

# RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

## 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Sertralina TecniGen 100 mg compresse rivestite con film

## 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Sertralina TecniGen 100 mg compresse rivestite con film

Ciascuna compressa rivestita con film contiene sertralina (come cloridrato) equivalente a 100 mg di sertralina.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

## 3. FORMA FARMACEUTICA

Compressa rivestita con film.

Comprese di colore bianco, rotonde, convesse, del diametro di 9 mm, con una linea di incisione biconvessa.

La compressa può essere divisa in due dosi uguali.

## 4. INFORMAZIONI CLINICHE

### 4.1 Indicazioni terapeutiche

La sertralina è indicata nel trattamento di:

Episodi depressivi maggiori. Prevenzione della ricorrenza di episodi depressivi maggiori.

Disturbo da attacchi di panico, associato o meno ad agorafobia.

Disturbo ossessivo-compulsivo (OCD) in pazienti adulti e nei pazienti pediatrici di età compresa tra 6 e 17 anni.

Disturbo da ansia sociale.

Disturbo Post-Traumatico da Stress (PTSD).

### 4.2 Posologia e modo di somministrazione

Sertralina TecniGen deve essere assunta in un'unica somministrazione giornaliera, al mattino o alla sera.

Le compresse di sertralina possono essere somministrate con o senza cibo.

#### Trattamento iniziale

##### *Depressione e OCD*

Il trattamento con sertralina deve essere iniziato alla dose di 50 mg/die.

##### *Disturbo da attacchi di panico, PTSD e Disturbo da Ansia Sociale*

La terapia deve essere iniziata alla dose di 25 mg/die. Dopo una settimana, la dose deve essere aumentata a 50 mg una volta al giorno. È stato dimostrato che questo regime posologico riduce la frequenza degli effetti indesiderati che caratterizzano il disturbo da attacchi di panico nella fase iniziale del trattamento.

### Titolazione

#### *Depressione, OCD, Disturbo da Attacchi di Panico, Disturbo da Ansia Sociale e PTSD*

I pazienti che non rispondono alla dose di 50 mg possono ottenere un beneficio con incrementi della dose. Le modificazioni posologiche devono essere effettuate con incrementi da 50 mg ad intervalli di almeno una settimana, fino ad un massimo di 200 mg/die. Tenuto conto che la sertralina ha un'emivita di eliminazione di 24 ore, non si devono effettuare modificazioni posologiche con una frequenza superiore ad una volta alla settimana.

La comparsa dell'effetto terapeutico si può osservare entro 7 giorni. Tuttavia l'effetto terapeutico può manifestarsi dopo periodi di tempo superiori, in particolare nel trattamento dell'OCD.

### Mantenimento

Durante un trattamento prolungato, il dosaggio deve essere mantenuto al livello terapeutico più basso, con successivo aggiustamento posologico a seconda della risposta terapeutica.

### *Depressione*

Un trattamento prolungato può essere appropriato anche nel prevenire le ricorrenze degli episodi depressivi maggiori (MDE). Nella maggior parte dei casi, la dose raccomandata nella prevenzione delle recidive degli episodi depressivi maggiori è la stessa utilizzata nel corso degli episodi stessi. I pazienti affetti da depressione devono essere trattati per un periodo sufficiente di almeno 6 mesi in modo da garantire che siano liberi dai sintomi.

### *Disturbo da attacchi di panico e OCD*

Il proseguimento del trattamento nel disturbo da attacchi di panico e nell'OCD deve essere valutato regolarmente, perché l'efficacia nella prevenzione delle ricadute non è stata dimostrata per questi disturbi.

### Popolazione pediatrica

#### *Bambini ed adolescenti con Disturbo Ossessivo-Compulsivo*

Età 13-17 anni: iniziare il trattamento alla dose di 50 mg una volta al giorno.

Età 6-12 anni: iniziare il trattamento alla dose di 25 mg una volta al giorno. La dose può essere aumentata a 50 mg una volta al giorno dopo una settimana.

In caso di mancata risposta, le dosi successive possono essere aumentate di 50 mg in 50 mg nell'arco di tempo di alcune settimane, al bisogno. La dose massima giornaliera è 200 mg al giorno.

Tuttavia, il peso corporeo dei bambini generalmente inferiore a quello degli adulti deve essere tenuto in considerazione quando si aumenta la dose oltre i 50 mg. Non si devono effettuare modificazioni posologiche ad intervalli inferiori ad una settimana.

Non è stata dimostrata l'efficacia in pazienti pediatrici con disturbi depressivi maggiori.

Non sono disponibili dati nei bambini di età inferiore ai 6 anni (vedere anche paragrafo 4.4).

### *Uso negli anziani*

La somministrazione negli anziani deve essere effettuata con cautela perché questi pazienti possono essere a maggior rischio di iponatremia (vedere paragrafo 4.4).

#### *Uso in pazienti con insufficienza epatica*

L'impiego della sertralina in pazienti con disturbi epatici deve essere effettuato con cautela. Nei pazienti con compromissione epatica devono essere adottati dosaggi più bassi e meno frequenti (vedere paragrafo 4.4).

La sertralina non deve essere utilizzata in casi di grave compromissione epatica perché non sono disponibili dati clinici in questi pazienti (vedere paragrafo 4.4).

#### *Uso in pazienti con insufficienza renale*

Non sono necessari aggiustamenti posologici nei pazienti con insufficienza renale (vedere paragrafo 4.4).

#### *Sintomi da sospensione osservati in seguito all'interruzione del trattamento con sertralina*

Si deve evitare un'interruzione brusca del trattamento. Quando si interrompe il trattamento con la sertralina la dose deve essere ridotta gradualmente in un periodo di almeno 1-2 settimane per ridurre il rischio di reazioni da sospensione (vedere paragrafi 4.4 e 4.8). Se si dovessero manifestare sintomi non tollerabili a seguito della riduzione della dose o al momento dell'interruzione del trattamento, si potrà prendere in considerazione il ripristino della dose prescritta in precedenza. Successivamente il medico potrà continuare a ridurre la dose, ma in modo più graduale.

### **4.3 Controindicazioni**

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

L'uso concomitante degli inibitori irreversibili delle monoaminoossidasi (IMAO) è controindicato a causa del rischio di sindrome serotoninergica con sintomi come agitazione, tremori ed ipertermia.

Il trattamento con sertralina non deve essere avviato per almeno 14 giorni dopo l'interruzione del trattamento con un IMAO irreversibile. Il trattamento con sertralina deve essere interrotto almeno 7 giorni prima di iniziare il trattamento con un IMAO irreversibile (vedere paragrafo 4.5).

L'uso concomitante di pimozide è controindicato (vedere paragrafo 4.5).

### **4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego**

#### *Sindrome Serotoninergica (SS) o Sindrome Maligna da Neurolettici (SNM)*

Lo sviluppo di sindromi che possano mettere a rischio la vita del paziente come la sindrome serotoninergica (SS) o la sindrome maligna da neurolettici (SNM) è stato riportato con l'uso di SSRI, incluso il trattamento con sertralina. Il rischio di sindrome serotoninergica o sindrome maligna da neurolettici con gli SSRI aumenta con l'uso concomitante di farmaci serotoninergici (inclusi i triptani), con i farmaci che compromettono il metabolismo della serotonina (inclusi gli IMAO), con gli antipsicotici e altri farmaci dopamino-antagonisti. I pazienti devono essere monitorati per la comparsa di segni o sintomi da SS o SNM (vedere paragrafo 4.3 – Controindicazioni).

#### *Passaggio da una terapia con Inibitori Selettivi del Reuptake della Serotonina (SSRI), antidepressivi o farmaci per i disturbi ossessivo-compulsivi*

Vi è una esperienza controllata limitata riguardo la tempistica ottimale per il passaggio da SSRI, antidepressivi o farmaci indicati nel trattamento dei disturbi ossessivo-compulsivi alla sertralina. Viene richiesta particolare cautela e vigilanza da parte del medico, soprattutto se si sostituisce un farmaco a lunga durata d'azione come la fluoxetina.

#### *Altri medicinali serotoninergici (ad es. triptofano, fenfluramina e agonisti 5-HT)*

La somministrazione concomitante di sertralina e altri medicinali che potenziano gli effetti della neurotrasmissione serotoninergica come triptofano, fenfluramina o gli agonisti 5-HT o l'Erba di S. Giovanni (*Hypericum perforatum*), un medicinale a base di piante, deve essere effettuata con cautela ed evitata quando possibile a causa della potenziale interazione farmacodinamica.

#### *Attivazione di ipomania o mania*

L'insorgenza di sintomi di mania/ipomania è stata segnalata in un piccolo numero di pazienti trattati con antidepressivi e farmaci per i disturbi ossessivo-compulsivi disponibili in commercio, inclusa la sertralina. Pertanto, la sertralina deve essere utilizzata con cautela in pazienti con anamnesi positiva di mania/ipomania. È necessaria un'attenta supervisione da parte del medico. Il trattamento con sertralina deve essere interrotto nei pazienti che entrano in una fase maniacale.

#### *Schizofrenia*

I sintomi psicotici possono aggravarsi nei pazienti schizofrenici.

#### *Convulsioni*

In corso di trattamento con sertralina possono verificarsi convulsioni; l'uso di sertralina deve essere evitato in pazienti con epilessia instabile e i pazienti con epilessia controllata devono essere attentamente monitorati. La somministrazione di sertralina deve essere interrotta nei pazienti che manifestano convulsioni.

#### *Suicidio/ideazioni suicidarie/tentativi di suicidio o peggioramento clinico*

La depressione è associata ad un aumentato rischio di pensieri suicidari, autolesionismo e suicidio (comportamento o pensieri suicidari). Tale rischio persiste fino a quando si verifica una remissione significativa. Poiché possono non verificarsi miglioramenti durante le prime settimane di trattamento o in quelle immediatamente successive, i pazienti devono essere attentamente controllati fino ad avvenuto miglioramento. È esperienza clinica generale che il rischio di suicidio può aumentare nelle prime fasi del miglioramento.

Altre condizioni psichiatriche per le quali la sertralina viene prescritta possono anche essere associate ad un aumentato rischio di comportamento o pensieri suicidari. Inoltre, queste condizioni possono essere associate al disturbo depressivo maggiore. Quando si trattano pazienti con altri disturbi depressivi maggiori si devono quindi osservare le stesse precauzioni seguite durante il trattamento di pazienti con altre patologie psichiatriche.

I pazienti con anamnesi positiva per comportamento o pensieri suicidari, o quelli che manifestano un grado significativo di ideazione suicidaria prima dell'inizio del trattamento, sono a rischio maggiore di ideazione suicidaria o di tentativi di suicidio, e devono essere attentamente monitorati durante il trattamento. Una metanalisi degli studi clinici condotti con farmaci antidepressivi in confronto al placebo nella terapia di pazienti adulti con disturbi psichiatrici, ha mostrato un aumento del rischio di comportamento suicidario nella fascia di età inferiore ai 25 anni per i pazienti trattati con antidepressivi rispetto a quelli in trattamento con placebo.

Una stretta sorveglianza dei pazienti ed in particolare di quelli ad alto rischio, deve essere sempre associata alla terapia farmacologica, specialmente nelle fasi iniziali del trattamento e dopo cambiamenti della dose. I pazienti (o chi si prende cura di loro) devono essere avvertiti della necessità di monitorare e di riportare immediatamente al proprio medico curante qualsiasi peggioramento del quadro clinico, l'insorgenza di comportamenti o pensieri suicidari o di cambiamenti comportamentali.

### *Bambini e adolescenti di età inferiore ai 18 anni*

La sertralina non deve essere utilizzata per il trattamento di bambini e adolescenti al di sotto dei 18 anni di età, ad eccezione dei pazienti affetti da disturbo ossessivo-compulsivo di età compresa tra 6 e 17 anni. Comportamenti suicidari (tentativi di suicidio e ideazione suicidaria) e ostilità (essenzialmente aggressività, comportamento di opposizione e collera) sono stati osservati con maggiore frequenza negli studi clinici effettuati su bambini e adolescenti trattati con antidepressivi rispetto a quelli trattati con placebo. Se in base ad esigenze mediche, la decisione di effettuare il trattamento viene comunque presa, il paziente deve essere monitorato attentamente per la comparsa di sintomi suicidari. Inoltre, non sono disponibili i dati sulla sicurezza a lungo termine in bambini e adolescenti relativi alla crescita, alla maturazione ed allo sviluppo cognitivo e comportamentale. I medici devono tenere sotto osservazione i pazienti pediatrici sottoposti a trattamento a lungo termine per il possibile sviluppo di anomalie relative a tali processi.

### *Sanguinamento anomalo/emorragia*

Gli inibitori selettivi della ricaptazione della serotonina (SSRI)/inibitori della ricaptazione della serotonina-norepinefrina (SNRI) possono aumentare il rischio di emorragia postpartum (vedere paragrafi 4.6 e 4.8).

Con l'uso degli SSRI sono stati riportati casi di disturbi emorragici a livello cutaneo, quali ecchimosi e porpora, ed altri eventi emorragici come sanguinamento gastrointestinale o ginecologico. Si consiglia cautela nei pazienti che assumono SSRI, in particolare in caso di uso concomitante con i medicinali che notoriamente influiscono sulla funzione piastrinica (ad es. anticoagulanti, antipsicotici atipici e fenotiazine, la maggior parte degli antidepressivi triciclici, acido acetilsalicilico e farmaci antinfiammatori non steroidei (FANS)), come anche in pazienti con precedenti disturbi emorragici (vedere paragrafo 4.5).

### *Iponatremia*

L'iponatremia può verificarsi a seguito di trattamento con SSRI o SNRI, inclusa la sertralina. In molti casi, l'iponatremia sembra essere il risultato di una sindrome da inappropriata secrezione dell'ormone antidiuretico (SIADH). Sono stati segnalati casi di livelli di sodio sierico inferiori a 110 mmol/l. I pazienti anziani possono essere maggiormente a rischio di sviluppare iponatremia quando sono in trattamento con SSRI e SNRI. Anche i pazienti che assumono diuretici o che presentano comunque una deplezione di volume possono presentare un rischio maggiore (vedere anche Uso negli anziani). L'interruzione del trattamento con sertralina deve essere presa in considerazione in pazienti con iponatremia sintomatica e deve essere istituita un'appropriata terapia medica. I segni e i sintomi dell'iponatremia includono cefalea, difficoltà di concentrazione, compromissione della memoria, confusione, debolezza ed instabilità fisica che può causare cadute. I segni ed i sintomi associati ai casi più gravi e/o acuti hanno incluso allucinazioni, sincope, attacchi epilettici, coma, arresto respiratorio e morte.

### *Sintomi da sospensione osservati in seguito ad interruzione del trattamento con sertralina*

I sintomi da sospensione osservati quando il trattamento viene interrotto sono comuni, in particolare in caso di brusca interruzione (vedere paragrafo 4.8). Negli studi clinici, tra i pazienti trattati con sertralina, l'incidenza delle reazioni da sospensione è stata del 23% nei pazienti che interrompevano la sertralina rispetto al 12% dei pazienti che proseguivano il trattamento con sertralina.

Il rischio di comparsa dei sintomi da sospensione può dipendere da diversi fattori, compresi la durata e la dose della terapia e la frequenza della riduzione della dose. Le reazioni più comunemente segnalate sono state capogiri, disturbi del sensorio (inclusa parestesia), disturbi del sonno (inclusi insonnia e sogni vividi), agitazione o ansia, nausea e/o vomito, tremore e cefalea. Generalmente, l'intensità di tali sintomi è da lieve a moderata, tuttavia in alcuni pazienti può essere grave. In genere compaiono entro i primi giorni di sospensione del trattamento, ma in casi molto rari questi sintomi

sono comparsi in pazienti che avevano inavvertitamente saltato una dose. Generalmente questi sintomi sono auto-limitanti, e di solito si risolvono entro 2 settimane, sebbene in alcuni individui possano durare più a lungo (2-3 mesi o più). Si consiglia pertanto di ridurre gradualmente la dose di sertralina quando si sospende il trattamento, in un arco di tempo di diverse settimane o mesi, in base alle necessità del paziente (vedere paragrafo 4.2).

#### *Acatisia/irrequietezza psicomotoria*

L'uso di sertralina è stato associato allo sviluppo di acatisia, caratterizzata da un malessere soggettivo o agitazione psicomotoria e dalla necessità di stare in movimento, spesso associata all'impossibilità di sedere o stare immobile. Ciò è più probabile che accada entro le prime settimane di trattamento. Nei pazienti che presentano questi sintomi, l'aumento del dosaggio può essere dannoso.

#### *Compromissione epatica*

La sertralina è ampiamente metabolizzata nel fegato. Uno studio di farmacocinetica con somministrazione di dosi multiple condotto in soggetti con cirrosi epatica lieve e non progressiva ha dimostrato un aumento dell'emivita plasmatica del farmaco e una AUC e  $C_{max}$  corrispondenti a circa tre volte i valori riscontrati nei soggetti normali. Non sono state osservate differenze significative tra i due gruppi relativamente al legame con le proteine plasmatiche. La sertralina deve essere pertanto usata con cautela in soggetti con disturbi epatici. Se la sertralina viene somministrata a pazienti con compromissione epatica devono essere adottati dosaggi più bassi e meno frequenti. La sertralina non deve essere utilizzata in pazienti con compromissione epatica grave (vedere paragrafo 4.2).

#### *Compromissione renale*

La sertralina è ampiamente metabolizzata e l'escrezione del farmaco immodificato nelle urine è la via di eliminazione minore. Negli studi condotti su pazienti con compromissione renale lieve-moderata (clearance della creatinina 30-60 ml/min) o moderata-grave (clearance della creatinina 10-29 ml/min) i parametri farmacocinetici (AUC<sub>0-24</sub> o  $C_{max}$ ) dopo somministrazione di dosi multiple non si sono rivelati significativamente dissimili dai controlli. Il dosaggio di sertralina non deve essere modificato in relazione al grado di compromissione renale.

#### *Uso nei pazienti anziani*

Sono stati condotti studi clinici su oltre 700 pazienti anziani (età > 65 anni). Il tipo e l'incidenza delle reazioni avverse negli anziani sono risultati simili a quelli riscontrati nei pazienti più giovani.

L'uso di SSRI ed SRNI, inclusa la sertralina, è stato comunque associato a casi di iponatremia clinicamente significativi nei pazienti anziani che possono essere maggiormente a rischio di questo evento avverso (vedere "Iponatremia" al paragrafo 4.4).

#### *Diabete*

In pazienti con diabete il trattamento con un SSRI può alterare il controllo glicemico. Può essere necessario un aggiustamento della dose di insulina e/o degli ipoglicemizzanti orali.

#### *Terapia elettroconvulsivante*

Non sono disponibili studi clinici che abbiano stabilito i rischi o i benefici dell'uso combinato di ECT e sertralina.

#### *Succo di pompelmo*

La somministrazione di sertralina con succo di pompelmo non è raccomandata (vedere paragrafo 4.5).

#### *Interferenza con i test di screening delle urine*

Sono stati riportati falso-positivi per le benzodiazepine nei test di *screening* immunologici delle urine di pazienti in trattamento con sertralina. Questo è dovuto alla mancanza di specificità dei test di *screening*. Risultati falso-positivi possono protrarsi per diversi giorni dopo la sospensione del trattamento con sertralina. Test di conferma quali gas cromatografia/spettrometria di massa, distingueranno la sertralina dalle benzodiazepine.

#### *Glaucoma ad angolo chiuso*

Gli SSRI, inclusa la sertralina, possono influenzare la dimensione della pupilla provocando midriasi. Questo effetto midriatico ha la capacità di restringere l'angolo dell'occhio determinando un aumento della pressione intraoculare e glaucoma ad angolo chiuso, specialmente nei pazienti predisposti. Pertanto la sertralina deve essere usata con cautela in pazienti con glaucoma ad angolo chiuso o con storia di glaucoma.

#### *Disfunzione sessuale*

Gli inibitori selettivi della ricaptazione della serotonina (SSRI) e della serotonina-noradrenalina (SNRI) possono causare sintomi di disfunzione sessuale (vedere paragrafo 4.8). Sono stati segnalati casi di disfunzione sessuale a lungo termine con persistenza dei sintomi dopo l'interruzione dell'uso di SSRI/SNRI.

### **4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione**

#### Controindicato

##### *Inibitori delle monoaminoossidasi*

##### *Inibitori irreversibili (non selettivi) degli IMAO (selegilina)*

La sertralina non deve essere utilizzata in combinazione con gli inibitori irreversibili (non selettivi) degli IMAO come la selegilina. Il trattamento con sertralina non deve essere iniziato nei 14 giorni successivi all'interruzione del trattamento con un inibitore irreversibile (non selettivo) degli IMAO. Il trattamento con sertralina deve essere interrotto almeno 7 giorni prima dell'inizio del trattamento con un inibitore irreversibile (non selettivo) degli IMAO (vedere paragrafo 4.3).

##### *Inibitore reversibile selettivo degli IMAO (moclobemide)*

A causa del rischio di sindrome serotoninergica, la combinazione di sertralina ed un inibitore reversibile e selettivo degli IMAO, come la moclobemide, non è raccomandato. A seguito del trattamento con un inibitore reversibile degli IMAO è possibile un periodo di interruzione inferiore ai 14 giorni prima di iniziare il trattamento con sertralina. Si raccomanda di interrompere il trattamento con sertralina almeno 7 giorni prima dell'inizio del trattamento con un inibitore reversibile degli IMAO (vedere paragrafo 4.3).

##### *IMAO reversibile non selettivo (linezolid)*

L'antibiotico linezolid è un IMAO debole reversibile e non selettivo e non deve essere somministrato ai pazienti in trattamento con sertralina (vedere paragrafo 4.3).

Reazioni avverse gravi sono state riportate in pazienti che hanno recentemente interrotto il trattamento con un IMAO ed iniziato quello con sertralina, o che hanno interrotto di recente la terapia con sertralina prima di iniziare il trattamento con un IMAO. Queste reazioni hanno incluso tremore, mioclono, diaforesi, nausea, vomito, vampate di calore, capogiri ed ipertermia con caratteristiche sovrapponibili a quelle della sindrome maligna da neurolettici, convulsioni e morte.

##### *Pimozide*

Un aumento dei livelli di pimozide di circa il 35% è stato osservato in uno studio condotto con pimozide in dose singola bassa (2 mg). Questo aumento dei livelli non è stato associato ad alterazioni dell'ECG. Mentre non si conosce il meccanismo di questa interazione, a causa del ristretto indice terapeutico della pimozide, la somministrazione concomitante di sertralina e pimozide è controindicata (vedere paragrafo 4.3).

#### Somministrazione concomitante con sertralina non raccomandata

##### *Medicinali deprimenti il SNC e alcool*

La somministrazione concomitante di sertralina 200 mg/die non ha potenziato gli effetti di alcool, carbamazepina, aloperidolo o fenitoina sulla performance cognitiva e psicotomia nei soggetti sani; tuttavia, l'uso concomitante di sertralina e alcool non è raccomandato.

##### Altri farmaci serotoninergici

Vedere paragrafo 4.4.

Si consiglia cautela anche con l'uso di fentanil in anestesia generale o nel trattamento del dolore cronico.

#### Precauzioni particolari

##### *Litio*

Nel corso di uno studio controllato verso placebo effettuato su volontari sani, la co-somministrazione di sertralina e litio non ha comportato alterazioni significative della farmacocinetica del litio ma ha determinato un incremento degli episodi di tremore rispetto al gruppo in terapia con placebo, evidenziando una possibile interazione farmacodinamica. Quando la sertralina viene somministrata con il litio i pazienti devono essere opportunamente monitorati.

##### *Fenitoina*

Da uno studio clinico controllato verso placebo condotto su volontari sani è emerso che la somministrazione cronica di sertralina alla dose di 200 mg/die non causa una inibizione clinicamente significativa del metabolismo della fenitoina. Poiché in alcuni casi in pazienti in trattamento con sertralina è stata riportata l'esposizione ad alti livelli di fenitoina si raccomanda comunque di monitorare le concentrazioni plasmatiche di fenitoina dopo l'inizio della terapia con sertralina, effettuando opportuni aggiustamenti posologici della fenitoina. Inoltre, la somministrazione concomitante di fenitoina può causare una riduzione dei livelli plasmatici di sertralina.

##### *Triptani*

Nella fase di commercializzazione del prodotto sono stati segnalati rari casi di pazienti con debolezza, iperreflessia, incoordinazione, confusione, ansia e agitazione a seguito dell'uso di sertralina e sumatriptan.

I sintomi della sindrome serotoninergica possono verificarsi anche con altri farmaci della stessa classe (triptani). Se l'uso concomitante di sertralina e triptani è clinicamente giustificato, si consiglia un'appropriate osservazione del paziente (vedere paragrafo 4.4).

##### *Warfarin*

La somministrazione concomitante di sertralina 200 mg/die e warfarin ha comportato un piccolo ma statisticamente significativo aumento del tempo di protrombina, che in alcuni casi rari può alterare il valore di INR. Pertanto, il tempo di protrombina deve essere attentamente monitorato quando si inizia o si interrompe il trattamento con sertralina.

#### *Interazioni con altri medicinali, digossina, atenololo, cimetidina*

La somministrazione concomitante di cimetidina ha causato una riduzione sostanziale della clearance della sertralina. Il significato clinico di queste variazioni non è noto. La sertralina non ha avuto effetti sulla capacità di blocco beta-adrenergico dell'atenololo. Non sono state osservate interazioni tra sertralina 200 mg/die e digossina.

#### *Medicinali che agiscono sulla funzione piastrinica*

Il rischio di sanguinamento può aumentare quando i medicinali che agiscono sulla funzione piastrinica (ad es. FANS, acido acetilsalicilico e ticlopidina) o altri medicinali che possono aumentare il rischio di sanguinamento vengono somministrati insieme agli SSRI, inclusa la sertralina (vedere paragrafo 4.4).

#### *Medicinali metabolizzati dal Citocromo P450*

La sertralina può esercitare un'azione inibitoria lieve-moderata dell'attività del CYP 2D6. La somministrazione cronica di sertralina 50 mg/die ha evidenziato un incremento moderato (media 23%-37%) dei livelli plasmatici steady-state di desipramina (un marker dell'attività dell'isozima CYP 2D6). Interazioni clinicamente rilevanti possono verificarsi con altri substrati del CYP 2D6 con un indice terapeutico ristretto tra cui gli antiaritmici di classe 1C come il propafenone e la flecainide, gli antidepressivi triciclici e gli antipsicotici tipici, specialmente se la sertralina viene somministrata ad alti dosaggi.

La sertralina non agisce come inibitore di CYP 3A4, CYP 2C9, CYP 2C19 e CYP 1A2 in misura clinicamente rilevante. Ciò è stato confermato dagli studi di interazione *in-vivo* condotti con substrati del CYP 3A4 (cortisolo endogeno, carbamazepina, terfenadina, alprazolam), il substrato del CYP 2C19 diazepam e i substrati del CYP 2C9 tolbutamide, glibenclamide e fenitoina. Gli studi *in vitro* indicano che la sertralina ha un potenziale di inibizione trascurabile o del tutto inesistente per il CYP 1A2.

L'assunzione di tre bicchieri di succo di pompelmo al giorno ha aumentato i livelli plasmatici di sertralina di circa il 100% in uno studio cross-over condotto su otto soggetti sani giapponesi. L'interazione con altri inibitori del CYP 3A4 non è stata stabilita. Pertanto, l'assunzione di succo di pompelmo deve essere evitata durante il trattamento con sertralina (vedere paragrafo 4.4).

I livelli plasmatici di sertralina sono aumentati di circa il 50% nei metabolizzatori lenti del CYP 2C19 se paragonati ai metabolizzatori veloci del CYP 2C19 (vedere paragrafo 5.2). Non si possono escludere interazioni con forti inibitori del CYP 2C19.

## **4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento**

### *Gravidanza*

Non sono disponibili studi adeguati sulle donne in gravidanza. Tuttavia, una sostanziale quantità di dati disponibili non ha rivelato che sertralina induca malformazioni congenite. Negli studi condotti sugli animali sono stati osservati effetti sulla riproduzione, probabilmente causati dalla tossicità conseguente all'azione farmacodinamica del composto nei confronti della madre e/o dall'azione farmacodinamica diretta del composto nei confronti del feto (vedere paragrafo 5.3).

In alcuni neonati, le cui madri erano state sottoposte a terapia con sertralina, è stato riportato che l'uso di sertralina durante la gravidanza ha causato una sintomatologia compatibile con la sindrome da privazione da farmaco. Questo fenomeno è stato riportato anche con altri antidepressivi SSRI. L'uso

di sertralina non è raccomandato in gravidanza, a meno che le condizioni cliniche della donna siano tali che i benefici del trattamento superino i potenziali rischi.

I neonati devono essere tenuti sotto osservazione se l'utilizzo della sertralina da parte della madre continua durante le ultime fasi della gravidanza, in particolare nel terzo trimestre. In seguito all'uso materno di sertralina durante gli ultimi mesi di gravidanza possono presentarsi nel neonato i seguenti sintomi: difficoltà respiratoria, cianosi, apnea, episodi convulsivi, alterazioni della temperatura, difficoltà nell'alimentazione, vomito, ipoglicemia, ipertonia, ipotonia, iperreflessia, tremori, nervosismo, irritabilità, letargia, pianto continuo, sonnolenza e difficoltà del sonno. Questi sintomi possono essere conseguenti agli effetti serotoninergici o ai sintomi da sospensione. Nella maggior parte dei casi le complicanze si manifestano immediatamente o subito (<24 ore) dopo il parto.

Dati epidemiologici hanno suggerito che l'uso degli SSRI in gravidanza, in particolare durante le ultime fasi, può aumentare il rischio di ipertensione polmonare persistente nel neonato (PPHN). Il rischio osservato è stato di circa 5 casi su 1000 gravidanze. Nella popolazione generale possono verificarsi da 1 a 2 casi di ipertensione polmonare persistente nel neonato (PPHN) su 1000 gravidanze.

I dati osservazionali individuano un rischio aumentato (inferiore a 2 volte) di emorragia postpartum in seguito a esposizione a SSRI/SNRI nel mese precedente il parto (vedere paragrafi 4.4 e 4.8).

#### *Allattamento*

I dati pubblicati sui livelli di sertralina rilevabile nel latte materno evidenziano che piccole quantità di sertralina e del suo metabolita N-desmetilsertralina sono escreti nel latte materno. Generalmente i livelli sierici di sertralina nei neonati sono risultati trascurabili o non rilevabili, con l'eccezione di un neonato con livelli sierici corrispondenti a circa il 50% del livello riscontrato nella madre (ma senza evidenti effetti clinici sul neonato). Non sono stati riportati ad oggi eventi avversi sulla salute dei piccoli allattati da madri in trattamento con sertralina, ma non è possibile escludere il rischio. L'uso di sertralina nelle donne che allattano non è raccomandato a meno che, a giudizio del medico, i benefici siano superiori ai rischi.

#### *Fertilità*

I dati sugli animali non hanno mostrato un effetto di sertralina sui parametri della fertilità (vedere paragrafo 5.3).

Nell'uomo segnalazioni provenienti da pazienti trattati con SSRI hanno dimostrato che l'effetto sulla qualità dello sperma è reversibile.

Finora non è stato osservato impatto sulla fertilità.

### **4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari**

Gli studi di farmacologia clinica hanno dimostrato che la sertralina non altera le capacità psicomotorie. Tuttavia, poiché i farmaci psicotropi possono alterare le facoltà mentali o fisiche richieste per affrontare compiti potenzialmente pericolosi, come guidare un'automobile o usare macchinari, i pazienti devono essere opportunamente avvertiti.

### **4.8 Effetti indesiderati**

La nausea è l'effetto indesiderato più comune. Nel trattamento del disturbo da ansia sociale si è verificata disfunzione sessuale (mancata eiaculazione) nell'uomo nel 14% dei soggetti in trattamento con sertralina rispetto allo 0% con placebo. Questi effetti indesiderati sono dose-dipendenti e sono spesso di natura transitoria con il proseguimento del trattamento.

Il profilo degli effetti indesiderati comunemente osservati negli studi in doppio cieco controllati verso placebo in pazienti con OCD, disturbo da attacchi di panico, PTSD e disturbo da ansia sociale è stato simile a quello osservato negli studi clinici condotti in pazienti affetti da depressione.

Nella *Tabella 1* sono riportate le reazioni avverse osservate nella fase di commercializzazione del medicinale (frequenza non nota) e nel corso degli studi clinici controllati verso placebo (comprendenti un totale di 2542 pazienti in trattamento con sertralina e 2145 con placebo) sulla depressione, OCD, disturbo da attacchi di panico, PTSD e disturbo da ansia sociale.

Alcune delle reazioni avverse da farmaco elencate nella Tabella 1 possono diminuire per intensità e frequenza con il proseguimento del trattamento e generalmente non portano all'interruzione della terapia.

*Tabella 1: Reazioni avverse*

Frequenza delle reazioni avverse osservate nel corso degli studi clinici controllati verso placebo sulla depressione, OCD, disturbo da attacchi di panico, PTSD e disturbo da ansia sociale. Analisi aggregata ed esperienza relativa alla fase di commercializzazione del farmaco (frequenza non nota).

<b>Molto comune</b> ( $\geq 1/10$ )	<b>Comune</b> ( $\geq 1/100$ , <1/10)	<b>Non comune</b> ( $\geq 1/1.000$ , <1/100)	<b>Raro</b> ( $\geq 1/10.000$ , <1/1.000)	<b>Molto raro</b> (<1/10.000)	<b>Frequenza non nota</b>
<i>Infezioni e infestazioni</i>					
	Faringite	Infezioni delle alte vie respiratorie, rinite	Diverticolite, gastroenterite, otite media		
<i>Neoplasie benigne, maligne (incluse cisti e polipi)</i>					
			Neoplasie†		
<i>Patologie del sistema emolinfopoietico</i>					
			Linfoadenopatia		Leucopenia, trombocitopenia
<i>Disturbi del sistema immunitario</i>					
					Reazione anafilattoide, reazione allergica, allergia
<i>Patologie endocrine</i>					
					Iperprolattinemia, ipotiroidismo e sindrome da inappropriata

					secrezione dell'ormone antidiuretico
<i>Disturbi del metabolismo e della nutrizione</i>					
	Anoressia, aumento dell'appetito*		Ipercolesterolemia, ipoglicemia		Iponatremia, Diabete mellito, iperglicemia
<i>Disturbi psichiatrici</i>					
Insonnia (19%)	Depressione*, depersonalizzazione, incubi, ansia*, agitazione*, nervosismo, riduzione della libido*, brussismo	Allucinazioni*, stato d'animo euforico*, apatia, pensieri anomali	Disturbo di conversione, dipendenza da farmaco, disturbi psicotici*, aggressione*, paranoia, ideazione/comportamento suicidario***, sonnambulismo, eiaculazione precoce		Paroniria,
<i>Patologie del sistema nervoso</i>					
Capogiri (11%), Sonnolenza (13%), cefalea (21%)*	Parestesia*, tremori, ipertonia, disgeusia, disturbi dell'attenzione	Convulsioni*, contrazioni muscolari involontarie*, coordinazione alterata, ipercinesia, amnesia, ipoestesia*, disturbi del linguaggio, capogiri posturali, emicrania*	Coma*, coreoatetosi, discinesia, iperestesia, disturbi del sensorio		Disturbi del movimento (inclusi sintomi extrapiramidali come ipercinesia, ipertonia, distonia, digrignazione dei denti o alterazioni dell'andatura), sincope.
					Sono stati inoltre segnalati segni e sintomi associati alla sindrome serotoninergica o alla sindrome neurolettica maligna, che hanno incluso agitazione, confusione, diaforesi, diarrea, febbre, ipertensione,

					rigidità e tachicardia.  Acatisia e irrequietezza psicomotoria (vedere paragrafo 4.4). Spasmo cerebrovascolare (inclusa sindrome di vasocostrizione cerebrale reversibile e la sindrome di Call-Fleming
<i>Patologie dell'occhio</i>					
	Disturbi della vista		Glaucoma, disturbi della lacrimazione, scotoma, diplopia, fotofobia, ifema, midriasi*		Alterazione della vista, Maculopatia
<i>Patologie dell'orecchio e del labirinto</i>					
	Tinnito*	Dolore all'orecchio			
<i>Patologie cardiache</i>					
	Palpitazioni*	Tachicardia	Infarto del miocardio, bradicardia, disturbi cardiaci		
<i>Patologie vascolari</i>					
	Vampate di calore*	Iperensione*, rossore al viso	Ischemia periferica		Anomalie del sanguinamento (come epistassi, sanguinamento gastrointestinale o ematuria)
<i>Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche</i>					
	Sbadigli*	Broncospasmo*, dispnea, epistassi	Laringospasmo, iper-ventilazione, ipoventilazione, stridore, disfonia, singhiozzi		
<i>Patologie gastrointestinali</i>					
Diarrea (18%), nausea (24%), secchezza	Dolore addominale, vomito*, stipsi*	Esofagite, disfagia, emorroidi, ipersecrezione	Melena, ematochezia, stomatite, ulcerazione della lingua, disturbi ai		Pancreatite, Colite microscopica

della bocca (14%)	dispepsia, flatulenza	salivare, disturbi alla lingua, eruttazione	denti, glossite, ulcerazione della bocca		
<i>Patologie epatobiliari</i>					
			Alterazione della funzionalità epatica		Gravi eventi epatici (inclusi epatite, ittero e insufficienza epatica)
<i>Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo</i>					
	Eruzione cutanea*, Iperidrosi	Edema periorbitale*, porpora*, alopecia*, sudori freddi, secchezza della cute, orticaria*	Dermatite, dermatite bollosa, rash follicolare, alterazione della struttura dei capelli, alterazione dell'odore della pelle		Rare segnalazioni di reazioni avverse cutanee gravi (SCAR), ad es. Sindrome di Stevens-Johnson e epidermolisi necrotica, angioedema, edema del viso, fotosensibilità, reazioni cutanee, prurito
<i>Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo</i>					
	Mialgia	Osteoartrite, debolezza muscolare, dolore alla schiena, contrazioni muscolari	Disturbi alle ossa		Artralgia, crampi muscolari
<i>Patologie renali e urinarie</i>					
		Nicturia, ritenzione urinaria*, poliuria, pollachiuria, disturbi della minzione	Oliguria, incontinenza urinaria*, esitazione urinaria		
<i>Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella**</i>					
Mancata eiaculazione (14%)	Disfunzione sessuale, disfunzione erettile	Emorragia vaginale, disfunzione sessuale femminile	Menorragia, vulvovaginite atrofica, balanopostite, secrezione genitale, priapismo*, galattorrea*		Ginecomastia, irregolarità mestruali, emorragia postpartum****
<i>Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione</i>					

Affaticamento (10%)*	Dolore al torace*	Malessere*, brividi, piressia*, astenia*, sete	Ernia, fibrosi nel sito di iniezione, ridotta tolleranza ai farmaci, disturbi dell'andatura, eventi non valutabili		Edema periferico
<i>Esami diagnostici</i>					
		Riduzione di peso,* Aumento di peso*	Incremento della alanino-aminotransferasi, incremento della aspartato-aminotransferasi, alterazioni del liquido seminale		Alterazione dei risultati di laboratorio, alterazione della funzione piastrinica, aumento del colesterolo sierico
<i>Traumatismo e avvelenamento</i>					
			Ferite		
<i>Procedure mediche e chirurgiche</i>					
			Procedura di vasodilatazione		
<p><i>Se le reazioni avverse si sono verificate in pazienti in trattamento per depressione, OCD, disturbo da attacchi di panico, PTSD e disturbo da ansia sociale, il termine per la classificazione è stato riclassificato in base alla classificazione sistemica organica utilizzata negli studi sulla depressione.</i></p> <p><i>† Un caso di neoplasia è stato segnalato in un paziente in trattamento con sertralina rispetto a nessun caso segnalato nel braccio placebo.</i></p> <p><i>* Queste reazioni avverse si sono verificate anche nella fase di commercializzazione del medicinale</i></p> <p><i>** Il denominatore utilizza il numero di pazienti in quel gruppo combinato in base al sesso di appartenenza: sertralina (1118 maschi, 1424 femmine), placebo (926 maschi, 1219 femmine).</i></p> <p><i>Per l'OCD, nel trattamento a breve termine, sono disponibili solo studi della durata di 1-12 settimane</i></p> <p><i>*** Casi di ideazione suicidaria e comportamenti suicidari sono stati segnalati in corso di trattamento con sertralina o subito dopo l'interruzione del trattamento (vedere paragrafo 4.4).</i></p> <p><i>**** L'evento è stato riferito per la classe terapeutica di SSRI/SNRI (vedere paragrafi 4.4 e 4.6).</i></p>					

#### *Sintomi da sospensione osservati in seguito ad interruzione del trattamento con sertralina*

L'interruzione del trattamento con sertralina (soprattutto se brusca) porta in genere a sintomi da sospensione. Gli eventi più comunemente segnalati sono stati capogiri, disturbi del sensorio (inclusa parestesia), disturbi del sonno (inclusi insonnia e sogni vividi), agitazione o ansia, nausea e/o vomito, tremore e cefalea. Generalmente questi eventi sono di intensità lieve-moderata e sono auto-limitanti; tuttavia, in alcuni pazienti possono essere gravi e/o prolungati. Pertanto, qualora il trattamento con sertralina non sia più necessario, si consiglia una graduale interruzione del trattamento tramite un decremento graduale della dose (vedere paragrafi 4.2 e 4.4).

#### *Soggetti anziani*

L'uso di SSRI o SNRI, inclusa la sertralina, è stato associato a casi di iponatremia clinicamente significativi nei pazienti anziani che possono essere maggiormente a rischio di questo evento avverso (vedere paragrafo 4.4).

### *Popolazione pediatrica*

Negli oltre 600 pazienti pediatrici trattati con sertralina, il profilo complessivo delle reazioni avverse è stato generalmente sovrapponibile a quello osservato negli studi condotti sugli adulti. Le seguenti reazioni avverse sono state segnalate nel corso degli studi clinici controllati (n=281 pazienti trattati con sertralina):

*Molto comune* ( $\geq 1/10$ ): Cefalea (22%), insonnia (21%), diarrea (11%), e nausea (15%).

*Comune* ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ): Dolore al torace, mania, piressia, vomito, anoressia, instabilità affettiva, aggressione, agitazione, nervosismo, disturbi dell'attenzione, capogiri, ipercinesia, emicrania, sonnolenza, tremori, disturbi della vista, secchezza della bocca, dispepsia, incubi, affaticamento, incontinenza urinaria, eruzione cutanea, acne, epistassi, flatulenza.

*Non comune* ( $\geq 1/1000$ ,  $< 1/100$ ): Prolungamento dell'intervallo QT all'ECG, tentativo di suicidio, convulsioni, disturbi extrapiramidali, parestesia, depressione, allucinazioni, porpora, iperventilazione, anemia, alterazioni della funzionalità epatica, incremento della alanino-aminotransferasi, cistite, herpes simplex, otite esterna, dolore all'orecchio, dolore agli occhi, midriasi, malessere, ematuria, rash pustolare, rinite, ferite, riduzione di peso, contrazioni muscolari, sogni anomali, apatia, albuminuria, pollachiuria, poliuria, dolore al seno, disturbi mestruali, alopecia, dermatite, disturbi della cute, alterazione dell'odore della pelle, orticaria, brucismo, rossore al viso.

*Frequenza non nota*: enuresi.

### *Effetti di classe*

Studi epidemiologici condotti principalmente su pazienti di 50 anni d'età e oltre, hanno evidenziato un aumentato rischio di fratture ossee in pazienti che assumono SSRIs e TCAs. Il meccanismo alla base di tale effetto è sconosciuto.

### *Segnalazione delle reazioni avverse sospette*

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione all'indirizzo <https://www.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse>.

## **4.9 Sovradosaggio**

### *Tossicità*

I dati a disposizione dimostrano che la sertralina ha un ampio margine di sicurezza in caso di sovradosaggio. Casi di sovradosaggio dovuti all'assunzione di sertralina si sono verificati con dosi superiori a 13,5 grammi. Sono stati riportati casi di decesso associati al sovradosaggio da sertralina principalmente in combinazione ad altri medicinali e/o alcool. Pertanto, qualsiasi caso di sovradosaggio deve essere trattato con decisione dal punto di vista medico.

### *Sintomi*

I sintomi del sovradosaggio includono gli effetti indesiderati mediati dalla serotonina quali sonnolenza, disturbi gastrointestinali (come nausea e vomito), tachicardia, tremore, agitazione e capogiri. Meno frequentemente sono stati segnalati episodi di coma.

### *Trattamento*

Non ci sono antidoti specifici alla sertralina. Se necessario, si deve stabilire e mantenere la pervietà delle vie respiratorie e assicurare un'adeguata ossigenazione e ventilazione. Il carbone vegetale attivo, che può essere utilizzato con un catartico, può risultare altrettanto o più efficace della lavanda gastrica e deve essere tenuto in considerazione nel trattamento del sovradosaggio. L'induzione dell'emesis non

è raccomandata. Insieme alle misure generali sintomatiche e di supporto, si raccomanda il monitoraggio cardiaco e dei segni vitali. A causa dell'ampio volume di distribuzione della sertralina, è improbabile che la diuresi forzata, la dialisi, l'emoperfusione e la trasfusione di scambio possano produrre beneficio.

Il sovradosaggio da sertralina può prolungare l'intervallo QT e si raccomanda il monitoraggio ECG in tutti i casi di ingestione di dosi eccessive di sertralina.

## 5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

### 5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Inibitori selettivi della ricaptazione della serotonina (SSRI). Codice ATC: N06AB06.

La sertralina è un potente inibitore specifico dell'uptake neuronale della serotonina (5-HT) *in vitro*, con un risultante potenziamento degli effetti della 5-HT negli animali. Possiede solo un effetto molto debole sul re-uptake neuronale di norepinefrina e dopamina. Quando somministrata alle dosi terapeutiche la sertralina blocca l'uptake della serotonina nella piastrine umane. Nell'animale è priva di attività stimolante, sedativa o anticolinergica nonché di cardiotossicità. Negli studi clinici controllati condotti su volontari sani, la sertralina non ha causato sedazione e non ha interferito con la performance psicomotoria. In accordo alla sua inibizione selettiva del re-uptake della 5-HT, la sertralina non potenzia l'attività catecolaminergica. La sertralina non ha affinità per i recettori muscarinici (colinergici), serotoninergici, dopaminergici, adrenergici, istaminergici, GABAergici o per i recettori delle benzodiazepine. La somministrazione cronica di sertralina negli animali è stata associata alla down-regolazione dei recettori cerebrali della norepinefrina, come osservato con altri antidepressivi clinicamente efficaci e medicinali per i disturbi ossessivo-compulsivi.

La sertralina non ha dimostrato di poter indurre dipendenza. Nel corso di uno studio clinico randomizzato, in doppio cieco, controllato verso placebo, condotto per confrontare la dipendenza indotta nell'uomo da sertralina, alprazolam e anfetamina-D, la sertralina non ha prodotto evidenti effetti soggettivi indicativi di un potenziale abuso. Per contro, l'entità della dipendenza farmacologica, dello stato di euforia e del potenziale abuso relativi all'alprazolam e all'anfetamina-D è stata giudicata dai soggetti partecipanti allo studio significativamente superiore rispetto al placebo. La somministrazione di sertralina non ha prodotto né la stimolazione e l'ansia associate all'anfetamina-D né gli effetti sedativi e la compromissione psicomotoria associate all'alprazolam. La sertralina non agisce come un rinforzante positivo nelle scimmie rhesus addestrate in modo da autosomministrarsi cocaina, né sostituisce in questi animali lo stimolo discriminativo indotto dall'anfetamina-D o dal pentobarbital.

#### Studi clinici

##### *Depressione maggiore*

È stato condotto uno studio che ha coinvolto pazienti ambulatoriali affetti da depressione che avevano risposto ad una fase iniziale di trattamento in aperto di 8 settimane con sertralina 50-200 mg/die. Questi pazienti (n=295) erano stati randomizzati per proseguire un trattamento di 44 settimane in doppio cieco con sertralina 50-200 mg/die o placebo. Una percentuale di ricaduta statisticamente inferiore è stata osservata nei pazienti in trattamento con sertralina rispetto a quelli del gruppo placebo. La dose media per i soggetti che hanno completato il trattamento è stata di 70 mg/die. La % dei pazienti *responder* (definiti come quei pazienti che non hanno presentato ricadute) nei gruppi trattati con sertralina e con placebo è stata rispettivamente dell'83,4% e del 60,8%.

### *Disturbo Post-Traumatico da Stress (PTSD)*

I dati aggregati dei 3 studi sulla PTSD condotti sulla popolazione generale hanno evidenziato una percentuale di risposta inferiore negli uomini rispetto alle donne. Nei due studi positivi sulla popolazione generale, la percentuale di *responder* per uomini e donne in trattamento con sertralina verso placebo è stata simile (donne: 57,2% vs 34,5%; uomini: 53,9% vs 38,2%). Il numero di uomini e donne negli studi aggregati sulla popolazione generale è stato rispettivamente di 184 e 430 e pertanto i risultati ottenuti nelle donne sono più robusti e negli uomini erano associate altre variabili al basale (maggiore abuso di sostanze, durata più lunga del trattamento, origine del trauma ecc.) correlate ad una riduzione dell'effetto.

### *OCD pediatrico*

La sicurezza e l'efficacia di sertralina (50-200 mg/die) è stata valutata nel trattamento di bambini (6-12 anni) e adolescenti (13-17 anni) non depressi, ambulatoriali, affetti da disturbo ossessivo-compulsivo (OCD). Dopo una settimana di trattamento in singolo cieco verso placebo, i pazienti sono stati randomizzati e assegnati ad un trattamento di dodici settimane con dosi flessibili di sertralina o placebo. I bambini (età 6-12 anni) sono stati inizialmente trattati con il dosaggio da 25 mg. I pazienti trattati con sertralina hanno riportato un miglioramento significativamente superiore rispetto ai pazienti del gruppo placebo alle scale *Children's Yale-Brown Obsessive Compulsive Scale CY-BOCS* ( $p = 0,005$ ), *NIMH Global Obsessive Compulsive Scale* ( $p = 0,019$ ), e *CGI Improvement* ( $p = 0,002$ ). Inoltre, una tendenza ad un miglioramento superiore nei pazienti in trattamento con sertralina rispetto a quelli in trattamento con placebo è stata osservata anche alla scala *CGI Severity* ( $p = 0,089$ ). Il punteggio medio al basale e le variazioni del punteggio rispetto al basale alla scala CY-BOC per il gruppo placebo sono stati rispettivamente  $22,25 \pm 6,15$  e  $-3,4 \pm 0,82$ , mentre per il gruppo sertralina il punteggio medio al basale e le variazioni del punteggio rispetto al basale sono stati rispettivamente pari a  $23,36 \pm 4,56$  e  $-6,8 \pm 0,87$ . Nell'ambito di un'analisi post-hoc, i pazienti *responder*, definiti quali pazienti con una riduzione uguale o maggiore al 25% alla scala CY-BOC (principale misura di efficacia) dal basale all'endpoint, sono stati il 53% dei pazienti trattati con sertralina rispetto al 37% di quelli trattati con placebo ( $p = 0,03$ ).

Non sono disponibili dati sulla sicurezza ed efficacia a lungo termine in questa popolazione pediatrica.

Non sono disponibili dati nei bambini di età inferiore ai 6 anni.

## **5.2 Proprietà farmacocinetiche**

### *Assorbimento*

La sertralina presenta una farmacocinetica proporzionale alla dose nell'ambito del *range* posologico da 50 mg a 200 mg. Nell'uomo, dopo somministrazione di una dose orale giornaliera da 50-200 mg per 14 giorni, le concentrazioni di picco plasmatico di sertralina si raggiungono tra le 4,5 e 8,4 ore successive alla somministrazione giornaliera del medicinale. Il cibo non altera in modo significativo la biodisponibilità delle compresse di sertralina.

### *Distribuzione*

Circa il 98% del farmaco in circolo è legato alle proteine plasmatiche.

### *Biotrasformazione*

La sertralina presenta un ampio metabolismo epatico di primo passaggio.

Sulla base di dati clinici e in-vitro, si può concludere che la sertralina è metabolizzata attraverso vie multiple che includono il CYP3A4, CYP2C19 (vedere paragrafo 4.5) e il CYP2B6. La sertralina e il suo principale metabolita desmetilsertralina sono anche substrato della glicoproteina-P in-vitro.

#### *Eliminazione*

L'emivita plasmatica media di sertralina è di circa 26 ore (range posologico 22-36 ore). In linea con l'emivita di eliminazione terminale, vi è un accumulo di circa due volte fino alle concentrazioni *steady-state* che si raggiungono dopo una settimana con la somministrazione del medicinale una volta al giorno. L'emivita della N-desmetilsertralina è nel *range* di 62-104 ore. La sertralina e la N-desmetilsertralina sono entrambe ampiamente metabolizzate nell'uomo e i metaboliti risultanti vengono escreti attraverso le feci e le urine in quantità uguali. Solo una piccola quantità (<0,2%) di sertralina immodificata viene escreta nelle urine.

#### Farmacocinetica in gruppi particolari di pazienti

##### *Pazienti pediatriche con OCD*

La farmacocinetica di sertralina è stata studiata in 29 pazienti pediatriche di 6-12 anni e in 32 pazienti adolescenti di 13-17 anni. Il dosaggio di sertralina in questi pazienti è stato gradualmente aumentato fino alla dose di 200 mg/die in 32 giorni, partendo con una dose iniziale di 25 mg o 50 mg, seguite da incrementi gradualmente. I regimi posologici da 25 mg e da 50 mg sono stati ugualmente tollerati. Allo *steady-state* per la dose da 200 mg i livelli plasmatici di sertralina nel gruppo di pazienti di 6-12 anni sono stati circa del 35% superiori rispetto al gruppo di pazienti di 13-17 anni, ed il 21% maggiori rispetto al gruppo di riferimento degli adulti. Non sono state osservate differenze significative nella *clearance* fra maschi e femmine. Pertanto, nei bambini, in particolare in quelli con un basso peso corporeo, si raccomanda l'impiego di un basso dosaggio iniziale e aumenti gradualmente di 25 mg. Negli adolescenti può essere utilizzata la stessa dose impiegata negli adulti.

##### *Adolescenti e anziani*

Il profilo farmacocinetico negli adolescenti o negli anziani non presenta differenze significative rispetto a quanto riscontrato negli adulti tra 18 e 65 anni.

##### *Compromissione epatica*

Nei pazienti con danni epatici, l'emivita della sertralina è prolungata e l'AUC aumenta di tre volte (vedere paragrafi 4.2 e 4.4).

##### *Compromissione renale*

Non è stato riscontrato un accumulo significativo di sertralina in pazienti con compromissione renale da moderata a grave.

##### *Farmacogenomica*

I livelli plasmatici di sertralina sono risultati circa del 50% più alti nei metabolizzatori lenti del CYP2C19 rispetto ai metabolizzatori rapidi. Il significato clinico non è chiaro ed è necessario titolare i pazienti in base alla loro risposta clinica.

### **5.3 Dati preclinici di sicurezza**

I dati non-clinici non rivelano rischi particolari per l'uomo sulla base di studi convenzionali di sicurezza farmacologica, tossicità a dosi ripetute, genotossicità e potenziale cancerogeno. Gli studi di tossicità riproduttiva condotti sugli animali non hanno rivelato effetti teratogeni o effetti indesiderati sulla fertilità maschile. La fetotossicità osservata era probabilmente riconducibile alla tossicità materna. La sopravvivenza post-natale ed il peso corporeo della prole erano diminuiti solo nel primo

giorno dopo la nascita. È stato dimostrato che la mortalità precoce postatale era causata dall'esposizione in utero successiva al 15° giorno di gravidanza. I ritardi nello sviluppo post-natale osservati nella prole di femmine trattate erano probabilmente dovuti agli effetti sulla madre e perciò non rilevanti nella valutazione dei rischi per l'uomo.

Dati provenienti da animali roditori e non roditori non hanno rilevato effetti sulla fertilità.

## **6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE**

### **6.1 Elenco degli eccipienti**

#### Nucleo della compressa:

Calcio idrogeno fosfato diidrato

Cellulosa microcristallina

Sodio amido glicolato (Tipo A),

Silice colloidale anidra

Magnesio stearato

#### Rivestimento della compressa:

Alcol polivinilico

Titanio diossido (E171)

Macrogol/PEG 300

Talco

### **6.2 Incompatibilità**

Non pertinente.

### **6.3 Periodo di validità**

3 anni

### **6.4 Precauzioni particolari per la conservazione**

Questo medicinale non richiede alcuna condizione particolare di conservazione.

### **6.5 Natura e contenuto del contenitore**

Le compresse sono disponibili in blister trasparenti in PVC/alluminio in confezioni da 15 e 30 compresse.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

### **6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione**

Il medicinale non utilizzato ed i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

## **7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

TECNIMEDE – Sociedade Técnico-Medicinal, S.A.

Rua da Tapada Grande, 2, Abrunheira

2710-089 Sintra

Portogallo

Concessionario per la vendita:

TECNIGEN S.r.l.

Via Galileo Galilei 40

20092 Cinisello Balsamo (MI)

**8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

042398038 – “100 mg compresse rivestite con film” 15 compresse in blister PVC/Al

042398040 – “100 mg compresse rivestite con film” 30 compresse in blister PVC/Al

**9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE**

10/04/2014

**10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO**

Agosto 2020