

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Dosertra 150 mg compresse rivestite con film

Dosertra 200 mg compresse rivestite con film

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Dosertra 150 mg compresse rivestite con film:

Ciascuna compressa rivestita con film contiene sertralina cloridrato equivalente a 150 mg di sertralina.

Dosertra 200 mg compresse rivestite con film:

Ciascuna compressa rivestita con film contiene sertralina cloridrato equivalente a 200 mg di sertralina.

Eccipiente(i) con effetto noto: Lattosio monoidrato

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Compressa rivestita con film.

Le compresse rivestite con film di Dosetra 150 mg sono compresse rivestite con film di forma ovale e biconvessa, di colore bianco o quasi, di dimensioni 13 x 6 mm.

Le compresse rivestite con film di Dosetra 200 mg sono compresse rivestite con film di forma ovale e biconvessa, di colore giallo, di dimensioni 17 x 7 mm.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Dosertra è indicato per il 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 (DOC) in pazienti adulti e nei pazienti pediatrici di età compresa tra 6 e 17 anni.

Disturbo da ansia sociale.

Disturbo Post-Traumatico da Stress (DPTS).

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia

I dosaggi da 150 e 200 mg sono indicati per il trattamento di mantenimento, dopo 3 settimane dall'inizio della terapia. Il trattamento deve essere iniziato con dosaggi più bassi.

Trattamento iniziale

Depressione e DOC

Il trattamento con Dosertra deve iniziare alla dose di 50 mg/die.

Disturbo da attacchi di panico, DPTS 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, DOC, Disturbo da attacchi di panico, Disturbo da ansia sociale e DPTS

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, periodi di tempo più lunghi sono di solito necessari per dimostrare la risposta terapeutica, in particolare nel trattamento del DOC.

Mantenimento

Durante la terapia prolungata, 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 (EDM). Nella maggior parte dei casi, la dose raccomandata nella prevenzione delle recidive degli EDM è la medesima 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 DOC

Il proseguimento del trattamento nel disturbo da attacchi di panico e nel DOC deve essere valutato regolarmente, perché la prevenzione delle ricadute non è stata dimostrata per questi disturbi.

Pazienti anziani

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

Pazienti con compromissione epatica

L'impiego della sertralina in pazienti con patologie epatiche deve essere effettuato con cautela. Nei pazienti con compromissione epatica devono essere adottati dosaggi più bassi o 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).

Pazienti con compromissione renale

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

Popolazione pediatrica

Bambini ed adolescenti con disturbo ossessivo-compulsivo

Età 13-17 anni: inizialmente 50 mg una volta al giorno.

Età 6-12 anni: inizialmente 25 mg una volta al giorno. La dose può essere aumentata a 50 mg una volta al giorno dopo una settimana.

In caso di una risposta minore rispetto a quella desiderata, le dosi successive possono essere aumentate con incrementi di 50 mg nell'arco di tempo di alcune settimane, al bisogno. La dose massima 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 disturbo depressivo maggiore.

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

Modo di somministrazione

Dosertra deve essere assunto in un'unica somministrazione giornaliera, al mattino o alla sera. La compressa di Dosetra può essere somministrata con o senza cibo.

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 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, allora 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'assunzione concomitante di pimozone è controindicata (vedere paragrafo 4.5).

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

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).

Sindrome Serotoninergica (SS) o Sindrome Neurolettica Maligna (SNM)

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

Passaggio da una terapia con Inibitori Selettivi del Re-uptake della Serotonina (SSRI), antidepressivi o farmaci per il disturbo ossessivo-compulsivo. L'esperienza clinica finora acquisita è limitata e non consente di stabilire quale sia il momento più opportuno per passare da una terapia con altri SSRI, antidepressivi o farmaci indicati nel trattamento del disturbo ossessivo-compulsivo ad una con sertralina. In questa fase, viene richiesta particolare cautela e prudenza da parte del medico, soprattutto se si sostituisce un farmaco a lunga durata d'azione come la fluoxetina.

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.

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 anfetamine, triptofano, fenfluramina o agonisti 5-HT o medicinale a base di erbe, l'Erba di S. Giovanni (*hypericum perforatum*), deve essere effettuata con cautela ed evitata, quando possibile, a causa della potenziale interazione farmacodinamica.

Prolungamento dell'intervallo QTc/Torsione di Punta (TdP)

Durante la fase post-marketing di sertralina sono stati segnalati casi di prolungamento dell'intervallo QTc e casi di TdP. La maggior parte delle segnalazioni si sono verificate in pazienti con altri fattori di rischio per il prolungamento dell'intervallo QTc e per TdP. L'effetto sul prolungamento dell'intervallo QTc è stato confermato in uno studio approfondito sul QTc su volontari sani, con un rapporto esposizione-risposta positivo statisticamente significativo. Pertanto la sertralina deve essere usata con cautela nei pazienti con fattori di rischio aggiuntivi per il prolungamento dell'intervallo QTc, quali: cardiopatia, ipokaliemia o ipomagnesemia, anamnesi familiare di prolungamento dell'intervallo QTc, bradicardia e uso concomitante di medicinali che prolungano l'intervallo QTc (vedere paragrafi 4.5 e 5.1).

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 il disturbo ossessivo-compulsivo disponibili in commercio, inclusa la sertralina. Pertanto, la sertralina deve essere utilizzata con cautela in pazienti con anamnesi positiva di mania/ipomania. È necessaria una stretta 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.

In corso di trattamento con sertralina possono verificarsi attacchi epilettici: 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 attacchi epilettici.

Suicidio/ideazioni suicidarie/tentativi di suicidio o peggioramento clinico

La depressione è associata ad un aumento del rischio di pensieri suicidari, autolesionismo e suicidio (eventi suicidio-correlati). Tale rischio persiste fino a quando si verifica una remissione significativa. Poiché possono verificarsi miglioramenti durante le prime settimane di trattamento o in quelle 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 eventi suicidio-correlati. Inoltre, queste condizioni possono essere associate in comorbidità al disturbo depressivo maggiore. Quando si trattano pazienti con altre patologie psichiatriche si devono quindi osservare le stesse precauzioni seguite durante il trattamento di pazienti con disturbo depressivo maggiore.

I pazienti con anamnesi di eventi suicidio-correlati, o quelli che manifestano un grado significativo di ideazione suicidaria prima dell'inizio del trattamento, sono a rischio maggiore sviluppare pensieri suicidari 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.

Durante la terapia deve essere effettuato un attento monitoraggio dei pazienti, in particolare di quelli ad alto rischio, , specialmente nelle fasi iniziali del trattamento e dopo variazioni del dosaggio. I pazienti (e chi si prende cura di loro) devono essere avvertiti della necessità di monitorare qualsiasi peggioramento del quadro clinico, comportamento o ideazione suicidaria e variazioni inusuali del comportamento, e di richiedere immediatamente un intervento medico se tali sintomi si presentano.

Popolazione pediatrica

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 (tentativo 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, dovesse essere presa la decisione di effettuare comunque il trattamento, il paziente deve essere monitorato attentamente per la comparsa di sintomi suicidari. Inoltre, sono disponibili unicamente evidenze cliniche limitate sui dati di sicurezza a lungo termine in bambini e adolescenti, compresi gli effetti sulla crescita, sulla maturazione e sullo sviluppo cognitivo e comportamentale. Nelle segnalazioni post-marketing sono stati riportati pochi casi di ritardo nella crescita e ritardo nella pubertà. La rilevanza clinica e la causalità non sono ancora chiari (vedere paragrafo 5.3 per i corrispondenti dati di sicurezza preclinica). I medici devono tenere sotto osservazione i pazienti pediatrici sottoposti a trattamento a lungo termine per il possibile sviluppo di anomalie relative alla crescita e allo sviluppo.

Sanguinamento anomalo/emorragia

Con l'uso degli SSRI sono stati riportati casi di disturbi emorragici, inclusi sanguinamenti a livello cutaneo (ecchimosi e porpora) ed altri eventi emorragici come sanguinamento gastrointestinale o ginecologico, incluse emorragie fatali. 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 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 Uso nei pazienti anziani). L'interruzione del trattamento con sertralina deve essere presa in considerazione in pazienti con iponatremia sintomatica e deve essere istituita un'appropriate terapia medica. I segni e i sintomi dell'iponatremia includono cefalea, difficoltà di concentrazione, compromissione della memoria, confusione, debolezza ed instabilità 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 capogiri, disturbi del sensorio (inclusa parestesia), disturbi del sonno (inclusi insonnia e sogni realistici), 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, essi 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 una sensazione soggettiva di irrequietezza spiacevole e angosciante 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 rivelarsi nocivo.

Compromissione epatica

La sertralina è ampiamente metabolizzata dal 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 malattie epatiche. 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 di farmaco nelle urine sotto forma immodificata è una via minore di eliminazione. Negli studi condotti su pazienti con compromissione renale da lieve a moderata (clearance della creatinina 30-60 ml/min) o da moderata a grave (clearance della creatinina 10-29 ml/min), i parametri farmacocinetici (AUC₀₋₂₄ 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 negli anziani

Hanno partecipato agli studi clinici più di 700 pazienti anziani (età > 65 anni). Il tipo e l'incidenza delle reazioni avverse nei pazienti anziani sono risultati simili a quelli riscontrati nei pazienti più giovani.

L'uso di SSRI o di SRNI, inclusa la sertralina, è stato comunque associato a casi di iponatremia clinicamente significativa 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 risultati falsi-positivi per le benzodiazepine nei test di screening di immunodosaggio nelle urine dei pazienti in trattamento con sertralina.. Ciò è dovuto alla mancanza di specificità dei test di screening. Risultati falsi-positivi nei test di laboratorio possono essere attesi per diversi giorni dopo la sospensione del trattamento con sertralina.. Test di conferma, come la 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 endo-oculare 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.

I pazienti affetti da rari problemi ereditari di intolleranza al galattosio, da deficit totale di lattasi o da malassorbimento di glucosio-galattosio non devono assumere questo medicinale.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

Controindicato

Inibitori delle monoaminoossidasi

Inibitori irreversibili degli IMAO (es. selegilina)

La sertralina non deve essere utilizzata in combinazione con gli IMAO irreversibili come la selegilina. Il trattamento con sertralina non deve essere iniziato per almeno 14 giorni dopo l'interruzione del trattamento con un IMAO irreversibile. Il trattamento con sertralina deve essere interrotto almeno 7 giorni prima dell'inizio del trattamento con un IMAO irreversibile (vedere paragrafo 4.3).

Inibitore reversibile e selettivo degli IMAO (moclobemide)

A causa del rischio di sindrome serotoninergica, gli inibitori reversibili e selettivi delle MAO, come la moclobemide, non devono essere somministrati in associazione a sertralina. Dopo trattamento con un

7 di 21

inibitore reversibile e selettivo delle MAO è possibile un periodo di sospensione 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 IMAO reversibile (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 avevano interrotto recentemente il trattamento con un IMAO (ad es. il blu di metilene) ed iniziato quello con sertralina, o che avevano interrotto di recente la terapia con sertralina prima di iniziare il trattamento con un IMAO. Queste reazioni comprendono 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 singola dose (2 mg). Questo aumento dei livelli non è stato associato ad alterazioni dell'ECG. Anche se 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).

La somministrazione concomitante con sertralina non è raccomandata con:

Medicinali deprimenti il SNC e alcol

La somministrazione concomitante di sertralina 200 mg/die non potenzia gli effetti di alcol, carbamazepina, aloperidolo o fenitoina sulla capacità cognitiva e psicomotoria nei soggetti sani; tuttavia, l'uso concomitante di sertralina e alcol non è raccomandato.

Altri farmaci serotoninergici

Vedere paragrafo 4.4.

Si consiglia cautela con il fentanil (utilizzato in anestesia generale o nel trattamento del dolore cronico), con altri farmaci serotoninergici (inclusi altri antidepressivi serotoninergici, anfetamine, i triptani) e con altri farmaci oppiacei.

Precauzioni particolari

Medicinali che prolungano l'intervallo QT

È possibile che il rischio di prolungamento dell'intervallo QTc e/o aritmie ventricolari (ad es. TdP) aumenti con l'uso concomitante di altri medicinali che prolungano l'intervallo QTc (ad es. alcuni antipsicotici e antibiotici) (vedere paragrafi 4.4 e 5.1).

Litio

Nel corso di uno studio controllato verso placebo effettuato su volontari sani, la somministrazione concomitante 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 un'inibizione clinicamente significativa del metabolismo della fenitoina. Ciononostante, poiché in alcuni casi in pazienti in trattamento con sertralina è stata riportata l'esposizione ad alti livelli di fenitoina, si raccomanda di monitorare le concentrazioni plasmatiche di fenitoina dopo l'inizio della terapia con sertralina, effettuando gli opportuni aggiustamenti posologici della fenitoina. Inoltre, la somministrazione concomitante di fenitoina può causare una riduzione dei livelli plasmatici di sertralina. Non si può escludere che altri induttori del CYP 3A4, come fenobarbital,

carbamazepina, erba di San Giovanni, rifampicina, possano causare una riduzione dei livelli plasmatici di sertralina.

Triptani

Nella fase di commercializzazione del medicinale 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'appropriata 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).

Bloccanti neuromuscolari

Gli SSRI possono ridurre l'attività della colinesterasi plasmatica risultante in un prolungamento dell'azione bloccante neuromuscolare del mivacurio e di altri bloccanti neuromuscolari.

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 al giorno ha evidenziato un incremento moderato (media 23%-37%) dei livelli plasmatici allo stato stazionario 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, i TCA 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), con il substrato del CYP 2C19 diazepam e con 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. Pertanto l'assunzione di succo di pompelmo deve essere evitata durante il trattamento con sertralina (vedere paragrafo 4.4).

In base allo studio di interazione con il succo di pompelmo, non può essere escluso che la somministrazione concomitante di sertralina e di potenti inibitori del CYP 3A4, come inibitori delle proteasi, ketoconazolo, itraconazolo, posaconazolo, voriconazolo, claritromicina, telitromicina e nefazodone, comporti un aumento ancora maggiore dell'esposizione alla sertralina. Questo riguarda anche gli inibitori moderati del CYP 3A4, come aprepitant, eritromicina, fluconazolo, verapamil e diltiazem. L'assunzione di potenti inibitori del CYP 3A4 deve essere evitata durante il trattamento con sertralina.

I livelli plasmatici di sertralina sono aumentati di circa il 50% nei metabolizzatori lenti del CYP 2C19 se paragonati ai metabolizzatori rapidi (vedere paragrafo 5.2). Non si possono escludere interazioni con forti inibitori del CYP 2C19 come omeprazolo, lansoprazolo, pantoprazolo, rabeprazolo, fluoxetina, fluvoxamina.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

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

Gravidanza

Non sono disponibili studi adeguatamente controllati 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 all'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 sospensione del 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 per cui ci si aspetta 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, instabilità della temperatura, difficoltà nell'alimentazione, vomito, ipoglicemia, ipertonia, ipotonia, iperreflessia, tremori, nervosismo, irritabilità, letargia, pianto continuo, sonnolenza e difficoltà nel dormire. Questi sintomi possono essere conseguenti agli effetti serotonergici 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 PPHN su 1000 gravidanze.

Allattamento

I dati pubblicati sui livelli di sertralina rilevabile nel latte materno mostrano che piccole quantità di sertralina e del suo metabolita N-desmetilsertalina sono escrete nel latte. 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). Ad oggi non sono stati riportati 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 madri 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 di fertilità (vedere paragrafo 5.3).

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

Finora non è stato osservato impatto sulla fertilità umana.

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

Gli studi di farmacologia clinica hanno dimostrato che la sertralina non ha effetti sulle capacità psicomotorie. Tuttavia, poiché i farmaci psicotropi possono compromettere 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, la disfunzione sessuale (mancata eiaculazione) nell'uomo avviene 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 DOC, disturbo da attacchi di panico, DPTS 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 dopo la 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) su depressione, DOC, disturbo da attacchi di panico, DPTS 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 comportano l'interruzione della terapia.

Tabella 1: Reazioni avverse					
Frequenza delle reazioni avverse osservate nel corso degli studi clinici controllati con placebo sulla depressione, DOC, disturbo da attacchi di panico, DPTS e disturbo da ansia sociale. Analisi aggregata ed esperienza relativa alla fase di post-commercializzazione del medicinale.					
Classe organo-sistemica	Molto comune (≥1/10)	Comune (≥1/100, <1/10)	Non comune (≥1/1.000, <1/100)	Raro (≥1/10.000, <1/1.000)	Frequenza non nota (non può essere definita sulla base dei dati disponibili)
Infezioni e infestazioni		infezioni delle alte vie respiratorie, faringite, rinite	gastroenterite, otite media	diverticolite [§]	-
Tumori benigni, maligni e non specificati (cisti e polipi compresi)			tumore		
Patologie del sistema emolinfopoietico			-	linfadenopatia, trombocitopenia* [§] , leucopenia* [§]	
Disturbi del sistema immunitario			ipersensibilità*, allergia stagionale*	reazione anafilattoide*	
Patologie			ipotiroidismo	iperprolattinemia	

endocrine				*§, inappropriata secrezione dell'ormone antidiuretico*§	
Disturbi del metabolismo e della nutrizione		appetito ridotto, appetito aumentato*		ipercolesterolemia, diabete mellito*, ipoglicemia*, iperglicemia*§, iponatremia*§	
Disturbi psichiatrici	insonnia	ansia*, depressione*, agitazione*, libido ridotta*, nervosismo, depersonalizzazione, incubi, bruxismo*	Idea suicida/comportamento suicidario, disturbi psicotici*, pensieri anormali, apatia, allucinazione*, aggressività*, umore euforico*, paranoia	disturbo di conversione*§, paroniria*§, dipendenza da farmaco, sonnambulismo, eiaculazione precoce	
Patologie del sistema nervoso	capogiri, cefalea*, sonnolenza	tremori, disturbi del movimento (inclusi sintomi extrapiramidali come ipercinesia, ipertonia, distonia, digrignamento dei denti o alterazioni dell'andatura), parestesia*, ipertonia*, disturbi dell'attenzione, disgeusia	amnesia, ipoestesia*, contrazioni muscolari involontarie*, sincope*, ipercinesia*, emicrania*, convulsioni*, capogiri posturali, coordinazione anormale, disturbi dell'eloquio	coma*, acatisia (vedere paragrafo 4.4), discinesia, iperestesia, spasmo cerebrovascolare (compresa la sindrome di vasocostrizione cerebrale reversibile e la sindrome di Call-Fleming)*§, irrequietezza psicomotoria*§ (vedere paragrafo 4.4), disturbi sensoriale, coreoatetosi*§, sono stati inoltre segnalati segni e sintomi associati a sindrome serotoninergica* o a sindrome maligna da neurolettici, in alcuni casi associati all'uso concomitante di medicinali serotoninergici che hanno incluso	

				agitazione, confusione, diaforesi, diarrea, febbre, ipertensione, rigidità e tachicardia [§]	
Patologie dell'occhio		Disturbo visivo	midriasi*	scotoma, glaucoma, diplopia, fotofobia, ifema* [§] , pupille diseguali* [§] , visione anormale [§] , affezione lacrimale	maculopatia
Patologie dell'orecchio e del labirinto		tinnito*	dolore all'orecchio		
Patologie cardiache		palpitazioni*	tachicardia*, disturbo cardiaco	infarto del miocardio* [§] , Torsioni di Punta* [§] (vedere paragrafi 4.4, 4.5 e 5.1), bradicardia, prolungamento dell'intervallo QTc* (vedere paragrafi 4.4, 4.5 e 5.1)	
Patologie vascolari		vampate di calore*	sanguinamento anormale (come sanguinamento gastrointestinale) *, ipertensione*, rossore, ematuria*	ischemia periferica	
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche		sbadigli*	dispnea, epistassi*, broncospasmo*	iperventilazione, malattia polmonare interstiziale* [§] , laringospasmo, disfonia, stridore* [§] , ipoventilazione, singhiozzi,	
Patologie gastrointestinali	nausea, diarrea, bocca secca	dispepsia, costipazione*, dolore addominale*, vomito*, flatulenza	melena, disturbo dentale, esofagite, glossite, emorroidi, ipersecrezione salivare,	ulcerazione della bocca, pancreatite* [§] , ematochezia, ulcerazione della lingua, stomatite	Colite microscopica

			disfagia, eruttazione, disturbi della lingua		
Patologie epatobiliari			-	funzionalità epatica anormale, gravi eventi epatici (inclusi epatite, ittero e insufficienza epatica)	
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo		iperidrosi, eruzione cutanea*	edema periorbitale*, orticaria*, alopecia*, prurito*, porpora*, dermatite, secchezza della cute, edema del viso, sudori freddi	segnalazioni rare di reazioni avverse cutanee gravi (SCAR), ad es. Sindrome di Stevens- Johnson* e necrolisi epidermica*§, reazioni cutanee*§, fotosensibilità§, angioedema, consistenza anormale dei capelli, odore cutaneo anormale, dermatite bollosa, eruzione cutanea follicolare	
Patologie del sistema muscoloscheletri co e del tessuto connettivo		dolore dorsale, artralgia*, mialgia	osteoartrite, contrazioni muscolari, crampi muscolari*, debolezza muscolare	rabdomiolisi*§, patologia ossea	trisma
Patologie renali e urinarie			pollachiuria, disturbi della minzione, ritenzione urinaria, incontinenza urinaria*, poliuria, nicturia	esitazione minzionale*, oliguria	
Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella	mancanza dieiaculazio ne	mestruazioni irregolari*, disfunzione erettile	disfunzione sessuale, menorragia, emorragia vaginale, disfunzione sessuale femminile	galattorrea*, vulvovaginite atrofica, secrezione genitale, balanopostite*§, ginecomastia*, priapismo*	emorragia postpartum* *

Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	*stanchezza	malessere*, dolore al torace*, astenia*, piressia*	edema periferico*, brividi, disturbi dell'andatura*, sete	ernia, ridotta tolleranza al medicinale	
Esami diagnostici		peso aumentato	incremento della alanina-amino transferasi*, incremento della aspartato-amino transferasi*, riduzione di peso*	colesterolo ematico aumentato*, risultati di laboratorio anormali, liquido seminale anormale, funzione piastrinica alterata* [§]	
Traumatismo, avvelenamento e complicazioni da procedura		lesione			
Procedure mediche e chirurgiche				procedura di vasodilatazione	
<p>* Reazione avversa identificata dopo la commercializzazione</p> <p>*[§] Frequenza della reazione avversa rappresentata dal limite superiore stimato dell'intervallo di confidenza al 95% usando "La regola del 3"</p> <p>** L'evento è stato riferito per la classe terapeutica di SSRI/SNRI (vedere paragrafi 4.4 e 4.6).</p>					

Sintomi da sospensione osservati in seguito all'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).

Popolazione anziana

L'uso di SSRI o SRNI, 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 toracico, mania, piressia, vomito, anoressia, labilità affettiva, aggressività, agitazione, nervosismo, alterazione dell'attenzione, capogiri, ipercinesia, emicrania, sonnolenza, tremori,

disturbo visivo, bocca secca, dispepsia, incubi, stanchezza, 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, funzionalità epatica anormale, incremento dell'alanino-aminotransferasi, cistite, herpes simplex, otite esterna, dolore all'orecchio, dolore oculare, midriasi, malessere, ematuria, eruzione cutanea pustulare, rinite, lesione, peso diminuito, contrazioni muscolari, sogni anomali, apatia, albuminuria, pollachiuria, poliuria, dolore mammario, disturbi mestruali, alopecia, dermatite, malattia della pelle, odore cutaneo anormale, orticaria, bruxismo, rossore.

Frequenza non nota: enuresi.

Effetti di classe

Studi epidemiologici, condotti principalmente in pazienti di età pari o superiore a 50 anni, hanno evidenziato un aumento del rischio di fratture ossee nei pazienti trattati con SSRI o TCA. Il meccanismo alla base di tale rischio non è noto.

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

La sertralina ha un margine di sicurezza che dipende dalla popolazione di pazienti e/o dall'utilizzo di medicinali concomitanti. Sono stati segnalati decessi dovuti a sovradosaggi di sertralina assunta da sola o in associazione ad altri medicinali e/o alcol. Pertanto, qualsiasi caso di sovradosaggio deve essere gestito con trattamento clinico aggressivo.

Sintomi

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

A seguito di sovradosaggio di sertralina sono stati segnalati casi di prolungamento dell'intervallo QTc/Torsione di Punta; si raccomanda pertanto il monitoraggio dell'ECG in tutti i casi di ingestione di dosi eccessive di sertralina (vedere paragrafi 4.4, 4.5 e 5.1).

Gestione

Non ci sono antidoti specifici alla sertralina. Si raccomanda di stabilire e mantenere la pervietà delle vie respiratorie e se necessario, 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'emesi non è raccomandata. Insieme con le misure generali sintomatiche e di supporto, si raccomanda anche il monitoraggio cardiaco (ad es. ECG) 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.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Inibitori selettivi della ricaptazione della serotonina (SSRI). Codice ATC: N06 AB06.

Meccanismo d'azione

La sertralina è un potente inibitore specifico della captazione neuronale della serotonina (5-HT) *in vitro*, con il conseguente potenziamento degli effetti della 5-HT negli animali. Possiede solo un effetto molto debole sulla ricaptazione neuronale di norepinefrina e dopamina. Quando somministrata alle dosi terapeutiche la sertralina blocca la captazione della serotonina nelle piastrine umane. Nell'animale è priva di attività stimolante, sedativa o anticolinergica nonché di cardiotoxicità. 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 della ricaptazione 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 anti-ossessivi.

La sertralina non ha dimostrato di poter indurre dipendenza. In 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 effetti soggettivi indicativi di un potenziale abuso. Al contrario, 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 sertralina non ha indotto né la stimolazione e l'ansia associate alla anfetamina-D né la sedazione e la compromissione psicomotoria associate all'alprazolam. La sertralina non agisce da rinforzante positivo nelle scimmie rhesus addestrate ad autosomministrarsi la cocaina, né si sostituisce come stimolo discriminativo alla anfetamina-D o al fenobarbitale nelle scimmie rhesus.

Efficacia e sicurezza clinica

Disturbo depressivo 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 percentuale dei pazienti *responder* (definiti come 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 (DPTS)

I dati aggregati dei 3 studi sul DPTS 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 consistenti e negli uomini erano associate altre variabili al basale (maggiore abuso di sostanze, durata più lunga del trattamento, origine del trauma, ecc.) correlate alla riduzione dell'effetto.

Elettrofisiologia cardiaca

In uno studio approfondito dedicato al QTc, condotto allo *steady state* a esposizioni sovraterapeutiche su volontari sani (trattati con 400 mg/die, il doppio della dose giornaliera massima raccomandata), il limite superiore dell'IC al 90% a due code per la differenza media dei minimi quadrati a tempi corrispondenti del QTcF tra sertralina e placebo (11,666 msec) è risultato superiore alla soglia predefinita di 10 msec al punto temporale post-dose di 4 ore. L'analisi dell'esposizione-risposta ha indicato una relazione leggermente positiva tra QTcF e concentrazioni plasmatiche di sertralina [0,036 msec/(ng/mL); p < 0,0001]. Sulla base del modello di risposta all'esposizione, la soglia per il prolungamento clinicamente significativo del QTcF

(ovvero, affinché l'IC al 90% previsto superi 10 msec) è almeno 2,6 volte superiore alla C_{max} media (86 ng/mL) dopo somministrazione della dose raccomandata più elevata di sertralina (200 mg/die) (vedere paragrafi 4.4, 4.5, 4.8 e 4.9).

DOC 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 (DOC). Dopo una settimana di trattamento iniziale con placebo in singolo cieco, i pazienti sono stati randomizzati a ricevere 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 come pazienti che presentavano una riduzione uguale o maggiore al 25% alla scala CY-BOC (misura di efficacia primaria) 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.

Popolazione pediatrica

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

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento

Nell'uomo, dopo somministrazione di una dose orale giornaliera compresa tra 50 mg e 200 mg per 14 giorni, le concentrazioni di picco plasmatico di sertralina si raggiungono dopo 4,5-8,4 ore dalla 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 segue molteplici vie metaboliche che includono il CYP3A4, il 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 media di sertralina è di circa 26 ore (intervallo 22-36 ore). In linea con l'emivita di eliminazione terminale, vi è un accumulo di circa due volte fino alle concentrazioni dello stato stazionario, che viene raggiunto dopo una settimana di somministrazione del medicinale una volta al giorno. L'emivita della N-desmetilsertralina è nell'intervallo 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 escretata nelle urine.

Linearità/Non linearità

La sertralina presenta una farmacocinetica proporzionale alla dose nell'intervallo posologico da 50 mg a 200 mg.

Farmacocinetica in gruppi particolari di pazienti

Popolazione pediatrica con DOC

La farmacocinetica di sertralina è stata studiata in 29 pazienti pediatrici, di età 6-12 anni, e in 32 pazienti adolescenti di età 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 e incrementi di 25 mg oppure con una dose iniziale o incrementi di 50 mg. I regimi posologici da 25 mg e da 50 mg sono stati ugualmente tollerati. Allo stato stazionario per la dose da 200 mg, i livelli plasmatici di sertralina nel gruppo di pazienti tra 6 e 12 anni sono stati circa del 35% superiori rispetto al gruppo di pazienti tra 13 e 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 graduali di 25 mg. Negli adolescenti può essere utilizzato lo stesso dosaggio impiegato negli adulti.

Adolescenti e anziani

Il profilo farmacocinetico negli adolescenti e negli anziani non differisce significativamente da quanto riscontrato negli adulti tra 18 e 65 anni di età.

Compromissione epatica

In pazienti con danno epatico, l'emivita della sertralina risulta prolungata e l'AUC triplicata (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 stati di circa il 50% più alti nei metabolizzatori lenti del CYP2C19 rispetto ai metabolizzatori estesi. Il significato clinico non è chiaro ed i pazienti devono essere titolati in base alla risposta clinica.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

I dati preclinici non rivelano rischi particolari per l'uomo sulla base di studi convenzionali di sicurezza farmacologica, tossicità a dosi ripetute, genotossicità e cancerogenicità. 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 nei primi giorni dopo la nascita. È stato dimostrato che la mortalità precoce post-natale 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.

I dati sugli animali roditori e non roditori non rivelano effetti sulla fertilità.

Studi su animali giovani

È stato condotto uno studio tossicologico in ratti giovani nei quali è stata somministrata sertralina per via orale a ratti maschi e femmine dal giorno 21 dopo la nascita fino al giorno 56 (alle dosi di 10, 40 o 80 mg/kg/die) con una fase di recupero senza somministrazione fino al giorno 196 dopo la nascita. Sono stati osservati ritardi nella maturazione sessuale dei maschi e delle femmine a differenti livelli di dose (80 mg/kg per i maschi e ≥ 10 mg/kg per le femmine), ma nonostante questi risultati non ci sono stati effetti sertralina-

correlati in nessuno degli *endpoint* relativi alla riproduttività valutati. Inoltre, nei giorni da 21 a 56 dopo la nascita sono stati osservati anche disidratazione, fuoriuscita di secrezioni colorate dal naso e ridotto aumento di peso medio. Tutti gli effetti menzionati attribuiti alla somministrazione di sertralina sono risultati reversibili durante la fase di recupero senza somministrazioni prevista dallo studio. La rilevanza clinica di questi effetti osservati nei ratti ai quali veniva somministrata sertralina non è stata stabilita.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Nucleo della compressa:

Silice, colloidale anidra
Cellulosa microcristallina
Sodio croscarmellose
Copovidone
Lattosio monoidrato
Acido stearico
Magnesio stearato

Rivestimento della compressa da 150 mg:

Ipromellosa 2910
Titanio diossido
Macrogol

Rivestimento della compressa da 200 mg:

Ipromellosa 2910
Titanio diossido
Macrogol
Ossido di ferro giallo

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

2 anni.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Questo medicinale non richiede alcuna condizione particolare di conservazione.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Comprese rivestite con film di Dosertra da 150 mg:

Le compresse sono confezionate in blister di Alluminio/PVC/PVDC da 30 compresse rivestite con film.

Comprese rivestite con film di Dosertra da 200 mg:

Le compresse sono confezionate in blister di Alluminio/PVC/PVDC da 30 compresse rivestite con film.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Bruno Farmaceutici S.p.A.
Via delle Ande, 15
00144 Roma (RM)

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

046561015 - "150 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM" 30 COMPRESSE IN BLISTER
AL/PVC/PVDC

046561027 - "200 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM" 30 COMPRESSE IN BLISTER
AL/PVC/PVDC

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

8 Febbraio 2020

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Agenzia Italiana del Farmaco