

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

SERLIFT 50 mg comprimate filmate
SERLIFT 100 mg comprimate filmate

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

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

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

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Comprimat filmat

Serlift 50 mg comprimate filmate
Comprimate filmate în formă de capsulă, de culoare alba până la aproape albă, marcate cu '50' pe o față și cu o linie mediană pe cealaltă față.

Serlift 100 mg comprimate filmate
Comprimate filmate în formă de capsulă, de culoare alba până la aproape albă, marcate cu '100' pe o față și cu o linie mediană pe cealaltă față.

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 sertralina trebuie inițiat la doză de 50 mg pe zi.

Tulburarea de panică, SPT și tulburarea de anxietate socială

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

Stabilirea dozei

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

Pacienții care nu răspund la tratamentul cu 50 mg sertralina 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 episoadele 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.

Vârstnici

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

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 (vezi pct. 4.4).

Pacienți cu insuficiență renală

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

Copii și adolescenți

Copii și adolescenți cu diagnostic de tulburare obsesiv compulsivă

Pentru vârste cuprinse între 13 și 17 ani: tratamentul se inițiază cu 50 mg sertralină 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 copiii și adolescenți.

Nu sunt disponibile date pentru copii cu vârsta sub 6 ani (vezi de asemenea 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 monoaminoxidază (IMAO) este contraindicat din cauza riscului de sindrom serotoninergic cu simptome cum sunt 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 să fie întreruptă cu cel puțin 7 zile înainte de începerea tratamentului cu un IMAO ireversibil (vezi pct. 4.5).

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

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

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

În timpul tratamentului cu ISRS, inclusiv cu sertralină, a fost raportată apariția unor sindroame care pot pune viața în pericol cum este sindromul serotoninergic (SS) sau sindromul neuroleptic malign (SNM). Riscul apariției SS sau SNM în timpul administrării ISRS este mai mare în cazul tratamentului concomitent cu alte medicamente serotoninergice (incluzând alte antidepresive serotoninergice, amfetamine, triptani), cu medicamente care reduc metabolizarea serotoninei (incluzând medicamente IMAO de exemplu albastru

de metilen), antipsihotice și alți antagoniști dopaminergici și cu medicamente opioide. Pacienții trebuie monitorizați pentru apariția semnelor și simptomelor care caracterizează sindroamele SS sau SNM (vezi pct. 4.3).

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

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

Prelungirea intervalului QT/torsada vârfurilor (TV)
Au fost raportate cazuri de prelungire a intervalului QT și torsada vârfurilor (TV) în timpul utilizării sertralinei după punerea pe piață. Majoritatea rapoartelor au aparut la pacienți cu alți factori de risc pentru prelungirea QT/TP. Efectul asupra prelungirii intervalului QT a fost confirmat într-un studiu aprofundat despre intervalul QT la voluntari sănătoși, cu o relație expunere-răspuns pozitivă, semnificativă statistic. De aceea, sertralina trebuie utilizată cu precauție la pacienții care prezintă factori de risc suplimentari pentru prelungirea intervalului QT, cum sunt: boală cardiacă, hipopotasemie sau hipomagneziemie, antecedente familiale de prelungire a intervalului QT, bradicardie și utilizarea concomitentă a medicamentelor care prelungesc intervalul QT (vezi pct. 4.5 și 5.1).

Activarea maniei sau hipomaniei
Simptomele maniei/hipomaniei au fost raportate la un procent mic de pacienți tratați cu alte antidepressive și antiobsesive existente deja pe piață, inclusiv sertralină. De aceea, sertralina trebuie utilizată cu precauție la pacienții care prezintă 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/tentative de suicid 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 ideeație suicidară anterior inițierii tratamentului prezintă un risc mai accentuat de ideeație 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 pacienți cu vârsta sub 25 de ani.

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

Disfuncție sexuală

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

Copii și adolescenți

Sertralina nu trebuie utilizată în tratamentul copiilor și adolescenților cu vârsta sub 18 ani, exceptând pacienții cu vârsta cuprinsă între 6 și 17 ani suferind de tulburări obsesiv compulsive. În studiile clinice, comportamente legate de suicid (tentativă de suicid și ideeație 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 din considerente clinice, pacientul trebuie monitorizat cu atenție pentru apariția simptomelor suicidare. În plus, sunt disponibile doar dovezi clinice limitate privind date de siguranță pe perioada îndelungată la copii și adolescenți privind efectele asupra creșterii, maturizării sexuale și a dezvoltării comportamentale și cognitive. Câteva cazuri de creștere încetinită și pubertate întârziată au fost raportate după punerea pe piață. Relevanța clinică și cauzalitatea nu sunt încă clare (vezi pct 5.3). Medicii trebuie să supravegheze cu atenție pacienții copii și adolescenți în tratament pe termen lung pentru identificarea acestor anomalii în creștere și dezvoltare.

Sângerare anormală/hemoragie

În cazul utilizării ISRS, au fost raportate cazuri de sângerări anormale la nivel cutanat (echimoze și purpura) și alte evenimente hemoragice cum sunt sângerările gastrointestinale sau ginecologice inclusiv hemoragii fatale. ISRS/ISRN 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 anticoagulante, antipsihotice atipice și fenotiazine, cele mai multe dintre antidepresivele triciclice, acidul acetilsalicilic și antiinflamatoare 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 (SIHAD). Au fost raportate cazuri în care concentrația plasmatică de sodiu a fost mai mică de 110 mmol/l.

Pacienții vârstnici prezintă un risc mai mare de a dezvolta hiponatremie în urma tratamentului cu ISRS și INRS. De asemenea, pacienții care utilizează diuretice sau cei cu depleție de volum de altă cauză pot prezenta un risc mai mare (vezi Utilizarea la vârstnici). La pacienții cu hiponatremie simptomatică, trebuie 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 amețeală, tulburări senzoriale (incluzând paretezii), 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, și la pacienți care au omis din greșeală o doză. În general, aceste simptome sunt auto-limitate și dispar de obicei în decurs de 2 săptămâni, totuși la unii pacienți pot fi prelungite (2 – 3 luni sau mai mult). De aceea, 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).

Acatisie/agitație psihomotorie

Utilizarea sertralinei a fost asociată cu apariția acatisiei, caracterizată printr-o agitație subiectivă neplăcută sau neliniște stresantă 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 C_{max} în comparație cu subiecții normali. Nu există diferențe semnificative de legare a proteinelor plasmatică între cele două grupuri. Sertralina trebuie utilizată cu atenție la pacienții cu afecțiuni hepatice. La pacienții cu insuficiență hepatică trebuie administrate doze mai mici sau la intervale mai mari de timp. Sertralina nu trebuie utilizată la pacienți cu insuficiență hepatică severă (vezi pct. 4.2).

Insuficiență renală

Sertralina este metabolizată în proporție mare, iar excreția prin urină a medicamentului nemetabolizat reprezintă o cale minoră de eliminare. La pacienții cu insuficiență renală ușoară până la moderată (clearance-ul creatininei 30-60 ml/min) sau cu insuficiență renală moderată până la severă (clearance-ul creatininei 10-29 ml/min), în urma administrării de doze repetate, parametrii farmacocinetici (ASC_{0-24} sau C_{max}) nu au prezentat modificări semnificative în comparație cu lotul martor. Nu este necesară ajustarea dozei de sertralină în funcție de gradul insuficienței renale.

Utilizarea la vârstnici

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

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

Diabet zaharat

La pacienții cu diabet zaharat, tratamentul cu un ISRS poate modifica controlul glicemic. Poate fi necesară ajustarea dozei de insulină și/sau de antidiabetice orale administrate concomitent.

Terapia electroconvulsivantă

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

Sucul de grapefrut

Nu este recomandată administrarea concomitentă de sertralina cu suc de grapefrut (vezi pct. 4.5).

Interferența cu testele de screening pentru urină

La pacienții tratați cu sertralina au fost raportate rezultate fals pozitive ale testelor immunoassay de screening de urină pentru benzodiazepine. Acest lucru se datorează lipsei de specificitate a testelor de screening. Rezultate fals-pozitive ale testelor se pot aștepta timp de mai multe zile după întreruperea tratamentului cu sertralina. Testele de confirmare, cum ar fi cromatografia de gaze/spectrometrie de masă, vor distinge sertralina de benzodiazepine.

Glaucom cu unghi închis

ISRS, inclusiv sertralina, pot avea un efect asupra dimensiunilor pupilei determinând midriază. Acest efect midriatic are potențialul de a reduce unghiul ochiului ducând la creșterea presiunii intraoculare și la 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 istoric de glaucom.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Contraindicații

Inhibitori de monoaminoxidază

IMAO ireversibili (de exemplu selegilina)

Sertralina nu trebuie să fie utilizată în asociere cu IMAO ireversibili, cum este selegilina. Tratamentul cu sertralina nu trebuie 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 sertralina. Se recomandă ca administrarea sertralinei să fie întreruptă cu cel puțin 7 zile înainte de începerea tratamentului cu un IMAO reversibil (vezi pct. 4.3).

IMAO reversibili, non-selectivi (linezolid)

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

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

vărsături, eritem facial, amețeli, hipertermie și caracteristici asemănătoare 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 sertralina și pimozidă este contraindicată (vezi pct. 4.3).

Administrarea concomitentă cu sertralina nu este recomandată

Medicamente cu acțiune inhibitorie asupra sistemului nervos central și alcool etilic

Administrarea concomitentă de sertralina 200 mg pe zi nu a potențat efectele alcoolului etilic, carbamazepinei, haloperidolului sau fenitoinii asupra performanței cognitive și psihomotorii la subiecții sănătoși; cu toate acestea, nu se recomandă administrarea concomitentă de sertralina și alcool etilic.

Alte medicamente serotonergice

Vezi pct. 4.4.

Se recomandă, de asemenea, prudență la administrarea concomitentă a sertralinei cu fentanil (utilizat în anestezie generală sau în tratamentul durerii cronice), cu alte medicamente serotonergice (inclusiv alte antidepressive serotonergice, amfetamine, triptani) și cu alte medicamente opioide.

Precauții speciale

Medicamente care prelungesc intervalul QT

Riscul de prelungire a intervalului QT și/sau de aritmii ventriculare (de exemplu TV) poate fi crescut în cazul utilizării concomitente a altor medicamente care prelungesc intervalul QT (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 sertralina 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 sertralina și litiu.

Fenitoină

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

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 sertralina 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

Riscul de sângerare poate crește 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 (vezi pct. 4.4).

Blocante neuro-musculare

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

Medicamente metabolizate de citocromul P450

Sertralina poate acționa ca un inhibitor ușor-moderat al CYP 2D6. Administrarea cronică de 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, antidepressivele 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 (cortizol endogen, carbamazepina, terfenadina, alprazolam), cu substratul CYP2C19 diazepam și substraturile CYP2C9 tolbutamida, fenitoina și glibenclamidă. Studiile *in vitro* indică faptul că sertralina are un potențial mic sau nu are potențial de a inhiba CYP 1A2.

Aportul de trei pahare de suc de grapefruit pe zi a crescut nivelurile plasmatice de sertralină cu aproximativ 100% într-un studiu la opt voluntari sănătoși japonezi. Prin urmare, consumul de suc de grapefruit trebuie evitat în timpul tratamentului cu sertralină (vezi pct. 4.4).

Bazat pe un studiu de interacțiune cu suc de grapefruit, nu se poate exclude faptul că administrarea concomitentă de sertralină și inhibitori puternici ai CYP3A4, de exemplu inhibitori de protează, ketoconazol, itraconazol, posaconazol, voriconazol, claritromicină, telitromicină și nefazodonă, ar duce la creșteri și mai mari ale expunerii la sertralină. Acest lucru se referă, de asemenea, și la inhibitori moderați ai CYP3A4, de exemplu aprepitant, eritromicină, fluconazol, verapamil și diltiazem. Aportul de inhibitori puternici ai CYP3A4 trebuie evitat în timpul tratamentului cu sertralină.

Nivelurile plasmatice de sertralină sunt crescute cu aproximativ 50% la metabolizatorii enzimatici lenți ai CYP2C19, comparativ cu metabolizatorii enzimatici rapizi (vezi pct. 5.2). Interacțiunea cu inhibitori

puternici ai CYP2C19 de exemplu omeprazol, lansoprazol, pantoprazol, rabeprazol, fluoxetină, fluvoxamină nu poate fi exclusă.

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

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, numai dacă starea clinică a mamei este de așa natură încât beneficiile estimate depășesc riscul potențial.

Dacă utilizarea de către mamă continuă în ultimele stadii de sarcină, în special în al treilea trimestru, nou-născuții trebuie ținuti sub supraveghere. Următoarele simptome pot apărea la nou-născutul a cărui mamă a utilizat sertralină în ultimele stadii de sarcină: sindrom de detresă respiratorie, cianoză, apnee, convulsii, temperatură instabilă, alăptare dificilă, vărsături, hipoglicemie, hipertonie, hipotonie, hiperreflexie, tremor, agitație, 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.

Datele epidemiologice au sugerat faptul că utilizarea inhibitorilor selectivi ai recaptării serotoninei (ISRS) în sarcină, în special în ultima parte a acesteia, poate crește riscul de apariție a hipertensiunii arteriale pulmonare persistente la nou-născut (HAPPN). Riscul constatat a fost de aproximativ 5 cazuri la 1000 de sarcini. În populația generală, apar 1 - 2 cazuri de HAPPN la 1000 sarcini.

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

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 notabil asupra sănătății 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, numai dacă, în urma deciziei medicului, beneficiile depășesc riscul potențial.

Fertilitatea

Datele obținute de la animale nu au demonstrat niciun efect al sertralinei asupra parametrilor fertilității (vezi pct. 5.3). Rapoartele de caz la subiecți umani, cu unele ISRS, au arătat un efect reversibil asupra calității spermei. Până în prezent nu a fost observat impactul asupra fertilității umane.

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 sertralina comparativ cu 0% la cei cu placebo. Aceste reacții adverse sunt dependente de doză și sunt tranzitorii adeseori pe parcursul continuării tratamentului.

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

<i>Tabelul 1: Reacții adverse</i>					
Frecvența reacțiilor adverse observate în studiile clinice controlate cu placebo în depresie, TOC, tulburări de panică, SPT și tulburare de anxietate socială. Analiză globală și experiență după punerea pe piață					
Clasificarea pe aparate, sisteme și organe	Foarte frecvente (≥1/10)	Frecvente (≥1/100 și <1/10)	Mai puțin frecvente (≥1/1000 și <1/100)	Rare (≥1/10000 și <1/1000)	Cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile)
<i>Infecții și infestări</i>		Infecții ale tractului respirator superior, Faringită, Rinită	Gastroenterită, Otită medie	Diverticulită ș	

Tabelul 1: Reacții adverse					
Frecvența reacțiilor adverse observate în studiile clinice controlate cu placebo în depresie, TOC, tulburări de panică, SPT și tulburare de anxietate socială. Analiză globală și experiență după punerea pe piață					
Clasificarea pe aparate, sisteme și organe	Foarte frecvente (≥1/10)	Frecvente (≥1/100 și <1/10)	Mai puțin frecvente (≥1/1000 și <1/100)	Rare (≥1/10000 și <1/1000)	Cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile)
<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*	Reacții anafilactoide*	
<i>Tulburări endocrine</i>			Hipotiroidism*	Hiperprolactinemie *§, 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*, Libidou scăzut*, Nervozitate, Depersonalizare, Coșmaruri, Bruxism*	Ideație/comportament suicidal, Psihoze*, 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 mișcare	Amnezie, Hipoestezie*, Contrații musculare	Comă*, Acatisie (vezi pct. 4.4), Diskinezie,	

<i>Tabelul 1: Reacții adverse</i>					
Frecvența reacțiilor adverse observate în studiile clinice controlate cu placebo în depresie, TOC, tulburări de panică, SPT și tulburare de anxietate socială. Analiză globală și experiență după punerea pe piață					
Clasificarea pe aparate, sisteme și organe	Foarte frecvente (≥1/10)	Frecvente (≥1/100 și <1/10)	Mai puțin frecvente (≥1/1000 și <1/100)	Rare (≥1/10000 și <1/1000)	Cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile)
		(incluzând simptome extrapiramidale cum sunt hiperkinezie, hipertonie, distonie, bruxism sau tulburări de mers), Parestezie*, Hipertonie*, Tulburări de atenție, Disgeuzie	involuntare*, Sincopă*, Hiperkinezie*, Migrenă*, Convulsii*, Amețeli posturale, Coordonare anormală, Tulburări de vorbire	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 sindromului serotoninergic* sau sindromului neuroleptic malign: în unele situații asociate administrării concomitente de medicamente serotoninergice, și anume: agitație, confuzie, diaforeză, diaree, febră, hipertensiune arterială, rigiditate și tahicardie§	
<i>Tulburări oculare</i>		Tulburări vizuale*	Midriază*	Scotom, Glaucom, Diplopie, Fotofobie, Hifema*§, Pupile inegale*§, Tulburări de vedere§, Tulburări lacrimale	Maculopatie

Tabelul 1: Reacții adverse					
Frecvența reacțiilor adverse observate în studiile clinice controlate cu placebo în depresie, TOC, tulburări de panică, SPT și tulburare de anxietate socială. Analiză globală și experiență după punerea pe piață					
Clasificarea pe aparate, sisteme și organe	Foarte frecvente (≥1/10)	Frecvente (≥1/100 și <1/10)	Mai puțin frecvente (≥1/1000 și <1/100)	Rare (≥1/10000 și <1/1000)	Cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile)
<i>Tulburări acustice și vestibulare</i>		Tinitus*	Otalgie		
<i>Tulburări cardiace</i>		Palpitații*	Tahicardie*, Tulburări cardiace	Infarct miocardic*§, Torsada vârfurilor*§ (vezi pct. 4.4, 4.5 și 5.1), Bradycardie, Prelungirea intervalului QT* (vezi pct. 4.4, 4.5 și 5.1)	
<i>Tulburări vasculare</i>		Bufeuri *	Sângerări anormale (cum sunt hemoragiile gastro-intestinale)*, Hipertensiune arterială*, Eritem facial, Hematurie*	Ischemie periferică	
<i>Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale</i>		Căscat*	Dispnee, Epistaxis*, Bronhospasm*	Hiperventilație, Boală pulmonară interstițială*§, Laringospasm, Disfonie, Stridor*§, Hipoventilație, Sughiț	
<i>Tulburări gastro-intestinale</i>	Greață, Diaree, Xerostomie	Dispepsie, Constipație*, Dureri abdominale*, Vărsături*, Flatulență	Melenă, Tulburări dentare, Esofagită, Glosită, Hemoroizi, Hipersecreție salivară, Disfagie, Erucții, Tulburări linguale	Ulcerații ale gurii, Pancreatită*§, Hematochezie, Ulcerația limbii, Stomatită	Colita microscopică

Tabelul 1: Reacții adverse					
Frecvența reacțiilor adverse observate în studiile clinice controlate cu placebo în depresie, TOC, tulburări de panică, SPT și tulburare de anxietate socială. Analiză globală și experiență după punerea pe piață					
Clasificarea pe aparate, sisteme și organe	Foarte frecvente (≥1/10)	Frecvente (≥1/100 și <1/10)	Mai puțin frecvente (≥1/1000 și <1/100)	Rare (≥1/10000 și <1/1000)	Cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile)
<i>Tulburări hepatobiliare</i>				Disfuncție hepatică, Evenimente hepatice grave (incluzând hepatită, icter și insuficiență hepatică)	
<i>Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat</i>		Hiperhidroză, Erupecii cutanate tranzitorii*	Edem periorbital*, Urticarie*, Alopecie*, Prurit*, Purpură*, Dermatită, Piele uscată, Edem facial, Transpirație rece	Rapoarte rare de reacții adverse cutanate severe (RACS) de exemplu, sindrom Stevens-Johnson* și necroliză epidermică*§, Reacții cutanate*§, Fotosensibilitate§, Angioedem, Textură anormală a părului, Miros anormal al pielii, Dermatită buloasă, Erupecii cutanată foliculară	
<i>Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv</i>		Dureri de spate, Artralgie*, Mialgie	Osteoartrită, Spasme musculare, Crampe musculare*, Slăbiciune musculară	Rabdomioliză*§, Tulburări osoase	Trismus*
<i>Tulburări renale și ale căilor urinare</i>			Polakiurie, Tulburări de micțiune, Retenție urinară, Incontinență urinară*, Poliurie, Nicturie	Ezitare urinară*, Oligurie	
<i>Tulburări ale aparatului genital și ale sânului</i>	Eșecul ejaculării	Menstruații neregulate*, Disfuncție erectilă	Disfuncție sexuală (vezi pct. 4.4), Menoragie, Hemoragie vaginală,	Galactoree*, Vulvovaginită atrofică,	Hemoragie postpartum**

Tabelul 1: Reacții adverse					
Frecvența reacțiilor adverse observate în studiile clinice controlate cu placebo în depresie, TOC, tulburări de panică, SPT și tulburare de anxietate socială. Analiză globală și experiență după punerea pe piață					
Clasificarea pe aparate, sisteme și organe	Foarte frecvente (≥1/10)	Frecvente (≥1/100 și <1/10)	Mai puțin frecvente (≥1/1000 și <1/100)	Rare (≥1/10000 și <1/1000)	Cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile)
			Disfuncție sexuală feminină (vezi pct 4.4)	Secreții genitale, Balanopostită*§, Ginecomastie*, Priapism*	
<i>Tulburări generale și la nivelul locului de administrare</i>	Oboseală *	Stare generală de rău*, Dureri toracice*, Astenie*, Pirexie*	Edem periferic*, Frisoane, Tulburări de mers*, Sete	Hernie, Toleranță scăzută la medicamente	
<i>Investigații diagnostice</i>		Creșteri în greutate*	Creșteri ale concentrației alanin aminotransferazei * și aspartat aminotransferazei*, Scăderi în greutate*	Creșterea colesterolemiei*, Rezultate anormale ale testelor de laborator, Spermă anormală, Alterări ale funcției plachetare*§	
<i>Leziuni și intoxicații</i>		Leziuni			
<i>Proceduri medicale și chirurgicale</i>				Vasodilatație procedurală	
<p>* RA identificată după punerea pe piață § Frecvența RA reprezentată prin limita superioară estimată a intervalului de încredere 95% utilizând „Regula lui 3”. * Acest eveniment a fost raportat pentru clasa terapeutică a ISRS/ISRN (vezi pct. 4.4, 4.6).</p>					

Simptome de întrerupere apărute la oprirea tratamentului cu sertralină

Întreruperea tratamentului cu sertralină (mai ales dacă se face brusc) conduce în mod obișnuit la simptome de întrerupere. Cele mai frecvent raportate reacții sunt 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).

Populația vârstnică

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

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, xerostomie, 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.

Frecvență necunoscută: enurezis.

Efect de clasă

Studiile epidemiologice efectuate în principal la pacienți cu vârsta de 50 ani și peste, arată un risc crescut de fracturi osoase la pacienții tratați cu inhibitori selectivi de recaptare a serotoninei (ISRS) și antidepressivelor triciclice (ATC). Mecanismul de producere a acestora nu este cunoscut.

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

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

Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România

Str. Aviator Sănătescu nr. 48, sector 1

București 011478- RO

Tel: + 4 0757 117 259

Fax: +4 0213 163 497

e-mail: adr@anm.ro.

4.9 Supradozaj

Toxicitate

Sertralina are o marjă largă de siguranță în funcție de grupa de pacienți și/sau de medicația concomitentă. S-au raportat decese în cazul supradozajului sertralinei, singure sau în combinație cu alte medicamente și/sau alcool. În consecință, orice supradozaj trebuie tratat intensiv.

Simptome

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

Prelungirea intervalul QT/torsada vârfurilor au fost raportate după supradozajul cu sertralina și de aceea, este recomandată monitorizarea ECG în toate cazurile de supradozaj cu sertralina (vezi pct. 4.4, 4.5 și 5.1).

Tratament

Nu există nici un antidot specific pentru sertralina. Se recomandă asigurarea permeabilității și funcționarea căilor respiratorii, și dacă este necesar, 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 receptorii muscarinici (colinergici), serotoninergici, dopaminergici, adrenergici, histaminergici, GABA-ergici (acid gama amino butiric) sau benzodiazepinici. Administrarea cronică de sertralina la animale s-a asociat cu scăderea funcției receptorilor cerebrali noradrenergici, așa cum s-a observat și la alte medicamente eficiente clinic în tratamentul depresiei sau obsesiei.

Nu s-a demonstrat că sertralina prezintă potențial de dependență. Într-un studiu la subiecți umani, randomizat, dublu-orb, controlat cu placebo, ce compara potențialul de apariție al abuzului la sertralina, alprazolam sau d-amfetamină, s-a observat că sertralina nu produce efecte subiective pozitive indicatoare ale unui potențial de dependență. Pe de altă parte, la subiecții care au fost tratați cu alprazolam și d-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.

Eficacitate și siguranță clinică

Tulburări depresive majore

A fost realizat un studiu care a înrolat pacienți cu depresie tratați în ambulator cu sertralină 50-200 mg pe zi și care au 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 recădere 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 combinată din studii a fost de 184, respectiv 430, și de aceea rezultatele la femei sunt mai robuste față de cele de la bărbați care au fost asociate cu alte variabile inițiale (abuzul mai mare de medicație, durata mai lungă, surse de traumă etc) care sunt corelate cu efectul redus.

Electrofiziologie cardiacă

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

TOC la copii și adolescenți

Siguranța și eficacitatea sertralinei (50 – 200 mg pe zi) au fost evaluate în tratamentele copiilor (cu vârste cuprinse între 6 și 12 ani) și adolescenților (13 – 17 ani) fără depresie din ambulatoriu cu tulburare obsesiv compulsivă (TOC). După o săptămâna de introducere într-un studiu singur orb placebo controlat, pacienții au fost randomizați pentru douăsprezece săptămâni de tratament cu doză flexibilă fie cu sertralină, fie cu placebo. Copiii (6-12 ani) au primit inițial o doză de 25 mg. 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 sertralina comparativ cu 37% din grupul de pacienți cu placebo ($p = 0,03$).

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

Copii și adolescenți

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

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Absorbția

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

Distribuția

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

Metabolizarea

Sertralina suferă o metabolizare intensă la primul pasaj hepatic.

Pe baza datelor clinice și a datelor *in vitro*, se poate concluziona că sertralina este metabolizată prin multiple căi inclusiv CYP3A4, CYP2C19 (vezi pct. 4.5) și CYP2B6. *In vitro* sertralina și demetilsertalina, metabolitul său, sunt de asemenea, substraturi ale glicoproteinei p.

Eliminarea

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

Liniaritate/non-liniaritate

Sertralina prezintă o farmacocinetică proporțională cu doza, în intervalul de dozaj cuprins între 50 și 200 mg.

Farmacocinetica la grupuri speciale de pacienți

Copii și adolescenți cu TOC

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

Adolescenți și vârstnici

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

Insuficiență hepatică

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

Insuficiență renală

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

Farmacogenetică

Nivelurile plasmatice de sertralină au fost cu aproximativ 50% mai mari la metabolizatorii enzimatici lenți ai CYP2C19 față de metabolizatorii rapizi. Nu este clară semnificația clinică, iar la pacienți stabilirea dozei trebuie să fie realizată 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 obținute de la animale de la rozătoare și ne-rozătoare 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 postnatal la șobolani masculi și femele, din ziua 21- la ziua 56 postnatal (la doze de 10, 40, sau 80 mg/kg/zi), cu o perioadă de recuperare fără doză până la ziua 196 postnatal. Întârzieri ale maturizării sexuale au avut loc la masculi și femele la diferite doze (masculi la 80 mg/kg și femele la ≥ 10 mg/kg), dar în ciuda acestui fapt nu au existat efecte legate de sertralină asupra rezultatelor finale care au fost evaluate privind reproducerea de sex masculin sau feminin. În plus, în zilele 21-56 postnatal au fost observate și deshidratare, rinoree colorată și reducerea creșterii medii a greutății corporale. Toate efectele mai sus menționate atribuite administrării sertralinei s-au inversat la un moment dat în timpul perioadei de recuperare fără doză a studiului. Relevanța clinică a acestor efecte observate la șobolanii la care s-a administrat sertralina nu a fost stabilită.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Nucleu

Celuloză microcristalină PH 101 și PH 102

Hidrogenfosfat de calciu dihidrat

Amidon glicolat de sodiu (tip A)

Hidroxiopropilceluloză

Stearat de magneziu

Film

Opadry OY-S-58910 White

Hipromeloză

Dioxid de titan (E 171)

Macrogol

Talc

6.2 Incompatibilități

Nu este cazul.

6.3 Perioada de valabilitate

3 ani

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

A se păstra la temperaturi sub 25°C, în ambalajul original.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Cutie cu 2 blistere din PVC-PVdC/Al a câte 14 comprimate filmate.

Cutie cu 3 blistere din PVC-PVdC/Al a câte 10 comprimate filmate.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor

Nu sunt necesare.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Terapia SA

Str. Fabricii nr. 124, Cluj Napoca

România

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Serlift 50 mg

8403/2015/01-02

Serlift 100 mg

8404/2015/01-02

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Autorizare - Aprilie 2003

Reînnoire – Noiembrie 2015

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Octombrie 2021