

## RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

### 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Sertralina SUN 50 mg compresse rivestite con film  
Sertralina SUN 100 mg compresse rivestite con film

### 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni compressa rivestita con film contiene 50 mg di sertralina come sertralina cloridrato.  
Ogni compressa rivestita con film contiene 100 mg di sertralina come sertralina cloridrato.

Per l'elenco completo degli eccipienti vedere paragrafo 6.1.

### 3. FORMA FARMACEUTICA

Compressa rivestita con film

Compresse bianche, rivestite con film di forma ovale, con impresso "50" su un lato e una linea di frattura sull'altro lato. La compressa può essere divisa in due dosi uguali.

Compresse bianche, rivestite con film di forma ovale, con impresso "100" su un lato e una linea di frattura sull'altro lato. La compressa può essere divisa in due dosi uguali.

### 4. INFORMAZIONI CLINICHE

#### 4.1. Indicazioni terapeutiche

Sertralina SUN è indicata per il trattamento di:

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

Disturbo di panico, con o senza agorafobia.

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

Disturbo d'ansia sociale.

Sindrome da stress post-traumatico (DSPT).

#### 4.2. Posologia e modo di somministrazione

##### Posologia

##### Trattamento iniziale

##### *Depressione e DOC*

Il trattamento con la sertralina deve essere iniziato con una dose di 50 mg al giorno.

*Disturbo di panico, DSPT e disturbo d'ansia sociale*

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

### Titolazione

*Depressione, DOC, disturbo da attacchi di panico, disturbo da ansia sociale e DSPT*

I pazienti che non rispondono alla dose di 50 mg possono beneficiare di un aumento della dose. I cambiamenti della dose devono essere effettuati con incrementi di 50 mg ad intervalli di almeno una settimana fino ad un massimo di 200 mg al giorno. Le variazioni della dose non devono essere fatte più di una volta alla settimana dato che l'emivita di eliminazione della sertralina è di 24 ore.

La comparsa dell'effetto terapeutico può essere osservato entro 7 giorni. Tuttavia, di solito sono necessari periodi più lunghi per dimostrare la risposta terapeutica, soprattutto nel DOC.

### Mantenimento

Nel corso della terapia a lungo termine la dose deve essere mantenuta al livello terapeutico più basso, con successivi aggiustamenti in base alla risposta terapeutica.

### *Depressione*

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

### *Disturbo di panico e DOC*

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

### *Pazienti anziani*

La somministrazione negli anziani deve essere effettuata con cautela perché questi pazienti possono essere a maggior rischio di iponatriemia (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 e adolescenti con disturbo ossessivo compulsivo*

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

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

In caso di risposta insufficiente rispetto a quella desiderata, le dosi successive possono essere aumentate con incrementi di 50 mg alla volta nell'arco di alcune settimane, secondo necessità. La dose massima è 200 mg al giorno. Tuttavia, il peso corporeo dei bambini generalmente più basso rispetto a quello degli adulti deve essere tenuto in considerazione quando si aumenta la dose oltre i 50 mg. Non si devono effettuare modifiche della dose ad intervalli inferiori ad una settimana.

L'efficacia nel disturbo depressivo maggiore pediatrico non è dimostrata.

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

#### Modo di somministrazione

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

Sertralina compresse può essere assunta con o senza cibo.

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

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

### **4.3. Controindicazioni**

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

L'uso concomitante con gli Inibitori irreversibili della Monoamminossidasi (IMAO), è controindicato a causa del rischio di sindrome serotoninergica con sintomi come agitazione, tremore e ipertermia.

La terapia con sertralina non deve essere iniziata per almeno 14 giorni dopo la sospensione del trattamento con un IMAO irreversibile. La sertralina deve essere sospesa almeno 7 giorni prima di iniziare la terapia con un IMAO irreversibile (vedere paragrafo 4.5).

L'assunzione concomitante di pimozide è controindicata (vedere paragrafo 4.5).

### **4.4. Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego**

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

Lo sviluppo di sindromi potenzialmente fatali come la Sindrome Serotoninergica (SS) o la Sindrome Neurolettica Maligna (SNM) è stato segnalato con gli SSRI, incluso il trattamento con la sertralina. Il rischio di SS o SNM con gli SSRI è aumentato con l'uso concomitante di altri farmaci serotoninergici (inclusi altri antidepressivi serotoninergici, amfetamine, triptani), farmaci che alterano il metabolismo della serotonina (inclusi gli IMAO per esempio Blu di metilene), antipsicotici e altri antagonisti della dopamina e oppiacei. I pazienti devono essere monitorati per la comparsa di segni e sintomi di SS o SNM (vedere paragrafo 4.3).

### **Passaggio dagli inibitori selettivi della ricaptazione della serotonina (SSRI), antidepressivi o medicinali per i disturbi ossessivi**

Vi è una limitata esperienza controllata relativa al momento più opportuno per passare dagli SSRI, antidepressivi o medicinali per i disturbi ossessivi all'uso di sertralina. Nel cambio della terapia devono essere usati cautela e una attenta valutazione medica, in particolare nel passaggio da farmaci a lunga durata d'azione come la fluoxetina.

### **Assunzione di altri farmaci serotoninergici come triptofano, fenfluramina e agonisti dei recettori 5-HT**

La co-somministrazione di sertralina e di altri farmaci che potenziano gli effetti della neurotrasmissione serotoninergica come amfetamine, triptofano, fenfluramina o agonisti dei recettori 5-HT, o del rimedio erboristico Erba di San Giovanni (*Hypericum perforatum*), deve essere effettuata con cautela ed evitata quando possibile a causa del potenziale rischio di una interazione farmacodinamica.

### **Prolungamento dell'intervallo QTc/torsione di punta (TdP)**

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

### **Attivazione di ipomania o di 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 usata con cautela in pazienti con anamnesi di mania/ipomania. È richiesto un attento controllo da parte del medico. La sertralina deve essere sospesa in qualunque paziente che cada in una fase maniacale.

### **Schizofrenia**

I sintomi psicotici possono aggravarsi nei pazienti schizofrenici.

### **Convulsioni**

Nel corso della terapia con sertralina possono verificarsi convulsioni. La sertralina deve essere evitata in pazienti con epilessia instabile e i pazienti con epilessia controllata devono essere monitorati attentamente. La sertralina deve essere sospesa in qualunque paziente che sviluppi convulsioni.

### **Suicidio/pensieri suicidi/tentativi di suicidio o peggioramento del quadro clinico**

La depressione è associata ad aumentato rischio di pensieri suicidi, autolesionismo e suicidio (eventi correlati al suicidio). Tale rischio persiste fino a che si verifichi 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 comune esperienza clinica che il rischio di suicidio può aumentare nelle prime fasi del miglioramento.

Altre patologie psichiatriche, per le quali è prescritta la sertralina, possono anche essere associate ad un aumento del rischio di eventi correlati al suicidio. Inoltre, queste patologie possono presentare co-morbidità con il disturbo depressivo maggiore. Le stesse precauzioni osservate quando si trattano pazienti con disturbo depressivo maggiore, devono pertanto essere osservate quando si trattano pazienti con altre patologie psichiatriche.

Pazienti con anamnesi positiva per comportamento o pensieri suicidi, o che manifestano un grado significativo di propensione al suicidio prima dell'inizio del trattamento, sono a rischio maggiore di pensieri suicidi o di tentativi di suicidio, e devono essere attentamente controllati durante il trattamento. Una meta-analisi su studi clinici controllati verso placebo di pazienti adulti con disturbi psichiatrici trattati con antidepressivi ha mostrato un aumento del rischio di comportamento suicida in soggetti di età inferiore a 25 anni in trattamento con farmaci antidepressivi rispetto ai pazienti trattati con placebo.

La terapia farmacologica deve essere sempre associata ad una stretta sorveglianza dei pazienti, in particolare di quelli ad alto rischio, specialmente nelle fasi iniziali del trattamento e dopo cambiamenti della dose. I pazienti (e chi si prende cura di loro) devono essere avvertiti in merito alla necessità di monitorare qualsiasi peggioramento del quadro clinico, l'insorgenza di comportamento o pensieri suicidi o di insoliti cambiamenti comportamentali e, se tali sintomi si presentano, devono immediatamente consultare un medico.

### **Disfunzione sessuale**

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

### **Popolazione pediatrica**

La sertralina non deve essere utilizzata nel trattamento di bambini e adolescenti al di sotto dei 18 anni ad eccezione dei pazienti con disturbo ossessivo compulsivo di età compresa tra 6 e 17 anni. Comportamenti correlati al suicidio (tentativo di suicidio e propensione al suicidio) e ostilità (principalmente aggressività, comportamento oppositivo e rabbia) sono stati osservati più frequentemente in studi clinici su bambini e adolescenti trattati con antidepressivi rispetto a quelli trattati con placebo. Se, in base alla necessità clinica, la decisione di trattamento viene comunque presa, il paziente deve essere attentamente monitorato per la comparsa di comportamento correlato al suicidio. 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. Nell'esperienza post-marketing sono stati riferiti pochi casi di crescita e pubertà ritardate. Non sono ancora chiare la rilevanza clinica e la casualità (vedere paragrafo 5.3 per i dati clinici di sicurezza corrispondenti). Il medico deve monitorare i pazienti pediatrici in trattamento a lungo termine per anomalie relative alla crescita e allo sviluppo.

### **Sanguinamento anomalo/emorragia**

Con l'uso degli SSRI sono stati segnalati casi anomali di sanguinamento inclusi disturbi emorragici a livello cutaneo (ecchimosi e porpora) e altri eventi emorragici come sanguinamento gastrointestinale o ginecologico, incluse emorragie fatali. Gli inibitori selettivi della ricaptazione della serotonina (SSRI)/inibitori della ricaptazione della serotonina-norepinefrina (SNRI) possono aumentare il rischio di emorragia postpartum (vedere paragrafi 4.6 e 4.8). Si consiglia cautela in pazienti che assumono SSRI, particolarmente con l'uso

concomitante di medicinali che agiscono sulla funzione piastrinica (come ad es. gli anticoagulanti, gli antipsicotici atipici e le fenotiazine, molti antidepressivi tricyclici, l'acido acetilsalicilico e farmaci antinfiammatori non steroidei – FANS) così come per i pazienti con una storia di disturbi emorragici (vedere paragrafo 4.5).

### **Iponatriemia**

Può manifestarsi iponatriemia a seguito del trattamento con SSRI o con SNRI, compresa la sertralina. In molti casi l'iponatriemia sembra essere il risultato di una sindrome da secrezione inappropriata dell'ormone antidiuretico (SIADH). Sono stati riportati casi di livelli di sodio sierico inferiori a 110 mmol/L.

I pazienti anziani possono presentare un rischio maggiore di sviluppare iponatriemia con gli SSRI o gli SNRI. Anche i pazienti che assumono diuretici o che sono altrimenti ipovolemici possono essere più a rischio (vedere Uso negli anziani). La sospensione della sertralina deve essere presa in considerazione nei pazienti con iponatriemia sintomatica e devono essere prese adeguate misure mediche. I segni e sintomi di iponatriemia comprendono cefalea, difficoltà di concentrazione, compromissione della memoria, confusione, debolezza e instabilità che possono causare cadute. Segni e sintomi associati a casi più gravi e/o acuti hanno incluso allucinazioni, sincope, convulsioni, coma, arresto respiratorio e morte.

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

I sintomi da sospensione quando il trattamento viene interrotto sono comuni, in particolare in caso di brusca interruzione (vedere paragrafo 4.8).

In studi clinici, tra i pazienti trattati con sertralina, l'incidenza delle reazioni da sospensione segnalate era del 23% in quelli che sospendevano la sertralina rispetto al 12% in quelli che continuavano il trattamento con la sertralina.

Il rischio di comparsa di sintomi da sospensione può dipendere da diversi fattori, compresi la durata della terapia, la dose e il tasso di riduzione della dose.

Vertigini, disturbi del sensorio (compresa parestesia), disturbi del sonno (compresi insonnia e sogni vividi), agitazione o ansia, nausea e/o vomito, tremore e cefalea sono le reazioni riportate più comunemente. 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 vi sono stati casi molto rari di questi sintomi in pazienti che avevano inavvertitamente saltato una dose. Generalmente tali sintomi sono autolimitanti, e di solito si risolvono entro 2 settimane, sebbene in alcuni individui possono durare più a lungo (2-3 mesi o più). Si deve, pertanto, ridurre gradualmente la dose di sertralina quando si sospende il trattamento, nel corso di un periodo 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 interna di irrequietezza e di agitazione psicomotoria quale l'impossibilità di sedere o stare immobile, generalmente associate ad un malessere soggettivo. Ciò è più probabile che accada entro le prime settimane di trattamento. Nei pazienti che sviluppano questi sintomi, l'aumento della dose può essere dannoso.

### **Compromissione epatica**

La sertralina viene metabolizzata estesamente nel fegato. Uno studio farmacocinetico di dosi ripetute in pazienti con cirrosi lieve e non progressiva ha rivelato un'emivita di eliminazione prolungata e un'area sotto la curva (AUC) nonché una concentrazione plasmatica massima

( $C_{max}$ ) di circa tre volte superiore rispetto a pazienti con una funzione epatica normale. Non si sono osservate differenze significative nel legame proteico plasmatico tra i due gruppi. L'uso di sertralina in pazienti con malattia epatica deve essere intrapreso con cautela. Se la sertralina viene somministrata a pazienti con compromissione epatica si deve prendere in considerazione una dose inferiore o meno frequente. La sertralina non deve essere utilizzata in pazienti con grave compromissione epatica (vedere paragrafo 4.2).

### **Compromissione renale**

La sertralina viene ampiamente metabolizzata e l'escrezione del farmaco immodificato nelle urine rappresenta una via minore di eliminazione. In studi su pazienti con compromissione renale da lieve a moderata (clearance della creatinina 30-60 ml/min) o con compromissione renale da moderata a grave (clearance della creatinina 10-29 ml/min), i parametri farmacocinetici dopo dosi ripetute ( $AUC_{0-24}$  o  $C_{max}$ ) non rivelavano differenze significative rispetto ai controlli. La dose di sertralina non deve essere aggiustata in base al grado di compromissione renale.

### **Uso negli anziani**

Più di 700 pazienti anziani (età > 65 anni) hanno preso parte a studi clinici. Il modello e l'incidenza degli effetti indesiderati negli anziani sono stati simili a quelli nei pazienti più giovani.

Gli SSRI o gli SNRI, compresa la sertralina, sono stati tuttavia associati a casi di iponatriemia clinicamente significativa in pazienti anziani, che possono presentare un rischio maggiore per questo effetto indesiderato (vedere Iponatriemia nel paragrafo 4.4).

### **Diabete**

Nei pazienti con diabete, il trattamento con un SSRI può alterare il controllo della glicemia. Può essere necessario aggiustare la dose di insulina e/o dell'ipoglicemizzante orale.

### **Terapia elettroconvulsiva (TEC)**

Non vi sono studi clinici che stabiliscono il rischio o i benefici dell'uso concomitante di TEC e sertralina.

### **Succo di pompelmo**

Non è raccomandata la somministrazione di sertralina con succo di pompelmo (vedere paragrafo 4.5).

### **Interferenza con gli esami di controllo delle urine**

In pazienti trattati con sertralina sono stati osservati risultati falso-positivi degli esami immunologici di controllo per le benzodiazepine. Questo è dovuto alla mancanza di specificità dei test di controllo. I risultati falso-positivi degli esami di controllo possono presentarsi per diversi giorni dopo l'interruzione della terapia con sertralina. I test di conferma, come la gascromatografia/spettrometria di massa, sono in grado di distinguere la sertralina dalle benzodiazepine.

### **Glaucoma ad angolo chiuso**

Gli SSRI inclusa la sertralina possono avere un effetto sul diametro pupillare con conseguente midriasi. Questo effetto midriatico ha il potenziale per restringere l'angolo dell'occhio con conseguente aumento della pressione intraoculare e glaucoma ad angolo chiuso, specialmente in pazienti predisposti. La sertralina deve quindi essere usata con cautela nei pazienti con glaucoma ad angolo chiuso o storia di glaucoma.

## 4.5. Interazioni con altri medicinali e altre forme di interazione

### Controindicato

#### *Inibitori delle Monoaminossidasi*

##### **IMAO irreversibili (per esempio selegilina)**

La sertralina non deve essere impiegata in associazione con IMAO irreversibili come la selegilina. La terapia con sertralina non deve essere iniziata per almeno 14 giorni dopo la sospensione del trattamento con un IMAO irreversibile. Prima di iniziare il trattamento con un IMAO irreversibile, la sertralina deve essere sospesa per almeno 7 giorni (vedere paragrafo 4.3).

##### **IMAO-A reversibili e selettivi (moclobemide)**

A causa del rischio di sindrome serotoninergica, l'associazione di sertralina con un IMAO reversibile e selettivo, come la moclobemide, non deve essere somministrata. A seguito del trattamento con un MAO inibitore reversibile, deve passare un intervallo di sospensione più breve di 14 giorni prima dell'inizio del trattamento con sertralina. Si raccomanda di sospendere il trattamento con sertralina almeno 7 giorni prima di iniziare il trattamento con un IMAO reversibile (vedere paragrafo 4.3).

##### **IMAO reversibili e non selettivi (linezolid)**

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

Sono stati riportati effetti indesiderati gravi nei pazienti che avevano recentemente sospeso il trattamento con un IMAO (per esempio Blu di metilene) e avevano iniziato il trattamento con sertralina, o che avevano recentemente interrotto la terapia con sertralina per passare ad un IMAO. Le reazioni includevano tremore, mioclono, diaforesi, nausea, vomito, vampate, capogiri e ipertermia con caratteristiche simili alla sindrome neurolettica maligna, convulsioni e morte.

##### **Pimozide**

Livelli aumentati di circa il 35% di pimozide sono stati osservati in uno studio con una bassa dose singola di pimozide (2 mg). Questi livelli aumentati non sono stati associati a variazioni dell'ECG. Sebbene il meccanismo di questa interazione sia ignoto, dato il ristretto indice terapeutico della pimozide, la somministrazione concomitante di sertralina e pimozide è controindicata (vedere paragrafo 4.3).

### **La somministrazione concomitante con sertralina non è raccomandata:**

#### **Medicinali che deprimono il SNC e alcool**

La somministrazione concomitante di sertralina 200 mg al giorno non ha potenziato gli effetti di alcool, carbamazepina, aloperidolo o di fenitoina sulle funzioni cognitive e psicomotorie nei soggetti sani; tuttavia, l'uso concomitante di sertralina e alcool non è raccomandato.

#### **Altri farmaci serotoninergici**

Vedere paragrafo 4.4.



Si consiglia anche cautela con il fentanil (usato in anestesia generale o nel trattamento del dolore cronico) con altri medicinali serotoninergici (inclusi altri antidepressivi serotoninergici, anfetamine, triptani), e con gli oppiacei.

### **Speciali precauzioni**

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

Il rischio di prolungamento dell'intervallo QTc e/o aritmie ventricolari (ad esempio TdP) può essere aumentato con l'uso concomitante di altri medicinali che prolungano l'intervallo QTc (ad esempio alcuni antipsicotici e antibiotici) (vedere paragrafi 4.4 e 5.1).

#### **Litio**

In uno studio controllato con placebo in volontari sani la somministrazione concomitante di sertralina e litio non ha prodotto alterazioni significative della farmacocinetica del litio ma ha determinato un aumento del tremore rispetto al placebo, il che indica una qualche influenza farmacodinamica. In caso di somministrazione concomitante di sertralina e litio, i pazienti devono essere appropriatamente monitorati.

#### **Fenitoina**

Uno studio controllato con placebo condotto su volontari sani suggerisce che la somministrazione a lungo termine di sertralina 200 mg al giorno non determina un'inibizione clinicamente importante 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 ridurre i livelli plasmatici di sertralina. Non si può escludere che altri induttori del CYP3A4, ad esempio fenobarbitale, carbamazepina, Erba di San Giovanni, rifampicina possono causare una riduzione dei livelli plasmatici di sertralina.

#### **Triptani**

Sono state rare le segnalazioni post-marketing che riportavano pazienti con debolezza, iperriflessia, mancanza di coordinazione, stato confusionale, ansia e agitazione in relazione all'impiego di sertralina e sumatriptan. Possono anche manifestarsi sintomi da sindrome serotoninergica con altri medicinali della stessa classe (triptani). Se il trattamento concomitante con sertralina e triptani è clinicamente giustificato, si consiglia un appropriato monitoraggio del paziente (vedere paragrafo 4.4).

#### **Warfarin**

La somministrazione concomitante di 200 mg di sertralina al giorno e warfarin ha provocato un leggero, ma significativo dal punto di vista statistico, aumento del tempo di protrombina, che in alcuni rari casi può alterare il valore di INR. In caso di inizio o di interruzione di una terapia con sertralina, il tempo di protrombina deve quindi essere monitorato attentamente.

#### **Altre interazioni farmacologiche, digossina, atenololo, cimetidina**

La somministrazione concomitante di cimetidina ha determinato una sostanziale diminuzione della clearance della sertralina. Non è nota l'importanza clinica di tali variazioni. La sertralina non ha avuto alcun effetto sull'efficacia dell'atenololo come antagonista beta-adrenergico. Non sono state osservate interazioni tra 200 mg di sertralina al giorno e digossina.

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

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

### **Bloccanti neuromuscolari**

Gli SSRI possono ridurre l'attività di colinesterasi plasmatica con conseguente prolungamento dell'azione di blocco neuromuscolare di mivacurio o di altri bloccanti neuromuscolari.

### **Medicinali metabolizzati dal citocromo P450**

La sertralina può avere un'azione inibitoria da lieve a moderata sul CYP2D6. La dose cronica di 50 mg di sertralina al giorno ha mostrato un moderato aumento (in media del 23-37%) delle concentrazioni plasmatiche allo stadio stazionario della desipramina (un indicatore dell'attività dell'isoenzima del CYP2D6). Interazioni di rilevanza clinica possono verificarsi con altri substrati del CYP2D6 con un ristretto indice terapeutico come gli antiaritmici di classe 1C come propafenone e flecainide, TCA e antipsicotici tipici, soprattutto con dosi più elevate di sertralina.

La sertralina non inibisce in modo clinicamente significativo i CYP3A4, CYP2C9, CYP2C19 e CYP1A2. Ciò è stato confermato da studi di interazione *in vivo* con i substrati del CYP3A4 (cortisolo endogeno, carbamazepina, terfenadina, alprazolam), il substrato del CYP2C19 diazepam e i substrati del CYP2C9 tolbutamide, glibenclamide e fenitoina. Studi *in vitro* indicano che la sertralina ha un basso o nullo potenziale per l'inibizione del CYP1A2.

In uno studio cross-over condotto in otto soggetti sani giapponesi l'assunzione di tre bicchieri di succo di pompelmo al giorno ha aumentato di circa il 100% i livelli di sertralina nel sangue. 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, ad esempio inibitori della proteasi, ketoconazolo, itraconazolo, posaconazolo, voriconazolo, claritromicina, telitromicina e nefazodone, si può tradurre in un aumento ancora più elevato dell'esposizione di sertralina. Questo riguarda anche i moderati inibitori 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 in comparazione con i metabolizzatori rapidi (vedere paragrafo 5.2). Non può essere esclusa un'interazione con i metabolizzatori forti del CYP2C19, ad esempio omeprazolo, lansoprazolo, pantoprazolo, rabeprazolo, fluoxetina, fluvoxamina.

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

### Gravidanza

Non vi sono studi adeguatamente controllati nelle donne in gravidanza. Tuttavia, una rilevante quantità dei dati non ha dato prova di induzione di malformazioni congenite con la sertralina. Gli studi condotti sugli animali hanno fornito prova degli effetti sulla riproduzione dovuti probabilmente alla tossicità materna causata dall'azione farmacodinamica del composto e/o dall'azione farmacodinamica diretta del composto sul feto (vedere paragrafo 5.3).

È stato segnalato che l'uso di sertralina durante la gravidanza ha provocato dei sintomi, compatibili con le reazioni da sospensione, in alcuni neonati le cui madri avevano assunto sertralina. Questo fenomeno è stato osservato anche con altri antidepressivi SSRI. La sertralina non è raccomandata in gravidanza, a meno che la condizione clinica della donna non sia tale che il beneficio del trattamento superi i possibili rischi.

I neonati devono essere tenuti sotto osservazione se l'uso materno di sertralina continua negli stadi più avanzati della gravidanza, in particolare nel terzo trimestre. I sintomi seguenti si possono manifestare nel neonato dopo l'uso nella madre negli stadi più avanzati della gravidanza: stress respiratorio, cianosi, apnea, convulsioni, temperatura instabile, difficoltà nell'alimentazione, vomito, ipoglicemia, ipertonia, ipotonia, iperriflessia, tremore, nervosismo, irritabilità, letargia, pianto costante, sonnolenza e difficoltà nell'addormentamento. Questi sintomi potrebbero essere dovuti agli effetti serotoninergici o ai sintomi da sospensione. Nella maggior parte dei casi le complicanze iniziano immediatamente al momento del parto o subito dopo (meno di 24 ore).

Dati epidemiologici indicano che l'uso di farmaci SSRI durante la gravidanza, in particolare nell'ultimo periodo della gravidanza, può aumentare il rischio di Ipertensione Polmonare Persistente del Neonato (IPPN). Il rischio osservato è stato di circa 5 casi per 1000 gravidanze. Nella popolazione in generale si sono verificati da 1 a 2 casi di IPPN su 1000 gravidanze.

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

#### Allattamento

I dati pubblicati sui livelli di sertralina nel latte materno indicano che piccole quantità di sertralina e del suo metabolita, N-desmetilsertralina, vengono escrete nel latte materno. Generalmente livelli da trascurabili a non rilevabili sono stati riscontrati nel siero dei neonati, ad eccezione di un neonato con livelli sierici corrispondenti al 50% circa del livello materno (ma senza un effetto evidente sulla salute di questo neonato). Ad oggi, non sono stati riportati effetti indesiderati sulla salute dei neonati allattati al seno da madri che assumevano sertralina, ma un rischio non può essere escluso. L'uso di sertralina nelle madri che allattano non è raccomandato a meno che, su parere del medico, il beneficio superi i rischi.

#### Fertilità

I dati sugli animali non hanno mostrato un effetto di sertralina sui parametri della fertilità (vedere paragrafo 5.3). I report su casi nell'uomo con alcuni SSRI hanno mostrato che un effetto sulla qualità dello sperma è reversibile. Non è stato finora osservato un impatto sulla fertilità umana.

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

Studi di farmacologia clinica hanno mostrato che la sertralina non ha effetti sull'attività psicomotoria. Tuttavia, dato che i farmaci psicotropi possono alterare le capacità mentali o fisiche necessarie all'esecuzione di compiti potenzialmente pericolosi come guidare veicoli o utilizzare macchinari, il paziente deve essere adeguatamente avvertito.

#### 4.8. Effetti indesiderati

L'effetto indesiderato più comune è la nausea. Nel trattamento del disturbo da ansia sociale si è verificata disfunzione sessuale (mancata eiaculazione) negli uomini nel 14% dei casi trattati con la sertralina rispetto allo 0% con il placebo. Questi effetti indesiderati sono dose-dipendenti e sono spesso di natura transitoria con il proseguimento del trattamento.

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

La *Tabella 1* mostra gli effetti indesiderati osservati durante l'esperienza post-marketing (frequenza non nota) e nel corso degli studi clinici controllati con placebo (che hanno interessato un totale di 2542 pazienti trattati con sertralina e 2145 trattati con placebo) condotti nella depressione, disturbo ossessivo-compulsivo (DOC), disturbo di panico, disturbo post-traumatico da stress (DSPT) e disturbo d'ansia sociale.

Alcune reazioni avverse al farmaco elencate nella Tabella 1 possono diminuire di intensità e frequenza con la continuazione del trattamento e in generale non portano alla sospensione della terapia.

##### **Tabella 1: Effetti indesiderati**

Frequenza degli effetti indesiderati osservati nel corso di studi clinici controllati con placebo nella depressione, DOC, disturbo di panico, DSPT e disturbo d'ansia sociale. Analisi cumulativa ed esperienza post-marketing.

<b>Classificazione per sistemi e organi</b>	<b>Molto comune (≥1/10)</b>	<b>Comune (≥1/100 to &lt;1/10)</b>	<b>Non comune (≥1/1000, &lt;1/100)</b>	<b>Raro (≥1/10000, &lt;1/1000)</b>	<b>Frequenza non nota (non può essere definita sulla base dei dati disponibili)</b>
Infezioni e infestazioni		infezioni delle alte vie respiratorie, faringite, rinite	gastroenterite, otite media	diverticolite <sup>s</sup>	
Tumori benigni, maligni e non specificati (cisti e polipi compresi)			neoplasie		

Patologie del sistema emolinfopoietico				linfadenopatia, trombocitopenia <sup>*,§</sup> , leucopenia <sup>*,§</sup>	
Disturbi del sistema immunitario			ipersensibilità <sup>*</sup> , allergia stagionale <sup>*</sup>	reazione anafilattoide <sup>*</sup>	
Patologie del sistema emolinfopoietico				linfadenopatia, trombocitopenia <sup>*,§</sup> , leucopenia <sup>*,§</sup>	
Disturbi del sistema immunitario			ipersensibilità <sup>*</sup> , allergia stagionale <sup>*</sup>	reazione anafilattoide <sup>*</sup>	
Patologie endocrine			ipotiroidismo <sup>*</sup>	iperprolattinemia <sup>*,§</sup> , inappropriata secrezione dell'ormone antidiuretico <sup>*,§</sup>	
Disturbi del metabolismo e della nutrizione		diminuzione dell'appetito, aumento dell'appetito <sup>*</sup>		ipercolesterolemia, diabete mellito <sup>*</sup> , ipoglicemia <sup>*</sup> , iperglicemia <sup>*,§</sup> , iponatremia <sup>*,§</sup>	
Disturbi psichiatrici	insonnia	ansia <sup>*</sup> , depressione <sup>*</sup> , agitazione <sup>*</sup> , riduzione della libido <sup>*</sup> , nervosismo, depersonalizzazione, incubi, bruxismo <sup>*</sup>	ideazione/comportamento suicidario, disturbi psicotici <sup>*</sup> , pensieri anormali, apatia, allucinazione <sup>*</sup> , aggressività <sup>*</sup> , umore euforico <sup>*</sup> , paranoia	disturbo di conversione <sup>*,§</sup> , paroniria <sup>*,§</sup> , dipendenza da farmaco, sonnambulismo, eiaculazione precoce	
Patologie del sistema nervoso	capogiri, cefalea <sup>*</sup> , sonnolenza	tremori, disturbi del movimento (inclusi sintomi extrapiramidali come ipercinesia, ipertonìa, distonia, digrignamento dei denti o alterazioni	amnesia, ipoestesia <sup>*</sup> , contrazioni muscolari involontarie <sup>*</sup> , sincope <sup>*</sup> , ipercinesia <sup>*</sup> , emicrania <sup>*</sup> ,	coma <sup>*</sup> , acatisia (vedere paragrafo 4.4), discinesie, iperestesia, spasmo cerebrovascolare (compresa la sindrome di vasocostrizione cerebrale reversibile e	

		dell'andatura), parestesia*, ipertonia*, disturbi dell'attenzione, disgeusia	convulsioni*, capogiri posturali, coordinazione alterata, disturbi del linguaggio	la sindrome di Call- Fleming)*§, irrequietezza psicomotoria*§ (vedere paragrafo 4.4), disturbi del sensorio, coreoatetosi§, sono stati inoltre segnalati segni e sintomi associati a Sindrome Serotoninergica* o a Sindrome Maligna da Neurolettici: in alcuni casi associati all'uso concomitante di medicinali serotoninergici che hanno incluso agitazione, confusione, diaforesi, diarrea, febbre, ipertensione, rigidità e tachicardia§	
Patologie dell'occhio		disturbi della vista*	midriasi*	scotoma, glaucoma, diplopia, fotofobia, ifema*§, pupille diseguali*§, alterazione della visione§, disturbi della lacrimazione	maculopatia
Patologie dell'orecchio e del labirinto		tinnito*	dolore all'orecchio		
Patologie cardiache		palpitazioni*	tachicardia*, disturbi cardiaci	infarto del miocardio*§, Torsione di Punta*§ (vedere paragrafi 4.4, 4.5 e 5.1), bradicardia, prolungamento dell'intervallo QTc* (vedere paragrafi 4.4, 4.5 e 5.1)	
Patologie vascolari		vampate di calore*	sanguinamento anormale (come sanguinamento gastrointestinale)* ipertensione*, rossore, ematuria*	ischemia periferica	
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche		sbadigli*	dispnea, epistassi*, broncospasmo*	iperventilazione malattia polmonare interstiziale*§, laringospasmo, disfonia, stridore*§, ipoventilazione, singhiozzi	

Patologie gastrointestinali	nausea, diarrea, bocca secca	dispepsia, costipazione*, dolore addominale*, vomito*, flatulenza	melena, disturbi ai denti, esofagite, glossite, emorroidi, ipersecrezione salivare, disfagia, eruttazione, disturbi alla lingua	ulcerazione della bocca, pancreatite*§, ematochezia, ulcerazione della lingua, stomatite	Colite microscopica
Patologie epatobiliari				alterazione della funzionalità epatica, gravi eventi epatici (inclusi epatite, ittero e insufficienza epatica)	
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo		iperidrosi, eruzione cutanea*	edema periorbitale*, orticaria*, alopecia*, prurito*, porpora*, dermatite, secchezza della cute, edema del viso, sudori freddi	segnalazioni rare di reazioni avverse cutanee gravi (SCAR), ad es. Sindrome di Stevens Johnson* e necrolisi epidermica*§, reazioni cutanee*§, fotosensibilità§, angioedema, alterazione della struttura dei capelli, alterazione dell'odore della pelle, dermatite bollosa, eruzione cutanea follicolare	
Patologie del Sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo		dolore alla schiena, artralgia*, mialgia	osteoartrite, contrazioni muscolari, crampi muscolari*, debolezza muscolare	rabdomiolisi*§, disturbi alle ossa	trisma*
Patologie renali e urinarie			pollachiuria, disturbi della minzione, ritenzione urinaria, incontinenza urinaria* poliuria, nicturia	difficoltà iniziale alla minzione*, oliguria	
Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella	mancata eiaculazione	irregolarità mestruali*, disfunzione erettile	disfunzione sessuale (vedere paragrafo 4.4) menorragia, emorragia vaginale, disfunzione sessuale femminile (vedere paragrafo 4.4)	galattorrea*, vulvovaginite atrofica, secrezione genitale, balanopostite*§, ginecomastia*, priapismo*	emorragia postpartum**;
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	affaticamento*	malessere*, dolore al torace*, astenia*, piressia*	edema periferico*, brividi, disturbi dell'andatura*, sete	ernia, ridotta tolleranza al medicinale	

Esami diagnostici		aumento di peso*	incremento della alaninoamino transferasi*, incremento della aspartatoamino transferasi*, riduzione di peso*	aumento del colesterolo nel sangue*, alterazione dei risultati di laboratorio alterazioni del liquido seminale, alterazione della funzione piastrinica*§	
Traumatismo, avvelenamento e complicazioni da procedura		ferite			
Procedure mediche e chirurgiche				procedura di vasodilatazione	
<p>* Reazione avversa identificata dopo la commercializzazione</p> <p>§ Frequenza della reazione avversa rappresentata dal limite superiore stimato dell'intervallo di confidenza al 95% usando "La regola del 3".</p> <p>** L'evento è stato riferito per la classe terapeutica di SSRI/SNRI (vedere paragrafi 4.4 e 4.6).</p>					

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

L'interruzione del trattamento con sertralina (in particolare se brusca) porta in genere a sintomi da sospensione. Quelli più comunemente segnalati sono capogiri, disturbi del sensorio (compresa parestesia), disturbi del sonno (compresi insonnia e sogni realistici), agitazione o ansia, nausea e/o vomito, tremore e cefalea. Generalmente, tali sintomi sono da lievi a moderati e autolimitanti; tuttavia, in alcuni pazienti possono essere gravi e/o prolungati. Nel caso in cui il trattamento con sertralina non fosse più necessario, si deve sospendere riducendo gradualmente la dose (vedere paragrafi 4.2 e 4.4).

### Anziani

Gli SSRI o gli SNRI, compresa la sertralina, sono stati associati a casi di iponatriemia clinicamente significativa in pazienti anziani, che possono presentare un aumentato rischio per questo effetto indesiderato (vedere paragrafo 4.4).

### Popolazione pediatrica

Negli oltre 600 pazienti pediatrici trattati con sertralina, il profilo complessivo degli effetti indesiderati è stato generalmente simile a quello osservato negli studi condotti negli adulti. I seguenti effetti indesiderati sono stati riportati durante gli studi clinici controllati (n=281 pazienti trattati con sertralina):

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

*Comune* (da  $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ): dolore al torace, mania, ipertensione, vomito, anoressia, instabilità affettiva, aggressività, agitazione, nervosismo, disturbi dell'attenzione, capogiri, ipercinesia, emicrania, sonnolenza, tremore, disturbi della vista, bocca secca, dispepsia, incubi, affaticamento, incontinenza urinaria, eruzioni cutanee, acne, epistassi, flatulenza.



*Non comune* (da  $\geq 1/1.000$  a  $< 1/100$ ): prolungamento dell'intervallo QT nell'ECG (vedere paragrafi 4.4, 4.5, e 5.1), tentativo di suicidio, convulsioni, disturbi extrapiramidali, parestesia, depressione, allucinazioni, porpora, iperventilazione, anemia, funzionalità epatica alterata, aumento dei livelli della alanino-aminotransferasi, cistite, herpes simplex, otite esterna, dolore all'orecchio, dolore agli occhi, midriasi, malessere, ematuria, esantema pustoloso, rinite, ferite, calo ponderale, contrazioni muscolari, sogni anomali, apatia, albuminuria, pollachiuria, poliuria, dolore al seno, disturbi mestruali, alopecia, dermatite, disturbi della cute, odore della pelle alterato, orticaria, bruxismo, rossore.

Frequenza non nota: enuresi

#### *Effetti di classe*

Studi epidemiologici, principalmente condotti in pazienti di età uguale o superiore a 50 anni, mostrano un aumentato rischio di frattura delle ossa nei pazienti che assumono SSRIs e TCAs. Il meccanismo che determina questo 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.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse](http://www.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse).

## **4.9. Sovradosaggio**

### **Tossicità**

La sertralina ha un margine di sicurezza che dipende dalla popolazione dei pazienti e/o dal medicinale assunto in associazione. Sono stati osservati casi di morte principalmente dopo l'intossicazione da sertralina quando assunta da sola o in combinazione con altri farmaci e/o alcool. Pertanto, ogni sovradosaggio deve essere trattato con un approccio medico aggressivo.

### **Sintomi**

I sintomi da sovradosaggio da sertralina si manifestano come effetti indesiderati mediati dalla serotonina quali sonnolenza, disturbi gastrointestinali (per esempio nausea e vomito), tachicardia, tremori, agitazione e capogiri. Sebbene meno frequentemente è stato segnalato coma.

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

### **Gestione**

Non si conosce alcun antidoto specifico per la sertralina. Si raccomanda di stabilire e mantenere pervie le vie aeree e che, se necessario, venga garantita un'adeguata ventilazione e ossigenazione. La somministrazione di carbone attivo, che può essere utilizzato con un agente catartico, ha un'efficacia almeno pari o superiore alla lavanda gastrica e deve essere tenuto in considerazione nel trattamento del sovradosaggio. L'induzione del vomito non è raccomandata. Si raccomanda anche il monitoraggio della funzione cardiovascolare (per esempio ECG) e di tutte le funzioni vitali e la fornitura di misure sintomatiche e di supporto generali.

A causa dell'ampio volume di distribuzione della sertralina, una diuresi forzata, la dialisi, l'emoperfusione e l'exsanguinotrasfusione risultano di dubbia efficacia.

## 5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

### 5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Inibitore selettivo della ricaptazione della serotonina (SSRI) - Codice ATC: N06AB06.

#### Meccanismo di azione

*In vitro*, la sertralina è un potente e specifico inibitore della captazione neuronale della serotonina (5-HT), questo determina il potenziamento degli effetti della 5-HT negli animali. Ha degli effetti solo molto deboli sulla ricaptazione neuronale della norepinefrina e della dopamina. A dosi cliniche, la sertralina blocca la captazione della serotonina nelle piastrine umane. Negli animali è priva di attività stimolante, sedativa o anticolinergica o cardiottossica. In studi controllati in volontari sani, la sertralina non ha causato sedazione e non ha interferito con l'attività psicomotoria. In accordo con la sua inibizione selettiva della captazione della 5-HT, la sertralina non aumenta l'attività catecolaminergica. La sertralina non ha alcuna affinità per i recettori muscarinici (colinergici), serotoninergici, dopaminergici, adrenergici, istaminergici, gabaergici o delle benzodiazepine. Negli animali, la somministrazione cronica di sertralina è stata associata alla sottoregolazione dei recettori cerebrali della norepinefrina, come nel caso di altri antidepressivi e farmaci per i disturbi ossessivi efficaci dal punto di vista clinico.

Non è stato dimostrato che la sertralina abbia potenzialità di abuso. In uno studio randomizzato in doppio cieco controllato con placebo sulla possibilità di abuso comparata di sertralina, alprazolam e anfetamina-D nell'uomo, la sertralina non ha prodotto effetti soggettivi positivi indicativi della potenzialità di abuso. Al contrario, i soggetti hanno valutato sia l'alprazolam che la anfetamina-D come significativamente superiori al placebo per quanto riguarda il grado di gradimento del farmaco, euforia e potenzialità di abuso. La sertralina non ha indotto né la stimolazione e l'ansia associate alla anfetamina-D né la sedazione e la compromissione psicomotoria associate all'alprazolam. La sertralina non agisce da rafforzatore positivo nelle scimmie rhesus addestrate ad autosomministrarsi la cocaina, né si sostituisce come stimolo discriminativo alla anfetamina-D o al fenobarbitale nelle scimmie rhesus.

#### Efficacia clinica e sicurezza

##### *Disturbo depressivo maggiore*

È stato condotto uno studio che interessava pazienti ambulatoriali depressi che avevano risposto entro la fine di una fase iniziale (8 settimane) di trattamento in aperto con 50-200 mg/die di sertralina. Questi pazienti (n=295) sono stati randomizzati per proseguire per 44 settimane con 50-200 mg/die di sertralina in doppio cieco o con placebo. Un tasso di recidive significativamente inferiore dal punto di vista statistico è stato osservato nei pazienti che assumevano sertralina rispetto a quelli trattati con placebo. La dose media per i pazienti che hanno completato lo studio era di 70 mg/die. Le percentuali dei *responder* (definiti come i pazienti che non hanno avuto una recidiva) per i bracci con sertralina e placebo erano rispettivamente l'83,4% e il 60,8%.

### *Disturbo da stress post-traumatico (DSPT)*

Dati combinati da 3 studi sulla DSPT condotti nella popolazione generale hanno evidenziato una percentuale di risposta più bassa negli uomini rispetto alle donne. Nei due studi positivi nella popolazione generale, la percentuale di responder per uomini e donne trattati con sertralina rispetto al placebo è stata simile (donne: 57,2% vs 34,5%; uomini: 53,9% vs 38,2%). Il numero di pazienti uomini e di donne negli studi raggruppati sulla popolazione generale è stato rispettivamente di 184 e 430 e pertanto i risultati nelle donne sono più solidi ed erano associate agli uomini altre variabili al basale (maggiore abuso di sostanze, durata superiore, origine del trauma, ecc.) correlate ad una riduzione dell'effetto.

### *Elettrofisiologia cardiaca*

In uno studio approfondito dedicato al QTc, condotto allo steady state a esposizioni sovratrapuntive 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).

### *DOC pediatrico*

La sicurezza e l'efficacia di sertralina (50-200 mg al giorno) è stata valutata nel trattamento di bambini (6-12 anni) e adolescenti (13-17 anni) non depressi, ambulatoriali, con disturbo ossessivo compulsivo (DOC). Dopo una settimana iniziale in singolo cieco con placebo, i pazienti sono stati assegnati in modo randomizzato a un trattamento di dodici settimane con dosi flessibili di sertralina o placebo. I bambini (6-12 anni) hanno iniziato il trattamento alla dose di 25 mg. I pazienti randomizzati alla sertralina hanno mostrato un miglioramento significativamente superiore rispetto a quelli randomizzati al placebo in base 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 maggiore miglioramento nel gruppo sertralina rispetto al gruppo placebo è stata osservata anche in base alla scala CGI Severity ( $p=0,089$ ). Per quanto riguarda la CY-BOCS, il punteggio medio al basale e le variazioni del punteggio rispetto al basale 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  $23,36 \pm 4,56$  e  $-6,8 \pm 0,87$ . In un'analisi post-hoc, i responder, definiti come i pazienti con una riduzione del 25% o superiore nella scala CY-BOCS (la principale misura di efficacia) dal basale all'endpoint sono stati il 53% dei pazienti trattati con la sertralina rispetto al 37% dei pazienti trattati con il placebo ( $p=0,03$ ).

Non ci sono dati sulla sicurezza ed efficacia a lungo termine per 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 una singola somministrazione orale quotidiana di 50 – 200 mg di sertralina per 14 giorni, sono state raggiunte concentrazioni plasmatiche massime dopo 4,5 – 8,4 ore. Il cibo non altera significativamente la biodisponibilità di sertralina compresse.

### Distribuzione

Il legame proteico plasmatico della sertralina si aggira intorno al 98%.

### Biotrasformazione

La sertralina è sottoposta ad un ampio metabolismo epatico di primo passaggio.

Sulla base di dati clinici *in vitro*, si può concludere che la sertralina viene metabolizzata attraverso diverse vie compresi il CYP3A4, CYP2C19 (vedere paragrafo 4.5) e CYP2B6. La sertralina e il suo maggiore metabolita desmetilsertralina sono anche substrati della glicoproteina P *in vitro*.

### Eliminazione

L'emivita media di eliminazione terminale della sertralina è di circa 26 ore (intervallo di 22-36 ore).

Coerentemente con l'emivita di eliminazione terminale, si verifica un approssimativo raddoppio dell'accumulo fino alla concentrazione allo stato stazionario, ottenuta una settimana dopo la dose in monosomministrazione giornaliera. L'emivita della N-desmetilsertralina varia tra 62 e 104 ore. Sia la sertralina che la N-desmetilsertralina sono ampiamente metabolizzate nell'uomo ed i metaboliti risultanti vengono escreti nelle feci e nelle urine in egual misura. Solamente una piccola quantità (<0,2%) di sertralina immodificata viene escreta nelle urine.

### Linearità/non-linearità

Il profilo farmacocinetico della sertralina è proporzionale alla dose nell'ambito dell'intervallo posologico tra 50 e 200 mg.

## **Farmacocinetica in specifici gruppi di pazienti**

### ***Popolazione pediatrica con DOC***

La farmacocinetica di sertralina è stata studiata in 29 pazienti pediatriche di età compresa tra 6 e 12 anni e in 32 pazienti adolescenti di età compresa tra 13 e 17 anni. In questi pazienti la dose è stata aumentata gradualmente fino a 200 mg al giorno nell'arco di 32 giorni, partendo con una dose iniziale e incrementi di 25 mg o con una dose iniziale o incrementi di 50 mg. Il regime da 25 mg e il regime da 50 mg sono stati ugualmente tollerati. Allo stadio stazionario per la dose di 200 mg, i livelli plasmatici di sertralina nel gruppo di età compresa tra 6 e 12 anni sono stati superiori del 35% circa rispetto al gruppo di età compresa tra 13 e 17 anni, e superiori del 21% rispetto al gruppo di riferimento degli adulti. Non ci sono state differenze significative nella clearance tra i ragazzi e le ragazze. Una bassa dose iniziale ed incrementi di 25 mg sono pertanto raccomandati nei bambini, specialmente in quelli con basso peso corporeo. Negli adolescenti potrebbe essere utilizzata la stessa dose degli adulti.

### **Adolescenti e anziani**

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

## **Compromissione epatica**

In pazienti con danno epatico, l'emivita della sertralina risulta prolungata e l'AUC triplicata (vedere paragrafi 4.2 e 4.4).

### **Compromissione renale**

In pazienti con compromissione renale da lieve a moderata non vi è stato accumulo significativo di sertralina.

### **Farmacogenomica**

I livelli plasmatici di sertralina sono stati di circa il 50% più alti nei metabolizzatori lenti del CYP2C19 rispetto ai metabolizzatori estesi. Il significato clinico non è noto ed i pazienti devono essere titolati in base alla risposta clinica.

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

Sulla base di studi convenzionali di sicurezza farmacologica, tossicità a dosi ripetute, genotossicità e carcinogenesi, i dati preclinici non indicano alcun particolare pericolo per l'uomo. Studi sulla tossicità riproduttiva negli animali non hanno mostrato prova di teratogenicità né di effetti indesiderati sulla fertilità maschile. La fetotossicità osservata era probabilmente correlata alla tossicità materna. La sopravvivenza postnatale della prole e il peso corporeo diminuivano solo nei primi giorni dopo la nascita. È stato dimostrato che la mortalità postnatale precoce era dovuta all'esposizione intrauterina dopo il quindicesimo giorno di gravidanza. Il ritardo dello sviluppo postnatale riscontrato nella prole di femmine trattate era probabilmente dovuto agli effetti sulle madri e quindi irrilevante nella valutazione del rischio nell'uomo.

I dati sugli animali roditori e non roditori non mostrano alcun effetto sulla fertilità.

### *Studi condotti sugli animali giovani*

È stato condotto nei ratti uno studio di tossicità giovanile in cui la sertralina è stata somministrata per via orale a ratti maschi e femmine nei giorni postnatali dal giorno 21 al 56 (alle dosi di 10, 40, o 80 mg/kg al giorno) con una fase di recupero di assenza di dosaggio fino al giorno 196. Sono stati osservati ritardi nella maturazione sessuale nei maschi e nelle femmine a diversi livelli di dosaggio (maschi a 80 mg/kg e femmine a  $\geq 10$  mg/kg), ma nonostante questo dato non ci sono stati effetti correlati alla sertralina in nessun endpoint riproduttivi maschile o femminile che sono stati valutati. Inoltre, dal giorno postnatale 21 al giorno 56, sono stati anche osservati disidratazione, cromorinorea ed una riduzione media dell'aumento del peso corporeo. Tutti gli effetti di cui sopra attribuiti alla somministrazione di sertralina sono risultati reversibili durante la fase di recupero in assenza di dosaggio. Non è stata stabilita la rilevanza clinica di questi effetti osservati nei ratti trattati con sertralina.

## **6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE**

### **6.1. Elenco degli eccipienti**

#### *Nucleo della compressa:*

Cellulosa microcristallina

Calcio fosfato dibasico diidrato

Carbossimetilamido sodico (tipo A)

Idrossipropilcellulosa

Magnesio stearato

*Rivestimento della compressa:*

Ipromellosa

Titanio diossido (E171)

Macrogol

Talco

## **6.2. Incompatibilità**

Non pertinente.

## **6.3. Periodo di validità**

3 anni

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

Questo medicinale non richiede particolari condizioni di conservazione.

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

Blister composto da un film di PVC bianco opaco rivestito internamente da PVdC con sul retro un foglio di alluminio rivestito con lacca sigillata a caldo.

Confezioni da: 14, 20, 28, 30, 50, 98 o 100 compresse rivestite con film.

Confezione ospedaliera: 10 confezioni contengono 30 compresse rivestite con film.

È 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**

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.

Polarisavenue 87

2132 JH Hoofddorp

Paesi Bassi

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

Sertralina SUN 50 mg compresse riv. con film - 20 cpr. AIC: 036600017

Sertralina SUN 50 mg compresse riv. con film - 28 cpr. AIC: 036600029

Sertralina SUN 50 mg compresse riv. con film - 30 cpr. AIC: 036600031

Sertralina SUN 50 mg compresse riv. con film - 50 cpr. AIC: 036600043

Sertralina SUN 50 mg compresse riv. con film - 98 cpr. AIC: 036600056

Sertralina SUN 50 mg compresse riv. con film - 100 cpr. AIC: 036600068

Sertralina SUN 50 mg compresse riv. con film-10x30 cpr. confezione ospedaliera AIC: 036600132

Sertralina SUN 100 mg compresse riv. con film - 20 cpr. AIC: 036600070

Sertralina SUN 100 mg compresse riv. con film - 28 cpr. AIC: 036600082

Sertralina SUN 100 mg compresse riv. con film - 30 cpr. AIC: 036600094

Sertralina SUN 100 mg compresse riv. con film - 50 cpr. AIC: 036600106

Sertralina SUN 100 mg compresse riv. con film - 98 cpr. AIC: 036600118

Sertralina SUN 100 mg compresse riv. con film - 100 cpr. AIC: 036600120

Sertralina SUN 100 mg compresse riv. con film -10x30 cpr. confezione ospedaliera AIC:  
036600144

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

**10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO:**

Agenzia Italiana del Farmaco