

**Relazione Pubblica di Valutazione**

**SERTRALINA VI.REL**

Sertralina cloridrato

**VI.REL PHARMA S.R.L.**

**Numero di AIC: 045922**

**RIASSUNTO DELLA RELAZIONE PUBBLICA DI VALUTAZIONE**

Questa è la sintesi del *Public Assessment Report* (PAR) per Sertralina VI.REL. Esso spiega come Sertralina VI.REL è stato valutato dalla Commissione Tecnico-Scientifica (CTS) e le sue condizioni di impiego. Non intende fornire consigli pratici su come utilizzare Sertralina VI.REL.

Per informazioni pratiche sull'utilizzo di Sertralina VI.REL i pazienti devono consultare il foglio illustrativo o contattare il loro medico o il farmacista.

**1) CHE COS’È SERTRALINA VI.REL E A COSA SERVE?**

Sertralina VI.REL è un medicinale contenente il principio attivo sertralina cloridrato ed è disponibile in compresse rivestite con film contenenti 50 mg e 100 mg di principio attivo.

Sertralina Vi.Rel è un “medicinale generico”, cioè è analogo ad un “medicinale di riferimento”, Zoloft, già autorizzato in Italia.

Sul sito dell’Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA) (<https://farmaci.agenziafarmaco.gov.it/bancadatifarmaci>) è possibile consultare il Riassunto delle caratteristiche del prodotto e il foglio illustrativo di Zoloft.

Sertralina VI.REL si usa per trattare:

− Depressione e prevenzione delle recidive della depressione (negli adulti)

− Disturbo da ansia sociale (negli adulti)

− Sindrome da stress post-traumatico (PTSD) (negli adulti)

− Disturbo da attacchi di panico (negli adulti)

− Disturbi ossessivo-compulsivi (OCD) (negli adulti e nei bambini e adolescenti di età compresa tra 6 e 17 anni)

**2) COME E’ PRESCRITTO/USATO SERTRALINA VI.REL?**

Sertralina VI.REL può essere ottenuto solo su prescrizione da parte del medico (ricetta ripetibile).

La dose iniziale raccomandata giornaliera per il trattamento di *Depressione* e i *Disturbi Ossessivo-Compulsivi (OCD)* negli adulti è di 50 mg/die, può essere aumentata con incrementi di 50 mg e ad intervalli di almeno una settimana nell’arco di alcune settimane. La dose massima raccomandata è 200 mg/die.

La dose iniziale raccomandata giornaliera per il trattamento di *Disturbo da Attacchi di Panico, Disturbo da Ansia Sociale e Sindrome da Stress Post-Traumatico* è di 25 mg/die, aumentata a 50 mg/die dopo una settimana. La dose giornaliera può essere quindi aumentata con incrementi di 50 mg nell’arco di alcune settimane. La dose massima raccomandata è 200 mg/die.

Nei pazienti anziani e nei pazienti con problemi al fegato il dosaggio può essere più basso.

Sertralina VI.REL deve essere utilizzata solo per il trattamento dei bambini e degli adolescenti affetti da *Disturbi Ossessivo-Compulsivi (OCD)* di età compresa tra 6 e 17 anni.

La dose iniziale raccomandata per il trattamento di *Disturbi Ossessivo-Compulsivi* nei bambini di 6-12 anni di età è di 25 mg al giorno. Dopo una settimana il medico potrà aumentare la dose a 50 mg al giorno. La dose massima è 200 mg al giorno.

La dose iniziale raccomandata per il trattamento di *Disturbi Ossessivo-Compulsivi* negli adolescenti di 13-17 anni di età è di 50 mg/die. La dose massima è 200 mg al giorno.

Questo medicinale non è raccomandato nei bambini di età inferiore ai 6 anni in quanto non sono disponibili dati sull’uso in questa fascia di età.

Le compresse devono essere assunte intere (non frantumate o masticate) con un po’ d’acqua o altra bevanda, indipendentemente dai pasti, in un’unica somministrazione giornaliera, al mattino o alla sera.

Le compresse con linea di frattura possono essere divise in due dosi uguali per favorire la scelta della posologia più adeguata.

**3) COME FUNZIONA SERTRALINA VI.REL?**

Sertralina VI.REL, il cui codice ATC è N06AB06, contiene il principio attivo sertralina cloridrato che appartiene alla classe degli inibitori selettivi della ricaptazione della serotonina (SSRI) e agisce come inibitore specifico della ricaptazione neuronale della serotonina (5-HT) per trattare la depressione e/o i disturbi d’ansia.

**4) COME È STATO STUDIATO SERTRALINA VI.REL?**

Poiché Sertralina VI.REL è un medicinale generico, è stato sufficiente effettuare prove cliniche per determinarela bioequivalenza rispetto al medicinale di riferimento Zoloft. Due medicinali sono bioequivalenti quando producono gli stessi livelli di principio attivo nell’organismo.

**5) QUAL È IL RAPPORTO BENEFICIO/RISCHIO DI SERTRALINA VI.REL?**

Sertralina VI.REL è un medicinale generico ed è bioequivalente al medicinale di riferimento; pertanto, i suoi benefici e rischi sono sovrapponibili a quelli del medicinale di riferimento.

**6) PERCHE’ Sertralina VI.REL E’ STATO APPROVATO?**

La Commissione Tecnico-Scientifica (CTS), nella riunione del 14, 15 e 16 Ottobre 2020, ha concluso che, conformemente ai requisiti della normativa vigente, come nel caso del medicinale di riferimento Zolft, i benefici di Sertralina VI.REL sono superiori ai rischi individuati. La CTS ha, inoltre, definito le modalità di prescrizione di cui al punto 2) di questo Riassunto e la classe di rimborsabilità del medicinale provvisoria Cnn.

**7) QUALI MISURE SONO STATE PRESE PER ASSICURARE LA SICUREZZA E L’EFFICACIA NELL’USO DI SERTRALINA VI.REL?**

Il titolare dell’autorizzazione all’immissione in commercio (AIC) ha presentato un Piano di Gestione del Rischio, in accordo con quanto richiesto dalla Direttiva 2001/83/CE e successivi emendamenti, descrivendo le attività di Farmacovigilanza e gli interventi finalizzati ad identificare, caratterizzare, prevenire o minimizzare i rischi correlati a Sertralina VI.REL.

**8) ALTRE INFORMAZIONI RELATIVE A SERTRALINA VI.REL**

Il 21/04/2021 l’AIFA ha rilasciato l’autorizzazione all’immissione in commercio di Sertralina VI.REL.

La Relazione Pubblica di Valutazione completa segue questo Riassunto.

Per maggiori informazioni riguardo il trattamento con Sertralina VI.REL si può leggere il foglio illustrativo (<https://farmaci.agenziafarmaco.gov.it/bancadatifarmaci>) o contattare il medico o il farmacista.

Questo riassunto è stato redatto in data 24/05/2021.

**RELAZIONE PUBBLICA DI VALUTAZIONE**

**INDICE**

1. **INTRODUZIONE**
2. **ASPETTI DI QUALITA’**
3. **ASPETTI NON CLINICI**
4. **ASPETTI CLINICI**
5. **CONSULTAZIONE SUL FOGLIO ILLUSTRATIVO**
6. **CONCLUSIONI, VALUTAZIONE DEL RAPPORTO BENEFICIO/RISCHIO E RACCOMANDAZIONI**
7. **INTRODUZIONE**

Sulla base dei dati di qualità, sicurezza ed efficacia, l’AIFA ha rilasciato a VI.REL PHARMA S.R.L. l’autorizzazione all’immissione in commercio (AIC) per il medicinale Sertralina VI.REL il 21/04/2021 (GU S.G. n. 109 del 08/05/2021).

Sertralina VI.REL può essere ottenuto solo su prescrizione da parte del medico (ricetta ripetibile).

Questa procedura è stata presentata ai sensi dell’art. 10.1 della Direttiva 2001/83/EU s.m.i.

Sertralina VI.REL è un medicinale contenente un principio attivo sertralina cloridrato noto e presente nel medicinale di riferimento Zoloft autorizzato in Italia da più di 10 anni.

Sertralina VI.REL, il cui codice ATC è N06AB06, contiene il principio attivo sertralina cloridrato, che è un potente inibitore specifico dell'uptake neuronale della serotonina (5-HT) in vitro, con un risultante potenziamento degli effetti della 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.

Sertralina VI.REL è indicata nel trattamento di:

Episodi depressivi maggiori. Prevenzione della ricorrenza di episodi depressivi maggiori.

Disturbo da attacchi di panico, associato o meno ad agorafobia.

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

Disturbo da ansia sociale.

Disturbo Post-Traumatico da Stress (PTSD).

La richiesta di AIC è supportata da uno studio di bioequivalenza che ha confrontato i profili farmacocinetici del medicinale test Sertralina VI.REL e quelli del medicinale di riferimento Zoloft autorizzato in Italia.

Lo studio di bioequivalenza è stato condotto in conformità alle linee guida di Buona Pratica Clinica (*Good Clinical Practice* - GCP).

Le officine coinvolte nella produzione sono conformi alle linee guida di Buona Pratica di Fabbricazione (*Good Manufacturing Practice* - GMP). Le autorità regolatore competenti hanno rilasciato i certificati GMP per i siti di produzione sul territorio dell’Unione Europea.

Il sistema di Farmacovigilanza descritto dal titolare dell’AIC è conforme ai requisiti previsti dalla normativa corrente. E’ stato presentato un Piano di gestione del rischio (*Risk Management Plan* – RMP) accettabile.

Il titolare di AIC ha presentato una adeguata giustificazione della non presentazione della Valutazione del Rischio ambientale; questo approccio è accettabile in quanto Sertralina VI.REL contiene un principio attivo noto presente in medicinali autorizzati; inoltre, non sono presenti componenti geneticamente modificati; il metodo di produzione e la formulazione del medicinale non presentano problematiche di carattere ambientale.

1. **ASPETTI DI QUALITA’**

**II.1 PRINCIPIO ATTIVO SERTRALINA CLORIDRATO**

Nome chimico:(1S, 4S)-4-(3,4-dichlorophenyl) - *N*methyl-1,2,3, 4- tetrahydronaphthalen -1-amine hydrochloride

Struttura:



Formula molecolare: C17H18Cl3N

Peso molecolare 342.7 g/mol

CAS: [79559-97-0]

Aspetto: polvere cristallina bianca o biancastra

Solubilità: Leggermente solubile in acqua, scarsamente solubile in etanolo anidro, leggermente solubile in acetone e isopropanolo

Il principio attivo è presente in Farmacopea Europea; il produttore ha presentato un ASMF.

La sintesi del principio attivo è stata adeguatamente descritta a partire da idonei materiali di partenza; sono utilizzati appropriati controlli di processo e intermedi di sintesi.

I materiali e i reagenti utilizzati nella sintesi sono di qualità adeguata.

I materiali, gli intermedi, i reagenti utilizzati nella sintesi non sono di origine umana, biologica o geneticamente modificata. Sono state fornite prove adeguate della struttura isolata. Tutte le potenziali impurezze note sono state identificate e caratterizzate.

Le specifiche del principio attivo sono appropriate e controllate con metodi analitici adeguatamente convalidati. Sono stati forniti certificati analitici che confermano la qualità del principio attivo.

Il principio attivo è confezionato in un adeguato contenitore, per il quale sono stati forniti specifiche e certificati analitici. Il confezionamento primario è costituito da sacchetti in LDPE bifoderato (interno trasparente e esterno nero) con chiusura in plastica posti in fusti in HDPE e conservati in un contenitore ermetico, al riparo dalla luce.

Sono stati forniti adeguati studi di stabilità per il principio attivo conservato nel confezionamento proposto per il commercio. Sulla base di questi dati, è stato approvato un periodo di retest di 36 mesi.

**II.2 PRODOTTO FINITO**

**Descrizione e composizione**

Sertralina VI.REL è disponibile in compresse rivestite con film contenenti 50 mg e 100 mg di principio attivo.

Gli eccipienti sono

Nucleo della compressa: calcio fosfato, cellulosa microcristallina, sodio amido glicolato, silice colloidale anidra, magnesio stearato

Rivestimento della compressa: alcol polivinilico, titanio diossido (E171), macrogol/PEG 300, talco

Tutti gli eccipienti sono conformi alla relativa monografia di Farmacopea Europea, ad eccezione del rivestimento della compressa. Per gli eccipienti presenti nel rivestimento della compressa i produttori hanno proposto specifiche di controllo conformi alla monografia di Farmacopea Europea.

Nessun eccipiente è ottenuto da organismi geneticamente modificati; non sono presenti eccipienti mai utilizzati nell’uomo.

**Sviluppo farmaceutico**

Sono stati forniti dettagli dello sviluppo farmaceutico e questi sono stati ritenuti soddisfacenti.

Sono stati forniti dati comparativi relativi al profilo di impurezze rispetto al medicinale di riferimento Lacipil. I dati sono soddisfacenti.

**Produzione**

Sono stati forniti una descrizione del metodo di produzione e la relativa flow-chart.

I controlli effettuati nel corso della produzione sono appropriati per la natura del medicinale e del metodo di produzione. Sono stati forniti, inoltre, dati soddisfacenti relativi alla convalida del metodo di produzione.

**Specifiche del prodotto finito**

Sono state fornite adeguate specifiche di controllo per il prodotto finito al rilascio e alla fine della validità. I metodi analitici sono stati descritti e adeguatamente convalidati. Sono stati forniti, inoltre, dati analitici per i diversi dosaggi del prodotto finito: questi dati dimostrano che i lotti prodotti sono in accordo alle specifiche proposte. Sono stati forniti, infine, certificati analitici per gli standard di riferimento utilizzati.

**Contenitore**

Sertralina VI.REL è confezionato in blister di PVC/Al.

Sono state fornite specifiche e certificati analitici per tutti i componenti del confezionamento primario, che è adeguato per il medicinale.

**Stabilità**

Studi di stabilità sul prodotto finito sono stati condotti in accordo alle correnti linee guida e i risultati sono entro i limiti delle specifiche autorizzate. Sulla base di questi risultati, è stato autorizzato un periodo di validità di 3 anni senza nessuna condizione particolare di conservazione.

**II.3 Discussione sugli aspetti di qualità**

Tutte le criticità evidenziate nel corso della valutazione sono state risolte e la qualità di Sertralina VI.REL è considerata adeguata. Non ci sono obiezioni per l’approvazione di Sertralina VI.REL dal punto di vista chimico-farmaceutico.

1. **ASPETTI NON CLINICI**

Non sono stati condotti specifici studi non clinici, in quanto Sertralina VI.REL contiene un principio attivo noto presente nel medicinale di riferimento: questo approccio è accettabile poiché il medicinale di riferimento Zoloft è autorizzato in Italia da oltre 10 anni.

Le proprietà farmacodinamiche, farmacocinetiche e tossicologiche di sertralina cloridrato sono ben conosciute; pertanto, non sono richiesti ulteriori studi non clinici. Il richiedente l’AIC ha presentato una overview redatta da un esperto qualificato che ha fornito una approfondita rassegna dei dati bibliografici farmacologici, farmacocinetici e tossicologici di sertralina cloridrato.

Non ci sono obiezioni per l’approvazione dal punto di vista non clinico.

1. **ASPETTI CLINICI**

Sertralina VI.REL è indicata nel trattamento di:

Episodi depressivi maggiori. Prevenzione della ricorrenza di episodi depressivi maggiori.

Disturbo da attacchi di panico, associato o meno ad agorafobia.

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

Disturbo da ansia sociale.

Disturbo Post-Traumatico da Stress (PTSD).

**Posologia e modalità di somministrazione**

Le informazioni sulla posologia e sulle modalità di somministrazione sono riportate nel Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto pubblicato sul sito dell’Agenzia Italiana del Farmaco - AIFA /(<https://farmaci.agenziafarmaco.gov.it/bancadatifarmaci>).

**Tossicologia**

La tossicologia di sertralina cloridrato è ben conosciuta; non è stato necessario presentare ulteriori dati.

**Farmacologia clinica**

La farmacologia clinica di sertralina cloridrato è ben conosciuta. Sertralina VI.REL contiene un principio attivo noto presente nel medicinale di riferimento Zoloft autorizzato in Italia da più di 10 anni. Con l’eccezione dello studio di bioequivalenza, non sono stati condotti nuovi studi clinici di farmacodinamica e farmacocinetica, in quanto Sertralina VI.REL contiene un principio attivo noto e presente nel medicinale di riferimento Zoloft autorizzato in Italia da più di 10 anni.

**Studio di bioequivalenza**

La richiesta di AIC è supportata da uno studio di bioequivalenza che ha confrontato i profili farmacocinetici di Sertralina VI.REL e quelli del medicinale di riferimento Besitran 100 mg compresse, autorizzato in Italia con la denominazione Zoloft - Pfizer Italia S.r.l

Lo studio era caratterizzato da un appropriato disegno ed è stato condotto in accordo ai principi GCP.

Sono stati forniti certificati analitici per medicinale test e medicinale di riferimento.

L’utilizzo del solo dosaggio maggiore 100 mg per lo studio di bioequivalenza è stato opportunamente giustificato.

Lo studio di bioequivalenza è uno studio comparativo, randomizzato, a dose singola, 2-periodi, crossover condotto su 24 volontari sani di entrambi i sessi con somministrazione a digiuno. Dopo una notte di digiuno, il medicinale è stato somministrato con acqua. Un soddisfacente periodo di wash-out di 28 giorni è stato previsto tra le somministrazioni.

Campioni di sangue sono stati prelevati al tempo zero (pre-dose) e a specificati tempi fino a 96 ore dopo la somministrazione. I livelli plasmatici di sertralina cloridrato sono stati determinati mediante un metodo analitico LC-MS/MS opportunamente convalidato.

Per sertralina sono state definite le seguenti variabili farmacocinetiche: Cmax, AUC0-t,, AUC0-, tmax, t½ e AUC estrapolata. La bioequivalenza tra medicinale test e medicinale di riferimento è dimostrata se gli intervalli di confidenza al 90% per la trasformata logaritmica di Cmax e AUC0-t,, cadono nel range di accettabilità di 0.80-1.25 (80%-125%).

Risultati

24 volontari sani sono stati arruolati nello studio. 24 soggetti hanno completato la fase clinica e sono stati inclusi nell’analisi farmacocinetica.

Sicurezza

Nel corso dello studio, si sono manifestati 67 eventi avversi correlati al trattamento in 22 soggetti. In particolare, sono stati riscontrati vertigini, nausea, vomito, tremore, feci liquide, fastidio addominale, mal di testa, insonnia, tremore, aumentata peristalsi intestinale. Non sono stati rilevati eventi avversi gravi.

*Parametri farmacocinetici*.

La sintesi dei risultati dello studio di bioequivalenza è riportata nella tabella che segue.

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| **Sertralina** | | | | |
| **Parametro** | **Test-LSM** | **Reference-LSM** | **T/R Ratio** | **90% C.I.** |
| **AUC0-t** | 13.51 | 13.59 | 92.62 | 86.95-98.67 |
| **AUC0-∞** | 13.59 | 13.67 | 92.64 | 86.77-98.91 |
| **Cmax** | 10.20 | 10.28 | 92.10 | 84.55-100.32 |

*Conclusioni sulla bioequivalenza*.

I risultati degli studi di bioequivalenza mostrano che gli intervalli di confidenza dei parametri farmacocinetici studiati cadono nel range di accettabilità di 80-125%, in accordo con le linee guida correnti.

**Efficacia e sicurezza clinica**

Non sono stati presentati nuovi dati di efficacia e sicurezza clinica: il profilo di sicurezza e l’efficacia del principio attivo di Sertralina VI.REL è ben conosciuto.

**Piano di Valutazione del Rischio (*Risk Management Plan* - RMP)**

È stato presentato un RMP in accordo a quanto previsto dalla Direttiva 2001/83/EU s.m.i. che descrive le attività di farmacovigilanza e gli interventi definiti al fine di identificare, caratterizzare, prevenire o minimizzare i rischi collegati all’uso di Sertralina VI.REL.

Azioni routinarie di farmacovigilanza e di minimizzazione del rischio sono proposte per tutte le problematiche di sicurezza.

Oltre le misure previste nel Riassunto delle caratteristiche del prodotto non sono previste attività addizionali di minimizzazione del rischio

**Conclusioni**

Per la richiesta di AIC di Sertralina VI.REL sono state presentate sufficienti informazioni cliniche.

Il rapporto beneficio/rischio di Sertralina VI.REL è considerato favorevole dal punto di vista clinico.

1. **CONSULTAZIONE SUL FOGLIO ILLUSTRATIVO**

Il foglio illustrativo è stato sottoposto al test di leggibilità in accordo ai requisiti dell’art. 59(3) e 61(1) della direttiva 2001/83/EU s.m.i. i risultati del test hanno dimostrato che il foglio illustrativo corrisponde ai criteri imposti dalla linea guida sulla leggibilità di etichetta e foglio illustrativo dei medicinali per uso umano.

1. **CONCLUSIONI, VALUTAZIONE DEL RAPPORTO BENEFICIO/RISCHIO E RACCOMANDAZIONI**

La qualità di Sertralina VI.REL è accettabile e non sono state rilevate criticità da un punto di vista non clinico e clinico.

Lo studio di bioequivalenza e le sue conclusioni confermano che Sertralina VI.REL e il medicinale di riferimento Zoloft sono bioequivalenti.

Il rapporto beneficio/rischio è considerato positivo.

Il riassunto delle caratteristiche del prodotto, il foglio illustrativo e le etichette sono in linea con le correnti linee guida. Questi documenti possono essere consultati sul sito istituzionale di AIFA (<https://farmaci.agenziafarmaco.gov.it/bancadatifarmaci>).