,comprimate filmate*
Comprimate filmate rotunde, biconvexe, de culoare portocalie, prevăzute cu o linie mediană pe una din feţe și marcate cu 4 pe cealaltă față. Comprimatul poate fi divizat în doze egale. Dimensiunea comprimatului: diametrul aproximativ 11 mm.

## 4. DATE CLINICE

### 4.1 Indicaţii terapeutice

Sertralina este indicată în tratamentul:
Episoadelor depresive majore. Prevenţia recidivei episoadelor de depresie majoră.
Tulburării de panică, cu sau fără agorafobie.
Tulburării obsesiv-compulsive (TOC) la adulţi, adolescenţi şi copii cu vârsta cuprinsă între 6 şi 17 ani.
Tulburării de anxietate socială.
Stresului post-traumatic (SPT).

### 4.2 Doze şi mod de administrare

Doze

*Iniţierea tratamentului*

*Depresie şi TOC*
Tratamentul cu sertralină trebuie iniţiat la o doză de 50 mg pe zi.

*Tulburarea de panică, SPT şi 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 incidenţa reacţiilor adverse caracteristice iniţierii tratamentului tulburării de panică.

*Stabilirea dozei*

*Depresie, TOC, tulburarea de panică, tulburarea de anxietate socială şi SPT*
Pacienţii care nu răspund la tratamentul cu 50 mg sertralină pe zi pot prezenta efecte benefice ca urmare a creşterii dozei. Modificările de dozaj trebuie efectuate în etape de 50 mg la intervale de cel puţin o săptămână, până la doza maximă zinică de 200 mg. Modificările de dozaj nu trebuie efectuate mai frecvent de o dată pe săptămână, având în vedere timpul de înjumătăţire prin eliminare de 24 de ore al sertralinei.

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

*Tratamentul de întreţinere*

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

*Depresie*
Pentru prevenirea recurenţei episoadelor de depresie majoră (EDM), poate fi recomandat tratamentul de lungă durată. În majoritatea cazurilor, doza recomandată în prevenirea recurenţei EDM este aceeaşi cu cea folosită în timpul episoadelor curente. Pacienţii cu depresie trebuie trataţi pentru o perioadă suficientă de timp de cel puţin 6 luni pentru a se asigura că nu mai prezintă simptome.

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

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

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

*Pacienţi cu insuficienţă renală*
Nu este necesară ajustarea dozei de sertralină la pacienţii cu insuficienţă renală (vezi pct. 4.4).

*Copii şi adolescenţi*

*Copii şi adolescenţi cu diagnostic de tulburare obsesiv compulsivă*
Pentru vârste cuprinse între 13 şi 17 ani: tratamentul se iniţiază cu 50 mg pe zi.
Pentru vârste cuprinse între 6 şi 12 ani: tratamentul se iniţiază 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. Totuşi, atunci când se creşte doza de la 50 mg sertralină pe zi trebuie avut în vedere faptul că, în general, greutatea copiilor este mai mică decât cea a adulţilor. 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 şi adolescenţi.

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, dimineaţa 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 opreşte tratamentul cu sertralină, doza trebuie redusă treptat într-o perioadă de cel puţin o săptămână până la două săptămâni, pentru a se reduce riscul apariţiei simptomelor de întrerupere (vezi pct. 4.4 şi 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 Contraindicaţii

Hipersensibilitate la substanţa activă sau la oricare dintre excipienţii enumeraţi la pct. 6.1.
Tratamentul concomitent cu inhibitori ireversibili de monoaminooxidază (IMAO) este contraindicat din cauza riscului unui sindrom serotoninergic cu simptome cum sunt agitaţie, tremor şi hipertermie.
Administrarea sertralinei nu trebuie să fie iniţiată timp de cel puţin 14 zile după întreruperea tratamentului cu un IMAO ireversibil. Administrarea sertralinei trebuie să fie întreruptă cu cel puţin 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 Atenţionări şi precauţii speciale pentru utilizare

*Sindrom serotoninergic (SS) sau Sindrom neuroleptic malign (SNM)*
În timpul tratamentului cu ISRS, inclusiv cu sertralină, a fost raportată apariţia unor sindroame care pot pune viaţa în pericol, cum este sindromul serotoninergic (SS) sau sindromul neuroleptic malign (SNM). Riscul apariţiei 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 (de exemplu, medicamente IMAO, albastru de metilen), antipsihotice şi alţi antagonişti dopaminergici şi cu medicamente opioide (inclusiv buprenorfină). Pacienţii trebuie monitorizaţi pentru apariţia semnelor şi 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 experienţă 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 atenţie şi precauţie când se ia decizia trecerii la tratamentul cu sertralină, în special de la tratamentul cu medicamente cu acţiune prelungită, cum este fluoxetina.

*Alte medicamente serotoninergice, de exemplu triptofan, enfluramină sau agonişti ai 5-HT*
Administrarea concomitentă de sertralină cu alte medicamente care cresc efectul neurotransmisiei serotoninergice, cum sunt amfetaminele, triptofanul sau fenfluramina, sau agonişti ai 5-HT, sau planta medicinală sunătoare (*Hypericum perforatum*), trebuie făcută cu precauţie sau evitată pe cât posibil, datorită potenţialului de interacţiuni farmacodinamice.

*Prelungirea intervalului QTc/Torsada vârfurilor (TdP)*
În perioada după punerea pe piață a sertralinei 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. Efectul asupra prelungirii intervalului QTc a fost confirmat într-un studiu al intervalului QTc la voluntari sănătoși, rezultând o relație pozitivă, statistic semnificativă. De aceea, sertralina trebuie utilizată cu prudență la pacienții cu factori de risc suplimentari pentru prelungire a intervalului QTc, cum sunt boala cardiacă, hipokaliemia sau hipomagneziemia, antecedente familiale de prelungire a intervalului QTc, bradicardia și utilizarea concomitentă a medicamentelor care prelungesc intervalul QTc (vezi pct. 4.5 și 5.1).

*Activarea maniei sau hipomaniei*
Simptomele maniei/hipomaniei au fost raportate la un procent mic de pacienţi trataţi cu alte antidepresive şi antiobsesive existente deja pe piaţă, inclusiv sertralină. De aceea, sertralina trebuie utilizată cu precauţie la pacienţii 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 pacienţii schizofrenici.

*Crize epileptice*
Crizele epileptice pot apărea în cazul tratamentului cu sertralină: sertralina trebuie evitată la pacienţii cu epilepsie instabilă, iar pacienţii cu epilepsie aflată sub control trebuie monitorizaţi cu atenţie.
Tratamentul cu sertralină trebuie întrerupt la toţi pacienţii la care apar crize epileptice.

*Suicid/ideaţie suicidară sau agravarea stării clinice*
Depresia se asociază cu creşterea riscului de ideaţie suicidară, auto-vătămare şi suicid (evenimente legate de suicid). Riscul se menţine până la apariţia unor semne consistente de remisiune. Dată fiind posibilitatea ca situaţia să nu se amelioreze în primele săptămâni de tratament, pacienţii trebuie monitorizaţi îndeaproape, până la apariţia ameliorării. Experienţa clinică generală demonstrează că riscul de suicid se poate accentua în primele faze ale recuperării.

Există şi alte afecţiuni psihice pentru care se prescrie sertralină şi care se pot şi ele asocia cu risc crescut de apariţie a unor evenimente legate de suicid. În plus, astfel de afecţiuni pot co-exista cu tulburări depresive majore şi, din această cauză, tratamentul pacienţilor cu alte afecţiuni psihice trebuie să respecte aceleaşi precauţii ca şi în cazul tratamentului pacienţilor cu tulburare depresivă majoră.

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

Terapia medicamentoasă a pacienţilor şi, mai ales a celor aflaţi în situaţie de risc accentuat, trebuie să fie însoţită de supraveghere atentă, cu precădere în etapele incipiente ale tratamentului şi după modificarea dozelor. Pacienţilor (şi celor care îi îngrijesc) trebuie să li se atragă atenţia cu privire la necesitatea monitorizării oricărei agravări a stării clinice, a apariţiei oricărui comportament sau ideaţii cu tentă de suicid precum şi la obligaţia de solicitare a sfatului medicului imediat după apariţia unor astfel de simptome.

*Copii şi adolescenţi*
Sertralina nu trebuie utilizată în tratamentul copiilor şi adolescenţilor cu vârsta sub 18 ani, exceptând pacienţii cu vârsta cuprinsă între 6 şi 17 ani suferind de tulburări obsesiv compulsive. În studiile clinice, comportamente legate de suicid (tentativă de suicid şi ideaţie suicidară), ostilitate (predominant agresivă, comportament opozant şi furie) au fost mai frecvent observate la copiii şi adolescenţii trataţi 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 atenţie pentru apariţia simptomelor

suicidare, în special la începutul tratamentului. Siguranța pe termen lung asupra maturizării cognitive, emoționale, fizice și pubertare la copii și adolescenți cu vârsta cuprinsă între 6 și 16 ani a fost evaluată într-un studiu observațional pe termen lung de până la 3 ani (vezi pct. 5.1). 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 atenţie pacienţii copii şi adolescenţi 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 şi alte evenimente hemoragice, inclusiv hemoragii fetale. Se recomandă precauţie la pacienţii trataţi cu ISRS, în special în cazul utilizării concomitente cu medicamente cunoscute ca afectând funcţia plachetară (de exemplu, anticoagulantele, antipsihoticele atipice şi fenotiazinele, cele mai multe dintre antidepresivele triciclice, acidul acetilsalicilic şi antiinflamatoarele nesteroidiene (AINS)), precum şi la pacienţii cu antecedente de tulburări hemoragice (vezi pct. 4.5).
ISRS/INRS pot crește riscul de hemoragie postpartum (vezi pct. 4.6, 4.8).

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

*Simptome de întrerupere apărute la oprirea tratamentului cu sertralină*
La oprirea tratamentului, apar simptomele de întrerupere obişnuite, mai ales dacă oprirea se face brusc (vezi pct. 4.8). În studiile clinice, printre pacienţii trataţi cu sertralină, incidenţa reacţiilor 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 apariţiei simptomelor de întrerupere poate fi dependent de mai mulţi factori, incluzând durata şi doza tratamentului, precum şi rata reducerii dozei. Cele mai frecvent raportate reacţii sunt ameţeală, tulburări senzoriale (incluzând parestezii), tulburări ale somnului (incluzând insomnie şi vise agitate), agitaţie şi anxietate, greaţă şi/sau vărsături, tremor şi cefalee. În general, aceste simptome sunt uşoare până la moderate; totuşi, la unii pacienţi pot fi severe ca intensitate. Simptomele apar, de obicei, în primele zile de la întreruperea tratamentului, dar au fost raportate foarte rar simptome la pacienţii care au omis din greşeală o doză. În general, aceste simptome sunt auto-limitate şi dispar, de obicei, în decurs de 2 săptămâni, totuşi, la unii pacienţi pot fi prelungite (2 – 3 luni sau mai mult). De aceea, este recomandabil ca doza de sertralină, la întreruperea tratamentului, să fie redusă treptat pe o perioadă de câteva săptămâni sau luni, în funcţie de necesităţile pacientului (vezi pct. 4.2).

*Acatizie/agitaţie psihomotorie*
Utilizarea sertralinei a fost asociată cu apariţia acatiziei, caracterizată printr-o agitaţie subiectivă neplăcută sau dureroasă şi prin necesitatea de mişcare, deseori însoţită de incapacitatea de a sta jos sau de a sta nemişcat. Această stare apare, de cele mai multe ori, chiar în primele săptămâni de tratament.
La pacienţii la care apar aceste simptome, creşterea dozei poate fi dăunătoare.

*Insuficienţă hepatică*
Sertralina este metabolizată în proporţie mare în ficat. Un studiu farmacocinetic cu administrare de doze repetate la subiecţi cu ciroză uşoară compensată a arătat prelungirea timpului de înjumătăţire prin eliminare şi creşterea de aproximativ trei ori a ASC şi $C_{max}$, în comparaţie cu subiecţii normali. Nu există

diferenţe semnificative de legare a proteinelor plasmatice între cele două grupuri. Sertralina trebuie utilizată cu atenţie la pacienţii cu afecţiuni hepatice. La pacienţii cu insuficienţă hepatică trebuie administrate doze mai mici sau la intervale mai mari de timp. Sertralina nu trebuie utilizată la pacienţii cu insuficienţă hepatică severă (vezi pct. 4.2).

*Insuficienţă renală*
Sertralina este metabolizată în proporţie mare, iar excreţia prin urină a medicamentului nemetabolizat reprezintă o cale minoră de eliminare. La pacienţii cu insuficienţă renală uşoară până la moderată (clearance-ul creatininei 30-60 ml/minut) sau cu insuficienţă renală moderată până la severă (clearance-ul creatininei 10-29 ml/minut), în urma administrării de doze repetate, parametri farmacocinetici ($ASC_{0-24}$ sau $C_{max}$) nu au prezentat modificări semnificative, în comparaţie cu lotul martor. Nu este necesară ajustarea dozei de sertralină în funcţie de gradul insuficienţei renale.

*Utilizarea la vârstnici*
În studiile clinice au fost incluşi peste 700 de pacienţi vârstnici (> 65 ani). Profilul şi incidenţa reacţiilor adverse apărute la vârstnici au fost similare cu cele de la pacienţii mai tineri.
ISRS şi INRS, inclusiv sertralina, au fost, totuşi, asociaţi cu unele cazuri de hiponatremie semnificativă clinic la pacienţii vârstnici, ce pot fi expuşi unui risc mai mare de apariţie a acestui eveniment advers (vezi „Hiponatremia” la pct. 4.4).

*Diabet zaharat*
La pacienţii cu diabet zaharat, tratamentul cu un ISRS poate modifica controlul glicemic, posibil din cauza înrăutăţirii simptomelor depresive. Poate fi necesară ajustarea dozei de insulină şi/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 grepfruit*
Administrarea sertralinei concomitent cu ingestia sucului de grepfruit 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 aşteptat 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 şi 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.

*Disfuncție sexuală*
Inhibitorii selectivi ai recaptării serotoninei (ISRS)/inhibitorii recaptării serotoninei și noradrenalinei (IRSN) 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/IRSN.

*Sodiu*
Acest medicament conține sodiu mai puțin de 1 mmol (23 mg) per comprimat filmat, adică poate fi considerat „fără sodiu”.

## 4.5 Interacţiuni cu alte medicamente şi alte forme de interacţiune

*Contraindicate*

*Inhibitori de monoaminooxidază*
*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 iniţiat cel puţin 14 zile după întreruperea tratamentului cu un IMAO ireversibil. Administrarea sertralinei trebuie să fie întreruptă timp de cel puţin 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 şi 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 iniţierea tratamentului cu sertralină. Se recomandă ca administrarea sertralinei să fie întreruptă cu cel puţin 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 şi non-selectiv şi nu trebuie administrat la pacienţii trataţi cu sertralină (vezi pct. 4.3).
S-au raportat reacţii adverse severe la pacienţii la care a fost recent întrerupt tratamentul cu IMAO (de exemplu, albastru de metilen) şi început cel cu sertralină, sau care au avut întrerupt tratamentul cu sertralină cu puţin înainte de iniţierea celui cu IMAO. Aceste reacţii au inclus tremor, mioclonii, diaforeză, greaţă, vărsături, eritem facial, ameţeli, hipertermie şi caracteristici asemănătoare cu sindromul neuroleptic malign, convulsii şi deces.

*Pimozidă*
Într-un studiu folosind o doză unică mică de pimozidă (2 mg), administrată concomitent cu sertralina, au fost observate concentraţii plasmatice crescute de pimozidă cu aproximativ 35%. Aceste concentraţii crescute nu au fost asociate cu nicio modificare a ECG. Deoarece nu se cunoaşte mecanismul de producere al acestei interacţiuni, datorită indicelui terapeutic îngust al pimozidei, administrarea concomitentă de sertralină şi pimozidă este contraindicată (a se vedea pct. 4.3).

*Administrarea concomitentă cu sertralina nu este recomandată*

*Medicamente cu acţiune inhibitorie asupra sistemului nervos central şi alcool etilic*
Administrarea concomitentă de sertralină 200 mg pe zi nu a potenţat efectele alcoolului etilic, carbamazepinei, haloperidolului sau fenitoinei asupra performanţei cognitive şi psihomotorii la subiecţii normali; cu toate acestea, nu se recomandă administrarea concomitentă de sertralină şi alcool etilic.

*Alte medicamente serotoninergice*
Vezi pct. 4.4.

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

*Precauţii 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 și 5.1).

*Litiu*
Într-un studiu clinic controlat cu placebo efectuat la voluntari sănătoşi, administrarea concomitentă de sertralină şi litiu nu a modificat semnificativ farmacocinetica litiului, dar a avut ca rezultat o creştere a

incidenţei tremorului în comparaţie cu placebo, indicând o posibilă interacţiune farmacodinamică. Se recomandă monitorizarea atentă a pacienţilor la care se administrează concomitent sertralină şi litiu**.**

*Fenitoină*
Într-un studiu clinic efectuat la voluntari sănătoşi, controlat cu placebo, s-a arătat că administrarea cronică de sertralină 200 mg pe zi nu determină inhibarea semnificativă clinic a metabolizării fenitoinei. Totuşi, au fost raportate câteva cazuri de pacienţi în tratament cu sertralină cu expunere mare la fenitoină; ca urmare, după iniţierea tratamentului cu sertralină se recomandă monitorizarea concentraţiilor plasmatice de fenitoină în vederea ajustării corespunzătoare a dozelor de fenitoină. În plus, administrarea concomitentă de fenitoină poate determina scăderea concentraţiei plasmatice de sertralină. Nu poate fi exclus faptul că alţi inductori ai citocromului CYP3A4, de exemplu, fenobarbital, carbamazepină, sunătoare, rifampicină pot determina o scădere a concentraţiei plasmatice a sertralinei.

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

*Warfarină*
Administrarea concomitentă de sertralină 200 mg pe zi şi warfarină a avut ca rezultat o creştere 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 iniţiază sau se întrerupe tratamentul cu sertralină.

*Alte interacţiuni medicamentoase, digoxină, atenolol, cimetidină*
Administrarea concomitentă cu cimetidina a determinat o scădere substanţială a clearance-ului de sertralină. Semnificaţia clinică a acestor modificări nu este încă cunoscută. Sertralina nu are nici un efect asupra capacităţii de beta-blocare adrenergică a atenololului. Nu s-a observat nici un fel de interacţiune la administrarea concomitentă a 200 mg sertralină zilnic cu digoxină.

*Medicamente care afectează funcţia plachetară*
La administrarea concomitentă de ISRS, inclusiv sertralină, şi medicamente cu acţiune asupra funcţiei plachetare (cum sunt AINS, acidul acetilsalicilic şi ticlopidina) sau alte medicamente care pot creşte riscul sângerărilor, poate creşte riscul sângerării (vezi pct. 4.4).

*Blocante neuromusculare*
ISRS pot reduce activitatea colinesterazei plasmatice, rezultând o prelungire a acțiunii de blocare neuromusculară a mivacuriumului sau a altor blocanți neuromusculari.

*Medicamente metabolizate de citocromul P450*
Sertralina poate acţiona ca un inhibitor uşor-moderat al CYP 2D6. Administrarea cronică cu sertralină 50 mg pe zi a arătat o creştere moderată (în medie 23% - 37%) a concentraţiilor plasmatice la starea de echilibru ale desipraminei (un marker al activităţii izoenzimei CYP 2D6). Interacţiuni 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 şi flecainida, antidepresivele triciclice şi antipsihoticele tipice, în special la doze mai mari de sertralină.

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

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

Pe baza studiilor de interacţiune cu sucul de grepfruit, nu se poate exclude faptul că administrarea concomitentă de sertralină şi inhibitori potenţi ai CYP3A4, de exemplu, inhibitori de protează, ketoconazol, itraconazol, posaconazol, voriconazol, claritromicină, telitromicină şi nefazodonă va determina creşteri chiar mai mari ale expunerii sertralinei. Această situaţie este aplicabilă şi în cazul inhibitorilor moderaţi ai CYP3A4, de exemplu, aprepitant, eritromicină, fluconazol, verapamil şi diltiazem. Administrarea de inhibitori potenţi ai CYP3A4 trebuie evitată pe parcursul tratamentului cu sertralină.

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

Administrarea concomitentă a sertralinei cu metamizol, care este un inductor al enzimelor de metabolizare, inclusiv CYP2B6 și CYP3A4, poate determina o reducere a concentrațiilor plasmatice de sertralină cu potențială scădere a eficacității clinice. Prin urmare, se recomandă prudență atunci când metamizolul și sertralina sunt administrate concomitent; răspunsul clinic și/sau nivelurile de medicamente trebuie monitorizate după caz.

## 4.6 Fertilitatea, sarcina şi alăptarea

*Sarcina*
Nu există studii adecvate, controlate, la femeile gravide. Totuşi, cantitatea mare de date nu a evidenţiat inducerea de către sertralină a malformaţiilor congenitale. Studiile la animale au arătat prezenţa unor efecte asupra reproducerii, datorate probabil toxicităţii materne cauzate de acţiunea farmacodinamică a substanţei şi/ sau acţiunea farmacodinamică directă a substanţei asupra fetusului (vezi pct. 5.3).

S-a raportat faptul că utilizarea sertralinei în timpul sarcinii determină simptome asemănătoare simptomelor de întrerupere, la unii nou-născuţi, ale căror mame au fost tratate cu sertralină. Acest fenomen a fost observat şi la celelalte antidepresive ISRS. Administrarea sertralinei nu este recomandată în sarcină, decât dacă starea clinică a mamei este de aşa natură, încât beneficiile estimate depăşesc riscul potenţial**.**

Dacă utilizarea de către mamă continuă în ultimele stadii de sarcină, în special în al treilea trimestru, nou-născuţii trebuie ţinuţi 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, somnolenţă şi tulburări de somn. Aceste simptome pot apărea datorită altor efecte serotoninergice sau simptomelor de întrerupere. Complicaţiile apar imediat sau foarte curând (< 24 ore) după naştere, în majoritatea cazurilor.

Studiile epidemiologice au sugerat că utilizarea ISRS în timpul sarcinii, în special în ultimul trimestru de sarcină, poate creşte riscul de hipertensiune pulmonară persistentă la nou-născut (HTPPN). Riscul a fost constatat în aproximativ 5 cazuri din 1 000 de sarcini. La nivelul populaţiei generale, HTPPN apare la 1 - 2 cazuri din 1 000 de sarcini.

Datele observaționale indică un risc crescut (mai puțin decât dublu) de hemoragie postpartum în urma expunerii la ISRS/INRS în luna premergătoare nașterii (vezi pct. 4.4, 4.8).

*Alăptarea*
Datele publicate referitoare la concentraţia sertralinei în lapte au arătat că mici cantităţi de sertralină şi de N-desmetilsertralină, metabolitul sertralinei, au fost excretate în lapte. În general, concentraţiile plasmatice ale sugarului au fost neglijabile sau nedetectabile, cu o singură excepţie a unui sugar la care

concentraţia plasmatică a atins aproximativ 50% din concentraţia plasmatică maternă (dar fără a avea un efect cardiac notabil asupra sugarului). Până la această dată, nu au fost raportate reacţii adverse asupra sănătăţii sugarilor alăptaţi 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 depăşesc riscul potenţial**.**

*Fertilitatea*
Datele din studiile pe modele animale nu au arătat un efect al sertralinei asupra fertilităţii (vezi pct. 5.3). Rapoartele privind utilizarea unor ISRS la om au arătat un efect asupra calităţii spermei, care este reversibil.
Nu a fost observat până în prezent un impact asupra fertilităţii la om.

## 4.7 Efecte asupra capacităţii de a conduce vehicule şi de a folosi utilaje

Studiile clinice farmacologice au arătat că sertralina nu are nici un efect asupra performanţelor psihomotorii. Totuşi, deoarece medicamentele psihotrope pot diminua capacitatea fizică sau mentală necesară îndeplinirii unor activităţi potenţial riscante, cum sunt conducerea vehiculelor sau folosirea utilajelor, pacientul trebuie avertizat în consecinţă**.**

## 4.8 Reacţii adverse

Greaţa este reacţia adversă cel mai frecvent întâlnită. În tratamentul tulburărilor de anxietate socială, disfuncţia sexuală (eşecul ejaculării) la bărbaţi a fost întâlnit la 14% din pacienţii trataţi cu sertralină, comparativ cu 0% la cei cu placebo. Aceste reacţii adverse sunt dependente de doză şi sunt tranzitorii adeseori pe parcursul continuării tratamentului.

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

În *Tabelul 1* sunt prezentate reacţiile adverse apărute după punerea pe piaţă (frecvenţa necunoscută) şi din studiile clinice controlate cu placebo (la un număr total de 2 542 pacienţi în tratament cu sertralină şi 2 145 pacienţi cu placebo) pentru depresie, TOC, tulburări de panică, SPT şi tulburare de anxietate socială.

Unele din reacţiile adverse prezentate în *Tabelul 1* pot scădea în intensitate şi frecvenţă o dată cu continuarea tratamentului şi, în general, nu duc la oprirea tratamentului.

***Tabelul 1: Reacţii adverse***
Frecvenţa reacţiilor adverse observate în studiile clinice controlate cu placebo în depresie, TOC, tulburări de panică, SPT şi tulburare de anxietate socială. Analiză globală şi experienţă după punerea pe piaţă.

| **Organe, aparate şi sisteme** | **Foarte frecvente** (≥1/10) | **Frecvente** (≥1/100 to <1/10) | **Mai puțin frecvente** (≥1/1 000 to <1/100) | **Rare** (≥1/10 000 to <1/1000) | **Cu frecvenţă necunoscută** (nu poate fi estimată din datele existente) |
|---|---|---|---|---|---|
| *Infecţii şi infestări* | | Infecție a tractului respirator superior, faringită, rinită | Gastroenterită, otită medie | Diverticulită[§] | |
| *Tumori benigne, maligne şi nespecificate* | | | Neoplasm | | |

| | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| *(incluzând chisturi şi polipi)* | | | | | |
| *Tulburări hematologice şi limfatice* | | | | Limfadenopatie, trombocitopenie*§, leucopenie*§ | |
| *Tulburări ale sistemului imunitar* | | | Hipersensibilitate*, alergie sezonieră * | Reacție anafilactoidă* | |
| *Tulburări endocrine* | | | Hipotiroidie* | Hiperprolactinemie*§, secreție inadecvată de hormon antidiuretic*§ | |
| *Tulburări metabolice şi de nutriţie* | | Apetit alimentar scăzut, apetit alimentar crescut* | | Hipercolesterolemie, diabet zaharat*, hipoglicemie*, hiperglicemie*§, hiponatremie*§ | |
| *Tulburări psihice* | Insomnie | Anxietate*, depresie*, agitație*, scăderea libidoului*, nervozitate, depersonalizare, coșmaruri, bruxism* | Ideație/comportament suicidar, tulburare psihotică *, gândire anormală, apatie, halucinații*, agresivitate*, euforie *, paranoia | Tulburare de conversie *§, paronirie*§, dependență medicamentoasă, somnambulism, ejaculare prematură | |
| *Tulburări ale sistemului nervos* | Amețeli, cefalee*, somnolență | Tremor, tulburări de mișcare (inclusiv simptome extrapiramidale, cum sunt hiperchinezie, hipertonie, distonie, bruxism sau tulburări ale mersului), parestezie*, hipertonie*, tulburări ale atenției, disgeuzie | Amnezie, hipoestezie*, contracții musculare involuntare*, sincopă*, hiperchinezie*, migrenă*, convulsii*, amețeli posturale, coordonare anormală, tulburări de vorbire | Comă*, acatizie (vezi pct. 4.4), dischinezie, hiperestezie, spasm cerebrovascular (inclusiv sindrom de vasoconstricție cerebrală reversibilă și sindrom Call-Fleming)*§, agitație psihomotorie *§ (vezi pct. 4.4), tulburări senzoriale, coreoatetoză§.<br><br>Au fost, de asemenea, raportate semne și simptome asociate cu sindromul serotoninic* sau sindromul neuroleptic malign: în unele cazuri, | |

| | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| | | | | asociat cu utilizarea concomitentă de medicamente serotonergice și a inclus agitație, confuzie, diaforeză, diaree, febră, hipertensiune arterială, rigiditate și tahicardie [§.] | |
| *Tulburări oculare* | | Tulburare vizuală [*] | Midriază[*] | Scotom, glaucom, diplopie, fotofobie, hifemă[*§], inegalitate pupilară [*§], vedere anormală[§], tulburare lacrimală | Maculopatie |
| *Tulburări acustice şi vestibulare* | | Tinitus[*] | Durere otică | | |
| *Tulburări cardiace* | | Palpitații[*] | Tahicardie[*], tulburare cardiacă | Infarct miocardic [*§], torsada vârfurilor [*§] (vezi pct. 4.4, 4.5 și 5.1), bradicardie, prelungirea intervalului QTc [*] (vezi pct. 4.4, 4.5 și 5.1) | |
| *Tulburări vasculare* | | Eritem facial tranzitoriu[*] | Sângerări anormale (cum este sângerarea gastrointestinală)[*], hipertensiune arterială[*], hematurie[*] | Ischemie periferică | |
| *Tulburări respiratorii, toracice şi mediastinale* | | Căscat[*] | Dispnee, epistaxis[*], bronhospasm[*] | Hiperventilație, pneumonie interstițială [*§], pneumonie eozinofilică[*§], laringospasm, disfonie, stridor[*§], hipoventilație, sughiț | |
| *Tulburări gastro-intestinale* | Greață, diaree, xerostomie | Dispepsie, constipație[*,] durere abdominală[*] vărsături[*], flatulență | Melenă, tulburări dentare, esofagită, glosită, hemoroizi, hipersecreție salivară, disfagie, eructații, tulburări ale limbii | Ulcerații bucale, pancreatită[*§], hematochezie, ulcerații ale limbii, stomatită | Colită microscopică |

| | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| *Tulburări hepatobiliare* | | | | Funcție hepatică anormală, evenimente hepatice severe (inclusiv hepatită, icter și insuficiență hepatică) | |
| *Afecţiuni cutanate şi ale ţesutului subcutanat* | | Hiperhidroză, erupție cutanată tranzitorie* | Edem periorbital *, urticurie*, alopecie*, prurit*, purpură*, dermatită, xerodermie, edem facial, transpirații reci | Rapoarte rare de reacții adverse cutanate severe (RACS): de exemplu sindrom Stevens-Johnson * și necroliză epidermică *§, reacție cutanată*§, fotosensibilitate§, angioedem, textură anormală a părului, miros anormal al pielii, dermatită buloasă, rash folicular | |
| *Tulburări musculo-scheletice şi ale ţesutului conjunctiv* | | Durere dorsală, artralgie*, mialgie | Osteoartrită, spasme musculare, crampe musculare*, slăbiciune musculară | Rabdomioliză*§, tulburări ale oaselor | Trismus*, tulburare de tipul deficitului de acil-coenzimă, a dehidrogenază multiplă (MADD)* |
| *Tulburări renale şi ale căilor urinare* | | | Polachiurie, tulburări de micțiune, retenție urinară, incontinență urinară *, poliurie, nicturie | Ezitare urinară*, oligurie | |
| *Tulburări ale aparatului genital şi sânului* ** | Tulburări de ejaculare | Ciclu menstrual neregulat*, disfuncție erectilă | Disfuncție sexuală, menoragie, hemoragie vaginală, disfuncție sexuală feminină | Galactoree*, vulvovaginită atrofică, secreție genitală, balanopostită*§, ginaecomastie*, priapism* | Hemoragie postpartum** |
| *Tulburări generale şi la nivelul locului de administrare* | Fatigabilitate* | Indispoziție*, durere toracică*, astenie*, creșterea temperaturii corporale* | Edem periferic*, frisoane, tulburări ale mersului*, sete | Hernie, scăderea toleranței la medicament | |
| *Investigaţii diagnostice* | | Creșterea greutății | Creșterea concentrațiilor | Creșterea colesterolemiei*, | |

| | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| | | coporale* | plasmatice ale alanin-aminotransfe-razei *, creșterea concentrațiilor plasmatice ale aspartat-aminotransfe-razei*, scăderea greutății corporale * | rezultate anormale de laborator, material seminal anormal, tulburări ale funcțiilor trombocitare*§ | |
| *Leziuni, intoxicaţii şi complicaţii legate de procedurile utilizate* | | Leziune | | | |
| *Proceduri medicale şi chirurgicale* | | | | Vasodilație | |
| * RA identificate după punerea pe piață<br>§ Frecvența RA reprezentată prin estimarea limitei superioare de 95% interval de încredere prin utilizarea "regulei de 3".<br>**Acest eveniment a fost raportat pentru clasa terapeutică a ISRS/INRS (vezi pct. 4.4, 4.6). | | | | | |

*Simptome de întrerupere apărute la oprirea tratamentului cu sertralină*
Întreruperea tratamentului cu sertralină (mai ales dacă se face brusc) conduce, în mod obişnuit, la simptome de întrerupere. Cele mai frecvent raportate reacţii sunt ameţeala, tulburările senzoriale (incluzând parestezia), tulburări ale somnului (incluzând insomnia şi visele agitate), agitaţia sau anxietatea, greaţa şi/ sau vărsăturile, tremorul şi cefaleea. În general, aceste evenimente sunt uşoare până la moderate şi autolimitate; cu toate acestea, la unii pacienţi pot fi severe şi/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 şi 4.4).

*Populaţia vârstnică*
ISRS şi INRS, inclusiv sertralina, au fost asociaţi cu unele cazuri de hiponatremie semnificativă clinic la pacienţii vârstnici, ce pot fi expuşi unui risc mai mare de apariţie a acestui eveniment advers (vezi pct. 4.4).

*Copii şi adolescenţi*
În studiile clinice în care au fost incluşi peste 600 de pacienţi copii şi adolescenţi trataţi cu sertralină, profilul general al reacţiilor adverse a fost similar cu cel din studiile la pacienţi adulţi. Următoarele reacţii adverse au fost raportate din studiile controlate (n = 281 pacienţi trataţi cu sertralină):

*Foarte frecvente (≥1/10)*: cefalee (22%), insomnie (21%), diaree (11%) şi greaţă (15%)

*Frecvente (≥1/100 şi <1/10)*: dureri toracice, manie, pirexie, vărsături, anorexie, labilitate afectivă, agresivitate, agitaţie, nervozitate, tulburări de atenţie, ameţeală, hiperkinezie, migrenă, somnolenţă, tremor, tulburări vizuale, senzaţia de gură uscată, dispepsie, coşmar, oboseală, incontinenţă urinară, erupţii cutanate tranzitorii, acnee, epistaxis, flatulenţă.

*Mai puţin frecvente (≥1/1 000 şi <1/100)*: ECG cu interval QT prelungit (vezi pct. 4.4, 4.5 și 5.1), tentativă de suicid, convulsii, tulburări extrapiramidale, parestezii, depresie, halucinaţii, purpură,

hiperventilaţie, anemie, alterări ale funcţiei hepatice, alanin aminotransferază crescută, cistită, herpes simplex, otită externă, otalgii, dureri oculare, midriază, stare generală de rău, hematurie, erupţii cutanate pustuloase, rinită, leziuni, greutate scăzută, spasme musculare, vise anormale, apatie, albuminurie, polakiurie, poliurie, dureri ale sânului, tulburări menstruale, alopecie, dermatită, modificări cutanate, miros anormal al pielii, urticarie, bruxism, eritem facial.

*Cu frecvenţă necunoscută*: enurezis.

*Efecte de clasă*
Studiile epidemiologice efectuate în principal la pacienţi cu vârsta de 50 ani sau mai mult au arătat o creştere a riscului fracturilor osoase la pacienţii în tratament cu ISRS şi antidepresive triciclice. Mecanismul care conduce la acest risc este necunoscut.

Raportarea reacţiilor adverse suspectate
Raportarea reacţiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniştii din domeniul sănătăţii sunt rugaţi să raporteze orice reacţie adversă suspectată la
Agenţia Naţională a Medicamentului şi a Dispozitivelor Medicale din România
Str. Aviator Sănătescu nr. 48, sector 1
Bucureşti 011478- RO
e-mail: adr@anm.ro
Website: www.anm.ro

### 4.9 Supradozaj

*Toxicitate*
Sertralina prezintă o marjă largă de siguranţă 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 şi/sau alcool. În consecinţă, orice supradozaj trebuie tratat intensiv.

*Simptomatologie*
Simptomele supradozajului constau în efectele mediate de serotonină, cum sunt somnolenţă, tulburări gastrointestinale (de exemplu, greaţă şi vărsături), tahicardie, tremor, agitaţie şi ameţeli. Mai puţin 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 (vezi pct. 4.4, 4.5 și 5.1).

*Tratament*
Nu există niciun antidot specific pentru sertralină. Dacă este necesar, se recomandă asigurarea permeabilității şi funcţionării căilor respiratorii și, dacă este necesar, oxigenarea şi ventilaţia adecvată. Cărbunele activat, care poate fi folosit împreună cu un purgativ, poate fi la fel sau chiar mai eficace decât lavajul gastric şi trebuie luat în considerare în tratamenul supradozajului. Inducerea emezei nu este recomandată. Se recomandă monitorizarea cardiacă (de exemplu, prin EKG) şi a semnelor vitale, în paralel cu tratamentul simptomatic general şi de susţinere. Datorită volumului mare de distribuţie al sertralinei, este improbabil ca diureza forţată, dializa, hemoperfuzia sau exsanguinotransfuzia să ofere vreun beneficiu.

## 5. PROPRIETĂŢI FARMACOLOGICE

### 5.1 Proprietăţi farmacodinamice

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

*Mecanism de acţiune*

*In vitro,* sertralina este un inhibitor puternic şi selectiv al captării neuronale de serotonină (5-HT), ceea ce are ca rezultat potenţarea efectelor 5-HT la animale. Sertralina are efecte foarte slabe asupra recaptării neuronale de noradrenalină şi dopamină. La doze clinice, sertralina blochează captarea de serotonină în trombocitele umane. La animale, este lipsită de activitate stimulantă, sedativă sau anticolinergică şi nu este cardiotoxică. În studii controlate la voluntari sănătoşi, sertralina nu a produs sedare şi nu a interferat cu performanţa psihomotorie. În concordanţă cu inhibarea selectivă a captării de 5-HT, sertralina nu creşte 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 sertralină la animale s-a asociat cu scăderea funcţiei receptorilor cerebrali noradrenergici, aşa cum s-a observat şi la alte medicamente eficace clinic în tratamentul depresiei sau obsesiei.

Nu s-a demonstrat că sertralina prezintă potenţial de dependenţă. Într-un studiu la subiecţi umani, randomizat, dublu-orb, controlat cu placebo, ce compara potenţialul de apariţie al abuzului la sertralină, alprazolam sau d-amfetamină, s-a observat că sertralina nu produce efecte subiective pozitive indicatoare ale unui potenţial de dependenţă. Pe de altă parte, la subiecţii care au fost trataţi cu alprazolam şi amfetamină s-a observat o rată a fenomenelor de dependenţă, euforie sau potenţial de dependenţă semnificativ mai mare decât cea la grupul placebo. Sertralina nu determină nici apariţia fenomenelor de stimulare şi anxietate, ce sunt asociate administrarii de d-amfetamină, nici a fenomenelor de sedare şi alterarea funcţiei psihomotorii, ce sunt asociate administrării de alprazolam. Sertralina nu are acţiune stimulantă asupra maimuţelor Rhesus care sunt dresate să-şi administreze cocaină şi nici nu poate substitui d-amfetamina sau pentobarbitalul ca stimul discriminativ la maimuţele Rhesus.

Siguranță și eficacitate clinică

*Tulburări depresive majore*
Un studiu cu sertralină 50-200 mg pe zi a înrolat pacienţi cu depresie trataţi în ambulator şi care au prezentat un răspuns terapeutic la sfârşitul unei faze iniţiale de tratament deschis de 8 săptămâni. Aceşti pacienţi (N=295) au fost randomizaţi pentru continuarea tratamentului timp de 44 săptămâni în cadrul unui studiu dublu-orb cu sertralină 50 - 200 mg pe zi sau placebo. Rata de recăderi a fost statistic semnificativ mai mică la pacienţii trataţi cu sertralină, decât în cazul grupului cu placebo. Doza medie pentru cei care au terminat tratamentul a fost de 70 mg pe zi. Procentul de pacienţi care au răspuns la tratament (definit ca fiind acei pacienţi care nu au prezentat recăderi) pentru grupul cu sertralină şi cel cu placebo a fost de 83,4% şi, respectiv 60,8%.

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

*Electrofiziologie cardiacă*
Într-un studiu dedicat studiului intervalului QTc, efectuat la starea de echilibru la concentrații plasmatice supra-terapeutice la voluntari sănătoși (la care s-au administrat 400 mg pe zi, doză de două ori mai mare decât doza zilnică recomandată), limita superioară a intervalului de încredere de 90% pentru diferența medie a intervalelor QTcF în funcție de timp între sertralină și placebo (11,666 msec) a fost mai mare decât pragul predefinit de 10 msec la punctul de evaluare de 4 ore după administrarea dozei. Analiza expunere-răspuns a indicat o relație ușor pozitivă între concentrațiile QTcF și concentrațiile plasmatice ale sertralinei [0,036 msec/(ng/ml); p <0,0001]. Pe baza modelului de răspuns la expunere, pragul pentru prelungirea semnificativă clinic a QTcF (adică pentru o depășire de 10 msec cu IÎ de 90%) este de cel puțin 2,6 ori mai mare decât valoarea medie $C_{max}$ (86 ng/ml) după cea mai mare doză recomandată de sertralină (200 mg/zi) (vezi pct. 4.4, 4.5, 4.8 și 4.9).

*TOC la copii şi adolescenţi*
Siguranţa şi eficacitatea sertralinei (50 – 200 mg pe zi) au fost evaluate în tratamentele copiilor (cu vârsta cuprinsă între 6 şi 12 ani) şi adolescenţilor (13 – 17 ani) nedepresivi ambulatori cu tulburare obsesiv compulsivă (TOC). După o săptămâna de introducere într-un studiu singur-orb placebo, pacienţii au fost randomizaţi la douăsprezece săptămâni de tratament cu doză flexibilă fie cu sertralină, fie cu placebo. Pacienţii selectaţi pentru grupul tratat cu sertralină au arătat o îmbunătăţire semnificativ mai mare decât cei din grupul placebo în ceea ce priveşte 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 tendinţă mai mare de îmbunătăţire în grupul cu sertralină, comparativ cu grupul placebo pe scala CGI Severity (p = 0,089). Pentru CY-BOCS, scorurile medii iniţiale şi modificarea faţă de scorurile iniţiale pentru grupul cu placebo a fost de 22,25 ± 6,15, respectiv -3,4 ± 0,82, în timp ce pentru grupul cu sertralină, acestea au fost de 23,36 ± 4,56, respectiv -6,8 ± 0,87. Într-o analiză ulterioară studiului, cei care au răspuns la tratament, definiţi ca pacienţi cu o scădere mai mare de 25% pe scala CY-BOCS (măsură a eficacităţii principale) de la valoarea iniţială la valoarea finală, au fost 53% din grupul de pacienţi trataţi cu sertralină, comparativ cu 37% din grupul de pacienţi cu placebo (p = 0,03).

Studiile clinice pe termen lung care investighează eficacitatea nu sunt disponibile pentru populaţia de copii şi adolescenţi.

Copii și adolescenți

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

*Studiul SPRITES privind siguranța post-marketing*
A fost efectuat un studiu observațional post-autorizare pe 941 de pacienți cu vârsta cuprinsă între 6 și 16 ani pentru a evalua siguranța pe termen lung a tratamentului cu sertralină (asociat sau nu cu psihoterapie), comparativ cu psihoterapia privind maturizarea cognitivă, emoțională, fizică și pubertală, desfășurat pe o perioadă de până la 3 ani. Acest studiu a fost realizat în medii de practică clinică la copii și adolescenți cu diagnostice primare de tulburare obsesiv-compulsivă, depresie sau alte tulburări de anxietate și a evaluat cogniția [evaluată prin testul Trails B și Indicele de Metacogniție din Behaviour Rating Inventory of Executive Function (BRIEF), reglarea comportamentală/emoțională (evaluată prin Indicele de Reglare Comportamentală de la BRIEF) și maturizarea fizică/pubertală (evaluată prin indicele standardizat de înălțime/greutate/masă corporală (IMC) și Scala Tanner de maturizare sexuală)]. Sertralina este aprobată numai pentru copii și adolescenți cu vârsta de 6 ani și mai mari diagnosticați cu TOC (vezi pct. 4.1).

Standardizarea fiecărui rezultat primar măsurat, bazat pe norme de vârstă și sex, au arătat că rezultatele generale au fost în concordanță cu dezvoltarea normală. Nu au fost observate diferențe semnificative statistic pentru măsurătorile primare, cu excepția greutății. O constatare semnificativă statistic pentru greutatea standardizată a fost observată în analizele comparative; cu toate acestea, magnitudinea variației de greutate a fost mică [variație medie (SD) a scorurilor standardizate z <0,5 SD].A existat o legătură doză-răspuns, în ceea ce privește creșterea în greutate.

## 5.2 Proprietăţi farmacocinetice

*Absorbţie*
La bărbaţi, în urma administrării unei doze orale unice zilnice de 50 până la 200 mg timp de 14 zile, concentraţiile plasmatice maxime ale sertralinei ($C_{max}$) sunt atinse la 4,5 până la 8,4 ore după administrare. Alimentaţia nu modifică semnificativ biodisponibilitatea sertralinei din comprimatele filmate.

*Distribuţie*
Aproximativ 98% din medicamentul aflat în circulaţie este legat de proteinele plasmatice.

*Metabolizare*
Sertralina suferă o metabolizare intensă la primul pasaj hepatic.

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

*Eliminare*
Timpul mediu de înjumătăţire plasmatică al sertralinei este de aproximativ 26 ore (interval 22-36 ore). În concordanţă cu timpul de înjumătăţire prin eliminare se produce o acumulare aproximativ dublă până la atingerea concentraţiei constante, care apare după o săptămână de administrare a unei doze unice zilnice. Timpul de înjumătăţire al N-desmetilsertralinei este de 62 până la 104 ore. Atât sertralina, cât şi N-desmetilsertralina sunt metabolizate în proporţie mare la om, iar metaboliţii rezultaţi sunt excretaţi în fecale şi urină în cantităţi egale. Doar o mică parte (< 0,2%) de sertralină nemetabolizată este excretată prin urină.

*Liniaritate/non-liniaritate*
Proprietățile farmacocinetice ale sertralinei sunt dependente de doză, în intervalul 50 mg până la 200 mg.

*Farmacocinetica la grupuri speciale de pacienţi*

*Copii şi adolescenţi cu TOC*
Farmacocinetica sertralinei a fost studiată la 29 pacienţi copii cu vârsta cuprinsă între 6 şi 12 ani şi la 32 pacienţi adolescenţi cu vârsta cuprinsă între 13 şi 17 ani. Pacienţilor le-a fost crescută treptat doza până la 200 mg pe zi în 32 zile, fie li s-a administrat o doză iniţială de 25 mg crescută treptat, fie li s-a administrat o doză iniţială de 50 mg crescută treptat. Dozajul de 25 mg şi cel de 50 mg a fost tolerat în egală măsură. La atingerea concentraţiei constante pentru doza de 200 mg, concentraţia plasmatică a sertralinei la grupul de vârstă 6 – 12 ani a fost mai mare cu 35%, comparativ cu cel de vârstă 13 – 17 ani şi cu 21% mai mare decât la grupul adult de referinţă. Nu au existat diferenţe semnificative privind clearance-ul între băieţi şi fete. Ca urmare, la copii sunt recomandate o doză de iniţiere mică şi paşi de titrare de 25 mg, mai ales la cei cu greutate corporală mică. Doza pentru adolescenţi poate fi aceeaşi ca la adulţi.

*Adolescenţi şi vârstnici*
Profilul farmacocinetic la adolescenţi sau persoane vârstnice nu este diferit semnificativ de cel al adulţilor cu vârste cuprinse între 18 şi 65 ani.

*Insuficienţă hepatică*
La pacienţii cu afectare hepatică, timpul de înjumătăţire al sertralinei este prelungit şi ASC creşte de aproximativ trei ori (vezi pct. 4.2 şi 4.4).

*Insuficienţă renală*
La pacienţii cu insuficienţă renală moderat-severă nu a fost demonstrată o acumulare semnificativă de sertralină.

*Farmacogenomică*

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

## 5.3 Date preclinice de siguranţă

Datele preclinice nu au evidenţiat niciun risc special pentru om pe baza studiilor convenţionale farmacologice privind evaluarea siguranţei, toxicitatea după doze repetate, genotoxicitatea şi carcinogenitatea. Studiile de toxicitate asupra reproducerii la animale au arătat că nu este nicio dovadă de teratogenitate sau reacţii adverse asupra fertilităţii masculine. Fetotoxicitatea observată se datorează probabil toxicităţii materne. Supravieţuirea post-natală a puilor şi greutatea corporală au scăzut doar în primele zile după naştere. S-a demonstrat că mortalitatea post-natală iniţială 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 şi, prin urmare, nu sunt relevante pentru om.
Datele din studiile la animale rozătoare şi nerozătoare nu evidenţiază efecte asupra fertilităţii.

*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 pe 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 sertralină asupra obiectivelor reproductive masculine sau feminine evaluate. În plus, în perioada post-natală ziua 21 până la ziua 56, au fost observate, de asemenea, 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 cărora le-a fost administrată sertralina nu a fost stabilită.

## 6. PROPRIETĂŢI FARMACEUTICE

### 6.1 Lista excipienţilor

*Asentra 50 mg comprimate filmate*
Nucleu:
Manitol
Celuloză microcristalină
Amidon glicolat de sodiu tip A
Hidroxipropilceluloză
Talc
Stearat de magneziu
Acid ascorbic
Oxid de fer galben (E172)

Film:
Hipromeloză
Dioxid de titan (E171)
Talc
Propilenglicol
Oxid de fer galben (E172)

*Asentra 100 mg,comprimate filmate*
Nucleu:
Manitol
Celuloză microcristalină
Amidon glicolat de sodiu tip A
Hidroxipropilceluloză
Talc
Stearat de magneziu
Acid ascorbic
Oxid de fer galben (E172)

Film:
Hipromeloză
Dioxid de titan (E171)
Talc
Propilenglicol

Oxid de fer galben (E172)
Oxid de fer roșu (E172)

### 6.2 Incompatibilităţi

Nu este cazul.

### 6.3 Perioada de valabilitate

2 ani

### 6.4 Precauţii speciale pentru păstrare

Acest medicament nu necesită condiţii speciale de păstrare.

### 6.5 Natura şi conţinutul ambalajului

*Asentra 50 mg comprimate filmate*
Cutie cu 4 blistere din PVC/Al a câte 7 comprimate filmate
Cutie cu 2 blistere din PVC/Al a câte 14 comprimate filmate

*Asentra 100 mg,comprimate filmate*
Cutie cu 4 blistere din PVC/Al a câte 7 comprimate filmate

### 6.6 Precauţii speciale pentru eliminarea reziduurilor

Fără cerinţe speciale.

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

## 7. DEŢINĂTORUL AUTORIZAŢIEI DE PUNERE PE PIAŢĂ

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

## 8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAŢIEI DE PUNERE PE PIAŢĂ

*Asentra 50 mg comprimate filmate*
2054/2009/01-02
*Asentra 100 mg,comprimate filmate*
2055/2009/01

## 9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAŢIEI

Reînnoirea autorizaţiei - Octombrie 2009

## 10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Septembrie 2026

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