

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

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

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ciascuna compressa rivestita con film contiene 50 mg di sertralina (come sertralina cloridrato).
Ciascuna 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.

Sertralina Aurobindo 50 mg:

Comprese bianche a forma di capsula, rivestite con film, con una 'A' incisa su un lato e una linea fra le cifre '8' e '1' sull'altro lato.

La compressa può essere divisa in due dosi uguali.

Sertralina Aurobindo 100 mg:

Comprese bianche a forma di capsula, rivestite con film, con una 'A' incisa su un lato e la cifra '82' sull'altro lato.

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 l'effetto terapeutico può manifestarsi dopo periodi di tempo superiori, in particolare nel trattamento dell'OCD.

Mantenimento

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

Depressione

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

Disturbo da attacchi di panico e OCD

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

Anziani

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

Compromissione epatica

L'impiego della sertralina in pazienti con patologie epatiche deve essere effettuato con cautela. Nei pazienti con compromissione epatica devono essere adottati dosaggi più bassi o meno frequenti (vedere paragrafo 4.4). La sertralina non deve essere utilizzata in casi di grave compromissione epatica perché non sono disponibili dati clinici in questi pazienti (vedere paragrafo 4.4).

Danno renale

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

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 giornaliera è 200 mg al giorno.

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

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

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

Uso negli anziani

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

Modo di somministrazione

La sertralina deve essere assunta in un'unica somministrazione giornaliera, al mattino o alla sera. Le compresse di sertralina possono essere somministrate con o senza cibo.

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

Si deve evitare un'interruzione improvvisa 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 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 ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

L'uso concomitante degli inibitori irreversibili delle monoaminossidasi (IMAO) è controindicato a causa del rischio di sindrome serotoninergica con sintomi come agitazione, tremori ed ipertermia. Il trattamento con sertralina deve essere iniziato almeno 14 giorni dopo l'interruzione del trattamento con un IMAO irreversibile. Il trattamento con sertralina deve essere interrotto almeno 7 giorni prima di iniziare il trattamento con un IMAO irreversibile (vedere paragrafo 4.5).

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

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

Sindrome serotoninergica (SS) o Sindrome neurolettica maligna (NMS)

Con gli SSRI, incluso il trattamento con sertralina, è stato segnalato lo sviluppo di sindromi potenzialmente pericolose per la vita, come la sindrome serotoninergica (SS) o la sindrome neurolettica maligna (NMS). Il rischio di SS o NMS con SSRI è aumentato con l'uso concomitante di altri farmaci serotoninergici (inclusi altri antidepressivi serotoninergici, i triptani), con farmaci che possano incidere negativamente sul metabolismo della serotonina (compreso i MAO-inibitori es. blu di metilene), antipsicotici e altri antagonisti della dopamina e con farmaci oppiacei. I pazienti devono essere monitorati per la comparsa di segni e sintomi di SS o sindrome NMS (vedere paragrafo 4.3).

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

Esiste una limitata esperienza finora acquisita relativa al momento più opportuno per passare da una terapia con altri SSRI, antidepressivi o farmaci indicati nel trattamento dei disturbi ossessivo-compulsivi a 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 con 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)

Durante l'uso post-marketing di sertralina sono stati segnalati casi di prolungamento dell'intervallo QTc e torsioni di punta (TdP). La maggior parte delle segnalazioni si sono verificate in pazienti con altri fattori di rischio per il prolungamento dell'intervallo QTc e TdP.

L'effetto sul prolungamento dell'intervallo QTc è stato confermato in uno studio approfondito sul QTc su volontari sani, con un rapporto esposizione-risposta positivo statisticamente significativo. Pertanto la sertralina deve essere usata con cautela nei pazienti con fattori di rischio aggiuntivi di prolungamento dell'intervallo 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 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 in quei 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 o più di trattamento, 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 disturbi depressivi maggiori si devono quindi osservare le stesse precauzioni di quando si trattano 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.

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 ossessivo-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 sulla sicurezza a lungo termine in bambini e adolescenti relativi alla crescita, alla maturazione sessuale ed allo sviluppo cognitivo e comportamentale. Nelle segnalazioni post-marketing sono stati riportati pochi casi di ritardo nella crescita e ritardo nella pubertà. La rilevanza clinica e la causalità non sono ancora chiari (vedere paragrafo 5.3 per i corrispondenti dati di sicurezza preclinica). I medici devono tenere sotto osservazione i pazienti pediatrici sottoposti a trattamento a lungo termine per il possibile sviluppo di anomalie relative alla crescita e allo sviluppo.

Sanguinamento anomalo/emorragia

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

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).

Iponatremia

L'iponatremia può verificarsi a seguito di trattamento con SSRI o SNRI, inclusa la sertralina. In molti casi, l'iponatremia sembra essere il risultato di una sindrome da inappropriata secrezione dell'ormone antidiuretico (SIADH). Sono stati segnalati casi di livelli di sodio sierico inferiori a 110 mmol/l. I pazienti anziani possono essere maggiormente a rischio di sviluppare iponatremia quando sono in trattamento con SSRI e SNRI. Anche i pazienti che assumono diuretici o che presentano comunque una deplezione di volume possono presentare un rischio maggiore (vedere anche Uso nei pazienti anziani). L'interruzione del trattamento con sertralina deve essere presa in considerazione in pazienti con iponatremia sintomatica e deve essere istituita un'appropriata terapia medica. I segni e i sintomi dell'iponatremia includono cefalea, difficoltà di concentrazione, compromissione della memoria, confusione, debolezza ed instabilità fisica che può causare cadute. I segni ed i sintomi associati ai casi più gravi e/o acuti hanno incluso allucinazioni, sincope, crisi convulsive, 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 improvvisa interruzione (vedere paragrafo 4.8). Negli studi clinici, tra i pazienti trattati con sertralina, l'incidenza delle reazioni da sospensione è stata del 23% nei pazienti che interrompevano la sertralina rispetto al 12% dei pazienti che proseguivano il trattamento con sertralina.

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

Acatisia/irrequietezza psicomotoria

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

Uso in caso di insufficienza epatica

La sertralina è ampiamente metabolizzata dal fegato. Uno studio di farmacocinetica con somministrazione di dosi multiple condotto in soggetti con cirrosi epatica lieve e non progressiva ha dimostrato un aumento dell'emivita plasmatica del farmaco e approssimativamente una AUC e Cmax corrispondenti a circa tre volte maggiore 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).

Uso in caso di 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 da moderata a grave (clearance della creatinina 10-29 ml/min) i parametri farmacocinetici (AUC₀₋₂₄ o Cmax) dopo somministrazione di dosi multiple non si sono rivelati con differenze significative confrontate con i 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).

Uso in caso di diabete

In pazienti con diabete il trattamento con un SSRI può alterare il controllo glicemico. La dose di insulina e/o ipoglicemizzanti orali deve essere aggiustata.

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 il succo di pompelmo non è raccomandata (vedere paragrafo 4.5).

Interferenze con esami di screening nelle urine

Sono stati riportati dei falsi positivi negli esami immunologici di screening per le benzodiazepine in pazienti che assumono sertralina. Questo è causato dalla mancanza di specificità dell'esame di screening. Ci si può aspettare dei risultati falsi positivi per diversi giorni dopo l'interruzione della terapia con sertralina. Esami di conferma, come la gas cromatografia/spettrometria di massa, possono distinguere la sertralina dalle benzodiazepine.

Glaucoma ad angolo chiuso

Gli SSRI, inclusa la sertralina possono avere un effetto sulla dimensione della pupilla causando midriasi. Questo effetto midriatico ha la capacità di ridurre l'angolo dell'occhio portando ad un aumento della pressione intraoculare e al glaucoma ad angolo chiuso, specialmente in pazienti predisposti. Quindi, la sertralina deve essere usata con cautela in pazienti con glaucoma ad angolo chiuso o con una storia di glaucoma.

Disfunzione sessuale

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

Sertralina Aurobindo contiene sodio

Questo medicinale contiene meno di 1 mmol (23 mg) di sodio per compressa rivestita con film, cioè è essenzialmente 'senza sodio'.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

Controindicato

Inibitori delle monoaminossidasi

Inibitori irreversibili delle MAO (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 (moclobemide)

A causa del rischio di sindrome serotoninergica, 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 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 ed iniziato quello con sertralina, o che hanno interrotto di recente la terapia con sertralina prima di iniziare il trattamento con un IMAO (es. blu di metilene). 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 *al giorno* non ha potenziato gli effetti di alcool, carbamazepina, aloperidolo o fenitoina sulla performance cognitiva e psicomotoria nei soggetti sani; tuttavia, l'uso concomitante di sertralina e alcool non è raccomandato.

Altri farmaci serotoninergici

Vedere paragrafo 4.4.

Si consiglia attenzione anche con l'uso di fentanil (usato in anestesia generale o nel trattamento del dolore cronico) con altri farmaci serotoninergici (inclusi altri antidepressivi serotoninergici, amfetamine, i triptani), e con farmaci oppiacei.

Precauzioni particolari

Medicinali che prolungano l'intervallo QT

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

Litio

Nel corso di uno studio controllato verso placebo effettuato su volontari sani, la 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 *al giorno* non causa una inibizione clinicamente significativa del metabolismo della fenitoina. Poiché in alcuni casi in pazienti in trattamento con sertralina è stata riportata l'esposizione ad alti livelli di fenitoina si raccomanda comunque di monitorare le concentrazioni plasmatiche di fenitoina dopo l'inizio della terapia con sertralina, effettuando gli opportuni aggiustamenti posologici della fenitoina. Inoltre, la somministrazione concomitante di fenitoina può causare una riduzione dei livelli plasmatici di sertralina.

Non si può escludere che altri induttori della CYP3A4, come ad esempio il fenobarbital, la carbamazepina, l'erba di S. Giovanni, la 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 *al giorno* 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 *al giorno* e digossina.

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).

Bloccanti neuromuscolari

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

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/al giorno ha evidenziato un incremento moderato (media 23%-37%) dei livelli plasmatici allo steady-state di desipramina (un marker dell'attività dell'isoenzima CYP 2D6). Interazioni clinicamente rilevanti possono verificarsi con altri substrati del CYP 2D6 con un indice terapeutico ristretto tra cui gli antiaritmici di classe 1C come il propafenone e la flecainide, gli antidepressivi triciclici e gli antipsicotici tipici, specialmente se la sertralina viene somministrata ad alti dosaggi.

La sertralina non agisce 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 con otto soggetti giapponesi sani, l'assunzione di tre bicchieri di succo di pompelmo al giorno aumentava i livelli plasmatici di sertralina di circa il 100%. Quindi, l'assunzione di succo di pompelmo deve essere evitata durante il trattamento con sertralina (vedere paragrafo 4.4).

Sulla base di uno studio di interazione con succo di pompelmo, non si può escludere che la somministrazione concomitante di sertralina e inibitori forti del CYP3A4 come ad esempio inibitori delle proteasi, ketoconazolo, itraconazolo, posaconazolo, voriconazolo, claritromicina, telitromicina e nefazodone, possano portare a maggiori aumenti nell'esposizione di sertralina. Questo riguarda anche gli inibitori moderati del CYP3A4, per 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% in presenza di metabolizzatori lenti del CYP2C19 rispetto ai metabolizzatori rapidi (vedere paragrafo 5.2). L'interazione con forti inibitori del CYP2C19, come ad esempio omeprazolo, lansoprazolo, pantoprazolo, rabeprazolo, fluoxetina e 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 *durante la gravidanza*, 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, crisi convulsive, alterazioni della temperatura, difficoltà nell'alimentazione, vomito, ipoglicemia, ipertonia, ipotonia, iperreflessia, tremori, stato di agitazione, 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.

I dati epidemiologici hanno suggerito che l'uso di SSRI in gravidanza, soprattutto nell'ultimo periodo di gravidanza, può aumentare il rischio di ipertensione polmonare persistente nel neonato (PPHN). Il rischio osservato è stato approssimativamente di circa 5 casi ogni 1000 gravidanze. Nella popolazione generale da 1 a 2 casi di PPHN per 1000 gravidanze si verificano.

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

Allattamento

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

Fertilità

I dati sugli animali non hanno mostrato un effetto della sertralina sui parametri della fertilità (vedere 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 *post-marketing* (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 con placebo sulla depressione, OCD, disturbo da attacchi di panico, PTSD e disturbo da ansia sociale. Analisi aggregata ed esperienza relativa alla fase di commercializzazione del medicinale

Agenzia Italiana del Farmaco

Classificazione per organi e sistemi	Molto comune ($\geq 1/10$)	Comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$)	Non comune ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$)	Raro ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$)	Frequenza non nota (non può essere definita sulla base dei dati disponibili)
Infezioni e infestazioni		Infezioni delle alte vie respiratorie, faringite, rinite	Gastroenterite, otite media	Diverticolite [§]	
Tumori benigni, maligni e non specificati (cisti e polipi compresi)			Neoplasie		
Patologie del sistema emolinfopoietico				Linfoadenopatia, trombocitopenia* [§] , leucopenia* [§]	
Disturbi del sistema immunitario			Ipersensibilità*, allergia stagionale*	Reazione anafilattoide*	
Patologie endocrine			Ipotiroidismo*	Iperprolattinemia* [§] , inappropriata secrezione dell'ormone antidiuretico* [§]	
Disturbi del metabolismo e della nutrizione		Diminuzione dell'appetito, aumento dell'appetito*		Ipercolesterolemia, diabete mellito*, ipoglicemia*, iperglicemia* [§] , iponatriemia* [§]	
Disturbi psichiatrici	Insomnia	Ansia*, depressione*, agitazione*, riduzione della libido*, nervosismo, depersonalizzazione, incubi, bruxismo*	Ideazione/comportamento suicidario, disturbi psicotici*, pensieri anormali, apatia, allucinazione*, aggressività*, paranoia	Disturbo di conversione* [§] , paroniria* [§] , dipendenza da farmaco, sonnambulismo, eiaculazione precoce	
Patologie del sistema nervoso	Capogiri, cefalea*, sonnolenza	Tremori, disturbi del movimento (inclusi sintomi extrapiramidali come ipercinesia, ipertonia, distonia, digrignamento dei denti o alterazioni dell'andatura), parestesia*, ipertonia*, disturbi dell'attenzione, disgeusia	Amnesia, ipoestesia*, contrazioni muscolari involontarie*, sincope*, ipercinesia*, emicrania*, convulsioni*, capogiri posturali, coordinazione alterata, disturbi del linguaggio	Coma*, acatisia (vedere paragrafo 4.4), discinesie, iperestesia, spasmo cerebrovascolare (compresa la sindrome di vasocostrizione cerebrale reversibile e 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	<u>Maculopatia</u> * -
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 gastro-intestinale)*, 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 esempio sindrome di Stevens-Johnson* e necrosi epidermica*§, reazioni cutanee*§, fotosensibilità§, angioedema, alterazione della struttura dei capelli, alterazione dell'odore della pelle, dermatite bollosa, eruzione cutanea follicolare	
Patologie del sistema muscolo-scheletrico e del tessuto connettivo		Dolore alla schiena, artralgia*, mialgia	Osteoartrite, contrazioni muscolari, crampi muscolari*, debolezza muscolare	Rabdomiolisi*§, disturbi alle ossa	Trismo*
Patologie renali e urinarie			Pollachiuria, disturbi della minzione, ritenzione urinaria,	Difficoltà iniziale alla minzione*, oliguria	

			incontinenza urinaria*, poliuria, nicturia		
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 dell'alanina aminotransferasi*, incremento dell'aspartato aminotransferasi*, 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. § Frequenza della reazione avversa rappresentata dal limite superiore stimato dell'intervallo di confidenza al 95% usando "La regola del 3". ** L'evento è stato riferito per la classe terapeutica di SSRI/SNRI (vedere paragrafi 4.4 e 4.6).</p>					

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

L'interruzione del trattamento con sertralina (soprattutto se improvvisa) 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 è 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 per 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, *funzione epatica anormale*, incremento della alanino-aminotransferasi, cistite, herpes simplex, otite esterna, dolore all'orecchio, dolore agli occhi, midriasi, malessere, ematuria, *esantema pustoloso*, 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: enuresi

Effetti di classe

Gli studi epidemiologici, condotti principalmente in pazienti con 50 anni di età e più, mostrano un aumento del rischio di fratture ossee in pazienti che ricevono SSRI e ACT. Il meccanismo principale di 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: <http://www.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse>.

4.9 Sovradosaggio

Tossicità

La sertralina ha un margine di sicurezza in funzione della popolazione di pazienti e/o dei farmaci concomitanti. Sono stati segnalati casi di morte dovuti a sovradosaggi di sertralina assunta da sola o in associazione ad altri medicinali e/o alcol. Pertanto, qualsiasi caso di sovradosaggio deve essere trattato clinicamente con decisione.

Sintomi

I sintomi del sovradosaggio includono gli effetti indesiderati mediati dalla serotonina quali sonnolenza, disturbi gastrointestinali (ad es. nausea e vomito), tachicardia, tremore, agitazione e capogiri. Il coma è stato segnalato sebbene meno frequentemente.

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

Trattamento

Non ci sono antidoti specifici alla sertralina. Si raccomanda, se necessario di stabilire e mantenere la pervietà delle vie respiratorie e assicurare un'adeguata ossigenazione e ventilazione. Il carbone vegetale attivo, che può essere utilizzato con un catartico, può risultare altrettanto o più efficace della lavanda gastrica e deve essere tenuto in considerazione nel trattamento del sovradosaggio. L'induzione dell'emesi non è raccomandata. Insieme alle misure generali sintomatiche e di supporto, si raccomanda 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: Inibitori selettivi della ricaptazione della serotonina (SSRI). Codice ATC: N06AB06.

Meccanismo d'azione

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

La sertralina non ha dimostrato di poter indurre dipendenza. Nel corso di uno studio clinico randomizzato, in doppio cieco, controllato verso placebo, condotto per confrontare la dipendenza indotta nell'uomo da sertralina, alprazolam e anfetamina-D, la sertralina non ha prodotto evidenti effetti soggettivi indicativi di un potenziale abuso. Per contro, l'entità della dipendenza farmacologica, dello stato di euforia e del potenziale abuso relativi all'alprazolam e all'anfetamina-D è stata giudicata dai soggetti partecipanti allo studio significativamente superiore rispetto al placebo.

La somministrazione di sertralina non ha prodotto né la stimolazione e l'ansia associate all'anfetamina-D né gli effetti sedativi e la compromissione psicomotoria associate all'alprazolam. La sertralina non agisce come un rinforzante positivo nelle scimmie rhesus addestrate in modo da autosomministrarsi cocaina, né sostituisce in questi animali lo stimolo discriminativo indotto dall'anfetamina-D o dal pentobarbital.

Efficacia e sicurezza clinica

Depressione maggiore

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

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

Popolazione pediatrica

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

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento

Nell'uomo, dopo somministrazione di una dose orale giornaliera da 50 mg-200 mg per 14 giorni, le concentrazioni di picco plasmatico di sertralina si raggiungono tra le 4,5 e 8,4 ore successive alla somministrazione giornaliera del 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 di dati clinici e *in vitro*, si può concludere che la sertralina segue vie metaboliche multiple che includono il CEYP3A4, CYP2C19 (vedere paragrafo 4.5) e il CYP2B6. La sertralina e il suo principale metabolita desmetilsertralina sono anche substrato della glicoproteina- P *in vitro*.

Eliminazione

L'emivita plasmatica media di sertralina è di circa 26 ore (range posologico 22-36 ore). In linea con l'emivita di eliminazione terminale, vi è un accumulo di circa due volte fino al raggiungimento delle concentrazioni steady-state che si raggiungono dopo una settimana con la somministrazione del 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 escretata nelle urine.

Linearità/Non linearità

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

Farmacocinetica in gruppi particolari di pazienti

Popolazione pediatrica con OCD

La farmacocinetica di sertralina è stata studiata in 29 pazienti pediatrici, di età 6-12 anni, e in 32 pazienti adolescenti di età 13-17 anni. Il dosaggio di sertralina in questi pazienti è stato gradualmente aumentato fino alla dose di 200 mg/die in 32 giorni, partendo con una dose iniziale di 25 mg o 50 mg, seguite da incrementi graduali. 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 superiori di circa il 35% rispetto al gruppo di pazienti tra 13 e 17 anni, ed il 21% maggiori rispetto al gruppo di riferimento degli adulti. Non sono state osservate differenze significative nella clearance fra maschi e femmine. Pertanto, nei bambini, in particolare in quelli con un basso peso corporeo, si raccomanda l'impiego di un basso dosaggio iniziale e aumenti graduali di 25 mg. Negli adolescenti può essere utilizzato lo stesso dosaggio impiegato negli adulti.

Adolescenti e anziani

Il profilo farmacocinetico negli adolescenti 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).

Danno 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 risultati del 50% più alti nei metabolizzatori poveri del CYP2C19 rispetto ai metabolizzatori rapidi. Il significato clinico non è chiaro ed è necessario titolare i pazienti in base alla loro risposta clinica.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

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

ritardi nello sviluppo post-natale osservati nella prole di femmine trattate erano probabilmente dovuti agli effetti sulla madre e perciò non rilevanti nella valutazione dei rischi per l'uomo.

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

Studi su animali giovani

È stato condotto uno studio tossicologico in ratti giovani nei quali è stata somministrata sertralina per via orale a ratti maschi e femmine dal giorno 21 dopo la nascita fino al giorno 56 (alle dosi di 10, 40 o 80 mg/kg/giorno) con una fase di recovery senza somministrazione di dosi fino al giorno 196 dopo la nascita. Sono stati osservati ritardi nella maturazione sessuale nei maschi e nelle femmine a differenti livelli di dose (880 mg/kg per i maschi e ≥ 10 mg/kg per le femmine), ma nonostante questi risultati non ci sono stati effetti sertralina-correlati in nessuno degli endpoint relativi alla riproduttività valutati. Inoltre, nei giorni da 21 a 56 dopo la nascita sono stati osservati disidratazione, fuoriuscita di secrezioni colorate dal naso e ridotto aumento di peso medio. Tutti gli effetti menzionati attribuiti alla somministrazione di sertralina sono risultati reversibili durante la fase di recovery senza somministrazione di dosi dello studio. La rilevanza clinica di questi effetti osservati nei ratti ai quali veniva somministrata sertralina non è stata stabilita.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Compresse:

Calcio idrogenofosfato diidrato
Cellulosa microcristallina
Idrossipropilcellulosa
Sodio amido glicolato (tipo A)
Magnesio stearato

Rivestimento:

Opadry White OY-S-7355 contenente
Titanio diossido (E171)
Ipromellosa
Macrogol 400
Polisorbato 80

6.2 Incompatibilità

Non pertinente

6.3 Periodo di validità

Per le confezioni in blister di PVC-Alluminio: 4 anni
Per le confezioni in blister di PVC/PVdC-Alluminio: 3 anni

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Conservare nella confezione originale

Questo medicinale non richiede alcuna speciale condizione di conservazione

6.5 Natura e contenuto del contenitore

PVC bianco opaco – blister in alluminio o PVDC bianco opaco – blister in alluminio e PVC
Confezioni da 10, 14, 15, 20, 28, 30, 42, 50, 56, 60, 84, 98, 100 compresse rivestite con film

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

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

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Aurobindo Pharma (Italia) S.r.l.
Via S. Giuseppe 102
21047 Saronno (VA)
Italia

8. NUMERO DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

50 mg compresse rivestite con film, 10 compresse in blister PVC/AL - AIC n. 037983018
50 mg compresse rivestite con film, 14 compresse in blister PVC/AL - AIC n. 037983020
50 mg compresse rivestite con film, 15 compresse in blister PVC/AL - AIC n. 037983374
50 mg compresse rivestite con film, 20 compresse in blister PVC/AL - AIC n. 037983386
50 mg compresse rivestite con film, 28 compresse in blister PVC/AL - AIC n. 037983032
50 mg compresse rivestite con film, 30 compresse in blister PVC/AL - AIC n. 037983044
50 mg compresse rivestite con film, 42 compresse in blister PVC/AL - AIC n. 037983057
50 mg compresse rivestite con film, 50 compresse in blister PVC/AL - AIC n. 037983069
50 mg compresse rivestite con film, 56 compresse in blister PVC/AL - AIC n. 037983071
50 mg compresse rivestite con film, 60 compresse in blister PVC/AL - AIC n. 037983398
50 mg compresse rivestite con film, 84 compresse in blister PVC/AL - AIC n. 037983083
50 mg compresse rivestite con film, 98 compresse in blister PVC/AL - AIC n. 037983400
50 mg compresse rivestite con film, 100 compresse in blister PVC/AL - AIC n. 037983095
50 mg compresse rivestite con film, 10 compresse in blister PVDC/PVC/AL - AIC n. 037983107
50 mg compresse rivestite con film, 14 compresse in blister PVDC/PVC/AL - AIC n. 037983119
50 mg compresse rivestite con film, 15 compresse in blister PVDC/PVC/AL - AIC n. 037983412
50 mg compresse rivestite con film, 20 compresse in blister PVDC/PVC/AL - AIC n. 037983424
50 mg compresse rivestite con film, 28 compresse in blister PVDC/PVC/AL - AIC n. 037983121
50 mg compresse rivestite con film, 30 compresse in blister PVDC/PVC/AL - AIC n. 037983133
50 mg compresse rivestite con film, 42 compresse in blister PVDC/PVC/AL - AIC n. 037983145
50 mg compresse rivestite con film, 50 compresse in blister PVDC/PVC/AL - AIC n. 037983158
50 mg compresse rivestite con film, 56 compresse in blister PVDC/PVC/AL - AIC n. 037983160
50 mg compresse rivestite con film, 60 compresse in blister PVDC/PVC/AL - AIC n. 037983436
50 mg compresse rivestite con film, 84 compresse in blister PVDC/PVC/AL - AIC n. 037983172
50 mg compresse rivestite con film, 98 compresse in blister PVDC/PVC/AL - AIC n. 037983448
50 mg compresse rivestite con film, 100 compresse in blister PVDC/PVC/AL - AIC n. 037983184
100 mg compresse rivestite con film, 10 compresse in blister PVC/AL - AIC n. 037983196
100 mg compresse rivestite con film, 14 compresse in blister PVC/AL - AIC n. 037983208
100 mg compresse rivestite con film, 15 compresse in blister PVC/AL - AIC n. 037983451
100 mg compresse rivestite con film, 20 compresse in blister PVC/AL - AIC n. 037983463
100 mg compresse rivestite con film, 28 compresse in blister PVC/AL - AIC n. 037983210
100 mg compresse rivestite con film, 30 compresse in blister PVC/AL - AIC n. 037983222
100 mg compresse rivestite con film, 42 compresse in blister PVC/AL - AIC n. 037983234
100 mg compresse rivestite con film, 50 compresse in blister PVC/AL - AIC n. 037983246
100 mg compresse rivestite con film, 56 compresse in blister PVC/AL - AIC n. 037983259
100 mg compresse rivestite con film, 60 compresse in blister PVC/AL - AIC n. 037983475

100 mg compresse rivestite con film, 84 compresse in blister PVC/AL - AIC n. 037983261
100 mg compresse rivestite con film, 98 compresse in blister PVC/AL - AIC n. 037983487
100 mg compresse rivestite con film, 100 compresse in blister PVC/AL - AIC n. 037983273
100 mg compresse rivestite con film, 10 compresse in blister PVDC/PVC/AL - AIC n. 037983285
100 mg compresse rivestite con film, 14 compresse in blister PVDC/PVC/AL - AIC n. 037983297
100 mg compresse rivestite con film, 15 compresse in blister PVDC/PVC/AL - AIC n. 037983499
100 mg compresse rivestite con film, 20 compresse in blister PVDC/PVC/AL - AIC n. 037983501
100 mg compresse rivestite con film, 28 compresse in blister PVDC/PVC/AL - AIC n. 037983309
100 mg compresse rivestite con film, 30 compresse in blister PVDC/PVC/AL - AIC n. 037983311
100 mg compresse rivestite con film, 42 compresse in blister PVDC/PVC/AL - AIC n. 037983323
100 mg compresse rivestite con film, 50 compresse in blister PVDC/PVC/AL - AIC n. 037983335
100 mg compresse rivestite con film, 56 compresse in blister PVDC/PVC/AL - AIC n. 037983347
100 mg compresse rivestite con film, 60 compresse in blister PVDC/PVC/AL - AIC n. 037983513
100 mg compresse rivestite con film, 84 compresse in blister PVDC/PVC/AL - AIC n. 037983350
100 mg compresse rivestite con film, 98 compresse in blister PVDC/PVC/AL - AIC n. 037983525
100 mg compresse rivestite con film, 100 compresse in blister PVDC/PVC/AL - AIC n. 037983362

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 09/03/2009
Data del rinnovo più recente: 26/09/2011

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO