

## REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

### 1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

STIMULOTON 50 mg comprimate filmate  
STIMULOTON 100 mg comprimate filmate

### 2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare comprimat filmat conține sertralină 50 mg, respectiv 100 mg (sub formă de clorhidrat de sertralină 55,95 mg, respectiv 111,9 mg).

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

### 3. FORMA FARMACEUTICĂ

Comprimat filmat.

Stimuloton 50 mg

Comprimat filmat alb sau aproape alb, fără miros, biconvex, oblong, având inscripționat "E271" pe una din fețe și o linie mediană pe cealaltă față.

Comprimatul poate fi divizat în doze egale.

Stimuloton 100 mg

Comprimat filmat alb sau aproape alb, fără miros, biconvex, oblong, având inscripționat "E272" pe una din fețe și o linie mediană pe cealaltă față.

Comprimatul poate fi divizat în doze egale.

### 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, copii și adolescenți cu vârsta cuprinsă între 6 și 17 ani.

Tulburării de anxietate socială.

Tulburării stresului 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 pe zi.

### *Tulburarea de panică, TSPT și tulburarea de anxietate socială*

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

### Stabilirea dozei

#### *Depresie, TOC, tulburarea de panică, tulburarea de anxietate socială și TSPT*

Pacienții care nu răspund la tratamentul cu doza de 50 mg sertralină pe zi pot prezenta efecte benefice ca urmare a creșterii dozei. Modificările de dozaj trebuie efectuate în etape de 50 mg la intervale de cel puțin o săptămână, până la doza maximă zilnică de 200 mg. Modificările de dozaj nu trebuie efectuate mai frecvent de o dată pe săptămână, având în vedere timpul de înjumătățire prin eliminare plasmatică 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 pentru a demonstra răspunsul terapeutic, mai ales în cazul TOC.

### Tratamentul de întreținere

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

### *Depresie*

Pentru prevenirea recurenței episoadelor de depresie majoră (EDM) poate fi adecvat 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 recidivei nu a fost demonstrată pentru aceste tulburări.

### Copii și adolescenți

#### *Copii și adolescenți cu diagnostic de tulburare obsesiv compulsivă*

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

Vârsta cuprinsă între 6 și 12 ani: tratamentul se inițiază cu 25 mg sertralină o dată 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 trebuie avut în vedere faptul că, în general, greutatea copiilor este mai mică decât cea a adulților. Modificările dozei nu trebuie făcute la intervale mai mici de o săptămână.

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

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

### *Vârstnici*

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

#### *Insuficiență hepatică.*

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

#### *Insuficiență renală.*

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

#### *Simptome de întrerupere apărute la oprirea utilizării sertralinei*

Trebuie evitată întreruperea bruscă a tratamentului. Când se oprește tratamentul cu sertralina, 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.

#### Mod de administrare

Pentru administrare orală.

Stimuloton trebuie administrat o dată pe zi (dimineața sau seara). Absorbția medicamentului nu este influențată de ingerarea alimentelor astfel încât comprimatele pot fi administrate cu sau fără alimente.

### **4.3. Contraindicații**

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

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

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

Administrarea concomitentă cu 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 sertralina, 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 substanțe active serotoninergice (incluzând alte antidepresive serotoninergice, triptani), cu substanțe active care reduc metabolizarea serotoninei (incluzând medicamente IMAO, de ex. 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), medicamente antidepresive sau antiobsesive*

Există o experiență controlată limitată privind momentul optim de trecere de la terapia cu ISRS, substanțe active antidepresive sau antiobsesive, la terapia cu sertralina. Sunt necesare atenție și precauție când se ia decizia trecerii la tratamentul cu sertralina, în special de la tratamentul cu medicamente cu acțiune prelungită, cum este fluoxetina.

#### *Alte substanțe active serotoninergice, de exemplu triptofan, fenfluramină și agoniști ai 5-HT*

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

#### *Prelungirea intervalului QTc/ Torsada Vârfurilor (TV)*

Cazuri de prelungire a intervalului QTc și de apariție a torsadei vârfurilor (TV) au fost raportate în timpul utilizării de după punerea pe piață a sertralinei. Majoritatea raportărilor au apărut la pacienți care prezentau și alți factori de risc pentru prelungirea intervalului QTc și TV. Prin urmare, sertralina trebuie utilizată cu precauție la pacienții cu factori de risc pentru prelungirea intervalului QTc.

#### *Activarea hipomaniei sau maniei*

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

#### *Schizofrenia*

Pot fi agravate episoadele psihotice la pacienții schizofrenici.

#### *Crize epileptice*

Crizele epileptice pot apărea în cazul tratamentului cu sertralină: sertralina trebuie evitată la pacienții cu epilepsie instabilă, iar pacienții cu epilepsie aflată sub control trebuie monitorizați cu atenție. Tratamentul cu sertralină trebuie întrerupt la toți pacienții la care apar crize epileptice.

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

Depresia se asociază cu creșterea riscului de ideație suicidară, autovătămare și suicid (evenimente legate de suicid). Riscul se menține până la apariția unor semne consistente de remisiune. Dată 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 coexista cu tulburări depresive majore. Prin urmare tratamentul pacienților cu alte afecțiuni psihice trebuie să respecte aceleași precauții ca și în cazul tratamentului pacienților cu tulburare depresivă majoră.

Este cunoscut faptul că pacienții cu antecedente de evenimente legate de suicid sau cei cu manifestări semnificative de ideație suicidară anterior inițierii tratamentului prezintă un risc mai accentuat de ideație suicidară sau tentativă de suicid, trebuind să fie monitorizați cu atenție pe parcursul tratamentului. Rezultatele unei meta-analize a anumitor studii clinice controlate cu placebo efectuate cu substanțe active antidepresive la pacienții adulți cu tulburări psihice 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 ideații cu tentă de suicid precum și la obligația de solicitare a sfatului medicului imediat după apariția unor astfel de simptome.

#### *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 cu tulburări obsesiv compulsive. În studiile clinice, comportamente legate de suicid (tentativă de suicid și ideație suicidală), ostilitate (predominant agresivă, comportament opozant și furie) au fost mai frecvent observate la copiii și adolescenții tratați cu antidepresive decât la cei la care s-a administrat placebo. Cu toate acestea, dacă decizia de a trata este luată în urma diagnosticării, pacientul trebuie monitorizat cu atenție pentru apariția simptomelor suicidare. În plus, nu sunt disponibile decât date clinice limitate privind siguranța pe perioadă îndelungată la copii și adolescenți incluzând efectele asupra creșterii, maturizării sexuale și dezvoltării comportamentale și cognitive. După punerea pe piață au fost raportate câteva cazuri de creștere și pubertate întârziată. Relevanța clinică și cauzalitatea sunt încă neclare (vezi pct. 5.3 pentru date preclinice de siguranță corespunzătoare). Medicii trebuie să supravegheze cu atenție pacienții copii și adolescenți în tratament pe termen lung pentru identificarea acestor anomalii în ceea ce privește creșterea și dezvoltarea.

### *Sângerare anormală/hemoragie*

În cazul utilizării ISRS, au fost raportate cazuri de sângerări anormale incluzând sângerări la nivel cutanat (echimoze și purpură) și alte evenimente hemoragice cum sunt sângerările gastro-intestinale sau ginecologice, inclusiv hemoragii letale. Se recomandă precauție la pacienții tratați cu ISRS, în special în cazul utilizării concomitente cu medicamente cunoscute ca afectând funcția plachetară (de exemplu anticoagulantele, antipsihoticele atipice și fenotiazinele, cele mai multe dintre antidepressivul triciclic, acidul acetilsalicilic și medicamentele antiinflamatoare nesteroidiene (AINS)), precum și la pacienții cu antecedente de tulburări hemoragice (vezi pct. 4.5).

### *Hiponatremia*

Hiponatremia poate apărea în urma tratamentului cu ISRS sau INRS, incluzând sertralina. În multe cazuri, hiponatremia apare ca urmare a unui sindrom de secreție inadecvată de hormon antidiuretic (SIADH). Au fost raportate cazuri în care concentrația plasmatică de sodiu a fost mai mică de 110 mmol/l. Pacienții vârstnici prezintă un risc mai mare de a dezvolta hiponatremie în urma tratamentului cu ISRS și INRS. De asemenea, pacienții care utilizează diuretice sau cei cu depleție de volum de altă cauză pot prezenta un risc mai mare (vezi pct. „Vârstnici”). La pacienții cu hiponatremie simptomatică, ar trebui luată în considerare oprirea tratamentului cu sertralina și instituirea de măsuri medicale adecvate. Semnele și simptomele hiponatremiei includ cefalee, dificultăți de concentrare, deteriorare a 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 deces.

### *Simptome de întrerupere apărute la oprirea tratamentului cu sertralina*

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

Riscul apariției simptomelor de întrerupere poate fi dependent de mai mulți factori, incluzând durata și doza tratamentului, precum și rata reducerii dozei. Cele mai frecvente reacții raportate sunt amețeală, tulburări senzoriale (incluzând parestezii), tulburări ale somnului (incluzând insomnie și vise agitate), agitație și anxietate, greață și/sau vărsături, tremor și cefalee. În general, aceste simptome sunt ușoare până la moderate; totuși, la unii pacienți pot fi severe ca intensitate. Simptomele apar de obicei în primele zile de la întreruperea tratamentului, dar au fost raportate foarte rar simptome la pacienți care au omis din greșeală o doză. În general, aceste simptome sunt autolimitate 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 sertralina, 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 dureroasă și prin necesitatea de mișcare deseori însoțită de incapacitatea de a sta jos sau de a sta nemișcat. Această stare apare de cele mai multe ori chiar în primele săptămâni de tratament. La pacienții la care apar aceste simptome, creșterea dozei poate fi nocivă.

### *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 plasmatică 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 substanței active nemetabolizate 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 sertralina în funcție de gradul insuficienței renale.

#### *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 pct. 4.4 Hiponatremia).

#### *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.

#### *Suc de grepfrut*

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

#### *Interferența cu testele de screening pentru urină*

Au fost raportate rezultate fals-pozitive la testele de screening prin imunoelectroforeză urinară pentru benzodiazepine, la pacienții aflați în tratament cu sertralina. Acestea sunt determinate de lipsa de specificitate a testelor de screening. Rezultate fals-pozitive la aceste teste pot să apară în următoarele zile după întreruperea tratamentului cu sertralina. Teste de confirmare, cum este cromatografia/spectrometria de masă diferențiază sertralina de benzodiazepine.

#### *Glaucom cu unghi închis*

ISRS inclusiv sertralina pot avea un efect asupra mărimii pupilei rezultând midriază. Acest efect de midriază are un potențial de a îngusta unghiul ocular rezultând o creștere a tensiunii intraoculare și glaucom cu unghi închis mai ales la pacienții predispuși. De aceea utilizarea sertralinei trebuie să se facă cu precauție la pacienții cu glaucom cu unghi închis sau cu glaucom în antecedente.

### **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 (non-selectivi), 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 inițierea tratamentului cu un IMAO ireversibil (vezi pct. 4.3)

##### *Inhibitori MAO – A reversibili, selectivi (moclobemida)*

Din cauza riscului de sindrom serotoninergic, nu se recomandă asocierea de sertralina 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 inițierea 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 ex. albastru de metilen) și inițiat 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 similare cu sindromul neuroleptic malign, convulsii, și deces.

#### *Pimozidă*

Într-un studiu clinic folosind o doză unică mică de pimozidă (2 mg), administrată concomitent cu sertralina, au fost observate concentrații plasmatică crescute de pimozidă cu aproximativ 35%. Aceste concentrații crescute nu au fost asociate cu nicio modificare a ECG. Deoarece nu se cunoaște mecanismul de producere al acestei interacțiuni, datorită indicelui terapeutic îngust al pimozidei, administrarea concomitentă de 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 etanolului, carbamazepinei, haloperidolului sau fenitoinii asupra performanței cognitive și psihomotorii la subiecții normali; cu toate acestea, nu se recomandă administrarea concomitentă de sertralina și alcool etilic.

##### *Alte medicamente serotonergice*

Vezi pct. 4.4.

Se recomandă de asemenea precauție la administrarea fentanilului (utilizat în anestezia generală sau în tratamentul durerii cronice), a altor substanțe active serotonergice (incluzând alte antidepresive serotonergice, triptani) și a altor substanțe active opioide.

#### *Precauții speciale*

##### *Medicamente care prelungesc intervalul QT*

Riscul de prelungire a intervalului QTc și/sau de apariție de aritmii ventriculare (de ex. de tipul 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).

##### *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, se sugerează 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 plasmatică de fenitoină în vederea ajustării corespunzătoare a dozelor de fenitoină. În plus, administrarea concomitentă de fenitoină poate determina scăderea concentrației plasmatică de sertralina. Nu se poate exclude probabilitatea ca și alte medicamente inductoare CYP3A4 cum sunt fenobarbitalul, carbamazepina, sunătoarea, rifampicina să determine o scădere a concentrației plasmatică 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 asociere 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 niciun efect asupra capacității de beta-blocare adrenergică a atenololului. Nu s-a observat niciun fel de interacțiune la administrarea concomitentă a 200 mg sertralină zilnic cu digoxină.

#### *Substanțe active care afectează funcția plachetară*

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

#### *Blocante neuro-musculare*

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

#### *Substanțe active 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 plasmatică la starea de echilibru ale desipraminei (un marker al activității izoenzimei CYP 2D6). Interacțiuni clinice relevante pot să apară cu alte substraturi ale CYP 2D6 cu un indice terapeutic îngust, care includ clasa 1C de antiaritmice cum sunt propafenona și flecainida, antidepresivele triciclice și antipsihoticele tipice, în special la doze mai mari de sertralină.

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

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

Pe baza studiului de interacțiune cu sucul de grepfrut, nu poate fi exclusă o creștere a expunerii la sertralină la administrarea concomitentă a sertralinei cu inhibitori potenți CYP3A4 cum sunt inhibitorii de protează, ketoconazolul, itraconazolul, posaconazolul, voriconazolul, claritromicina, telitromicina și nefazodona. De asemenea acest lucru se referă și la inhibitorii moderați CYP3A4 cum sunt aprepitant, eritromicina, fluconazolul, verapamilul și diltiazemul. Administrarea inhibitorilor potenți CYP3A4 trebuie evitată în timpul tratamentului cu sertralină.

Concentrațiile plasmatică ale sertralinei cresc cu aproximativ 50% în cazul metabolizatorilor enzimatici lenți pentru CYP2C19, comparativ cu metabolizatorii enzimatici rapizi (vezi pct. 5.2). Nu poate fi exclusă interacțiunea cu inhibitorii puternici de CYP2C19 cum sunt omeprazolul, lansoprazolul, pantoprazolul, rabeprazolul, fluoxetina, fluvoxamina.

#### *Copii și adolescenți*

Au fost efectuate studii privind interacțiunile numai la adulți.



#### **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 sertralina 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 similare simptomelor de întrerupere, la unii nou-născuți, ale căror mame au fost tratate cu sertralina. Acest fenomen a fost observat și la celelalte antidepresive ISRS. Administrarea sertralinei nu este recomandată în sarcină, decât dacă starea clinică a mamei este de așa natură încât beneficiile estimate depășesc riscul potențial.

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 sertralina 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.

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

##### Alăptarea

Datele publicate referitoare la concentrația sertralinei în lapte au arătat că mici cantități de sertralina și de N-desmetilsertralina, 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 sertralina, dar riscul nu poate fi exclus. Administrarea sertralinei mamelor care alăptează nu este recomandată, decât dacă, în urma deciziei medicului, beneficiile depășesc riscul potențial.

##### Fertilitatea

Datele din studiile la animale nu au pus în evidență vreun efect al sertralinei asupra parametrilor de fertilitate (vezi pct. 5.3) Unele cazuri raportate la om pentru unele medicamente ISRS au demonstrat că efectul asupra calității spermei este reversibil. 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 niciun efect asupra performanțelor psihomotorii. Totuși, deoarece medicamentele psihotrope pot diminua capacitatea fizică sau mintală 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 cea mai frecvent întâlnită. În tratamentul tulburărilor de anxietate socială, disfuncția sexuală (eșecul ejaculării) la bărbați a fost întâlnită 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, 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 apărute după punerea pe piață (frecvență necunoscută) și din studiile clinice controlate cu placebo (la un număr total de 2542 pacienți în tratament cu sertralină și 2145 pacienți cu placebo) pentru depresie, TOC, tulburări de panică, TSPT și tulburare de anxietate socială. Unele din reacțiile adverse prezentate în *Tabelul 1* pot scădea în intensitate și frecvență odată cu continuarea tratamentului și, în general, nu duc la oprirea tratamentului.

*Tabelul 1: reacții adverse*

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

<b>Foarte frecvente</b> ( $\geq 1/10$ )	<b>Frecvente</b> ( $\geq 1/100$ până la $< 1/10$ )	<b>Mai puțin frecvente</b> ( $\geq 1/1000$ până la $< 1/100$ )	<b>Rare</b> ( $\geq 1/10000$ până la $< 1/1000$ )	<b>Foarte rare</b> ( $< 1/10000$ )	<b>Cu frecvență necunoscută</b> (care nu poate fi estimată din datele disponibile)
<i>Infecții și infestări</i>					
	Faringită	Infecții ale tractului respirator superior, Rinită	Diverticulită, Gastroenterită, Otită medie		
<i>Tumori benigne, maligne și nespecifice (incluzând chisturi și polipi)</i>					
			Neoplasm†		
<i>Tulburări hematologice și limfatice</i>					
			Limfadenopatie		Leucopenie, Trombocitopenie
<i>Tulburări ale sistemului imunitar</i>					
		Hipersensibilitate	Reacție anafilactică		Alergie
<i>Tulburări endocrine</i>					
		Hipotiroidism			Hiperprolactinemie, sindrom de secreție inadecvată de ADH

<b>Foarte frecvente</b> ( $\geq 1/10$ )	<b>Frecvente</b> ( $\geq 1/100$ până la $< 1/10$ )	<b>Mai puțin frecvente</b> ( $\geq 1/1000$ până la $< 1/100$ )	<b>Rare</b> ( $\geq 1/10000$ până la $< 1/1000$ )	<b>Foarte rare</b> ( $< 1/10000$ )	<b>Cu frecvență necunoscută</b> (care nu poate fi estimată din datele disponibile)
<i>Tulburări metabolice și de nutriție</i>					
	Apetit alimentar scăzut, Apetit alimentar crescut*		Diabet zaharat, Hipercolesterolemie, Hipoglicemie		Hiponatremie, Hiperglicemie
<i>Tulburări psihice</i>					
Insomnie (19%)	Depresie*, Depersonalizare, Coșmaruri, Anxietate*, Agitație*, Nervozitate, Libidou scăzut*, Bruxism	Halucinații*, Agresivitate*, Stare euforică*, Apatie, Gândire anormală	Tulburări de conversie, Dependență de medicamente, Psihoze*, Paranoia, Ideeație suicidară/Comportament suicidar***, Somnambulism, Ejaculare prematură		Paroniric
<i>Tulburări ale sistemului nervos</i>					
Amețeli (11%), Somnolență (13%), Cefalee (21%)*	Parestezie*, Tremor, Hipertonie, Disgeuzie, Tulburări de atenție	Convulsii*, Conracții musculare involuntare*, Coordonare anormală, Hiperkinezie, Amnezie, Hipoestezie*, Tulburări de vorbire, Amețeli posturale, Sincopă Migrenă*	Comă*, Coreoatetoză, Diskinezie, Hiperestezie, Tulburări senzoriale		Tulburări de motilitate (incluzând simptome extrapiramidale cum sunt hiperkinezie, hipertonie, distonie, bruxism sau tulburări de mers). De asemenea, au fost raportate semne și simptome asociate sindromului serotoninergic sau sindromului neuroleptic malign: în unele situații asociate administrării concomitente de medicamente serotoninergice,

<b>Foarte frecvente</b> (≥1/10)	<b>Frecvente</b> (≥1/100 până la <1/10)	<b>Mai puțin frecvente</b> (≥1/1000 până la <1/100)	<b>Rare</b> (≥1/10000 până la <1/1000)	<b>Foarte rare</b> (<1/10000)	<b>Cu frecvență necunoscută</b> (care nu poate fi estimată din datele disponibile)
					care includ agitație, confuzie, diaforeză, diaree, pirexie, hipertensiune arterială, rigiditate și tahicardie.  Acetisie și agitație psihomotorie (vezi pct. 4.4).  Spasme cerebrovasculare (incluzând sindromul de vasoconstricție cerebrală reversibilă și sindromul Call-Fleming)
<i>Tulburări oculare</i>					
	Tulburări vizuale	Midriază*	Glaucom, Tulburări lacrimale, Scotom, Diplopie, Fotofobie, Hifema		Tulburări de vedere, Pupile inegale
<i>Tulburări acustice și vestibulare</i>					
	Tinitus*	Dureri auriculare			
<i>Tulburări cardiace</i>					
	Palpitații*	Tahicardie	Infarct miocardic, Bradicardie, Tulburări cardiace		Prelungirea intervalului QT, Torsada Vârfurilor
<i>Tulburări vasculare</i>					
	Bufe *	Hipertensiune arterială*, Eritem facial	Ischemie periferică, Hematurie		Sângerări anormale (cum sunt hemoragii gastro-intestinale)

<b>Foarte frecvente</b> ( $\geq 1/10$ )	<b>Frecvente</b> ( $\geq 1/100$ până la $< 1/10$ )	<b>Mai puțin frecvente</b> ( $\geq 1/1000$ până la $< 1/100$ )	<b>Rare</b> ( $\geq 1/10000$ până la $< 1/1000$ )	<b>Foarte rare</b> ( $< 1/10000$ )	<b>Cu frecvență necunoscută</b> (care nu poate fi estimată din datele disponibile)
<i>Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale</i>					
	Căscat*	Bronhospasm*, Dispnee, Epistaxis	Laringospasm, Hiperventilație, Hipoventilație, Stridor, Disfonie, Singultus		Afecțiune pulmonară interstițială
<i>Tulburări gastro-intestinale</i>					
Diaree (18%), Greață (24%), Xerostomie (14%)	Dureri abdominale* Vărsături* Constipație* Dispepsie, Flatulență	Esofagită, Disfagie, Hemoroizi, Hipersecreție salivară, Tulburări linguale, Eructație	Melenă, Hematochezie, Stomatită, Ulcerații ale limbii, Tulburări dentare, Glosită, Ulcerații ale cavității bucale		Pancreatită
<i>Tulburări hepatobiliare</i>					
			Disfuncție hepatică		Evenimente hepatice severe (incluzând hepatită, icter și insuficiență hepatică)
<i>Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat</i>					
	Erupții cutanate tranzitorii*, Hiperhidroză	Edem periorbital*, Edem facial, Purpură*, Alopecie*, Transpirație rece, Xerodermie, Urticarie*	Dermatită, Dermatită factică, Erupție tranzitorie cutanată foliculară, Textură anormală a părului, Miros anormal al pielii		Rare rapoarte de reacții adverse cutanate severe (RACS) de exemplu, sindrom Stevens-Johnson și necroliză epidermică, Angioedem Edem facial, Fotosensibilitate, Reacții cutanate,
<i>Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv</i>					
	Artralgie, Mialgie	Osteoartrită, Slăbiciune musculară, Dorsalgii, Spasme musculare	Tulburări osoase		Crampe musculare
<i>Tulburări renale și ale căilor urinare</i>					

<b>Foarte frecvente</b> ( $\geq 1/10$ )	<b>Frecvente</b> ( $\geq 1/100$ până la $< 1/10$ )	<b>Mai puțin frecvente</b> ( $\geq 1/1000$ până la $< 1/100$ )	<b>Rare</b> ( $\geq 1/10000$ până la $< 1/1000$ )	<b>Foarte rare</b> ( $< 1/10000$ )	<b>Cu frecvență necunoscută</b> (care nu poate fi estimată din datele disponibile)
		Nicturie, Retenție urinară*, Poliurie, Polakiurie, Tulburări de micțiune, Incontinență urinară*	Oligurie, Ezitare la micțiune		
<i>Tulburări ale aparatului genital și sânului **</i>					
Insuficiența ejaculării (14%)	Disfuncție erectilă	Hemoragie vaginală, Disfuncție sexuală, Disfuncție sexuală feminină, Menstruații neregulate	Menoragie, Vulvovaginită atrofică, Balanopostită, Secreții genitale, Priapism*, Galactoree*		Ginecomastie,
<i>Tulburări generale și la nivelul locului de administrare</i>					
Oboseală (10%)*	Dureri toracice*, Indispoziție*	Edem periferic, Frisoane, Pirexie*, Astenie*, Sete	Hernie, Toleranță scăzută la medicamente, Tulburări de mers,		
<i>Investigații diagnostice</i>					
		Creșteri ale concentrației alanin aminotransferazei * și aspartat aminotransferazei*. Scăderi ponderale*, Creșteri ponderale*	Spermă anormală, creșteri ale concentrației de colesterol din sânge		Rezultate anormale ale testelor de laborator, Alterări ale funcției plachetare
<i>Leziuni și intoxicații și complicații legate de procedurile utilizate</i>					
			Leziuni		
<i>Proceduri medicale și chirurgicale</i>					
			Vasodilatație procedurală		

<b>Foarte frecvente</b> ( $\geq 1/10$ )	<b>Frecvente</b> ( $\geq 1/100$ până la $< 1/10$ )	<b>Mai puțin frecvente</b> ( $\geq 1/1000$ până la $< 1/100$ )	<b>Rare</b> ( $\geq 1/10000$ până la $< 1/1000$ )	<b>Foarte rare</b> ( $< 1/10000$ )	<b>Cu frecvență necunoscută</b> (care nu poate fi estimată din datele disponibile)
--	---	---	--	---------------------------------------	---

*Dacă evenimentul advers a apărut în depresie, TOC, tulburări de panică, TSPT și tulburare de anxietate socială, termenul folosit a fost reclasificat prin termenul folosit în studiile de depresie*

*† Un caz de neoplasm a fost raportat la un pacient care a fost tratat cu sertralină comparativ cu niciun caz la grupul placebo.*

*\* aceste reacții adverse au apărut, de asemenea, și în studiile de după punerea pe piață*

*\*\* numitorul folosește numărul de pacienți din grupuri mixte: sertralină (1118 bărbați, 1424 femei) placebo (926 bărbați, 1219 femei)*

*Pentru TOC, numai studii pe perioadă scurtă, de 1-12 săptămâni*

*\*\*\* În timpul sau la scurt timp după încetarea tratamentului cu sertralină, s-au raportat cazuri de ideeție suicidară și comportamente de tip suicidar (vezi pct. 4. 4)*

#### *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).

#### *Vârstnici*

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

*Mai puțin frecvente ( $\geq 1/1000$  și  $< 1/100$ ):* ECG cu interval QT prelungit, tentativă de suicid, convulsii, tulburări extrapiramidale, parestezii, depresie, halucinații, purpură, hiperventilație, anemie, alterări ale funcției hepatice, valori ale alanin aminotransferazei crescute, cistită, herpes simplex, otită externă, otalgii, dureri oculare, midriază, stare generală de rău, hematurie, erupții tranzitorii cutanate pustuloase, rinită, leziuni, greutate scăzută, spasme musculare, vise anormale, apatie, albuminurie, polakiurie, poliurie, dureri ale sânelui, tulburări menstruale, alopecie, dermatită, modificări cutanate, miros anormal al pielii, urticarie, bruxism, eritem facial.

*Cu frecvență necunoscută:* enurezis

#### *Efecte de clasă*

Studiile epidemiologice desfășurate în majoritatea lor la pacienți cu vârsta de 50 de ani și peste arată o creștere a riscului de apariție a fracturilor la pacienții tratați cu inhibitori selectivi ai recaptării serotoninei (ISRS) și antidepresivele triciclice (ATC). Mecanismul care conduce la 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 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>.

#### **4.9. Supradozaj**

##### *Toxicitate*

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

##### *Simptomatologie*

Simptomele supradozajului constau în efectele mediate de serotonină, cum sunt somnolență, tulburări gastro-intestinale (cum sunt greață și vărsături), tahicardie, tremor, agitație și amețeli. Mai puțin frecvent a fost raportată coma.

Supradozajul cu sertralina poate determina prelungirea intervalului QTc/Torsada Vârfurilor; prin urmare, se recomandă monitorizarea ECG în toate cazurile de supradozaj prin ingestie de sertralina.

##### *Tratament*

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

##### Copii și adolescenți

Nu există date disponibile.

## **5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE**

### **5.1. Proprietăți farmacodinamice**

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

##### Mecanism de acțiune și efecte farmacodinamice

*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 antidepresive și antiobsesive eficiente clinic.

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 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*

Un studiu clinic cu sertralină 50-200 mg pe zi a înrolat pacienți cu depresie tratați în ambulator și care au prezentat un răspuns terapeutic la sârșitul unei faze inițiale de tratament deschis de 8 săptămâni. Acești pacienți (N=295) au fost randomizați pentru continuarea tratamentului timp de 44 săptămâni în cadrul unui studiu dublu-orb cu sertralină 50-200 mg pe zi sau placebo. Rata de recăderi a fost statistic semnificativ mai mică la pacienții tratați cu sertralină, decât în cazul grupului cu placebo. Doza medie pentru cei care au terminat tratamentul a fost de 70 mg pe zi. Procentul de pacienți care au răspuns la tratament (definit ca fiind acei pacienți care nu au prezentat recăderi) pentru grupul cu sertralină și cel cu placebo a fost de 83,4%, și respectiv 60,8%.

#### *Tulburare de stres post traumatic (TSPT)*

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

### Copii și adolescenți

#### *TOC la copii și adolescenți*

Siguranța și eficacitatea sertralinei (50 – 200 mg pe zi) au fost evaluate în tratamentele copiilor (cu vârsta cuprinsă între 6 și 12 ani) și adolescenților (13 – 17 ani) nedepresivi ambulatori cu tulburare obsesiv compulsivă (TOC). După o săptămână de introducere într-un studiu clinic singur-orb placebo, pacienții au fost randomizați la douăsprezece săptămâni de tratament cu doză flexibilă fie cu sertralină, fie cu placebo. Copii (6-12 ani) au început inițial cu o doză de 25 mg. Pacienții selectați pentru grupul tratat cu sertralină au arătat o ameliorare 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 ameliorare în grupul cu sertralină comparativ cu grupul placebo pe scala CGI Severity ( $p = 0,089$ ). Pentru CY-BOCS, scorurile medii inițiale și modificarea față de scorurile inițiale pentru grupul cu placebo a fost de  $22,25 \pm 6,15$ , respectiv  $-3,4 \pm 0,82$ , în timp ce pentru grupul cu sertralină, acestea au fost de  $23,36 \pm 4,56$ , respectiv  $-6,8 \pm 0,87$ . Într-o analiză ulterioară studiului, cei care au răspuns la tratament, definiți ca pacienți cu o scădere mai mare de 25% pe scala CY-BOCS (măsură a eficacității principale) de la valoarea inițială la valoarea finală, au fost 53% din grupul de pacienți tratați cu sertralină comparativ cu 37% din grupul de pacienți cu placebo ( $p = 0,03$ ).

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

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

## **5.2. Proprietăți farmacocinetice**

### **Absorbție**

La bărbați, în urma administrării unei doze orale unice zilnice de 50 până la 200 mg timp de 14 zile, concentrațiile plasmatice maxime ale sertralinei ( $C_{max}$ ) sunt atinse la 4,5 până la 8,4 ore după administrarea zilnică a medicamentului. Alimentația nu modifică semnificativ biodisponibilitatea sertralinei din comprimatele filmate.

#### Distribuție

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

#### Metabolizare

Sertralina suferă o metabolizare intensă la primul pasaj hepatic.

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

#### Eliminare

Timpul mediu de înjumătățire plasmatică al sertralinei este de aproximativ 26 ore (interval 22-36 ore). În concordanță cu timpul de înjumătățire prin eliminare plasmatică, 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-desmetilsertralinei 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 fecale și urină în cantități egale. Doar o mică parte (< 0,2%) de sertralină nemetabolizată este excretată prin urină.

#### Farmacocinetica la grupuri speciale de pacienți

##### *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 vârsta cuprinsă 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.

##### *Linearitate/non-linearitate*

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

##### *Farmacogenomica*

Concentrațiile plasmaticice ale sertralinei au fost cu aproximativ 50% mai mari în cazul metabolizatorilor enzimatici lenți pentru CYP2C19, comparativ cu metabolizatorii rapizi. Însemnătatea clinică nu este clară, pacienții trebuind să primească doze stabilite pe baza răspunsului clinic.

### **5.3 Date preclinice de siguranță**

Datele preclinice nu au evidențiat niciun risc special pentru om pe baza studiilor convenționale farmacologice privind evaluarea siguranței, toxicitatea după doze repetate, genotoxicitatea și 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 postnatală a puilor și greutatea corporală au scăzut doar în primele zile după naștere. S-a demonstrat că mortalitatea postnatală inițială se datorează expunerii in-utero începând din ziua a 15-a a sarcinii. Întârzierile identificate în dezvoltarea postnatală a puilor din femele tratate se datorează probabil efectelor asupra femelelor și, prin urmare, nu sunt relevante pentru om.

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

#### *Studii pe animale tinere*

S-a efectuat un studiu de toxicologie juvenilă la șobolani, în care a fost administrată sertralină pe cale orală la șobolani masculi și femele aflate în perioada postnatală Ziua 21 – Ziua 56 (la doze de 10, 40 sau 80 mg/kg/zi), urmată de o perioadă de recuperare fără tratament până la Ziua 196 postnatală. Au avut loc întârzieri în maturizarea sexuală la masculi și femele la doze diferite (masculi la 80 mg/kg și la femele la  $\geq$  10 mg/kg), dar, în ciuda acestui fapt, nu au apărut efecte ale sertralinei asupra criteriilor finale de evaluare legate de reproducere la masculi și femele. În plus, în perioada postnatală Ziua 21-56 au fost observate: deshidratare, rinoree cu secreții pigmentate și creștere în greutate redusă. Toate efectele mai sus menționate atribuite administrării de sertralină, au disparut la un moment dat în timpul fazei de recuperare fără tratament a studiului. Relevanța clinică a acestor efecte observate la șobolani la care s-a administrat sertralină nu a fost stabilită.

#### Evaluarea riscului de mediu (ERM)

Utilizarea Stimuloton, în conformitate cu informațiile privind produsul nu este de natură să conducă la un impact inacceptabil asupra mediului.

## **6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE**

### **6.1 Lista excipienților**

#### *Stimuloton 50mg comprimate filmate*

##### *Nucleu :*

Stearat de magneziu

Hidroxipropilceluloză

Amidon glicolat de sodiu (tip A)

Hidrogenofosfat de calciu dihidrat

Celuloză microcristalină PH 101

##### *Film :*

Macrogol 6000

Dioxid de titan (E171)

Hipromeloză

#### *Stimuloton 100mg comprimate filmate*

##### *Nucleu:*

Stearat de magneziu

Hidroxipropilceluloză

Amidon glicolat de sodiu (tip A)

Hidrogenofosfat de calciu dihidrat

Celuloză microcristalină PH 101

##### *Film :*

Macrogol 6000

Dioxid de titan (E171)

Hipromeloză

### **6.2 Incompatibilități**

Nu este cazul.

### **6.3 Perioada de valabilitate**

5 ani.

### **6.4 Precauții speciale pentru păstrare**

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

### **6.5 Natura și conținutul ambalajului**

*Stimuloton 50 mg*

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

*Stimuloton 100 mg*

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

### **6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor și alte instrucțiuni de manipulare**

Fără cerințe speciale.

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

## **7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

Egis Pharmaceuticals PLC,  
Keresztúri út 30-38, H - 1106, Budapesta, Ungaria

## **8. NUMERELE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

Stimuloton 50 mg  
8818/2016/01

Stimuloton 100 mg  
8819/2016/01

## **9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI**

Data ultimei reînnoiri a autorizației: Aprilie 2016

## **10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI**

Noiembrie 2017

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