

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Asentra 50 mg comprimate filmate
Asentra 100 mg comprimate filmate

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

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

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

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Comprimate filmate
Comprimate filmate rotunde, de culoare albă, prevăzute cu o linie mediană pe una din fețe.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Sertralina este indicată în tratamentul:
Episoadelor depresive majore. Prevenția recidivei episoadelor de depresie majoră.
Tulburării de panică, cu sau fără agorafobie.
Tulburării obsesiv-compulsive (TOC) la adulți, adolescenți și copii cu vârste cuprinse între 6 și 17 ani.
Tulburării de anxietate socială.
Stresului post-traumatic (SPT).

4.2 Doze și mod de administrare

Doze

Inițierea tratamentului

Depresie și TOC

Tratamentul cu sertralină trebuie inițiat la 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 eficientă 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.

Pacienți vârstnici

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

Utilizarea la pacienți cu insuficiență hepatică.

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

Utilizarea la pacienți cu insuficiență renală.

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

Copii și adolescenți

Copii și adolescenți cu diagnostic de tulburare obsesiv compulsivă

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

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

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

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

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

Mod de administrare

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

Comprimatele de sertralină pot fi administrate cu sau fără alimente.

Simptome de întrerupere apărute la oprirea utilizării sertralinei

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

4.3 Contraindicații

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

Tratamentul concomitent cu inhibitori ireversibili de monoaminooxidază (IMAO) este contraindicat din cauza riscului unui sindrom serotoninergic cu simptome cum sunt agitație, tremor și hipertermie.

Administrarea sertralinei nu trebuie să fie inițiată timp de cel puțin 14 zile după întreruperea tratamentului cu un IMAO ireversibil. Administrarea sertralinei trebuie să fie întreruptă cu cel puțin 7 zile înainte de începerea tratamentului cu un IMAO ireversibil (vezi pct. 4.5).

Administrarea concomitent cu pimozidă este contraindicată (vezi pct. 4.5).

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

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

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

Trecerea de la terapia cu inhibitori selectivi ai recaptării serotoninei (ISRS), 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, enfluramină sau agoniști ai 5-HT

Administrarea concomitentă de sertralină cu alte medicamente care cresc efectul neurotransmisiei serotoninergice, cum sunt amfetaminele 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 QTc/Torsada vârfurilor (TdP)

În perioada după punerea pe piață a sertralinei, au fost raportate cazuri de prelungire a intervalului QTc și (TdP). Efectul asupra prelungirii intervalului QTc a fost confirmat într-un studiu aprofundat al intervalului QTc la voluntari sănătoși, cu un raport pozitiv semnificativ din punct de vedere statistic. Majoritatea reacțiilor adverse a apărut la pacienții care prezentau alți factori adiționali de risc de apariție a prelungirii intervalului QTc. De aceea, sertralina trebuie utilizată cu precauție la pacienții cu factori de risc de prelungire a intervalului QTc cum ar fi afecțiuni cardiace, hipokaliemie sau hipomagneziemie, antecedente familiale de prelungire a intervalului QTc,

bradicardie 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 pacienți tratați cu alte antidepresive și antiobsesive existente deja pe piață, inclusiv sertralină. De aceea, sertralina trebuie utilizată cu precauție la pacienții care prezintă istoric de manie/hipomanie. Se recomandă supravegherea atentă de către medic. Utilizarea sertralinei trebuie oprită la orice pacient care intră în faza de manie.

Schizofrenia

Pot fi agravate episoadele psihotice la pacienții schizofrenici.

Crize epileptice

Crizele epileptice pot apărea în cazul tratamentului cu 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 consistente de remisiune. Dacă fiind posibilitatea ca situația să nu se amelioreze în primele săptămâni de tratament, pacienții trebuie monitorizați îndeaproape, până la apariția ameliorării. Experiența clinică generală demonstrează că riscul de suicid se poate accentua în primele faze ale recuperării.

Există și alte afecțiuni psihice pentru care se prescrie 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 anumitor studii clinice controlate cu placebo efectuate cu medicamente antidepresive la pacienții adulți au arătat existența unui risc accentuat de comportament suicidar în cazul medicamentelor antidepresive comparativ cu placebo la pacienții cu vârstă sub 25 de ani.

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

Disfuncție sexuală

Inhibitorii selectivi ai recaptării serotoninei (ISRS) pot provoca simptome de disfuncție sexuală (vezi pct. 4.8). Au existat raportări de disfuncție sexuală de lungă durată în care simptomele au continuat în ciuda întreruperii tratamentului cu 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 ideatie suicidală), ostilitate (predominant agresivă, comportament opozant și furie) au fost mai frecvent observate la copiii și adolescenții tratați cu antidepresive decât la cei la care s-a administrat placebo. Cu toate acestea, dacă decizia de a trata este luată în urma diagnosticării, pacientul trebuie monitorizat cu atenție pentru apariția simptomelor suicidare. În plus, sunt disponibile date clinice limitate privind siguranța pe perioadă îndelungată la copii și adolescenți privind creșterea, maturizarea și dezvoltarea comportamentală și cognitivă. În perioada după punerea pe piață au fost raportate câteva cazuri de întârziere a creșterii și a apariției pubertății. Importanța clinică și cauzalitatea sunt încă necunoscute (vezi pct. 5.3 - datele preclinice privind siguranța).

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

Sângerare anormală/hemoragie

În cazul utilizării ISRS, au fost raportate cazuri de sângerări anormale, inclusiv la nivel cutanat (echimoze și purpură), precum și alte evenimente hemoragice, inclusiv hemoragii fatale. ISRS/IRSN pot crește riscul de hemoragie postpartum (vezi pct. 4.6, 4.8). Se recomandă precauție la pacienții tratați cu ISRS, în special în cazul utilizării concomitente cu medicamente cunoscute ca afectând funcția plachetară (de exemplu anticoagulantele, antipsihoticele atipice și fenotiazinele, cele mai multe dintre antidepresivele triciclice, acidul acetilsalicilic și antiinflamatoarele nesteroidiene (AINS)), precum și la pacienții cu antecedente de tulburări hemoragice (vezi pct. 4.5).

Hiponatremia

Hiponatremia poate apare în urma tratamentului cu ISRS sau INRS, incluzând sertralina. În multe cazuri, hiponatremia apare ca urmare a unui sindrom de secreție inadecvată de hormon antidiuretic (SIADH). Au fost raportate cazuri în care concentrația plasmatică de sodiu a fost mai mică de 110 mmol/l. Pacienții vârstnici prezintă un risc mai mare de a dezvolta hiponatremie în urma tratamentului cu ISRS și INRS. De asemenea, pacienții care utilizează diuretice sau cei cu depleție de volum de altă cauză pot prezenta un risc mai mare (vezi Utilizarea la vârstnici). La pacienții cu hiponatremie simptomatică, ar trebui luată în considerare oprirea tratamentului cu 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 cu cazuri 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 amețală, 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 ușoare până la moderate; totuși, la unii pacienți pot fi severe ca intensitate. Simptomele apar de obicei în primele zile de la întreruperea tratamentului, dar au fost raportate foarte rar simptome la pacienții care au omis din greșeală o doză. În general, aceste simptome sunt auto-limitate și dispar de obicei în decurs de 2 săptămâni, totuși la unii pacienți pot fi prelungite (2 – 3 luni sau mai mult). De aceea, este recomandabil ca doza de 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 dureroasă și prin necesitatea de mișcare deseori însoțită de incapacitatea de a sta jos sau de a sta nemișcat. Această stare apare de cele mai multe ori chiar în primele săptămâni de tratament.

La pacienții la care apar aceste simptome, creșterea dozei poate fi dăunătoare.

Insuficiență hepatică

Sertralina este metabolizată în proporție mare în ficat. Un studiu farmacocinetic cu administrare de doze repetate la subiecți cu ciroză ușoară compensată a arătat prelungirea timpului de înjumătățire prin eliminare și creșterea de aproximativ trei ori a ASC și Cmax în comparație cu subiecții normali. Nu există diferențe semnificative de legare a proteinelor plasmatice 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 pacienții cu insuficiență hepatică severă (vezi pct. 4.2).

Insuficiență renală

Sertralina este metabolizată în proporție mare, iar excreția prin urină a medicamentului nemetabolizat reprezintă o cale minoră de eliminare. La pacienții cu insuficiență renală ușoară până la moderată (clearance-ul creatininei 30-60 ml/min) sau cu insuficiență renală moderată până la severă (clearance-ul creatininei 10-29 ml/min), în urma administrării de doze repetate, parametri farmacocinetici (ASC₀₋₂₄ sau Cmax) 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, ce pot fi expuși unui risc mai mare de apariție a acestui eveniment advers (vezi Hiponatremia la pct. 4.4).

Pacienții cu diabet zaharat

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

Terapia electroconvulsivantă

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

Suc de grepfrut

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

Interferența cu testele urinare de screening

La pacienții tratați cu sertralină au fost raportate rezultate fals-pozitive ale testelor imunologice urinare de screening pentru benzodiazepine. Acest lucru se datorează lipsei de specificitate a testelor de screening. Rezultate fals-pozitive pentru aceste teste sunt de așteptat pentru o perioadă

de câteva zile după întreruperea tratamentului cu sertralină. Testele de confirmare, cum ar fi cromatografia în gaz/spectrometria de masă, vor face deosebirea între sertralină și benzodiazepine.

Glaucom cu unghi închis

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

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Contraindicat

Inhibitori de monoaminoxidază

IMAO ireversibili (de exemplu, selegilina)

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

Inhibitori MAO – A reversibili, selectivi (moclobemida)

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

IMAO reversibili, non-selectivi (linezolid)

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

S-au raportat reacții adverse severe la pacienții la care a fost recent întrerupt tratamentul cu IMAO (de exemplu, albastru de metilen) și început cel cu sertralină, sau care au avut întrerupt tratamentul cu sertralină, cu puțin înainte de inițierea celui cu IMAO. Aceste reacții au inclus tremor, mioclonii, diaforeză, greață, vărsături, eritem facial, amețeli, hipertermie și caracteristici asemănătoare cu sindromul neuroleptic malign, convulsii și deces.

Pimozidă

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

Administrarea concomitentă cu sertralina nu este recomandată

Medicamente cu acțiune inhibitorie asupra sistemului nervos central și etanol

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

Alte medicamente serotoninergice

Vezi pct. 4.4.

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

Precauții speciale

Medicamente care prelungesc intervalul QT

Riscul de prelungire a intervalului QTc și/sau de aritmii ventriculare (de exemplu, TdP) poate fi crescut la utilizarea concomitentă a altor medicamente care prelungesc intervalul QTc (de exemplu, unele antipsihotice și antibiotice) (vezi pct. 4.4) și 5.1.

Litiu

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

Fenitoină

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

Triptani

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

Warfarină

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

Alte interacțiuni medicamentoase, digoxină, atenolol, cimetidină

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

Medicamente care afectează funcția plachetară

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

Blocante neuromusculare

ISRS pot reduce activitatea colinesterazei din plasmă, rezultând o prelungire a acțiunii de blocare neuromusculară a mivacuriului sau a altor blocante neuromusculare.

Medicamente metabolizate de citocromul P450

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

Sertralina nu acționează ca un inhibitor al CYP 3A4, CYP 2C9, CYP 2C19 și CYP 1A2 la un nivel semnificativ clinic. Acest lucru a fost confirmat de studii de interacțiune *in-vivo*, cu substraturi ale CYP3A4 (cortizolul endogen, carbamazepina, terfenadina, alprazolamul), cu substratul CYP2C19 diazepam și substraturile CYP2C9 tolbutamida, fenitoina și glibenclamida. 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 grepfrut, concentrația plasmatică a sertralinei a crescut până la aproximativ 100%. De aceea, consumul de suc de grepfrut trebuie evitat în timpul tratamentului cu sertralină (vezi pct. 4.4).

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

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

Metamizol

Administrarea concomitentă de sertralină 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 și alăptarea

Sarcina

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

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

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

Datele observaționale indică un risc crescut (mai puțin de 2 ori) de hemoragie postpartum după expunerea la ISRS/IRSN în luna anterioară nașterii (vezi pct. 4.4, 4.8).

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

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

Alăptarea

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

Fertilitatea

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

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

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

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

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

4.8 Reacții adverse

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

Profilul reacțiilor adverse cel mai frecvent observate în studii dublu-orb controlate cu placebo, la pacienții cu TOC(tulburare obsesiv compulsivă), tulburare de panică, SPT(stersul posttraumatic) și

tulburare de anxietate socială a fost similar cu cel observat în studiile clinice la pacienții cu depresie.

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

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

Tabelul 1: reacții adverse

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

Clasa de sisteme și organe	Foarte Frecvente ($\geq 1/10$)	Frecvente ($\geq 1/100$ to $< 1/10$)	Mai puțin frecvente ($\geq 1/1,000$ to $< 1/100$)	Rare ($\geq 1/10,000$ to $< 1/1,000$)	Cu frecvență necunoscută (Nu poate fi estimată din datele disponibile)
<i>Infecții și infestări</i>		Infecții ale tractului respirator superior, Faringită, Rinită	Gastroenterită, Otită medie	Diverticulită [§]	
<i>Tumori benigne, maligne (incluzând chisturi și polipi)</i>			Neoplasm [†]		
<i>Tulburări hematologice și limfatice</i>				Limfadenopatie, Trombocitopenie ^{*§} , Leucopenie ^{*§} ,	

<i>Tulburări ale sistemului imunitar</i>			Hipersensibilitate* Alergie sezonieră *	Reacție anafilactoidă	
<i>Tulburări endocrine</i>			Hipotiroidism*	Hiperprolactinemie*§, și sindrom de secreție inadecvată de hormon antidiuretic*§	
<i>Tulburări metabolice și de nutriție</i>		Apetit alimentar scăzut, Apetit alimentar crescut*		Hipercolesterolemie, Diabet zaharat *, Hipoglicemie *, Hiperglicemie*§, Hiponatremie*§	
<i>Tulburări psihice</i>	Insomnie	Anxietate *, Depresie *, Agitație *, Scăderea libidoului *, Nervozitate, Depersonalizare , Coșmaruri, Bruxism*	Ideație/comportament suicidal Tulburare psihotică *, Gândire anormală, Apatie, Halucinații*, Agresivitate*, Stare euforică*, Paranoia	Tulburări de conversie*§, Paronirie*§, Dependență de medicamente, Somnambulism, Ejaculare prematură	
<i>Tulburări ale sistemului nervos</i>	Amețeli, Cefalee*, Somnolență	Tremor, Tulburări de motilitate (inclusiv simptome extrapiramidale , cum ar fi hiperkinezie, hipertonie, distonie, măcinarea dinților(Bruxism) sau anomalii de mers), Parestezie *, Hipertonie *, Tulburări de atenție, Disgeuzie	Amnezie, Hipoestezie *, Contracții musculare involuntare *, Sincopă *, Hiperkinezie *, Migrenă *, Convulsii *, Amețeli posturale, Coordonare anormală, Tulburări de vorbire	Coma *, Akathisia (vezi pct. 4.4), Dischinezie, Hiperesthesia, Spasm cerebrovascular (inclusiv sindromul vasoconstricție cerebrală reversibilă și sindromul Call-Fleming) * §, Agitația psihomotorie * § (vezi pct 4.4), Tulburări senzoriale, Choreoatetoză§. De asemenea, au fost raportate semne și simptome asociate cu sindromul serotoninergic * sau sindrom neuroleptic malign în unele cazuri asociate cu utilizarea concomitentă a medicamentelor serotoninergice care au inclus agitație, confuzie,	

				diaforeză, diaree, febră, hipertensiune, rigiditate și tahicardie §.	
<i>Tulburări oculare</i>		Tulburări vizuale *	Midriază*	Scotom, Glaucom, Diplopie, Fotofobie, Hifemă *§, Pupile inegale *§, Vedere anormală§, Tulburări lacrimale	Maculopatie
<i>Tulburări acustice și vestibulare</i>		Tinitus*	Dureri în ureche		
<i>Tulburări cardiace</i>		Palpitații*	Tahicardie*, Tulburări cardiace	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)	
<i>Tulburări vasculare</i>		Bufeu	Sângerări anormale (cum sunt hemoragii gastro-intestinale)* Hipertensiune arterială, Eritem facial Hematurie*	Ischemie Periferică	
<i>Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale</i>		Căscat*	Dispnee, Epistaxis* Bronhospasm*,	Hyperventilație, Afecțiune pulmonară interstițială * §, Laringospasm, Disfonie, Stridor *§, Hipoventilație, Singultus (Sughit)	
<i>Tulburări gastro-intestinale</i>	Greață, Diaree Senzație de gură uscată	Dispepsie, Constipație *, Durere abdominală * Vărsături*, Flatulență	Melenă, Afecțiuni ale dinților, Esofagită, Glosita, Hemoroizi, Hipersecreție salivară, Disfagie, Eructații, Afecțiuni ale limbii	Ulcerații ale gurii Pancreatita * §, Hematochezie, Ulcerații ale limbii, Stomatite	Colită microscopică
<i>Tulburări hepatobiliare</i>				Disfuncție hepatică Evenimente hepatice grave	

				(inclusiv hepatită, icter și insuficiență hepatică)	
<i>Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat</i>		Hiperhidroza Erupții cutanate tranzitorii*	Edem periorbital Urticarie *, Alopecie *, Prurit, Purpură *, Dermatită, Piele uscată, Edem facial, *, Transpirație rece	Rare rapoarte de reacții adverse cutanate severe (RACS): de ex. Sindrom Stevens-Johnson * și necroliză epidermică*§, Reacție cutanată*§, Fotosensibilitate§, Angioedem, Textură anormală a părului, Miros anormal al pielii, Dermatita buloasă, Erupție foliculară	
<i>Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv</i>		Dureri de spate, Artralgie *, Mialgie	Osteoartrită Fasciculații musculare Crampe musculare *, Slăbiciune musculară	Rabdomioliza * §, Tulburarea osoasă	Trismus*
<i>Tulburări renale și ale căilor urinare</i>			Pollakiuria Tulburare de micțiune, retenție urinară, Incontinență urinară *, Poliurie, Nicturie	Ezitare urinară*, Oligurie	
<i>Tulburări ale aparatului genital și sânului **</i>	Insuficiența ejaculării	Menstruații neregulate, Disfuncție erectilă	Disfuncție sexuală, Menoragie, Hemoragie vaginală, Disfuncție sexuală feminină	Galactoree *, Vulvovaginită atrofică, Secreții genitale, Balanopostită*§, Ginecomastie *, Priapism *	Hemoragie postpartum* †
<i>Tulburări generale și la nivelul locului de administrare</i>	Oboseală*	Stare generală de rău*, Dureri toracice*, Astenie *, Pirexie *	Edem periferic Frisoane, Mers dereglat Sete	Hernie, Toleranță scăzută la medicamente	

<i>Investigații diagnostice</i>		Creșteri în greutate*	Creșterea Alanin aminotransferaz ei *, Creșterea aspartat aminotransferaz ei *, cădere în greutate *	Creșterea colesterolemiei*, Rezultate anormale ale testelor de laborator, Spermă anormală Modificarea funcției plachetelor Alterări ale funcției plachetare*§	
<i>Leziuni și intoxicații</i>		Leziuni			
<i>Proceduri medicale și chirurgicale</i>				Vasodilatație procedurală	
* RA (Reacții adverse) identificate după introducerea pe piață § Frecvența RA reprezentată de limita superioară estimată a intervalului de încredere de 95% folosind "Regula 3". † Acest eveniment a fost raportat pentru clasa terapeutică a ISRS/IRSN (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 obișnuit la simptome de întrerupere. Cele mai frecvent raportate reacții sunt amețea, tulburările senzoriale (incluzând parestezia), tulburări ale somnului (incluzând insomnia și visele agitate), agitația sau anxietatea, greața și/ sau vărsăturile, tremorul și cefaleea. În general, aceste evenimente sunt ușoare până la moderate și autolimitate; cu toate acestea, la unii pacienți pot fi severe și/sau prelungite. De aceea, este recomandabil ca atunci când tratamentul nu mai este necesar, doza de sertralină să fie redusă treptat (vezi pct. 4.2 și 4.4).

Populație vârstnică

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

Populația formată din copii și adolescenți

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

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

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

Mai puțin frecvente ($\geq 1/1000$ și $< 1/100$): ECG cu interval QT prelungit, (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, greutate scăzută, spasme musculare, vise anormale,

apatie, albuminurie, polakiurie, poliurie, dureri ale sânelui, tulburări menstruale, alopecie, dermatită, modificări cutanate, miros anormal al pielii, urticarie, bruxism, eritem facial.

Cu frecvență necunoscută: enurezis.

Efecte de clasă

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

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Aceasta permite monitorizarea în continuare a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacții adverse suspectate, prin intermediul sistemului național de raportare disponibil pe site-ul oficial al Agenției Medicamentului și Dispozitivelor Medicale la următoarea adresă web: www.amdm.gov.md sau e-mail: farmacovigilenta@amdm.gov.md.

4.9 Supradozaj

Toxicitate

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

Simptomatologie

Simptomele supradozajului constau în efectele mediate de serotonină, cum sunt somnolență, tulburări gastro-intestinale (greață și vărsături), tahicardie, tremor, agitație și amețeli. Coma a fost raportată, deși mai puțin frecvent. La supradozarea sertralinei au apărut prelungirea intervalului QTc/torsada vârfurilor; de aceea, în toate cazurile de ingestie a unei supradoze de sertralina, se recomandă monitorizarea ECG (vezi pct. 4.4, 4.5 și 5.1).

Tratament

Nu există nici un antidot specific pentru sertralina. Se recomandă asigurarea permeabilității și funcționării căilor respiratorii, oxigenarea și ventilația adecvată. Cărbunele activat, care poate fi folosit împreună cu un purgativ, poate fi la fel sau chiar mai eficace decât lavajul gastric și trebuie luat în considerare în tratamentul supradozajului. Inducerea emezei nu este recomandată. Se recomandă monitorizarea cardiacă (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 receptorilor 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, controlat cu placebo, 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.

Siguranță și eficacitate clinică

Tulburări depresive majore

Un studiu cu sertralină 50-200 mg pe zi a înrolat pacienți cu depresie tratați în ambulator și care au prezentat un răspuns terapeutic la sfârșitul unei faze inițiale de tratament deschis de 8 săptămâni. Acești pacienți (N=295) au fost randomizați pentru continuarea tratamentului timp de 44 săptămâni în cadrul unui studiu dublu-orb cu sertralină 50-200 mg pe zi sau placebo. Rata de recăderi a fost statistic semnificativ mai mică la pacienții tratați 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 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 post traumatic (SPT)

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

Electrofiziologie cardiacă

Într-un studiu special dedicat QTc, efectuat la starea de echilibru la expuneri supra-terapeutice la voluntari sănătoși (tratați cu 400 mg pe zi, de două ori mai mare decât doza zilnică recomandată), limita superioară a intervalului CI de 90% diferență medie a QTcF între sertralină și placebo (11,666 msec) a fost mai mare decât pragul predefinit de 10 msec la punctul de 4 ore după administrarea dozei.

Analiza expunerii-răspuns a indicat o relație ușor pozitivă între QTcF și concentrațiile sertralinei în plasmă [0,036 msec / (ng / ml); p <0,0001]. Pe baza modelului de răspuns la expunere, pragul pentru prelungirea semnificativă clinic a QTcF (adică pentru predicția de 90% CI să depășească 10

msec) este de cel puțin 2,6 ori mai mare decât valoarea medie C_{max} (86 ng / ml) după cea mai mare doză recomandată sertralinei (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 tratamentele copiilor (cu vârste cuprinse între 6 și 12 ani) și adolescenților (13 – 17 ani) nedepresivi ambulatori cu tulburare obsesiv compulsivă (TOC). După o săptămâna de introducere într-un studiu singur-orb placebo, pacienții au fost randomizați la 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 ($p = 0,03$).

Copii și adolescenți

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

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

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Absorbție

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

Distribuție

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

Metabolizare

Sertralina suferă o metabolizare intensă la primul pasaj hepatic.

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

Eliminare

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

Timpul de înjumătățire al N-demetilsertralinei este de 62 până la 104 ore. Atât sertralina, cât și N-demetilsertralina sunt metabolizate în proporție mare la om, iar metaboliții rezultați sunt excretați în

fecale și urină în cantități egale. Doar o mică parte ($< 0,2\%$) de sertralină nemetabolizată este excretată prin urină.

Linearitate/non-linearitate

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

Farmacocinetica la grupuri speciale de pacienți

Copii și adolescenți cu TOC

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

Adolescenți și vârstnici

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

Insuficiență hepatică

La pacienții 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.

Farmacogenomică

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

5.3 Date preclinice de siguranță

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

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

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

Studiile la animale tinere

Într-un studiu de toxicologie juvenilă la șobolani, sertralina a fost administrată pe cale orală la șobolani masculi și femele în perioada post-natală, din ziua 21 până în ziua 56 (la doze de 10 mg, 40 mg, sau 80 mg/ kg greutate corporală 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 și deshidratare, rinoree cronică și scăderea sporului mediu de greutate corporală. Toate efectele menționate mai sus atribuite administrării sertralinei au dispărut la un moment dat, în timpul fazei de recuperare fără medicație a studiului. Relevanța clinică a acestor efecte observate la șobolani la care s-a administrat sertralina, nu a fost stabilită.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Nucleu

Fosfat de calciu dibazic, dihidrat

Celuloză microcristalină

Amidonglicolat de sodiu

Hidroxipropilceluloză

Talc

Stearat de magneziu

Film

Hipromeloză

Dioxid de titan (E171)

Talc

Propilenglicol

6.2 Incompatibilități

Nu este cazul.

6.3 Perioada de valabilitate

60 luni

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

Acest medicament nu necesită condiții speciale de păstrare.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

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

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor

Fără cerințe speciale.

7. DEȚINĂTORUL CERTIFICATULUI DE ÎNREGISTRARE

KRKA, d.d., Novo mesto,

Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Slovenia.

8. NUMĂRUL(ELE) CERTIFICATULUI DE ÎNREGISTRARE

24515

24516

9. DATA AUTORIZĂRII

03.04.2018

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Octombrie 2022

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Medicamentului și Dispozitivelor Medicale (AMDM) <http://nomenclator.amdm.gov.md/>