

## RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

### 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Sertralina Mylan Generics 50 mg compresse rivestite con film  
Sertralina Mylan Generics 100 mg compresse rivestite con film

### 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni compressa rivestita con film contiene 50 mg di sertralina in forma di sertralina cloridrato.

Ogni compressa rivestita con film contiene 100 mg di sertralina in forma di sertralina cloridrato.

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

### 3. FORMA FARMACEUTICA

Compressa rivestita con film.

Compressa rivestita con film, da bianca a quasi bianca a forma di capsula, con "ST" linea di frattura "50" su di un lato, e "G" sul lato opposto.

La compressa può essere divisa in due dosi uguali.

Compressa rivestita con film, da bianca a quasi bianca a forma di capsula, con "ST" linea di frattura "100" su di un lato, e "G" sul lato opposto.

La compressa può essere divisa in due dosi uguali.

### 4. INFORMAZIONI CLINICHE

#### 4.1 Indicazioni terapeutiche

La sertralina è indicata nel trattamento di:

Episodi depressivi maggiori. Prevenzione delle recidive di episodi depressivi maggiori.

Disturbo da attacchi di panico, con o senza agorafobia.

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

Disturbo da ansia sociale.

Sindrome da stress post-traumatico (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. È stato dimostrato che questo regime posologico riduce la frequenza degli effetti indesiderati che caratterizzano il disturbo da attacchi di panico nella fase iniziale del trattamento.

##### Titolazione

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

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

La comparsa dell'effetto terapeutico si può osservare entro 7 giorni. Tuttavia sono necessari, di solito, periodi di tempo superiori affinché si manifesti l'effetto terapeutico, in particolare nel trattamento dell'OCD.

### **Mantenimento**

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

### *Depressione*

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

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

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

### Popolazione pediatrica

#### *Bambini ed adolescenti con Disturbi Ossessivo-Compulsivi*

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 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 pediatriche con disturbi depressivi maggiori.

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

### *Anziani*

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

### *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 e meno frequenti (vedere paragrafo 4.4).

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

### Compromissione renale

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

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

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

### Modo di somministrazione

La sertralina deve essere somministrata una volta al giorno, al mattino o alla sera.

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

## **4.3 Controindicazioni**

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati nel 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 da serotonina (SS) o Sindrome neurolettica maligna (SNM)

E' stato riportato con l'uso di SSRI compreso il trattamento con sertralina, lo sviluppo di sindromi potenzialmente pericolose per la vita come la sindrome serotoninergica (SS) o di sindrome neurolettica maligna (SNM). Il rischio di SS o di SNM con SSRI è aumentato con l'uso concomitante di altri farmaci serotoninergici (inclusi altri antidepressivi serotoninergici, le amfetamine e i triptani), con farmaci che alterano il metabolismo della serotonina (compresi gli IMAO, ad es. il blu di metilene), antipsicotici, altri antagonisti della dopamina e farmaci oppioidi (es. buprenorfina). I pazienti devono essere monitorati per la comparsa di segni e sintomi della SS o sindrome SNM (vedere paragrafo 4.3).

I sintomi della sindrome serotoninergica comprendono alterazioni dello stato mentale, instabilità autonoma, anomalie neuromuscolari e/o sintomi gastrointestinali. Se si sospetta la sindrome serotoninergica, è necessario considerare una riduzione della dose o una sospensione della terapia, a seconda della severità dei sintomi.

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

L'esperienza clinica finora acquisita non consente di stabilire quale sia il momento più opportuno per passare da una terapia con altri SSRI, antidepressivi o farmaci indicati nel trattamento dei disturbi ossessivo-compulsivi 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 farmaci serotoninergici (ad es. triptofano, fenfluramina e agonisti 5-HT)

La somministrazione concomitante di sertralina e altri farmaci che potenziano gli effetti della neurotrasmissione serotoninergica come amfetamine, triptofano, fenfluramina o gli agonisti 5-HT o l'Erba di S. Giovanni (*Hypericum perforatum*), 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)

Casi di prolungamento dell'intervallo QTc e TdP sono stati riportati nel periodo successivo alla commercializzazione di sertralina. La maggioranza delle segnalazioni riguardava pazienti che presentavano altri fattori di rischio per prolungamento dell'intervallo QTc/TdP. Gli effetti sul prolungamento dell'intervallo QTc è stato confermato in uno studio approfondito del QTc su volontari sani, con un rapporto esposizione-risposta positivo statisticamente significativo. Pertanto, la sertralina deve essere utilizzata con cautela nei pazienti con fattori di rischio aggiuntivi per prolungamento dell'intervallo QTc, come cardiopatie, ipokalemia o ipomagnesemia, storia 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 i disturbi ossessivo-compulsivi disponibili in commercio, inclusa la sertralina. Pertanto, la sertralina deve essere utilizzata con cautela in pazienti con storia di mania/ipomania. È necessaria un'attenta supervisione da parte del medico. Il trattamento con sertralina deve essere interrotto nei pazienti che entrano in una fase maniacale.

#### Schizofrenia

I sintomi psicotici possono aggravarsi nei pazienti schizofrenici.

#### Convulsioni

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

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

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

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

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

del rischio di comportamento suicidario nella fascia di età inferiore ai 25 anni per i pazienti trattati con antidepressivi rispetto a quelli in trattamento con placebo.

Una stretta sorveglianza dei pazienti, 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 suicidari o di cambiamenti comportamentali.

#### Disfunzione sessuale

Gli inibitori selettivi della ricaptazione della serotonina (SSRI) e della serotonina norepinefrina (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 di SSRI / SNRI.

#### 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 disturbi ossessivi – compulsivi 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 presa la decisione di effettuare 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 nei bambini e negli adolescenti, inclusi gli effetti sulla crescita, la maturazione sessuale e sullo sviluppo cognitivo e comportamentale. Nel periodo successivo alla commercializzazione è stato riportato un esiguo numero di casi di ritardo nella crescita e ritardo nella pubertà. La rilevanza clinica e la relazione di causalità di tali osservazioni non sono ancora state chiarite (vedere paragrafo 5.3 per i corrispondenti dati preclinici di sicurezza).

I medici devono tenere sotto osservazione i pazienti pediatrici sottoposti a trattamento a lungo termine per possibili anomalie nella crescita e nello sviluppo.

#### Sanguinamento anomalo/emorragia

Con l'uso degli SSRI sono stati riportati casi di sanguinamenti anomali, inclusi sanguinamenti a livello cutaneo (ecchimosi e porpora), ed altri eventi emorragici come sanguinamento gastrointestinale o ginecologico, comprese emorragie con esito fatale. Si consiglia cautela nei pazienti che assumono SSRI, in particolare in caso di uso concomitante con i farmaci 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 anche Uso nei pazienti

anziani). L'interruzione del trattamento con sertralina deve essere presa in considerazione in pazienti con iponatremia sintomatica e dovrà essere istituita un'appropriata terapia medica. I segni e i sintomi dell'iponatremia includono cefalea, difficoltà di concentrazione, compromissione della memoria, confusione, debolezza ed instabilità fisica che può causare cadute. I segni ed i sintomi associati ai casi più gravi e/o acuti hanno incluso allucinazioni, sincope, attacchi epilettici, coma, arresto respiratorio e morte.

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

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

Il rischio di comparsa dei sintomi da sospensione può dipendere da diversi fattori, compresi la durata e la dose della terapia e la frequenza della riduzione della dose. Le reazioni più comunemente segnalate sono state capogiri, disturbi del sensorio (inclusa parestesia), disturbi del sonno (inclusi insonnia e sogni vividi), agitazione o ansia, nausea e/o vomito, tremore e cefalea. Generalmente l'intensità di tali sintomi è da lieve a moderata; tuttavia, in alcuni pazienti può essere grave. In genere compaiono entro i primi giorni di sospensione del trattamento, ma in casi molto rari questi sintomi sono comparsi in pazienti che avevano inavvertitamente saltato una dose. Generalmente, questi sintomi sono auto-limitanti e di solito si risolvono entro 2 settimane, sebbene in alcuni soggetti possano durare più a lungo (2-3 mesi o più). Si consiglia pertanto di ridurre gradualmente la dose di sertralina, quando si interrompe il trattamento in un arco di tempo di diverse settimane o mesi, in base alle necessità del paziente (vedere paragrafo 4.2).

#### Acatisia/irrequietezza psicomotoria

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

#### Insufficienza epatica

La sertralina è ampiamente metabolizzata nel fegato. Uno studio di farmacocinetica con somministrazione di dosi multiple condotto in soggetti con cirrosi epatica lieve e non progressiva ha dimostrato un aumento dell'emivita plasmatica del farmaco e una AUC e C<sub>max</sub> corrispondenti a circa tre volte i valori riscontrati nei soggetti normali. Non sono state osservate differenze significative tra i due gruppi relativamente al legame con le proteine plasmatiche. La sertralina deve essere pertanto usata con cautela in soggetti con disturbi epatici. Se la sertralina viene somministrata a pazienti con insufficienza 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).

#### Insufficienza 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 insufficienza renale da lieve a moderata (clearance della creatinina 30-60 ml/min) o moderata-grave (clearance della creatinina 10-29 ml/min) i parametri farmacocinetici (AUC<sub>0-24</sub> o C<sub>max</sub>) 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

Gli studi clinici condotti su oltre 700 pazienti anziani (età > 65 anni) hanno dimostrato l'efficacia di sertralina in questa popolazione di pazienti. 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).

#### Diabete

In pazienti con diabete, il trattamento con un SSRI può alterare il controllo glicemico.

Il controllo glicemico deve essere monitorato attentamente in pazienti che ricevono Sertralina.

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 in pazienti trattati con sertralina test immunologici di screening delle urine falsi positivi per le benzodiazepine. Ciò è dovuto alla mancanza di specificità dei test di screening. Risultati dei test falsi-positivi possono verificarsi per diversi giorni dopo l'interruzione della terapia 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 avere un effetto sul diametro della pupilla con conseguente midriasi. Questo effetto midriatico ha il potenziale per ridurre l'angolo dell'occhio con conseguente aumento della pressione intraoculare e del glaucoma ad angolo chiuso, specialmente in pazienti predisposti. La sertralina deve quindi essere usata con cautela nei pazienti con glaucoma ad angolo chiuso o una storia di glaucoma.

#### Sodio

Questo medicinale contiene meno di 1 mmole di sodio (23 mg) per compressa, pertanto è essenzialmente "senza sodio".

### **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 avviato almeno nei 14 giorni successivi all'interruzione del trattamento con un IMAO irreversibile. Il trattamento con sertralina deve essere

interrotto almeno nei 7 giorni che precedono l'inizio del trattamento con un IMAO irreversibile (vedere paragrafo 4.3).

#### *Inibitore reversibile e selettivo degli IMAO (es. moclobemide)*

A causa del rischio di sindrome serotoninergica, una condizione potenzialmente pericolosa per la vita, la combinazione di sertralina ed un inibitore reversibile e selettivo degli IMAO, come la moclobemide, non deve essere somministrata. 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 nei 7 giorni che precedono l'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 hanno recentemente interrotto il trattamento con un IMAO (ad es. il blu di metilene) ed iniziato quello con sertralina, o che hanno interrotto di recente la terapia con sertralina prima di iniziare il trattamento con un IMAO. Queste reazioni hanno incluso tremore, mioclono, diaforesi, nausea, vomito, vampate di calore, capogiri ed ipertermia con caratteristiche sovrapponibili a quelle della sindrome maligna da neurolettici, convulsioni e morte.

#### *Pimozide*

Un aumento dei livelli di pimozide di circa il 35% è stato osservato in uno studio condotto con pimozide in 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 raccomandata

##### *Farmaci deprimenti il SNC e alcool*

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

##### *Altri farmaci serotoninergici*

Vedere paragrafo 4.4.

Deve essere prestata cautela anche con il fentanil (usato nell'anestesia generale o nel trattamento del dolore cronico), con altri farmaci serotoninergici (inclusi altri antidepressivi serotoninergici, le amfetamine, i triptani) e con altri oppioidi (es. buprenorfina)

#### Precauzioni particolari

##### *Farmaci che prolungano l'intervallo QT*

Il rischio di prolungamento dell'intervallo QTc e/o di aritmia ventricolare (ad es. TdP) può risultare aumentato con l'uso concomitante di altri farmaci che prolungano l'intervallo QTc (ad es. alcuni antipsicotici ed antibiotici) (vedere paragrafi 4.4 e 5.1).

##### *Litio*

Nel corso di uno studio controllato verso placebo effettuato su volontari sani, la co-somministrazione di sertralina e litio non ha comportato alterazioni significative della farmacocinetica del litio, ma ha determinato un incremento degli episodi di tremore rispetto al

gruppo in terapia con placebo, evidenziando una possibile interazione farmacodinamica. Quando la sertralina viene somministrata con il litio i pazienti devono essere opportunamente monitorati.

#### *Fenitoina*

Da uno studio clinico controllato verso placebo condotto su volontari sani è emerso che la somministrazione cronica di sertralina alla dose di 200 mg/die non causa una inibizione clinicamente significativa del metabolismo della fenitoina. Poiché in alcuni casi in pazienti in trattamento con sertralina è stata riportata l'esposizione ad alti livelli di fenitoina si consiglia 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 può essere escluso che altri induttori del CYP3A4, ad es fenobarbital, carbamazepina, Erba di San Giovanni, rifampicina possano causare una riduzione dei livelli plasmatici di sertralina.

#### *Triptani*

Nella fase di commercializzazione del prodotto sono stati raramente segnalati 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.

#### *Bloccanti neuromuscolari*

Gli SSRI possono ridurre l'attività della colinesterasi plasmatica portando ad un prolungamento dell'azione di blocco neuromuscolare del mivacurio o di altri bloccanti neuromuscolari.

#### *Farmaci 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).

#### *Farmaci metabolizzati dal Citocromo P450*

La sertralina può esercitare un'azione inibitoria lieve-moderata dell'attività del CYP 2D6. La somministrazione cronica di sertralina 50 mg/die ha evidenziato un incremento moderato (media 23%-37%) dei livelli plasmatici steady-state di desipramina (un marker dell'attività dell'isozima CYP 2D6). Interazioni clinicamente rilevanti possono verificarsi con altri substrati del CYP 2D6

con un indice terapeutico ristretto tra cui gli antiaritmici di classe 1C come il propafenone e la flecainide, gli antidepressivi triciclici e gli antipsicotici tipici, specialmente se la sertralina viene somministrata ad alti dosaggi.

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

In uno studio cross-over in otto soggetti sani giapponesi, l'assunzione di tre bicchieri di succo di pompelmo al giorno ha aumentato i livelli plasmatici di sertralina di circa il 100%. Pertanto, l'assunzione di succo di pompelmo deve essere evitata durante il trattamento con sertralina (vedere paragrafo 4.4).

Sulla base dello studio dell'interazione con succo di pompelmo, non si può escludere che la somministrazione concomitante di sertralina e potenti inibitori del CYP3A4, come ad esempio inibitori della proteasi, ketoconazolo, itraconazolo, posaconazolo, voriconazolo, claritromicina, telitromicina e nefazodone, si tradurrebbe in un aumento ancora più elevato dell'esposizione alla sertralina. Questo riguarda anche gli inibitori moderati del CYP3A4, come ad esempio aprepitant, eritromicina, fluconazolo, verapamil e diltiazem. L'assunzione di potenti inibitori del CYP3A4 deve essere evitata durante il trattamento con sertralina.

I livelli plasmatici di sertralina sono aumentati di circa il 50% nei metabolizzatori lenti del CYP2C19 rispetto ai metabolizzatori veloci (vedere paragrafo 5.2). L'interazione con inibitori forti del CYP2C19, ad esempio omeprazolo, lansoprazolo, pantoprazolo, rabeprazolo, fluoxetina, fluvoxamina non può essere esclusa.

#### 4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

##### *Gravidanza*

Non sono disponibili studi adeguati sulle donne in gravidanza. Tuttavia, i numerosi dati disponibili non hanno 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 in tempi brevi (<24 ore) dopo il parto.

Dati epidemiologici evidenziano che l'uso di inibitori selettivi del reuptake della serotonina (SSRIs) in gravidanza, soprattutto verso il termine della gravidanza, può aumentare il rischio di ipertensione polmonare persistente nel neonato (IPPN). Il rischio osservato è stato di circa 5 casi ogni 1000 gravidanze. Nella popolazione generale, si verificano 1-2 casi di IPPN su 1000 gravidanze.

#### *Allattamento*

I dati pubblicati sui livelli di sertralina rilevabile nel latte materno evidenziano che la sertralina ed il suo metabolita N-desmetilsertalina sono escreti nel latte materno. Generalmente i livelli sierici di sertralina nei neonati sono risultati trascurabili o non rilevabili, con l'eccezione di un neonato con livelli sierici corrispondenti a circa il 50% del livello riscontrato nella madre (ma senza evidenti effetti clinici sul neonato). Non sono stati riportati ad oggi eventi avversi sulla salute dei piccoli allattati da madri in trattamento con sertralina, ma non è possibile escludere eventuali rischi. L'uso di sertralina nelle donne che allattano non è consigliato 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 sezione 5.3) Nell'uomo, segnalazioni provenienti da pazienti trattati con SSRI hanno dimostrato che l'effetto sulla qualità dello sperma è reversibile. Finora non è stato osservato impatto sulla fertilità.

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

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

#### **4.8 Effetti indesiderati**

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

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

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

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

#### *Tabella 1: Reazioni avverse*

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

| <b>Molto comune</b><br>(≥1/10)   | <b>Comune</b><br>(≥1/100, <1/10)   | <b>Non comune</b><br>(≥1/1.000,<br><1/100)  | <b>Raro</b><br>(≥1/10.000,<br><1/1.000)   | <b>Non Nota</b><br>(non può essere definita sulla base dei dati disponibili) |
|--|--|---|---|--|
| <b>Infezioni e infestazioni</b>  |  |   |   |  |
|  | Faringite,<br>Infezioni delle alte vie respiratorie<br>Rinite  | Gastroenterite,<br>Otite media  | Diverticolite §   |  |
| <b>Tumori benigni, maligni e non specificati (cisti e polipi compresi)</b> |  |   |   |  |
|  |  | Neoplasie   |   |  |
| <b>Patologie del sistema emolinfopoietico</b>                              |  |   |   |  |
|  |  |   | Linfoadenopatia<br>Leucopenia*§,<br>trombocitopenia*§   |  |
| <b>Disturbi del sistema immunitario</b>                                    |  |   |   |  |
|  |  | Ipersensibilità*<br>Allergia stagionale*  | Reazione anafilattoide  |  |
| <b>Patologie endocrine</b>   |  |   |   |  |
|  |  | Ipotiroidismo *   | Iperprolattinemia*§<br>,<br>Inappropriata Secrezione dell'Ormone Antidiuretico (ADH) *§                       |  |
| <b>Disturbi del metabolismo e della nutrizione</b>                         |  |   |   |  |
|  | Diminuzione dell'appetito,<br>aumento dell'appetito*   |   | Diabete mellito*,<br>Ipercolesterolemia,<br>Ipoglicemia*<br>Iponatremia*§,<br>Iperglicemia*§                  |  |
| <b>Disturbi psichiatrici</b>   |  |   |   |  |
| Insonnia   | Depressione*,<br>depersonalizzazione,<br>incubi,<br>ansia*, agitazione*,<br>nervosismo,<br>riduzione della libido*,<br>bruxismo* | Allucinazioni*<br>aggressività*,<br>stato d'animo euforico*,<br>apatia, pensieri anomali<br>Ideazione/<br>comportamento suicidario<br>Disturbi psicotici*,<br>Paranoia, | Disturbo di conversione *§<br>Paroniria*§<br>dipendenza da farmaco,<br>Sonnambulismo,<br>Eiaculazione precoce |  |
| <b>Patologie del sistema nervoso</b>                                       |  |   |   |  |
| Capogiri<br>Sonnolenza   | Parestesia*,<br>tremori, Disturbi  | Convulsioni*,<br>Contrazioni muscolari  | Coma*,<br>Acatisia (vedere  |  |

|  |  |   |   |             |
|--|--|---|---|-------------|
| cefalea  | del movimento (inclusi sintomi extrapiramidali come ipercinesia, ipertonìa, distonia, digrignazione dei denti o alterazioni dell'andatura).<br>Ipertonìa*,<br>Disgeusia,<br>Disturbi dell'attenzione | involontarie*,<br>Coordinazione alterata, Ipercinesia*,<br>Amnesia,<br>Ipoestesia*,<br>disturbi del linguaggio,<br>Capogiri posturali,<br>Sincope*,<br>Emicrania* | paragrafo 4.4)<br>Coreoatetosi§,<br>Sono stati inoltre segnalati segni e sintomi associati alla sindrome serotoninergica* o alla Sindrome Neurolettica maligna. In alcuni casi associati all'uso concomitante di Farmaci serotoninergici che hanno incluso agitazione, confusione, diaforesi, diarrea, febbre, ipertensione, rigidità e tachicardia§.<br>Discinesia,<br>Iperestesia,<br>Spasmi cerebrovascolari (inclusa la sindrome da vasocostrizione celebrale reversibile e la sindrome di Call-Fleming)*§<br>Irrequietezza psicomotoria*§ (vedere paragrafo 4.4).<br>Disturbi del sensorio |             |
| <b>Patologie dell'occhio</b>                   |  |   |   |             |
|  | Disturbi della vista   | Midriasi*   | Glaucoma, Disturbi della lacrimazione, Scotoma, Diplopia, Fotofobia, Ifema*§, Alterazione della vista§<br>Pupille diverse*§   | Maculopatia |
| <b>Patologie dell'orecchio e del labirinto</b> |  |   |   |             |
|  | Tinnito*   | Dolore all'orecchio   |   |             |
| <b>Patologie cardiache</b>                     |  |   |   |             |

|  |   |  |  |                     |
|--|---|--|--|---------------------|
|  | Palpitazioni*   | Tachicardia*<br>Disturbi cardiaci  | Infarto del Miocardio*§,<br>Torsione di punta§<br>(vedere paragrafi 4.4 e 4.5)<br>Bradycardia,<br>Prolungamento dell'intervallo QTc*<br>(vedere paragrafi 4.4 e 4.5) |                     |
| <b>Patologie vascolari</b>                               |   |  |  |                     |
|  | Vampate di calore*  | Iperensione*,<br>rossore al viso<br>Ematuria*<br>Anomalie del sanguinamento (come sanguinamento gastrointestinale)*                                    | Ischemia periferica  |                     |
| <b>Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche</b> |   |  |  |                     |
|  | Sbadigli*   | Broncospasmo*,<br>dispnea,<br>epistassi*   | Laringospasmo,<br>Malattia polmonare interstiziale*§,<br>Iperventilazione,<br>ipoventilazione,<br>Stridore*§,<br>disfonia,<br>Singhiozzi                             |                     |
| <b>Patologie gastrointestinali</b>                       |   |  |  |                     |
| Diarrea<br>Nausea<br>Secchezza della bocca               | Dolore Addominale*,<br>Vomito*,<br>Stipsi*,<br>Dispepsia,<br>Flatulenza | Melena,<br>Disturbi ai denti<br>Esofagite,<br>Glossite,<br>Disfagia,<br>Emorroidi,<br>Ipersecrezione salivare,<br>Disturbi alla lingua,<br>Eruttazione | Ematochezia,<br>Stomatite,<br>Ulcerazione della lingua,<br>Pancreatite*§<br>Ulcerazione della bocca  | Colite microscopica |
| <b>Patologie epatobiliari</b>                            |   |  |  |                     |
|  |   |  | Alterazione della funzionalità epatica<br>Gravi Eventi Epatici (inclusi epatite, ittero e insufficienza epatica)   |                     |
| <b>Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo</b>   |   |  |  |                     |
|  | Rash*, Iperidrosi   | Edema  | Segnalazioni rare di   |                     |

|   |   |  |  |         |
|---|---|--|--|---------|
|   |   | periorbitale*,<br>Edema del viso,<br>Porpora*,<br>Dermatite<br>Alopecia*,<br>Sudori<br>freddi,<br>Secchezza della cute,<br>Orticaria*,<br>Prurito    | Reazione Avverse<br>Cutanee Gravi<br>(SCAR), ad es.<br>Sindrome di<br>Stevens-Johnson*<br>epidermolisi<br>necrotica*§<br>angioedema,<br>fotosensibilità§,<br>reazioni cutanee*§<br>Dermatite bollosa,<br>Rash follicolare,<br>Alterazione<br>della struttura<br>dei capelli,<br>Alterazione<br>dell'odore<br>della pelle |         |
| <b>Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo</b>        |   |  |  |         |
|   | Artralgia*<br>Mialgia<br>Dolore alla schiena              | Osteoartrite,<br>Debolezza muscolare,<br>Contrazioni muscolari<br>Crampi muscolari*  | Rabdomiolisi*§<br>Disturbi alle ossa   | Trisma* |
| <b>Patologie renali e urinarie</b>  |   |  |  |         |
|   |   | Nicturia,<br>Ritenzione urinaria,<br>Poliuria,<br>Pollachiuria,<br>Disturbi della<br>minzione,<br>Incontinenza urinaria*                             | Oliguria,<br>Esitazione urinaria*  |         |
| <b>Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella</b>                    |   |  |  |         |
| Mancata<br>eiaculazione   | Irregolarità<br>mestruali*<br>Disfunzione erettile        | Emorragia vaginale,<br>Disfunzione sessuale<br>(vedere paragrafo 4.4),<br>Menorragia,<br>Disfunzione sessuale<br>femminile (vedere<br>paragrafo 4.4) | Vulvovaginite<br>atrofica,<br>balano postite*§,<br>Secrezione genitale,<br>Priapismo*,<br>Galattorrea*<br>Ginecomastia<br>*  |         |
| <b>Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione</b> |   |  |  |         |
| Affaticament<br>o   | Dolore al torace*,<br>Malessere*<br>Astenia*<br>Piressia* | Edema periferico*,<br>Brividi,<br>Disturbi<br>dell'andatura*<br>,<br>Sete  | Ernia,<br>Ridotta tolleranza ai<br>farmaci,  |         |
| <b>Esami diagnostici</b>  |   |  |  |         |
|   | Aumento di peso*  | Incremento della<br>alanina amino<br>transferasi*,   | Alterazioni del<br>liquido seminale,<br>aumento del  |         |

|  |        |   |   |  |
|--|--------|---|---|--|
|  |        | Incremento della aspartato aminotransferasi*,<br>Riduzione di peso* | colesterolo sierico*<br>Alterazione dei risultati di laboratorio,<br>Alterazione della funzione piastrinica*§ |  |
| <b>Traumatismo, avvelenamento e complicazioni da procedura</b>   |        |   |   |  |
|  | Ferite |   |   |  |
| <b>Procedure mediche e chirurgiche</b>   |        |   |   |  |
|  |        |   | Procedura di vasodilatazione e  |  |
| * Reazioni avverse identificate dopo l'inizio della commercializzazione<br>§ Frequenza della reazione avversa rappresentata dal limite superiore stimato dell'intervallo di confidenza al 95% usando la "regola del 3" |        |   |   |  |

#### *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).

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

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

*Non comune* ( $\geq 1/1000$ ,  $< 1/100$ ): Prolungamento dell'intervallo QT all'ECG (vedere paragrafi 4.4, 4.5 e 5.1), tentativo di suicidio, convulsioni, disturbi extrapiramidali, parestesia, depressione, allucinazioni, porpora, iperventilazione, anemia, alterazioni della funzionalità epatica, incremento della alanino-aminotransferasi, cistite, herpes simplex, otite esterna, dolore all'orecchio, dolore agli occhi,

midriasi, malessere, ematuria, rash pustulare, rinite, ferite, riduzione di peso, contrazioni muscolari, sogni anomali, apatia, albuminuria, pollachiuria, poliuria, dolore al seno, disturbi mestruali, alopecia, dermatite, disturbi della cute, alterazione dell'odore della pelle, orticaria, bruxismo, rossore al viso.

*Frequenza non nota:* eniuresi

#### *Effetti di classe*

Studi epidemiologici condotti principalmente su pazienti di 50 anni d'età e oltre, evidenziano un aumentato rischio di fratture ossee in pazienti che assumono SSRIs e TCAs. Il meccanismo alla base di tale effetto 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 dipendente dalla popolazione di pazienti e/o dai farmaci concomitanti. L'impiego di dosi eccessive di sertralina assunta da sola o associata ad altri farmaci e/o alcool è stato talvolta fatale. Pertanto, qualsiasi caso di sovradosaggio deve essere trattato con decisione.

#### *Sintomi*

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

In seguito a sovradosaggio di sertralina è stato riportato prolungamento dell'intervallo QTc/Torsione di Punta; pertanto, in tutti i casi di ingestione di dosi eccessive di sertralina si raccomanda un monitoraggio elettrocardiografico (ECG) (vedere paragrafi 4.4, 4.5 e 5.1).

#### *Trattamento*

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 alle 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 poco probabile 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: Psicoanalettici, Antidepressivi. Inibitori selettivi della ricaptazione della serotonina (SSRI). Codice ATC: N06AB06.

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

##### *Depressione maggiore*

È stato condotto uno studio che ha coinvolto pazienti ambulatoriali affetti da depressione che avevano risposto ad una fase iniziale di trattamento in aperto di 8 settimane con sertralina 50-200 mg/die.

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

##### *Sindrome da Stress post-traumatico (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.

#### 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 Cmax media (86 ng/mL) dopo la dose raccomandata più elevata di sertralina (200 mg/die) (vedere paragrafi 4.4, 4.5, 4.8 e 4.9).

### *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 ossessivocompulsivo (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 farmaco.

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 degli studi clinici e dei dati in vitro, si può concludere che la sertralina è metabolizzata attraverso diverse vie tra cui CYP3A4, CYP2C19 (vedere paragrafo 4.5) e CYP2B6. La sertralina ed il suo principale metabolita desmetilsertralina sono anche il substrato della P-glicoproteina *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 farmaco 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'intervallo posologico compreso tra 50 e 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 insufficienza renale da moderata a grave.

#### Farmacogenomica

I livelli plasmatici di sertralina sono aumentati di circa il 50% nei metabolizzatori lenti del CYP2C19 rispetto ai metabolizzatori veloci.

Il Significato clinico non è chiaro ed è necessario che la dose sia titolata in base alla risposta clinica.

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

I dati non-clinici non rivelano rischi particolari per l'uomo sulla base di studi convenzionali di sicurezza farmacologica, tossicità a dosi ripetute, genotossicità e potenziale cancerogeno. Gli studi di tossicità riproduttiva condotti sugli animali non hanno rivelato effetti teratogeni o effetti indesiderati sulla fertilità maschile. La fetotossicità osservata era probabilmente riconducibile alla tossicità materna. La sopravvivenza post-natale ed il peso corporeo della prole erano diminuiti solo nel primo giorno dopo la nascita. È stato dimostrato che la mortalità precoce postatale era causata dall'esposizione in utero successiva al 15° giorno di gravidanza. I ritardi nello sviluppo post-natale osservati nella prole di femmine trattate erano probabilmente dovuti agli effetti sulla madre e perciò non rilevanti nella valutazione dei rischi per l'uomo.

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

#### *Studi sugli animali giovani*

È stato condotto uno studio tossicologico in ratti giovani nel quale la sertralina è stata somministrata 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 (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  $\geq 10$  mg/kg per le femmine), ma nonostante questi risultati non sono stati osservati effetti sertralina-correlati in nessuno degli endpoint relativi alla riproduttività valutati. Inoltre, nei giorni da 21 a 56 dopo la nascita sono stati riportati 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 dosi dello studio. La rilevanza clinica di questi effetti osservati nei ratti trattati con sertralina non è stata stabilita.

## **6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE**

### **6.1 Elenco degli eccipienti**

#### *Nucleo:*

Cellulosa microcristallina  
Calcio idrogeno fosfato  
Sodio amido glicolato (tipo A)  
Magnesio stearato

#### *Rivestimento:*

Ipromellosa(E464)  
Titanio diossido (E171)  
Polidestrosio (E1200)  
Triacetina  
Macrogol

### **6.2 Incompatibilità**

Non pertinente.

### **6.3 Periodo di validità**

3 anni

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

Conservare nella confezione originale.

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

Flaconi di polipropilene ad alta densità con tappi in polietilene (con un riempitore in polietilene opzionale) in confezioni\* da 14, 15, 20, 28, 30, 50, 60, 98, 100, 250, 300, 500 compresse.

Blister in PVC/PVdC/alluminio in confezioni\* da 14, 15, 20, 28, 30, 50, 60, 98, 100, 250, 300, 500 compresse.

\*E' possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

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

Nessuna istruzione particolare.

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

Mylan S.p.A.

Via Vittor Pisani, 20 - 20124 Milano

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

50 mg compresse rivestite con film 14 compresse in blister PVC/PVDC/AL AIC n. 036771018  
50 mg compresse rivestite con film 15 compresse in blister PVC/PVDC/AL AIC n. 036771020  
50 mg compresse rivestite con film 20 compresse in blister PVC/PVDC/AL AIC n. 036771032  
50 mg compresse rivestite con film 28 compresse in blister PVC/PVDC/AL AIC n. 036771044  
50 mg compresse rivestite con film 30 compresse in blister PVC/PVDC/AL AIC n. 036771057  
50 mg compresse rivestite con film 50 compresse in blister PVC/PVDC/AL AIC n. 036771069  
50 mg compresse rivestite con film 60 compresse in blister PVC/PVDC/AL AIC n. 036771071  
50 mg compresse rivestite con film 98 compresse in blister PVC/PVDC/AL AIC n. 036771083  
50 mg compresse rivestite con film 100 compresse in blister PVC/PVDC/AL AIC n. 036771095  
50 mg compresse rivestite con film 250 compresse in blister PVC/PVDC/AL AIC n. 036771107  
50 mg compresse rivestite con film 300 compresse in blister PVC/PVDC/AL AIC n. 036771119  
50 mg compresse rivestite con film 500 compresse in blister PVC/PVDC/AL AIC n. 036771121  
50 mg compresse rivestite con film 14 compresse in flacone HDPP AIC n. 036771259  
50 mg compresse rivestite con film 15 compresse in flacone HDPP AIC n. 036771261  
50 mg compresse rivestite con film 20 compresse in flacone HDPP AIC n. 036771273  
50 mg compresse rivestite con film 28 compresse in flacone HDPP AIC n. 036771285  
50 mg compresse rivestite con film 30 compresse in flacone HDPP AIC n. 036771297  
50 mg compresse rivestite con film 50 compresse in flacone HDPP AIC n. 036771309  
50 mg compresse rivestite con film 60 compresse in flacone HDPP AIC n. 036771311  
50 mg compresse rivestite con film 98 compresse in flacone HDPP AIC n. 036771323  
50 mg compresse rivestite con film 100 compresse in flacone HDPP AIC n. 036771335  
50 mg compresse rivestite con film 250 compresse in flacone HDPP AIC n. 036771347  
50 mg compresse rivestite con film 300 compresse in flacone HDPP AIC n. 036771350  
50 mg compresse rivestite con film 500 compresse in flacone HDPP AIC n. 036771362  
100 mg compresse rivestite con film 14 compresse in blister PVC/PVDC/AL AIC n. 036771133  
100 mg compresse rivestite con film 15 compresse in blister PVC/PVDC/AL AIC n. 036771145  
100 mg compresse rivestite con film 20 compresse in blister PVC/PVDC/AL AIC n. 036771158  
100 mg compresse rivestite con film 28 compresse in blister PVC/PVDC/AL AIC n. 036771160  
100 mg compresse rivestite con film 30 compresse in blister PVC/PVDC/AL AIC n. 036771172

100 mg compresse rivestite con film 50 compresse in blister PVC/PVDC/AL AIC n. 036771184  
100 mg compresse rivestite con film 60 compresse in blister PVC/PVDC/AL AIC n. 036771196  
100 mg compresse rivestite con film 98 compresse in blister PVC/PVDC/AL AIC n. 036771208  
100 mg compresse rivestite con film 100 compresse in blister PVC/PVDC/AL AIC n. 036771210  
100 mg compresse rivestite con film 250 compresse in blister PVC/PVDC/AL AIC n. 036771222  
100 mg compresse rivestite con film 300 compresse in blister PVC/PVDC/AL AIC n. 036771234  
100 mg compresse rivestite con film 500 compresse in blister PVC/PVDC/AL AIC n. 036771246  
100 mg compresse rivestite con film 14 compresse in flacone HDPP AIC n. 036771374  
100 mg compresse rivestite con film 15 compresse in flacone HDPP AIC n. 036771386  
100 mg compresse rivestite con film 20 compresse in flacone HDPP AIC n. 036771398  
100 mg compresse rivestite con film 28 compresse in flacone HDPP AIC n. 036771400  
100 mg compresse rivestite con film 30 compresse in flacone HDPP AIC n. 036771412  
100 mg compresse rivestite con film 50 compresse in flacone HDPP AIC n. 036771424  
100 mg compresse rivestite con film 60 compresse in flacone HDPP AIC n. 036771436  
100 mg compresse rivestite con film 98 compresse in flacone HDPP AIC n. 036771448  
100 mg compresse rivestite con film 100 compresse in flacone HDPP AIC n. 036771451  
100 mg compresse rivestite con film 250 compresse in flacone HDPP AIC n. 036771463  
100 mg compresse rivestite con film 300 compresse in flacone HDPP AIC n. 036771475  
100 mg compresse rivestite con film 500 compresse in flacone HDPP AIC n. 036771487

**9.DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE  
Ottobre 2005**

**10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO**