

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Sertralină Gemax Pharma 50 mg comprimate filmate
Sertralină Gemax Pharma 100 mg comprimate filmate

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare comprimat filmat conține clorhidrat de sertralină echivalent cu sertralină 50 mg.
Fiecare comprimat filmat conține clorhidrat de sertralină echivalent cu sertralină 100 mg.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Comprimat filmat

Sertralină Gemax Pharma 50 mg:

Comprimate filmate biconvexe, de culoare albă sau aproape albă, în formă de capsulă, de aproximativ 10,4 x 4,2 ± 0,2 mm, cu linie mediană pe una dintre fețe și marcate cu „50” de o parte și de alta a liniei mediane. Comprimatul poate fi divizat în doze egale.

Sertralină Gemax Pharma 100 mg:

Comprimate filmate biconvexe, de culoare albă sau aproape albă, în formă de capsulă, de aproximativ 13,2 x 5,3 ± 0,2 mm, marcate cu „100” pe una dintre fețe.

4. DATE CLINICE

4.1. Indicații terapeutice

Sertralina este indicată în tratamentul:

Episoadelor depresive majore. Prevenirea recurenței episoadelor depresive majore.

Tulburării de panică, cu sau fără agorafobie.

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

Tulburării de anxietate socială.

Tulburării de stres post-traumatic (TSPT).

4.2 Doze și mod de administrare

Doze

Inițierea tratamentului:

Depresie și TOC

Tratamentul cu sertralină trebuie inițiat cu o doză de 50 mg/zi.

Tulburarea de panică, TSPT și tulburarea de anxietate socială

Tratamentul trebuie inițiat cu 25 mg/zi. După o săptămână, doza trebuie crescută la 50 mg, o dată pe zi. S-a demonstrat faptul că acest regim de dozare reduce frecvența reacțiilor adverse caracteristice tulburării de panică, care apar la inițierea tratamentului.

Ajustarea dozei:

Depresie, TOC, tulburare de panică, tulburare de anxietate socială și TSPT

Pacienții care nu răspund la doza de 50 mg pot beneficia de creșteri ale dozelor. Ajustările dozei trebuie efectuate cu câte 50 mg, la intervale de cel puțin o săptămână, până la maximum 200 mg/zi. Modificările dozelor nu trebuie efectuate mai frecvent de o dată pe săptămână, având în vedere timpul de înjumătățire plasmatică prin eliminare al sertralinei de 24 de ore.

Debutul efectului terapeutic poate fi observat în decurs de 7 zile. Cu toate acestea, de obicei sunt necesare perioade mai lungi pentru a demonstra răspunsul terapeutic, în special în cazul TOC.

Tratamentul de întreținere:

În timpul tratamentului pe termen lung, dozele trebuie menținute la cea mai mică doză eficientă, cu ajustări ulterioare, în funcție de răspunsul terapeutic.

Depresie

De asemenea, pentru prevenirea recurenței episoadelor depresive majore (EDM) poate fi adecvat tratamentul pe termen lung. În majoritatea cazurilor, doza recomandată în prevenirea recurenței EDM este aceeași cu cea utilizată în timpul episodului curent.

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.

Tulburare de panică și TOC

Continuarea tratamentului în cazul tulburării de panică și al TOC trebuie evaluată în mod regulat, deoarece prevenirea recidivelor nu a fost demonstrată pentru aceste tulburări.

Pacienți vârstnici

La vârstnici, stabilirea dozei trebuie realizată cu atenție, întrucât vârstnicii pot prezenta un risc mai mare de apariție a hiponatremiei (vezi pct. 4.4).

Pacienți cu insuficiență hepatică

Utilizarea sertralinei la pacienții cu afecțiuni hepatice trebuie abordată cu prudență. 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 (vezi pct. 4.4).

Pacienți cu insuficiență renală

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

Copii și adolescenți

Copii și adolescenți cu tulburare obsesiv-compulsivă

Vârsta cuprinsă între 13-17 ani: inițial, 50 mg, o dată pe zi.

Vârsta cuprinsă între 6-12 ani: inițial, 25 mg, o dată pe zi. Doza poate fi crescută la 50 mg, o dată pe zi, după o săptămână.

În cazul unui răspuns mai mic decât cel dorit, dozele ulterioare pot fi crescute treptat, cu câte 50 mg, pe o perioadă de câteva săptămâni, după cum este necesar. Doza maximă este de 200 mg pe zi. Cu toate acestea, la creșterea dozei de la 50 mg trebuie luată în considerare greutatea corporală în general mai mică a copiilor în comparație cu cea a adulților. Modificările dozei nu trebuie făcute la intervale de timp mai mici de o săptămână.

Nu a fost demonstrată eficacitatea în cazul tulburărilor depresive majore la copii și adolescenți.

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

Mod de administrare

Sertralina trebuie administrată o dată pe zi, fie dimineața, fie seara.
Comprimatul de sertralină poate fi administrat cu sau fără alimente.

Simptome de întrerupere observate la încetarea tratamentului cu sertralină

Trebuie evitată întreruperea bruscă a tratamentului. La încetarea tratamentului cu sertralină, doza trebuie redusă treptat pe o perioadă de cel puțin una până la două săptămâni pentru a reduce riscul de apariție a simptomelor de întrerupere (vezi pct. 4.4 și 4.8). Dacă apar simptome intolerabile în urma scăderii dozei sau la întreruperea tratamentului, atunci poate fi luată în considerare reluarea administrării dozei prescrise anterior.

Ulterior, medicul poate continua scăderea dozei, dar într-un ritm mai lent.

4.3 Contraindicații

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

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Sindromul serotoninergic (SS) sau sindromul 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 de apariție al SS sau al SNM la administrarea de ISRS este mai mare în cazul administrării concomitente cu alte medicamente serotoninergice (incluzând alte antidepresive serotoninergice, amfetamine, triptani), cu medicamente care afectează metabolizarea serotoninei (incluzând IMAO, de exemplu, albastru de metilen), antipsihotice și alți antagoniști dopaminergici și cu medicamente opioide. Pacienții trebuie monitorizați pentru apariția semnelor și simptomelor sindroamelor SS sau SNM (vezi pct. 4.3).

Trecerea de la inhibitori selectivi ai recaptării serotoninei (ISRS), medicamente antidepresive sau antiobsesionale

Există o experiență controlată limitată privind momentul optim de trecere de la ISRS, medicamente antidepresive sau antiobsesionale la sertralină. Trebuie să se acorde atenție deosebită și prudență medicală atunci când se face trecerea, în special de la medicamente cu acțiune de lungă durată, cum este fluoxetina.

Alte medicamente serotoninergice, de exemplu, triptofan, fenfluramină și agonști ai 5-HT

Administrarea concomitentă a sertralinei cu alte medicamente care potențiază efectele neurotransmisiei serotoninergice, cum sunt amfetaminele, triptofanul sau fenfluramina sau agonști ai 5-HT, sau cu planta medicinală sănătoare (*Hypericum perforatum*) trebuie făcută cu prudență și evitată ori de câte ori este posibil din cauza potențialului de apariție a unei interacțiuni farmacodinamice.

Prelungirea intervalului QTc/Torsada Vârfurilor (TV)

Au fost raportate cazuri de prelungire a intervalului QTc și de apariție a TV în timpul utilizării după punerea pe piață a sertralinei. Majoritatea raportărilor au apărut la pacienți cu alți factori de risc pentru prelungirea intervalului QTc/TV. Efectul asupra prelungirii intervalului QTc a fost confirmat într-un studiu amănunțit asupra QTc la voluntari sănătoși, cu o relație pozitivă, semnificativă din punct de vedere statistic între expunere și răspuns. Prin urmare, sertralina trebuie utilizată cu prudență la pacienții cu factori de risc suplimentari pentru prelungirea intervalului QTc, cum ar fi afecțiuni cardiace, hipokaliemie sau hipomagnezie, antecedente familiale de interval QTc prelungit, bradicardie și utilizarea concomitentă de

medicamente care prelungesc intervalul QTc (vezi pct. 4.5 și 5.1).

Activarea hipomaniei sau a maniei

S-a raportat apariția simptomelor maniacale/hipomaniacale la un procent mic de pacienți tratați cu medicamente antidepresive și antiobsesionale existente pe piață, inclusiv sertralină. Prin urmare, sertralina trebuie utilizată cu prudență la pacienții cu antecedente de manie/hipomanie. Este necesară o supraveghere atentă din partea medicului. Administrarea sertralinei trebuie întreruptă la orice pacient care intră într-o fază maniacală.

Schizofrenie

Simptomele psihotice se pot agrava la pacienții schizofrenici.

Convulsii

Convulsiile pot apărea în cazul tratamentului cu sertralină: administrarea sertralinei trebuie evitată la pacienții cu epilepsie instabilă, iar pacienții cu epilepsie controlată trebuie monitorizați cu atenție. Administrarea sertralinei trebuie întreruptă la orice pacient la care apar convulsii.

Suicid/ideație suicidară/tentativă de suicid sau agravarea stării clinice

Depresia este asociată cu un risc crescut de gânduri suicidare, auto-vătămare și suicid (evenimente asociate suicidului). Acest risc persistă până la apariția unor semne semnificative de remisiune. Deoarece este posibil ca ameliorarea să nu apară în timpul primelor săptămâni sau mai mult de tratament, pacienții trebuie monitorizați îndeaproape până la apariția acestei ameliorări. Experiența clinică generală demonstrează că riscul de suicid poate crește în stadiile inițiale ale recuperării.

Alte afecțiuni psihice, pentru care este prescrisă sertralina, pot fi, de asemenea, asociate cu un risc crescut de apariție a unor evenimente legate de suicid. În plus, aceste afecțiuni pot coexista cu tulburarea depresivă majoră. Prin urmare, aceleași precauții observate la tratarea pacienților cu tulburare depresivă majoră trebuie respectate și la tratarea pacienților cu alte afecțiuni psihice.

Este cunoscut faptul că pacienții cu antecedente de evenimente legate de suicid sau cei care prezintă un grad semnificativ de ideație suicidară anterior inițierii tratamentului au un risc mai mare de gânduri suicidare sau tentative de suicid și trebuie să beneficieze de monitorizare atentă în timpul tratamentului. O meta-analiză a unor studii clinice controlate cu placebo, efectuate cu medicamente antidepresive la pacienții adulți cu afecțiuni psihice, a arătat existența unui risc crescut de comportament suicidar în cazul antidepresivelor la pacienții cu vârsta mai mică de 25 de ani comparativ cu placebo.

Supravegherea atentă a pacienților, și în special a celor cu risc ridicat, trebuie să însoțească terapia medicamentoasă, mai ales în stadiile incipiente ale tratamentului și în urma modificării dozelor. Pacienții (și persoanele care îi îngrijesc) trebuie avertizați cu privire la necesitatea de a monitoriza orice agravare a stării clinice, apariția oricărui comportament sau gânduri suicidare și modificări neobișnuite ale comportamentului și de a solicita imediat sfatul medicului în cazul în care aceste simptome sunt prezente.

Disfuncție sexuală

Inhibitorii selectivi ai recaptării serotoninei (ISRS) pot cauza simptome de disfuncție sexuală (vezi pct. 4.8). Au fost raportate cazuri 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, cu excepția pacienților cu tulburare obsesiv-compulsivă cu vârsta cuprinsă între 6-17 ani. În studiile clinice, comportamentele asociate suicidului (tentativă de suicid și ideație suicidală) și ostilitatea (predominant agresivitate, comportament opozițional și furie) au fost observate mai frecvent la copiii și adolescenții tratați cu antidepresive, comparativ cu cei la care s-a administrat placebo. Dacă, pe baza necesității clinice, se ia totuși decizia de a iniția tratamentul, pacientul trebuie monitorizat cu atenție pentru apariția simptomelor suicidare, în special la începutul tratamentului. Siguranța pe termen lung în ceea ce privește maturizarea cognitivă, emoțională, fizică și pubertară 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). După punerea pe piață au fost raportate câteva cazuri de creștere încetinită și pubertate întârziată. Relevanța clinică și cauzalitatea

sunt încă neclare (vezi pct. 5.3 pentru datele preclinice de siguranță corespunzătoare). Medicii trebuie să monitorizeze pacienții copii și adolescenți aflați în tratament pe termen lung în ceea ce privește anomaliile de creștere și dezvoltare.

Sângerare anormală/Hemoragie

Au fost raportate cazuri de sângerare anormală în cazul utilizării ISRS, inclusiv hemoragii cutanate (echimoze și purpură) și alte evenimente hemoragice, cum sunt hemoragiile gastro-intestinale sau ginecologice, inclusiv hemoragii letale. ISRS/IRSN pot crește riscul de hemoragie post-partum (vezi pct. 4.6, 4.8). Se recomandă prudență la pacienții care iau ISRS, în special în cazul utilizării concomitente cu medicamente cunoscute pentru afectarea funcției plachetare (de exemplu, anticoagulante, antipsihotice atipice și fenotiazine, majoritatea antidepressivelor triciclice, acid acetilsalicilic și medicamente antiinflamatoare nesteroidiene (AINS)), precum și la pacienții cu antecedente de tulburări hemoragice (vezi pct. 4.5).

Hiponatremie

Hiponatremia poate apărea ca urmare a tratamentului cu ISRS sau IRSN, inclusiv sertralina. În multe cazuri, hiponatremia pare a fi rezultatul unui sindrom de secreție inadecvată de hormon antidiuretic (SIADH). Au fost raportate cazuri de concentrații plasmatice de sodiu mai mici de 110 mmol/L.

Pacienții vârstnici pot prezenta un risc mai mare de apariție a hiponatremiei în urma tratamentului cu ISRS și IRSN. De asemenea, pacienții care administrează diuretice sau cei cu depleție de volum de altă cauză pot prezenta un risc mai mare (vezi Utilizarea la vârstnici). Trebuie luată în considerare întreruperea administrării de sertralină la pacienții cu hiponatremie simptomatică și trebuie instituite proceduri medicale corespunzătoare. Semnele și simptomele hiponatremiei includ cefalee, dificultăți de concentrare, tulburări de memorie, confuzie, slăbiciune și instabilitate care pot duce la căderi. Semnele și simptomele asociate cu cazuri mai severe și/sau acute au inclus halucinații, sincopă, convulsii, comă, stop respirator și deces.

Simptome de întrerupere observate la încetarea tratamentului cu sertralină

Simptomele de întrerupere la încetarea tratamentului sunt frecvente, în special dacă întreruperea este bruscă (vezi pct. 4.8).

În studiile clinice, în rândul pacienților tratați cu sertralină, incidența simptomelor de întrerupere raportate a fost de 23% la cei care au întrerupt administrarea de sertralină, comparativ cu 12% la cei care au continuat să administreze tratamentul cu sertralină.

Riscul apariției simptomelor de întrerupere poate depinde de mai mulți factori, inclusiv de durata și doza de tratament și de ritmul de reducere a dozei. Cele mai frecvente reacții adverse raportate sunt amețeala, tulburări senzoriale (inclusiv parestezie), tulburări de somn (inclusiv insomnie și vise intense), agitație sau anxietate, greață și/sau vărsături, tremor și cefalee.

În general, aceste simptome sunt ușoare până la moderate; cu toate acestea, la unii pacienți, acestea pot fi severe ca intensitate. Acestea apar de obicei în primele câteva zile de la întreruperea tratamentului, dar au fost raportate foarte rar astfel de simptome la pacienți care au omis accidental o doză. De obicei, aceste simptome sunt autolimitate și dispar în general în 2 săptămâni, deși la unii pacienți pot fi prelungite (2-3 luni sau mai mult). Prin urmare, se recomandă ca doza de sertralină să fie redusă treptat la întreruperea tratamentului, pe o perioadă de câteva săptămâni sau luni, în funcție de nevoile pacientului (vezi pct. 4.2).

Acatizie/agitație psihomotorie

Utilizarea sertralinei a fost asociată cu apariția acatiziei, caracterizată printr-o agitație subiectivă, neplăcută sau supărătoare și prin nevoia de mișcare, adesea însoțită de incapacitatea de a sta așezat sau de a sta nemișcat. Această stare este cel mai probabil să apară în primele câteva săptămâni de tratament. La pacienții la care apar aceste simptome, creșterea dozei poate fi dăunătoare.

Insuficiență hepatică

Sertralina este metabolizată în proporție mare la nivel hepatic. Un studiu farmacocinetic cu administrare de doze repetate la subiecți cu ciroză ușoară, compensată, a demonstrat prelungirea timpului de înjumătățire plasmatică prin eliminare și creșterea de aproximativ trei ori a ASC și C_{max} în comparație cu subiecții sănătoși. Nu au fost observate diferențe semnificative în legarea proteinelor plasmatice între cele două grupuri. Utilizarea sertralinei la pacienții cu afecțiuni hepatice trebuie abordată cu prudență. Dacă sertralina este administrată la pacienții cu insuficiență hepatică, trebuie luată în considerare administrarea unei 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 medicamentului în formă nemodificată în urină reprezintă o cale minoră de eliminare. În studiile efectuate la pacienți cu insuficiență renală ușoară până la moderată (clearance-ul creatininei 30-60 ml/minut) sau insuficiență renală moderată până la severă (clearance-ul creatininei 10-29 ml/minut), parametrii farmacocinetici după doze repetate (ASC_{0-24} sau C_{max}) nu au fost semnificativ diferiți comparativ cu grupul de control. Nu este necesară ajustarea dozei de sertralina în funcție de gradul de insuficiență renală.

Utilizarea la vârstnici

În studiile clinice au fost incluși peste 700 de pacienți vârstnici (> 65 de ani). Profilul și incidența reacțiilor adverse la vârstnici au fost similare cu cele ale pacienților mai tineri.

ISRS sau IRSN, inclusiv sertralina, au fost totuși asociați cu cazuri de hiponatremie semnificativă din punct de vedere clinic la pacienții vârstnici, care pot prezenta un risc mai mare de apariție a acestei reacții adverse (vezi Hiponatremie la pct. 4.4).

Diabet zaharat

La pacienții cu diabet zaharat, tratamentul cu un ISRS poate modifica controlul glicemic. Este posibil să fie necesară ajustarea dozei de insulină și/sau de antidiabetic oral.

Terapia electroconvulsivă

Nu există studii clinice care să stabilească riscurile sau beneficiile administrării concomitente a terapiei TEC și a sertralinei.

Suc de grepfrut

Administrarea sertralinei cu suc de grepfrut nu este recomandată (vezi pct. 4.5).

Interferența cu testele de screening pentru urină

La pacienții la care se administrează sertralina au fost raportate rezultate fals-pozitive la testele imunologice de screening urinar pentru benzodiazepine. Acestea sunt cauzate de lipsa de specificitate a testelor de screening. Rezultatele fals-pozitive ale testelor pot să apară timp de câteva zile după întreruperea tratamentului cu sertralina. Testele de confirmare, cum ar fi cromatografia de gaze/spectrometria de masă, diferențiază sertralina de benzodiazepine.

Glaucom cu unghi închis

ISRS, inclusiv sertralina, pot avea un efect asupra dimensiunii pupilei, ducând la midriază. Acest efect midriatic are potențialul de a îngusta unghiul ocular, ceea ce duce la creșterea tensiunii intraoculare și la glaucom cu unghi închis, în special la pacienții predispuși. Prin urmare, sertralina trebuie utilizată cu prudență la pacienții cu glaucom cu unghi închis sau cu glaucom în antecedente.

Excipienți

Acest medicament conține sodiu mai puțin de 1 mmol (23 mg) per comprimat, adică practic „nu conține sodiu”.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Contraindicații:

Inhibitori de monoaminoxidază

IMAO ireversibili (de exemplu, selegilina)

Sertralina nu trebuie utilizată în asociere cu IMAO ireversibili, cum este selegilina. Tratamentul cu sertralina nu trebuie inițiat timp de cel puțin 14 zile după întreruperea tratamentului cu un IMAO ireversibil.

Administrarea sertralinei trebuie întreruptă cu cel puțin 7 zile înainte de inițierea tratamentului cu un IMAO ireversibil (vezi pct. 4.3).

Inhibitori de MAO-A reversibili, selectivi (moclobemid)

Din cauza riscului de apariție a sindromului serotoninergic, nu trebuie administrată asocierea de sertralină cu un IMAO reversibil și selectiv, cum este moclobemidul. După tratamentul cu un inhibitor de MAO reversibil, se poate utiliza o perioadă de întrerupere mai scurtă de 14 zile înainte de inițierea tratamentului cu sertralină. Se recomandă ca administrarea sertralinei să fie întreruptă cu cel puțin 7 zile înainte de inițierea tratamentului cu un IMAO reversibil (vezi pct. 4.3).

IMAO reversibili, neselectivi (linezolid)

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

Au fost raportate reacții adverse severe la pacienții la care s-a întrerupt recent administrarea unui IMAO (de exemplu, albastru de metilen) și s-a inițiat administrarea de sertralină sau la care s-a întrerupt recent tratamentul cu sertralină înainte de inițierea administrării unui IMAO. Aceste reacții au inclus tremor, mioclonii, diaforeză, greață, vărsături, hiperemie cutanată, amețeală și hipertermie cu caracteristici asemănătoare sindromului neuroleptic malign, convulsii și deces.

Pimozidă

S-a demonstrat creșterea concentrațiilor de pimozidă cu aproximativ 35% într-un studiu în care s-a utilizat o doză unică mică de pimozidă (2 mg).

Aceste concentrații crescute nu au fost asociate cu nicio modificare a EKG-ului. Deși mecanismul acestei interacțiuni este necunoscut, administrarea concomitentă de sertralină și pimozidă este contraindicată din cauza indicelui terapeutic îngust al pimozidei (vezi pct. 4.3).

Nu se recomandă:

Medicamente inhibitoare SNC și alcool

Administrarea concomitentă de sertralină 200 mg pe zi nu a potențat efectele alcoolului, carbamazepinei, haloperidolului sau fenitoinii asupra performanțelor cognitive și psihomotorii la subiecții sănătoși; cu toate acestea, nu se recomandă utilizarea concomitentă a sertralinei și a alcoolului.

Alte medicamente serotoninergice

Vezi pct. 4.4.

De asemenea, se recomandă prudență în cazul opioidelor, de exemplu fentanil (utilizat în anestezia generală sau în tratamentul durerii cronice) și al altor medicamente serotoninergice (inclusiv alte antidepresive serotoninergice, amfetamine, triptani).

Precauții speciale:

Medicamente care prelungesc intervalul QT

Riscul de prelungire a intervalului QTc și/sau de aritmii ventriculare (de exemplu, TV) poate fi crescut în cazul utilizării concomitente 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 tremorului în comparație cu placebo, indicând o posibilă interacțiune farmacodinamică. La administrarea concomitentă a sertralinei cu litiu, pacienții trebuie monitorizați în mod corespunzător.

Fenitoină

Un studiu clinic controlat cu placebo, efectuat la voluntari sănătoși, sugerează că administrarea cronică de sertralină 200 mg/zi nu determină inhibarea semnificativă din punct de vedere clinic a metabolizării fenitoinii. Cu toate acestea, deoarece au fost raportate câteva cazuri de expunere ridicată la fenitoină la pacienții care utilizează sertralină, se recomandă monitorizarea concentrațiilor plasmatice de fenitoină după inițierea tratamentului cu sertralină, cu ajustările corespunzătoare ale dozei de fenitoină. În plus, administrarea concomitentă de fenitoină, un inductor cunoscut al CYP3A4, poate determina scăderea

concentrațiilor plasmatică de sertralina.

Metamizol

Administrarea concomitentă a sertralinei cu metamizol, care este un inductor al enzimelor de metabolizare, inclusiv CYP2B6 și CYP3A4, poate determina o scădere a concentrațiilor plasmatică ale sertralinei, cu o reducere potențială a eficacității clinice. Prin urmare, se recomandă prudență atunci când metamizolul și sertralina se administrează concomitent; răspunsul clinic și/sau concentrațiile medicamentelor trebuie monitorizate corespunzător.

Triptani

Rar au existat raportări după punerea pe piață ale unor pacienți care au prezentat slăbiciune, hiperreflexie, nekoordinare, confuzie, anxietate și agitație în urma utilizării sertralinei și sumatriptanului. Simptomele sindromului serotoninergic pot apărea, de asemenea, în cazul administrării altor medicamente din aceeași clasă (triptani). Dacă tratamentul concomitent cu sertralina și triptani este justificat din punct de vedere clinic, se recomandă supravegherea atentă a pacientului (vezi pct. 4.4).

Warfarină

Administrarea concomitentă de sertralina 200 mg pe zi și warfarină a determinat o creștere mică, dar semnificativă din punct de vedere statistic, a timpului de protrombină, ceea ce poate, în unele cazuri rare, să dezechilibreze valoarea INR. În consecință, timpul de protrombină trebuie monitorizat cu atenție atunci când se inițiază sau se întrerupe tratamentul cu sertralina.

Alte interacțiuni medicamentoase, digoxină, atenolol, cimetidină

Administrarea concomitentă de cimetidină a determinat o scădere substanțială a clearance-ului sertralinei. Semnificația clinică a acestor modificări este necunoscută. Sertralina nu a avut niciun efect asupra capacității de blocare beta-adrenergice a atenololului. Nu a fost observată nicio interacțiune a sertralinei 200 mg pe zi cu digoxina.

Medicamente care afectează funcția plachetară

Riscul de sângerare poate fi crescut atunci când medicamentele care acționează asupra funcției plachetare (de exemplu, AINS, acid acetilsalicilic și ticlopidină) sau alte medicamente care pot crește riscul de sângerare sunt administrate concomitent cu ISRS, inclusiv sertralina (vezi pct. 4.4).

Blocante neuromusculare

ISRS pot reduce activitatea colinesterazei plasmatică, determinând 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 CYP2D6. Administrarea cronică a unei doze de sertralina de 50 mg pe zi a arătat o creștere moderată (în medie, 23%-37%) a concentrațiilor plasmatică la starea de echilibru ale desipraminei (un marker al activității izoenzimei CYP2D6). Interacțiunile relevante din punct de vedere clinic pot apărea cu alte substraturi ale CYP2D6 cu un indice terapeutic îngust, cum ar fi antiaritmicele din clasa 1C, cum este propafenona și flecainida, antidepressivul triciclic și antipsihoticele tipice, în special la doze mai mari de sertralina.

Sertralina nu acționează ca un inhibitor al CYP3A4, CYP2C9, CYP2C19 și CYP1A2 într-un grad semnificativ din punct de vedere clinic. Acest lucru a fost confirmat prin studii de interacțiune *in vivo* cu substraturile CYP3A4 (cortizol endogen, carbamazepină, terfenadină, alprazolam), cu substratul CYP2C19, diazepam și cu substraturile CYP2C9, tolbutamida, glibenclamida și fenitoina. Studiile *in vitro* indică faptul că sertralina are un potențial redus sau inexistent de inhibare a CYP1A2.

Consumul a trei pahare de suc de grepfruit pe zi a crescut concentrațiile plasmatică ale sertralinei cu aproximativ 100% într-un studiu clinic încrucișat efectuat pe opt subiecți sănătoși japonezi. Prin urmare, consumul de suc de grapefruit trebuie evitat în timpul tratamentului cu sertralina (vezi pct. 4.4).

Pe baza studiului de interacțiune cu sucul de grepfruit, nu se poate exclude faptul că administrarea concomitentă de sertralina și inhibitori potenți ai CYP3A4, de exemplu, inhibitori de protează, ketoconazol, itraconazol, posaconazol, voriconazol, claritromicină, telitromicină și nefazodonă, poate duce la creșteri și

mai mari ale expunerii la sertralină. Acest lucru se referă, de asemenea, la inhibitorii moderați ai CYP3A4, de exemplu, aprepitant, eritromicină, fluconazol, verapamil și diltiazem. Administrarea de inhibitori puternici ai CYP3A4 trebuie evitată în timpul tratamentului cu sertralină.

Nu poate fi exclus faptul că inductorii CYP3A4, de exemplu, fenobarbitalul, carbamazepina, sunătoarea și rifampicina, pot determina o reducere a concentrațiilor plasmatice de sertralină.

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

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Sarcina

Nu există studii bine controlate la femeile gravide. Cu toate acestea, cantitatea substanțială de date nu a evidențiat dovezi de inducere a malformațiilor congenitale de către sertralină. Studiile la animale au prezentat dovezi privind efectele asupra reproducerii, probabil ca urmare a toxicității materne cauzate de acțiunea farmacodinamică a compusului și/sau de acțiunea farmacodinamică directă a compusului asupra fătului (vezi pct. 5.3).

S-a raportat faptul că utilizarea sertralinei în timpul sarcinii a provocat simptome similare cu simptomele de întrerupere la unii nou-născuți ai căror mame au fost tratate cu sertralină. Acest fenomen a fost observat, de asemenea, la alte antidepresive ISRS.

Sertralina nu este recomandată în timpul sarcinii, cu excepția cazului în care starea clinică a femeii este de așa natură încât se așteaptă ca beneficiul tratamentului să depășească riscul potențial.

Datele observaționale indică un risc crescut (mai puțin de 2 ori) de hemoragie post-partum în urma expunerii la ISRS/IRSN în luna anterioară nașterii (vezi pct. 4.4, 4.8).

Nou-născuții trebuie ținuți sub observație dacă utilizarea sertralinei de către mamă continuă în ultimele stadii de sarcină, în special în al treilea trimestru. Următoarele simptome pot apărea la nou-născut după utilizarea de către mamă a sertralinei în ultimele stadii de sarcină: detresă respiratorie, cianoză, apnee, convulsii, temperatură corporală instabilă, dificultăți de hrănire, vărsături, hipoglicemie, hipertonie, hipotonie, hiperreflexie, tremor, agitație, iritabilitate, letargie, plâns constant, somnolență și tulburări ale somnului. Aceste simptome pot apărea fie ca urmare a efectelor serotonergice, fie a simptomelor de întrerupere. În majoritatea cazurilor, complicațiile debutează imediat sau la scurt timp (<24 de ore) după naștere.

Datele epidemiologice au sugerat că utilizarea ISRS în timpul sarcinii, în special în ultima perioadă de sarcină, poate crește riscul de hipertensiune pulmonară persistentă a nou-născutului (HPPN). Riscul observat a fost de aproximativ 5 cazuri la 1 000 de sarcini.

În populația generală apar 1 până la 2 cazuri de HPPN la 1 000 de sarcini.

Alăptarea

Datele publicate referitoare la concentrațiile sertralinei în laptele matern arată că mici cantități de sertralină și de metabolitul său, N-desmetil-sertralină, au fost excretate în lapte. În general, concentrațiile plasmatice ale sugarului au fost neglijabile până la nedetectabile, cu excepția unui sugar la care concentrația plasmatică a fost aproximativ 50% din concentrația plasmatică maternă (dar fără un efect notabil asupra sănătății la acest sugar).

Până în prezent, nu au fost raportate reacții adverse asupra sănătății sugarilor alăptați de mamele care utilizează sertralină, dar un risc nu poate fi exclus. Utilizarea la mamele care alăptează nu este recomandată decât dacă, în opinia medicului, beneficiul depășește riscul.

Fertilitatea

Datele din studiile la animale nu au evidențiat un efect al sertralinei asupra parametrilor de fertilitate (vezi pct. 5.3.).

Rapoartele de caz la om pentru unele ISRS au demonstrat că efectul asupra calității spermei este reversibil. Impactul asupra fertilității la om nu a fost observat până în prezent.

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

Studiile clinice farmacologice au arătat că sertralina nu are niciun efect asupra performanțelor psihomotorii. Cu toate acestea, deoarece medicamentele psihotrope pot afecta abilitățile mentale sau fizice necesare pentru îndeplinirea unor activități potențial periculoase, cum ar fi conducerea unui autovehicul sau folosirea utilajelor, pacientul trebuie atenționat în consecință.

4.8 Reacții adverse

Greața este cea mai frecventă reacție adversă. În tratamentul tulburării de anxietate socială, disfuncția sexuală (eșecul ejaculării) la bărbați a apărut la 14% din pacienții tratați cu sertralina comparativ cu 0% la cei cu placebo. Aceste reacții adverse sunt dependente de doză și sunt adesea de natură tranzitorie la continuarea tratamentului.

Profilul reacțiilor adverse observat frecvent în studiile dublu-orb, controlate cu placebo la pacienții cu TOC, tulburare de panică, TSPT 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 observate după punerea pe piață (cu frecvență necunoscută) și din studiile clinice controlate cu placebo (cuprinzând un total de 2 542 pacienți în tratament cu sertralina și 2 145 cu placebo) pentru depresie, TOC, tulburare de panică, TSPT și tulburare de anxietate socială. Unele reacții adverse la medicament enumerate în *Tabelul 1* pot scădea în intensitate și frecvență la continuarea tratamentului și nu duc, în general, la întreruperea tratamentului.

Tabelul 1: Reacții adverse					
Frecvența reacțiilor adverse observate în cadrul studiilor clinice controlate cu placebo pentru depresie, TOC, tulburare de panică, TSPT și tulburare de anxietate socială. Analiză globală și experiență după punerea pe piață.					
Clasificarea pe aparate, sisteme și organe	Foarte frecvente (≥1/10)	Frecvente (≥1/100 și <1/10)	Mai puțin frecvente (≥1/1 000 și <1/100)	Rare (≥1/10 000 și <1/1 000)	Cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile)
Infecții și infestări		infecții ale tractului respirator superior, faringită, rinită	gastroenterită, otită medie	diverticulită [§]	
Tumori benigne, maligne și nespecificate (incluzând chisturi și polipi)			Neoplasm		
Tulburări hematologice și limfatic				limfadenopatie, trombocitopenie ^{*§} , leucopenie ^{*§}	
Tulburări ale sistemului imunitar			hipersensibilitate*, alergie sezonieră*	reacție anafilactoidă*	
Tulburări endocrine			hipotiroidism*	hiperprolactinemie ^{*§} , secreție inadecvată de hormon antidiuretic ^{*§}	

Tulburări metabolice și de nutriție		apetit alimentar scăzut, apetit alimentar crescut*		hipercolesterolemie, diabet zaharat*, hipoglicemie*, hiperglicemie*§, hiponatremie*§	
Tulburări psihice	insomnie	anxietate*, depresie*, agitație*, libidou scăzut*, nervozitate, depersonalizare, coșmaruri, bruxism*	ideație/comportament suicidar, tulburare psihotică*, gândire anormală, apatie, halucinații*, agresivitate*, stare euforică*, paranoia	tulburare de conversie*§, paronirie*§, dependență de medicamente, somnambulism, ejaculare precoce	
Tulburări ale sistemului nervos	amețeală, cefalee*, somnolență	tremor, tulburări motorii (inclusiv simptome extrapiramidale, cum ar fi hiperchinezie, hipertonie, distonie, bruxism sau tulburări de mers), parestezie*, hipertonie*, tulburări de atenție, disgeuzie	amnezie, hipoestezie*, contracții musculare involuntare*, sincopă*, hiperchinezie*, migrenă*, convulsii*, amețeală posturală, coordonare anormală, tulburări de vorbire	comă*, acatizie (vezi pct. 4.4), dischinezie, hiperestezie, spasm cerebrovascular (inclusiv sindromul de vasoconstricție cerebrală reversibilă și sindromul Call-Fleming)*§, agitație psihomotorie*§ (vezi pct. 4.4), tulburări senzoriale, coreoatetoză§, de asemenea, au fost raportate semne și simptome asociate cu sindromul serotoninergic* sau sindromul neuroleptic malign: În unele cazuri asociate cu utilizarea concomitentă a medicamentelor serotoninergice care includ agitație, confuzie, diaforeză, diaree, febră, hipertensiune arterială, rigiditate și tahicardie§	
Tulburări oculare		tulburări vizuale*	midriază*	scotom, glaucom, diplopie, fotofobie, hifemă*§, pupile inegale*§, vedere anormală§, tulburări lacrimale	maculopatie
Tulburări acustice și vestibulare		tinitus*	otalgii		

Tulburări cardiace		palpitații*	tahicardie*, tulburări cardiace	infarct miocardic*§, Torsada Vârfurilor*§ (vezi pct. 4.4, 4.5 și 5.1), bradicardie, prelungirea intervalului QTc* (vezi pct. 4.4, 4.5 și 5.1)	
Tulburări vasculare		bufeuri*	sângerare anormală (cum ar fi sângerare gastro-intestinală)*, hipertensiune arterială*, înroșire, hematurie*	ischemie periferică	
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale		căscat*	dispnee, epistaxis*, bronhospasm*	hiperventilație, boală pulmonară interstițială*§, pneumonie eozinofilică*§, laringospasm, disfonie, stridor*§, hipoventilație, sughituri	
Tulburări gastro-intestinale	greață, diaree, xerostomie	dispepsie, constipație*, dureri abdominale*, vărsături*, flatulență	melenă, afecțiuni dentare, esofagită, glosită, hemoroizi, hipersecreție salivară, disfagie, eructație, afecțiuni linguale	ulcerații ale cavității bucale, pancreatită*§, hematochezie, ulcerații ale limbii, stomatită	
Tulburări hepatobiliare				disfuncție hepatică, evenimente hepatice grave (incluzând hepatită, icter și insuficiență hepatică)	
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat		hiperhidroză, erupție cutanată*	edem periorbital*, urticarie*, alopecie*, prurit*, purpură*, dermatită, piele uscată, edem facial, transpirații reci	raportări rare de reacții adverse cutanate severe (RACS): de exemplu, Sindromul Stevens-Johnson* și necroliză epidermică*§, reacție cutanată*§, fotosensibilitate§, angioedem, anomalii ale texturii părului, miros anormal al pielii, dermatită buloasă, erupție cutanată foliculară	

Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv		dureri de spate, artralgie*, mialgie	osteoartrită, contracții musculare, crampe musculare*, slăbiciune musculară	rabdomioliză*§, tulburări osoase	trismus*
Tulburări renale și ale căilor urinare			polakiurie, tulburări de micțiune, retenție urinară, incontinență urinară*, poliurie, nocturie	dificultate la micțiune*, oligurie	
Tulburări ale aparatului genital și sânului	eșecul ejaculării	menstruație neregulată*, disfuncție erectilă	disfuncție sexuală (vezi pct. 4.4), menoragie, hemoragie vaginală, disfuncție sexuală feminină (vezi pct. 4.4)	galactoree*, vulvovaginită atrofică, secreții genitale, balanopostită*§, ginecomastie*, priapism*	hemoragie postpartum*†
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	oboseală*	stare generală de rău*, dureri în piept*, astenie*, pirexie*	edem periferic*, frisoane, tulburări de mers*, sete	hernie, toleranță scăzută la medicamente	colită microscopică*
Investigații diagnostice		creștere în greutate*	valori crescute ale alanin aminotransferazei*, valori crescute ale aspartat aminotransferazei*, scădere în greutate*	creșteri ale valorilor colesterolului din sânge*, rezultate anormale ale testelor de laborator, anomalii ale spermei, alterări ale funcției plachetare*§	
Leziuni, intoxicații și complicații legate de procedurile utilizate		leziuni			
Proceduri medicale și chirurgicale				vasodilatație procedurală	
<p>*Reacție adversă identificată după punerea pe piață</p> <p>§ Frecvența reacțiilor adverse reprezentată de limita superioară estimată a intervalului de încredere de 95% folosind „regula lui 3”.</p> <p>† Acest eveniment a fost raportat pentru clasa terapeutică a ISRS/IRSN (vezi pct. 4.4, 4.6).</p>					

Simptome de întrerupere observate la oprirea tratamentului cu sertralină

Oprirea tratamentului cu sertralină (mai ales când se face brusc) duce de obicei la simptome de întrerupere. Cel mai frecvent raportate sunt amețeala, tulburări senzoriale (inclusiv parestezie), tulburări de somn (inclusiv insomnie și vise intense), agitație sau anxietate, greață și/sau vărsături, tremor și cefalee. În general, aceste evenimente sunt ușoare până la moderate și autolimitate; cu toate acestea, la unii pacienți acestea pot fi severe și/sau prelungite. Prin urmare, se recomandă ca atunci când tratamentul cu sertralină nu mai este necesar, să se efectueze întreruperea treptată prin reducerea progresivă a dozelor (vezi pct. 4.2 și 4.4).

Vârstnici

ISRS sau IRSN, inclusiv sertralina, au fost asociați cu cazuri de hiponatremie semnificativă din punct de vedere clinic la pacienții vârstnici, care pot prezenta un risc mai mare pentru această reacție adversă (vezi

pct. 4.4).

Copii și adolescenți

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

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

Frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$): durere toracică, manie, pirexie, vărsături, anorexie, labilitate afectivă, agresivitate, agitație, nervozitate, tulburări de atenție, amețeală, hiperchinezie, migrenă, somnolență, tremor, tulburări vizuale, xerostomie, dispepsie, coșmaruri, oboseală, incontinență urinară, erupție cutanată, acnee, epistaxis, flatulență.

Mai puțin frecvente ($\geq 1/1000$ și $< 1/100$): EKG 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, disfuncție hepatică, valori crescute ale alanin aminotransferazei, cistită, herpes simplex, otită externă, otalgie, durere oculară, midriază, stare generală de rău, hematurie, erupție cutanată pustuloasă, rinită, leziuni, scădere în greutate, contracții musculare, vise anormale, apatie, albuminurie, polakiurie, poliurie, dureri de sân, tulburări menstruale, alopecie, dermatită, afecțiuni cutanate, miros anormal al pielii, urticarie, bruxism, bufeuri.

Cu frecvență necunoscută: enurezis.

Efecte de clasă

Studiile epidemiologice, efectuate în principal la pacienți cu vârsta de 50 de ani și peste, arată un risc crescut de fracturi osoase la pacienții cărora li se administrează ISRS și ATC. Mecanismul care determină acest risc este necunoscut.

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată la

Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România

Str. Aviator Sănătescu nr. 48, sector 1

București 011478- RO

e-mail: adr@anm.ro

Website: www.anm.ro

4.9 Supradozaj

Toxicitate

Sertralina are o marjă de siguranță dependentă de populația de pacienți și/sau de medicația concomitentă. Au fost raportate decese care au implicat supradoze de sertralină, în monoterapie sau în asociere cu alte medicamente și/sau alcool. Prin urmare, orice supradozaj trebuie tratat medical în mod intensiv.

Simptomatologie

Simptomele supradozajului includ reacții adverse mediate de serotonină, cum ar fi somnolență, tulburări gastro-intestinale (de exemplu, greață și vărsături), tahicardie, tremor, agitație și amețeală. A fost raportată comă, deși mai puțin frecvent.

În urma supradozajului cu sertralină a fost raportată prelungirea intervalului QTc/Torsada Vârfurilor; prin urmare, se recomandă monitorizarea EKG în toate cazurile de supradozaj cu sertralină (vezi pct. 4.4, 4.5 și 5.1).

Tratament

Nu există antidoturi specifice pentru sertralină. Se recomandă asigurarea și menținerea permeabilității căilor respiratorii și, dacă este necesar, asigurarea unei oxigenări și ventilații adecvate. Cărbunele activat, care poate fi utilizat cu un purgativ, poate fi la fel de eficient sau mai eficient decât lavajul și trebuie luat în considerare în tratamentul supradozajului. Inducerea emezei nu este recomandată. Se recomandă, de asemenea, monitorizarea cardiacă (de exemplu, EKG) și a semnelor vitale, împreună cu măsuri generale simptomatice și de susținere. Din cauza volumului mare de distribuție al sertralinei, este puțin probabil ca

diureza forțată, dializa, hemoperfuzia și exsanguinotransfuzia să fie benefice.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1. Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: antidepresive, 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 duce la potențarea efectelor 5-HT la animale. Aceasta are doar efecte foarte slabe asupra recaptării neuronale de norepinefrină și dopamină. La doze clinice, sertralina blochează captarea de serotonină în trombocitele umane. Este lipsită de activitate stimulantă, sedativă sau anticolinergică sau de cardiotoxicitate la animale. În studiile controlate pe voluntari sănătoși, sertralina nu a provocat sedare și nu a interferat cu performanța psihomotorie. În concordanță cu inhibarea selectivă a captării de 5-HT, sertralina nu potențează activitatea catecolaminergică. Sertralina nu are afinitate pentru receptorii muscarinici (colinergici), serotoninergici, dopaminergici, adrenergici, histaminergici, GABA sau benzodiazepinici. Administrarea cronică de sertralina la animale a fost asociată cu down-reglarea receptorilor cerebrali norepinefrinici, așa cum s-a observat în cazul altor antidepresive și medicamente antiobsesionale eficiente din punct de vedere clinic.

Nu s-a demonstrat că sertralina prezintă potențial de dependență. Într-un studiu randomizat, dublu-orb, controlat cu placebo, care a comparat potențialul de apariție al dependenței la sertralina, alprazolam și *d*-amfetamină la om, sertralina nu a produs efecte subiective pozitive care să indice un potențial de dependență. În schimb, subiecții au evaluat atât alprazolamul, cât și *d*-amfetamina ca având o rată a fenomenelor de dependență, euforie și potențial de dependență semnificativ mai mare decât cea a grupului placebo. Sertralina nu a produs nici stimularea și nici anxietatea asociate cu *d*-amfetamina, nici sedarea și alterarea funcției psihomotorii asociate cu alprazolamul. Sertralina nu are acțiune stimulantă pozitivă asupra maimuțelor rhesus dresate să-și auto-administreze cocaină, nici nu substituie *d*-amfetamina sau pentobarbitalul ca stimul discriminativ la maimuțele rhesus.

Eficacitate și siguranță clinică

Tulburare depresivă majoră

A fost efectuat un studiu care a implicat pacienți cu depresie tratați în ambulator care au prezentat un răspuns terapeutic la sfârșitul unei faze inițiale de tratament deschis de 8 săptămâni, cu sertralina 50-200 mg/zi. Acești pacienți (n=295) au fost randomizați pentru continuarea timp de 44 de săptămâni a tratamentului cu sertralina 50-200 mg/zi sau cu placebo, în cadrul unui studiu dublu-orb. S-a observat o rată de recidivă semnificativ mai mică din punct de vedere statistic la pacienții tratați cu sertralina, comparativ cu cei din grupul cu placebo. Doza medie pentru cei care au finalizat tratamentul a fost de 70 mg/zi. % de pacienți care au răspuns la tratament (definiți ca fiind acei pacienți care nu au prezentat recăderi) pentru grupul cu sertralina și cel cu placebo a fost de 83,4% și, respectiv, 60,8%.

Tulburare de stres post-traumatic (TSPT)

Datele combinate din cele 3 studii privind TSPT în populația generală au evidențiat o rată de răspuns mai mică la bărbați în comparație cu femeile. În cele două studii pozitive pentru populația generală, ratele de răspuns la sertralina față de placebo la bărbați și femei au fost similare (femei: 57,2% comparativ cu 34,5%; bărbați: 53,9% comparativ cu 38,2%). Numărul de pacienți de sex masculin și feminin în studiile globale pentru populația generală a fost de 184 și, respectiv, 430, și, prin urmare, rezultatele la femei sunt mai robuste, iar cele de la bărbați au fost asociate cu alte variabile inițiale (abuzul mai mare de substanțe, durată mai lungă, sursa traumei, etc.) care sunt corelate cu scăderea efectului.

Electrofiziologie cardiacă

Într-un studiu aprofundat dedicat intervalului QTc, efectuat la starea de echilibru la expuneri supratereapeutice la voluntari sănătoși (tratați cu 400 mg/zi, de două ori doza zilnică maximă recomandată), limita superioară a QTc a fost 90% cu două fețe pentru diferența medie a potrivirilor de timp cu metoda celor mai

mici pătrate ale intervalului QTcF între sertralină și placebo (11,666 msec) a fost mai mare decât pragul predefinit de 10 msec la punctul de timp de 4 ore după administrarea dozei. Analiza expunere-răspuns a indicat o relație ușor pozitivă între intervalul QTcF și concentrațiile plasmatice ale sertralinei [0,036 msec/(ng/ml); $p < 0,0001$]. Pe baza modelului expunere-răspuns, pragul pentru o prelungire semnificativă din punct de vedere clinic a intervalului QTcF (de exemplu, pentru ca \hat{I} 90% previzionat să depășească 10 msec) este de cel puțin 2,6 ori mai mare decât C_{max} medie (86 ng/ml) după administrarea celei mai mari doze recomandate de sertralină (200 mg/zi) (vezi pct. 4.4, 4.5, 4.8 și 4.9).

TOC la copii și adolescenți

Siguranța și eficacitatea sertralinei (50-200 mg/zi) au fost evaluate în tratamentul copiilor (cu vârsta cuprinsă între 6-12 ani) și adolescenților (cu vârsta cuprinsă între 13-17 ani) care nu suferă de depresie și care sunt pacienți din ambulatoriu cu tulburare obsesiv-compulsivă (TOC). După o săptămână de introducere într-un singur studiu orb controlat cu placebo, pacienții au fost randomizați pentru douăsprezece săptămâni de tratament cu doze flexibile fie de sertralină, fie de placebo. Copiii (cu vârsta cuprinsă între 6-12 ani) au început inițial cu o doză de 25 mg. Pacienții randomizați pentru tratamentul cu sertralină au prezentat o îmbunătățire semnificativ mai mare decât cei randomizați pentru placebo în ceea ce privește scorurile Children's Yale-Brown Obsessive Compulsive Scale CY-BOCS ($p = 0,005$), NIMH Global Obsessive Compulsive Scale ($p = 0,019$) și CGI Improvement ($p = 0,002$). În plus, s-a observat, de asemenea, 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 au fost de $22,25 \pm 6,15$ și, respectiv, $-3,4 \pm 0,82$, în timp ce pentru grupul cu sertralină, scorurile medii inițiale și modificarea față de scorurile inițiale au fost de $23,36 \pm 4,56$ și, respectiv, $-6,8 \pm 0,87$. Într-o analiză ulterioară studiului, cei care au răspuns la tratament, definiți ca pacienți cu o scădere de 25% sau mai mare pe scala CY-BOC (măsură a eficacității principale) de la valoarea inițială până la valoarea finală, au fost 53% dintre pacienții tratați cu sertralină, comparativ cu 37% dintre pacienții tratați cu placebo ($p=0,03$).

Nu există studii clinice pe termen lung care să investigheze eficacitatea la populația de copii și adolescenți.

Copii și adolescenți

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

Studiul de siguranță după punerea pe piață SPRITES

A fost efectuat un studiu observațional post-aprobare la 941 de pacienți cu vârsta cuprinsă între 6 și 16 ani pentru a evalua siguranța pe termen lung a tratamentului cu sertralină (cu și fără psihoterapie) comparativ cu psihoterapia în ceea ce privește maturizarea cognitivă, emoțională, fizică și pubertară timp de până la 3 ani. Acest studiu a fost realizat în context de practică clinică la copii și adolescenți cu diagnostic principal de tulburare obsesiv-compulsivă, depresie sau alte tulburări de anxietate și a evaluat cogniția [evaluată prin testul Trails B și indicele de metacogniție din Inventarul de Evaluare Comportamentală a Funcționării Executive (BRIEF), reglarea comportamentală/emoțională (evaluată prin indicele de reglare comportamentală din BRIEF) și maturizarea fizică/pubertară (evaluată prin indicele standardizat de înălțime/greutate/masă corporală (IMC) și scala Tanner)]. Sertralina este aprobată pentru populația de copii și adolescenți numai pentru pacienții cu vârsta de 6 ani și peste, diagnosticați cu TOC (vezi pct. 4.1).

Standardizarea fiecărui indicator de evaluare a rezultatelor principale pe baza normelor de sex și vârstă a arătat că rezultatele generale au fost în concordanță cu dezvoltarea normală. Nu au fost observate diferențe semnificative din punct de vedere statistic pentru indicatorii de evaluare a rezultatelor principale, cu excepția greutății. În analizele comparative au fost obținute concluzii semnificative din punct de vedere statistic pentru greutatea standardizată; cu toate acestea, amploarea modificării greutății a fost mică [modificarea medie (DS) a scorurilor z standardizate $< 0,5$ DS]. A existat o relație doză-răspuns în ceea ce privește creșterea în greutate.

5.2. Proprietăți farmacocinetice

Absorbție

La om, în urma administrării unei doze orale, o dată pe zi, de 50 până la 200 mg, timp de 14 zile, concentrațiile plasmatice maxime ale sertralinei sunt atinse la 4,5 până la 8,4 ore după administrarea zilnică a medicamentului. Alimentele nu modifică semnificativ biodisponibilitatea comprimatelor de sertralină.

Distributie

Aproximativ 98% din medicamentul aflat în circulație se leagă de proteinele plasmatice.

Metabolizare

Sertralina este metabolizată în proporție mare la nivelul primului pasaj hepatic.

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

Eliminare

Timpul mediu de înjumătățire plasmatică al sertralinei este de aproximativ 26 de ore (interval 22-36 de ore). În concordanță cu timpul de înjumătățire plasmatică prin eliminare terminal, există o acumulare de aproximativ două ori până la concentrațiile la starea de echilibru, care sunt atinse după o săptămână de administrare a unei doze unice zilnice. Timpul de înjumătățire plasmatică al *N*-desmetil-sertralinei este de 62 până la 104 ore. Atât sertralina, cât și *N*-desmetilsertralina, sunt metabolizate în proporție mare la om, iar metaboliții rezultați sunt excretați în materiile fecale și urină în cantități egale. Numai o cantitate mică (<0,2%) de sertralină nemodificată este excretată în urină.

Liniaritate/non-liniaritate

Sertralina prezintă o farmacocinetică proporțională cu doza în intervalul de la 50 până la 200 mg.

Farmacocinetica la grupe speciale de pacienți

Copii și adolescenți cu TOC

Farmacocinetica sertralinei a fost studiată la 29 de pacienți copii și adolescenți cu vârsta cuprinsă între 6-12 ani și la 32 de pacienți adolescenți cu vârsta cuprinsă între 13-17 ani. Pacienților le-a fost crescută treptat doza zilnică până la 200 mg în decurs de 32 de zile, fie prin administrarea unei doze inițiale de 25 mg și crescută treptat, fie prin administrarea unei doze inițiale de 50 mg crescute treptat. Schema de dozaj de 25 mg și cea de 50 mg au fost tolerate în egală măsură.

La atingerea concentrației la starea de echilibru pentru doza de 200 mg, concentrația plasmatică a sertralinei la grupa de vârstă 6-12 ani a fost cu aproximativ 35% mai mare comparativ cu grupa de vârstă 13-17 ani și cu 21% mai mare comparativ cu grupa de referință format din adulți. Nu au existat diferențe semnificative între băieți și fete în ceea ce privește clearance-ul. Prin urmare, la copii sunt recomandate o doză de inițiere mică și etape de ajustare a dozei de 25 mg, mai ales la cei cu greutate corporală mică. La adolescenți poate fi administrată aceeași doză ca la adulți.

Adolescenți și vârstnici

Profilul farmacocinetic la adolescenți sau la vârstnici nu este semnificativ diferit de cel al adulților cu vârsta cuprinsă între 18 și 65 de ani.

Insuficiență hepatică

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

Insuficiență renală

La pacienții cu insuficiență renală moderat-severă nu a existat o acumulare semnificativă de sertralină.

Farmacogenomică

Concentrațiile plasmatice ale sertralinei au fost cu aproximativ 50% mai mari la metabolizatorii lenți ai CYP2C19 comparativ cu metabolizatorii rapizi. Semnificația clinică nu este clară, iar la pacienți ajustarea dozei trebuie realizată pe baza răspunsului clinic.

5.3. Date preclinice de siguranță

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

carcinogenitatea. Studiile de toxicitate asupra funcției de reproducere la animale nu au arătat nicio dovadă de teratogenitate sau de reacții adverse asupra fertilității masculine. Fetotoxicitatea observată a fost probabil legată de toxicitatea maternă. Supraviețuirea postnatală și greutatea corporală a puilor au scăzut numai în timpul primelor zile după naștere. S-au găsit dovezi că mortalitatea postnatală precoce s-a produs în urma expunerii *in utero* după ziua a 15-a a sarcinii. Întârzierile de dezvoltare postnatală constatate la puii proveniți de la femele tratate au fost probabil cauzate de efectele asupra femelelor și, prin urmare, nu sunt relevante pentru riscul la om.

Datele obținute la animale, atât de la rozătoare, cât și de la nerozătoare, nu au evidențiat efecte asupra fertilității.

Studii pe animale tinere

A fost efectuat un studiu de toxicologie la șobolani tineri în care sertralina a fost administrată oral la șobolani masculi și femele în zilele 21 până la 56 postnatal (în doze de 10, 40 sau 80 mg/kg/zi), cu o perioadă de recuperare fără administrare de doze până în ziua 196 postnatal.

Întârzieri ale maturizării sexuale au apărut la masculi și femele la doze de concentrații diferite (masculi la 80 mg/kg și femele la ≥ 10 mg/kg), dar, în ciuda acestei constatări, nu au existat efecte legate de sertralina asupra rezultatelor finale privind reproducerea la masculi sau femele care au fost evaluate. În plus, în zilele 21 până la 56 postnatal, s-a observat, de asemenea, deshidratare, rinoree colorată și o reducere a creșterii medii a greutății corporale. Toate efectele menționate mai sus, atribuite administrării de sertralina, au fost reversibile la un moment dat în timpul perioadei de recuperare fără administrare de doze a studiului. Relevanța clinică a acestor efecte observate la șobolanii cărora li s-a administrat sertralina nu a fost stabilită.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Nucleu:

Hidrogenofosfat de calciu anhidru
Celuloză microcristalină
Hidroxiopropilceluloză
Amidonglicolat de sodiu (tip A)
Stearat de magneziu

Film:

Hipromeloză
Dioxid de titan (E171)
Macrogol 400
Polisorbat 80

6.2 Incompatibilități

Nu este cazul.

6.3 Perioada de valabilitate

4 ani

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

Acest medicament nu necesită condiții speciale de păstrare.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Blister opac din PVC/Al, cutie de carton.

Mărimi de ambalaj: 10, 14, 28, 30, 84, 90, 98 sau 100 comprimate filmate.
Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor

Fără cerințe speciale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Gemax Pharma s.r.o.
Na Florenci 2116/15
Nové Město
110 00 Praga 1
Republica Cehă

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Sertralină Gemax Pharma 50 mg: 15434/2024/01-08
Sertralină Gemax Pharma 100 mg: 15435/2024/01-08

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: Aprilie 2024

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Aprilie 2024