

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

SERTRALINA FG 50 mg compresse rivestite con film
SERTRALINA FG 100 mg compresse rivestite con film

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

SERTRALINA FG 50 mg compresse rivestite con film

Ciascuna compressa contiene:

Principio attivo: 55,950 mg sertralina cloridrato (pari a sertralina 50 mg)

SERTRALINA FG 100 mg compresse rivestite con film

Ciascuna compressa contiene:

Principio attivo: 111,900 mg sertralina cloridrato (pari a sertralina 100 mg)

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1

3. FORMA FARMACEUTICA

Comprese rivestite con film.

Le compresse da 50 mg sono divisibili

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni Terapeutiche

La sertralina è indicata nel trattamento di:

Episodi depressivi maggiori. Prevenzione delle recidive 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

Posologia

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. E' 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 alle dosi 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 sulla base 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.

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 disturbi epatici 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 danno renale

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

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).

Modo di somministrazione

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

Le compresse di sertralina possono essere somministrate 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 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 osservato 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, i triptani), con i farmaci che compromettono il metabolismo della serotonina (inclusi gli IMAO, come il blu di metilene), con gli antipsicotici e altri farmaci dopamino-antagonisti, e con farmaci oppiacei. I pazienti devono essere monitorati per l'eventuale comparsa di segni e 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 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 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 aumentano 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.

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 torsione di punta (TdP). Nella maggior parte delle segnalazioni si sono verificati in pazienti con alti fattori di rischio di prolungamento dell'intervallo QTc e TdP. Pertanto la sertralina deve essere usata con cautela nei pazienti con fattori di rischio di prolungamento dell'intervallo QTc.

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 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.

Attacchi epilettici

In corso di trattamento con sertralina possono verificarsi attacchi epilettici; l'uso di sertralina deve essere evitato nei 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/Pensieri suicidi/tentativi di suicidio o peggioramento clinico

La depressione è associata ad un aumentato rischio di pensieri suicidi, autolesionismo e suicidio (eventi correlati al suicidio). 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.

Anche altre condizioni psichiatriche per le quali la sertralina viene prescritta possono essere associate ad un aumentato rischio di eventi correlati al suicidio. Inoltre, queste condizioni possono essere associate in comorbilità 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 positiva per eventi correlati al suicidio, o quelli che manifestano un grado significativo di idea suicida prima dell'inizio del trattamento, sono a rischio maggiore di sviluppare pensieri suicidi o 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 suicida 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, in particolare di quelli ad alto rischio, deve essere sempre associata alla terapia farmacologica con antidepressivi, 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 suicidi o di cambiamenti comportamentali.

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 (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, dovesse essere comunque presa la decisione di effettuare il trattamento, il paziente deve essere monitorato attentamente per la comparsa di sintomi suicidi. 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 sessuale 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, incluso sanguinamento cutaneo (ecchimosi e porpora) e altri eventi emorragici come sanguinamento gastrointestinale o ginecologico, inclusa emorragia fatale. 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

A seguito di trattamento con SSRI o SNRI, inclusa la sertralina può verificarsi iponatriemia. In molti casi, l'iponatriemia 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 anche 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'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 e i sintomi associati ai casi più gravi e/o acuti includevano 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 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 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 due 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 intervallo 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 essere dannoso.

Uso in caso di 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 una 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).

Uso in caso di compromissione renale

La sertralina è ampiamente metabolizzata e la quantità di farmaco escreta nelle urine sotto forma immodificata risulta trascurabile. 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_{0-24} 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 nei pazienti anziani

Oltre 700 pazienti anziani (età > 65 anni) hanno partecipato agli studi clinici. 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 ed 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).

Uso in caso di diabete

In pazienti con diabete, il trattamento con un SSRI può alterare il controllo glicemico. Può essere necessario un aggiustamento del dosaggio 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 il test di screening delle urine

Sono stati riportati risultati falsi-positivi per le benzodiazepine nei test di laboratorio di immunodosaggio delle urine nei pazienti in trattamento con sertralina. Questo è dovuto alla mancanza di specificità dei test. Risultati falsi-positivi nei test di laboratorio possono essere attesi 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 endo-oculare e glaucoma ad angolo chiuso, specialmente nei pazienti predisposti. La sertralina deve essere usata con cautela in pazienti con glaucoma ad angolo chiuso o con storia di glaucoma.

4.5 Interazioni con altri medicinali e altre forme di interazione

Controindicato

Inibitori delle monoaminoossidasi

Inibitori irreversibili (non selettivi) delle IMAO (selegilina)

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

Inibitore reversibile e selettivo delle IMAO (moclobemide)

A causa del rischio di sindrome serotoninergica, gli inibitori reversibili e selettivi degli IMAO, come la moclobemide, non devono essere somministrati in associazione a sertralina. A seguito di trattamento con un inibitore reversibile e selettivo 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 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 osservate in pazienti che hanno recentemente interrotto il trattamento con un IMAO (ad es. il blu di metilene) e iniziato quello con sertralina, o che hanno 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. 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 è raccomandata con

Medicinali deprimenti il SNC e Alcool

La somministrazione concomitante di sertralina 200 mg/die non potenzia gli effetti di alcool, carbamazepina, aloperidolo o fenitoina sulla performance cognitiva e psicomotoria nei soggetti sani; tuttavia, l'uso concomitante di sertralina ed alcool 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), altri farmaci serotoninergici (inclusi altri antidepressivi serotoninergici, i triptani) e con farmaci oppiacei.

Precauzioni particolari

Medicinali che prolungano l'intervallo QT

Il rischio di prolungamento dell'intervallo QTc e/o aritmie ventricolari (ad es. TdP) può essere aumentato con l'uso concomitante di altri medicinali che prolungano l'intervallo QTc (ad es. alcuni antipsicotici e antibiotici) (vedere paragrafo 4.4).

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, il che indica una possibile interazione

farmacodinamica. Quando la sertralina viene somministrata con il litio i pazienti devono essere opportunamente monitorati.

Fenitoina

Da uno studio clinico controllato con 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 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, possono 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'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).

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/die ha evidenziato un incremento moderato (media 23%-37%) allo *steady-state* dei livelli plasmatici di desipramina (un marker dell'attività dell'isoenzima 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 in misura clinicamente rilevante come inibitore di CYP 3A4, CYP 2C9, CYP 2C19 e CYP 1A2. 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.

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).

In base ad uno 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, itroconazolo, posaconazolo, voriconazolo, claritromicina, telitromicina e nefazodone, conduca ad una esposizione ancora maggiore 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% in soggetti scarsi metabolizzatori dell'enzima CYP 2C19 rispetto ai soggetti considerati rapidi metabolizzatori del CYP 2C19 (vedere paragrafo 5.2). Non si possono escludere interazioni con potenti inibitori del CYP 2C19, come omeprazolo, lansoprazolo, pantoprazolo, rabeprazolo, fluoxetina, fluvoxamina.

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 stata riportata una sintomatologia compatibile con la sindrome da privazione da farmaco. La stessa sintomatologia è stata riportata 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) per su 1000 gravidanze.

Allattamento

I dati pubblicati sui livelli di sertralina rilevabile nel latte materno evidenziano che piccole quantità di sertralina e del suo metabolita N-desmetilsertalina sono escrete 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 della sertralina sui parametri della 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 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 con 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 comportano l'interruzione della terapia.

Tabella 1: Reazioni avverse

Frequenza delle reazioni avverse osservate nel corso degli studi clinici controllati con 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 medicinale (frequenza non nota).

Molto comune (≥1/10)	Comune (≥1/100, <1/10)	Non comune (≥1/1.000, <1/100)	Raro (≥1/10.000, <1/1.000)	Molto raro (<1/10.000)	Frequenza non Nota (Non può essere definita sulla base dei dati disponibili)
<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>					
			Neoplasiet		
<i>Patologie del sistema emolinfopoietico</i>					
			Linfoadenopatia		Leucopenia, trombocitopenia
<i>Disturbi del sistema immunitario</i>					
		Ipersensibilità	Reazione anafilattoide		Allergia
<i>Patologie endocrine</i>					
		Ipotiroidismo			Iperprolattinemia, sindrome da inappropriata secrezione dell'ormone antidiuretico
<i>Disturbi del metabolismo e della nutrizione</i>					
	Diminuzione dell'appetito, aumento dell'appetito*		Diabete mellito, ipercolesterolemia, ipoglicemia		Iponatriemia, iperglicemia
<i>Disturbi psichiatrici</i>					
Insonnia (19%)	Depressione*, depersonalizzazione, incubi, ansia*, agitazione*, nervosismo, riduzione della libido*, bruxismo	Allucinazioni*, aggressività, umore euforico*, apatia, pensieri anomali	Disturbo di conversione, dipendenza da farmaco, disturbi psicotici*, , paranoia, idea /comportamento suicida***,		Paroniria,

			sonnambulismo, eiaculazione precoce		
Patologie del sistema nervoso					
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, sincope, emicrania*	Coma*, coreoatetosi, discinesia, iperestesia, disturbi del sensorio		Disturbi del movimento (inclusi sintomi extrapiramidali come ipercinesia, ipertonia, distonia digrignamento dei denti o alterazioni dell'andatura), Sono stati inoltre segnalati segni e sintomi associati alla Sindrome Serotonergica o alla Sindrome Maligna da Neurolettici; in alcuni casi associati all'uso concomitante di farmaci serotonergici che hanno incluso agitazione, confusione, diaforesi, diarrea, febbre,

					<p>ipertensione, rigidità e tachicardia.</p> <p>Acatisia e irrequietezza psicomotoria (vedere paragrafo 4.4).</p> <p>Spasmo cerebrovascolare (compresa la sindrome di vasocostrizione cerebrale reversibile e la sindrome di Call-Fleming).</p>
Patologie dell'occhio					
	Disturbi della vista	midriasi*	Glaucoma, disturbi della lacrimazione, scotoma, diplopia, fotofobia, ifema,		Alterazione della vista, pupille diseguali
Patologie dell'orecchio e del labirinto					
	Tinnito*	Dolore all'orecchio			
Patologie cardiache					
	Palpitazioni*	Tachicardia	Infarto del miocardio, bradicardia, disturbi cardiaci		Prolungamento dell'intervallo QTc, Torsione di punta Punta
Patologie vascolari					
	Vampate di calore*	Ipertensione*, rossore	Ischemia periferica, ematuria		Sanguinamento anormale (come sanguinamento)

					gastrointestinali)
<i>Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche</i>					
	Sbadigli*	Broncospasmo*, dispnea, epistassi	Laringospasmo , iperventilazione, ipoventilazione , stridore, disfonia, singhiozzi		Malattia polmonare interstiziale
<i>Patologie gastrointestinali</i>					
Diarrea (18%), nausea (24%), secchezza della bocca (14%)	Dolore addominale, vomito*, stipsi*, dispepsia, flatulenza	Esofagite, disfagia, emorroidi, ipersecrezione salivare, disturbi alla lingua, eruttazione	Melena, ematochezia, stomatite, ulcerazione della lingua, disturbi ai denti, glossite, ulcerazione della bocca		Pancreatite
<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*, edema del viso porpora*, alopecia*, sudori freddi, secchezza della cute, orticaria*, prurito	Dermatite, dermatite bollosa, Eruzione cutanea follicolare, alterazione della struttura dei capelli, alterazione dell'odore della pelle		Segnalazioni rare di reazione avverse cutanee gravi (SCAR), ad es. Sindrome di Stevens-Johnson e necrolisi epidermica, angioedema, fotosensibilità, reazioni

cutanee

Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivoArtralgia,
mialgiaOsteoartrite,
debolezza
muscolare,
dolore alla
schiena,
contrazioni
muscolariDisturbi alle
ossaCrampi
muscolari**Patologie renali e urinarie**Nicturia,
ritenzione
urinaria*,
poliuria,
pollachiuria,
disturbi della
minzione,
incontinenza
urinaria*Oliguria,
difficoltà
iniziale alla
minzione**Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella****Mancata
eiaculazione
(14%)Disfunzione
erettileEmorragia
vaginale,
disfunzione
sessuale,
disfunzione
sessuale
femminile,
irregolarità
mestrualiMenorragia,
vulvovaginite
atrofica,
balanopostite,
secrezione
genitale,
priapismo*,
galattorrea*

Ginecomastia

Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazioneAffaticamento
(10%)*Dolore al
torace*
malessereEdema periferico,
brividi,
piressia*,
astenia*, seteErnia,
ridotta
tolleranza al
medicinale,
disturbi
dell'andatura**Esami diagnostici**Incremento della
alaninoamminotransferasi,
incremento della
aspartatoamminotransferasi,
riduzione di
peso,* aumento
di peso*Alterazioni del
liquido
seminale,
aumento del
colesterolo nel
sangueAlterazione
dei
risultati di
laboratorio,
alterazione
della
funzione
piastrinica**Traumatismo e avvelenamento**

Ferite

Procedure mediche e chirurgiche

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.

† Un caso di neoplasia è stato segnalato in un paziente in trattamento con sertralina rispetto a nessun

caso segnalato nel braccio placebo.

** queste reazioni avverse si sono verificate anche nella fase di commercializzazione del medicinale*

*** 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)*

Per l'OCD, nel trattamento a breve termine, sono disponibili solo studi della durata di 1-12 settimane

**** Casi di idea suicida e comportamento suicida sono stati segnalati in corso di trattamento con sertralina o subito dopo l'interruzione del trattamento (vedere paragrafo 4.4).*

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 (incluse parestesie), disturbi del sonno (inclusi insonnia e sognirealistici), 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 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 (≥1/10): Cefalea (22%), insonnia (21%), diarrea (11%), e nausea (15%).

Comune ($\geq 1/100$, $<1/10$): Dolore al torace, mania, ipertensione, vomito, anoressia, instabilità affettiva, aggressività, 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 alanina-aminotransferasi, cistite, herpes simplex, otite esterna, dolore all'orecchio, dolore agli occhi, midriasi, malessere, ematuria, eruzione cutanea pustolare, rinite, ferite, riduzione di peso, contrazioni muscolari, sogni anormali, apatia, albuminuria, pollachiuria, poliuria, dolore al seno, disturbi mestruali, alopecia, dermatite, disturbi della cute, alterazione dell'odore della pelle, orticaria, bruxismo, rossore.

Frequenza non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili): enuresi

Effetti di classe

Studi epidemiologici, condotti principalmente in pazienti di età uguale o superiore a 50 anni, hanno evidenziato un rischio aumentato di fratture ossee nei pazienti trattati con SSRI o antidepressivi triciclici. 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 www.agenziafarmaco.gov.it/it/responsabili.

4.9 Sovradosaggio

Tossicità

La sertralina ha un margine di sicurezza che dipende dalla popolazione di pazienti e/o dall'utilizzo di farmaci concomitanti. Sono stati segnalati dei decessi dovuti a sovradosaggi di sertralina assunta da sola o in associazione ad altri medicinali e/o alcool. 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.

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: N06AB06.

Meccanismo d'azione.

La sertralina è un potente inibitore specifico dell'uptake neuronale della serotonina (5-HT) *in vitro*, con un risultante potenziamento degli effetti del 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 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 del re-uptake del 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.

Efficacia e sicurezza clinica *Depressione maggiore*

È stato condotto uno studio che ha coinvolto pazienti ambulatoriali affetti da depressione che avevano risposto a 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) 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.

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 da 50 mg - 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 segue vie metaboliche 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 al raggiungimento delle 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.

Linearità/Non linearità

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

Farmacocinetica in gruppi particolari di pazienti

Popolazione pediatrica con OCD

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 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 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 gradualmente di 25 mg. Negli adolescenti può essere utilizzato lo stesso dosaggio impiegato 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 del 50% più alti nei metabolizzatori poveri del CYP2C19 rispetto ai metabolizzatori estesi. 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 preclinici 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.

Studi su animali giovani

È stato condotto uno studio tossicologico giovanile in ratti 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/giorno) con una fase di recovery senza somministrazione di dosi fino al giorno 196 dopo la nascita. Sono stati osservati ritardi nella maturazione sessuale nei maschi e nelle 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 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 recovery senza somministrazione di dosi dello 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

Comprese rivestite con film

Nucleo della compressa: Calcio idrogenofosfato, cellulosa microcristallina, Idrossipropilcellulosa, Sodio amido glicolato, magnesio stearato.

Rivestimento della compressa: Titanio biossido (E171), Ipromellosa E3, Ipromellosa E5, Macrogol 400, Macrogol 6000, Polisorbato 80.

6.2 Incompatibilità

Non pertinente

6.3 Periodo di validità

36 mesi. Nel caso di assunzione di mezza compressa da 50 mg, la metà non utilizzata deve essere conservata nel blister per l'assunzione il giorno successivo (vedi paragrafo 4.2)

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Questo medicinale non richiede alcuna speciale condizione di conservazione

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Comprese rivestite con film da 50 mg e 100 mg: astuccio di cartone litografato contenente 30 compresse in blister termosaldato bianco opaco di PVC/PVDC-Al.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Nessuna istruzione particolare

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

FG S.R.L.
Via San Rocco, 6
85033 EPISCOPIA (PZ)

8. NUMERO DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

SERTRALINA FG 30 compresse rivestite con film 50 mg	AIC
036805012	
SERTRALINA FG 30 compresse rivestite con film 100 mg	AIC 036805024

9. DATA DI PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

22/07/2006

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO