1. LEGEMIDLETS NAVN

Sertralin Bluefish 50 mg filmdrasjerte tabletter
Sertralin Bluefish 100 mg filmdrasjerte tabletter

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Sertralin Bluefish 50 mg tabletter, filmdrasjerte:
Hver filmdrasjerte tablett inneholder sertralinhydroklorid tilsvarende 50 mg sertralin.

Sertralin Bluefish 100 mg tabletter, filmdrasjerte:
Hver filmdrasjerte tablett inneholder sertralinhydroklorid tilsvarende 100 mg sertralin.

For en fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Tablett, filmdrasjert.

Sertralin Bluefish 50 mg tabletter, filmdrasjerte:
Hvite, kapselformede, filmdrasjerte tabletter, merket med "A" på én side og en delestrek mellom "8" og "1" på den andre siden.
Delestreken er kun ment for å lette deling, slik at det blir enklere å svelge tabletten, og ikke for å dele den i like doser.

Sertralin Bluefish 100 mg tabletter, filmdrasjerte:
Hvite, kapselformede, filmdrasjerte tabletter, merket med "A" på én side og "82" på den andre siden.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Sertralin er indisert til behandling av:
Depressive episoder. Forebygging av tilbakefall av nye depressive episoder.
Panikklidelse, med eller uten agorafobi.
Tvangslidelse (OCD) hos voksne og barn og ungdom i alderen 6-17 år.
Sosial angstlidelse.
Posttraumatisk stresslidelse (PTSD).

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Dosering

Startdose

Depresjon og OCD
Sertralinbehandling bør startes med en dose på 50 mg/dag.

Panikklidelse, PTSD og sosial angstlidelse
Behandling bør initieres med 25 mg/dag. Etter én uke økes dosen til 50 mg én gang daglig. Dette doseringsregimet er vist å redusere frekvensen av tidlig innsettende bivirkninger, som er karakteristisk ved panikklidelse.

Dosetitrering

Depresjon, OCD, panikklidelse, sosial angstlidelse og PTSD
Pasienter som ikke responderer på en 50 mg dose kan ha nytte av en doseøkning. Doseendringer gjøres trinnvis med 50 mg med intervaller på minst én uke, opp til et maksimum på 200 mg/dag. På grunn av sertralins 24-timers eliminasjonshalveringstid skal doseendringer ikke gjøres oftere enn én gang per uke.

Effekten av behandlingen kan ses i løpet av 7 dager, men vanligvis er det nødvendig med lengre observasjonstid for å vise terapeutisk effekt, spesielt ved OCD.

Vedlikeholdsbehandling
Ved langtidsbehandling bør dosen holdes på laveste effektive nivå, og eventuelt justeres avhengig av terapeutisk respons.

Depresjon
Langtidsbehandling kan også være hensiktsmessig for å forebygge nye depressive episoder (MDE). I de fleste slike tilfeller vil den anbefalte dosen til forebygging av nye depressive episoder være den samme som ved nåværende episode. Pasienter med depresjon bør behandles i en periode på minst 6 måneder for å sikre symptomfrihet.

Panikklidelse og OCD
Fortsatt behandling ved panikklidelse og OCD bør evalueres regelmessig, da forebygging av tilbakefall ikke er vist ved disse lidelsene.

Eldre pasienter
Dosering til eldre bør vurderes nøye da eldre har en større risiko for å utvikle hyponatremi (se pkt. 4.4).

Pasienter med nedsatt leverfunksjon
Sertralin bør brukes med forsiktighet hos pasienter med leversykdom. Redusert dose eller sjeldnere dosering bør benyttes hos pasienter med nedsatt leverfunksjon (se pkt. 4.4). Sertralin skal ikke brukes til pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon da det ikke finnes kliniske data (se pkt. 4.4).

Pasienter med nedsatt nyrefunksjon
Ingen dosejustering er nødvendig hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon (se pkt. 4.4).

Pediatrisk populasjon

Barn og ungdom med tvangslidelse (OCD)
13-17 år: Startdose 50 mg én gang daglig.
6-12 år: Startdose 25 mg én gang daglig. Dosen kan økes til 50 mg en gang daglig etter én uke.

Påfølgende doser kan økes dersom responsen ikke er tilfredsstillende, med trinnvise økninger på 50 mg over en periode på noen uker, etter behov. Maksimaldosen er 200 mg daglig. Den generelt lavere kroppsvekten hos barn sammenlignet med voksne bør imidlertid tas med i vurderingen ved en eventuell doseøkning utover 50 mg. Doseendringer bør ikke foretas med kortere intervaller enn én uke.

Effekt er ikke vist hos barn og ungdom med depressive episoder.

Det finnes ingen tilgjengelige data for barn under 6 år (se pkt. 4.4).

Administrasjonsmåte
Sertralin skal tas én gang daglig, enten morgen eller kveld.
Sertralin tabletter kan tas med eller uten mat.

Abstinenssymptomer ved seponering av sertralin
Brå seponering bør unngås. Når behandling med sertralin skal avsluttes, bør dosen gradvis reduseres over en periode på minst én til to uker for å redusere risikoen for abstinensreaksjoner (se pkt. 4.4 og 4.8). Dersom det oppstår ikke tolererbare symptomer som følge av redusert dose eller seponering, bør det vurderes å gå tilbake til den tidligere ordinerte dosen. Deretter kan legen fortsette med å redusere dosen, men da mer gradvis.

4.3 Kontraindikasjoner

Overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.

Samtidig bruk av irreversible monoaminoksidasehemmere (MAO-hemmere) er kontraindisert grunnet risiko for serotonergt syndrom, med symptomer som agitasjon, tremor og hypertermi. Sertralinbehandling skal ikke initieres før tidligst 14 dager etter at behandling med en irreversibel MAO-hemmer er seponert. Sertralin skal seponeres minst 7 dager før oppstart av behandling med en irreversibel MAO-hemmer (se pkt. 4.5).

Samtidig bruk av pimozid er kontraindisert (se pkt. 4.5).

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Serotonergt syndrom (SS) eller nevroleptisk malignt syndrom (NMS)
Det er rapportert om utvikling av potensielt livstruende tilstander som serotonergt syndrom (SS) eller nevroleptisk malignt syndrom (NMS) ved bruk av SSRI'er, inkludert sertralin. Risiko for SS eller NMS ved bruk av SSRI'er øker ved samtidig bruk av andre serotonerge legemidler (inkludert andre serotonerge antidepressiva, amfetaminer, triptaner) og legemidler som svekker serotoninmetabolismen (inkludert MAO-hemmere, f.eks. metylenblått), antipsykotika og andre dopaminantagonister, og med opioider. Pasienter bør overvåkes for eventuelle tegn og symptomer på SS og NMS (se pkt. 4.3). Symptomer på serotonergt syndrom kan omfatte endret mental status, overaktivitet i det autonome nervesystemet, nevromuskulær overaktivitet og/eller gastrointestinale symptomer. Samtidig bruk av sertralin og buprenorfin kan resultere i serotonergt syndrom (se pkt. 4.5). Dersom samtidig behandling med buprenorfin er klinisk nødvendig, er nøye observasjon av pasienten anbefalt, spesielt ved behandlingsstart og ved doseøkninger.

Bytte fra andre selektive serotoninreopptakshemmere (SSRI'er), antidepressiva eller legemidler mot tvangslidelser
Det er begrenset kontrollert erfaring med hensyn til optimalt tidspunkt for bytte fra et annet SSRI, et annet antidepressivum eller legemiddel mot tvangslidelser til sertralin. Forsiktighet og grundig medisinsk vurdering bør utvises ved bytte, spesielt fra et langtidsvirkende medikament som f.eks. fluoksetin.

Andre serotonerge legemidler, for eksempel tryptofan, fenfluramin og 5-HT-agonister
Samtidig administrering av sertralin med andre legemidler som øker effekten av serotonerg nevrotransmisjon som amfetaminer, tryptofan, fenfluramin eller 5-HT-agonister, eller urtepreparatet johannesurt (*hypericum perforatum*) bør gjøres med forsiktighet og hvis mulig unngås, på grunn av fare for farmakodynamisk interaksjon.

QTc-forlengelse/Torsade de pointes (TdP)
Tilfeller av QTc-forlengelse og TdP er rapportert ved bruk av sertralin etter markedsføring. De fleste rapportene var fra pasienter med andre risikofaktorer for QTc-forlengelse/TdP. QTc-forlengende effekt ble bekreftet i en QTc-studie hos friske forsøkspersoner, med statistisk signifikant positiv eksponering/responssammenheng. Sertralin skal derfor brukes med forsiktighet hos pasienter med ytterligere risikofaktorer for QTc-forlengelse, slik som hjertesykdom, hypokalemi eller hypomagnesemi, familiehistorie med QTc-forlengelse, bradykardi og samtidig bruk av legemidler som gir QTc-forlengelse (se pkt. 4.5 og 5.1).

Aktivering av hypomani eller mani
Maniske/hypomaniske symptomer har blitt rapportert hos et mindre antall pasienter som ble behandlet med antidepressiva og legemidler mot tvangslidelser, inklusiv sertralin. Sertralin skal derfor brukes med forsiktighet hos pasienter med tidligere mani/hypomani. Nøye overvåkning av lege er påkrevd. Sertralin skal seponeres dersom pasienten går inn i en manisk fase.

Schizofreni
Psykotiske symptomer kan forverres hos pasienter med schizofreni.

Epileptiske anfall
Epileptiske anfall kan forekomme ved sertralinbehandling. Sertralin skal derfor ikke brukes til behandling av pasienter med ustabil epilepsi. Pasienter med kontrollert epilepsi skal overvåkes nøye. Sertralin skal seponeres hos alle pasienter som utvikler epileptiske anfall.

Selvmord/selvmordstanker eller klinisk forverring
Depresjon er assosiert med en økt risiko for selvmordstanker, selvskading og selvmord (selvmordsrelaterte hendelser). Denne risikoen vedvarer til det oppnås signifikant bedring. Siden bedring ikke alltid oppstår i løpet av de første ukene av behandlingen, bør pasienten følges opp nøye inntil bedring inntrer. Generell klinisk erfaring viser at risikoen for selvskading er høyest kort etter behandlingsstart og risikoen for selvmord kan øke i de første fasene av bedringen.

Andre psykiatriske lidelser sertralin forskrives for, kan også være assosiert med en økt risiko for selvmordsrelaterte hendelser. Disse lidelsene kan dessuten opptre i forbindelse med depresjon. Det bør derfor tas samme forholdsregler ved behandling av pasienter med andre psykiatriske lidelser, som for pasienter med depresjon.

Det er kjent at pasienter med en historie med selvmordsrelaterte hendelser eller som har betydelig grad av selvmordstanker før oppstart av behandlingen, har en større risiko for selvmordstanker og selvmordsforsøk. Disse pasientene bør derfor følges nøye under behandlingen. En meta-analyse av placebokontrollerte kliniske forsøk på voksne pasienter med psykiatriske lidelser, viste en økt risiko for suicidal adferd ved behandling med antidepressiva sammenlignet med placebo for pasienter yngre enn 25 år.

Behandlingen av pasienter, særlig de med høy risiko, bør ledsages av nøye oppfølging, spesielt tidlig i behandlingen og ved doseendringer. Pasienter (og pårørende) bør oppfordres til å være oppmerksomme på klinisk forverring, selvmordsrelatert adferd eller selvmordstanker, samt uvanlige endringer i oppførsel, og til å søke medisinsk hjelp dersom disse symptomene oppstår.

Seksuell dysfunksjon
Selektive serotonin reopptakshemmere (SSRI'er) kan forårsake symptomer på seksuell dysfunksjon (se pkt. 4.8). Det er rapportert om langvarig seksuell dysfunksjon der symptomene har fortsatt etter seponering av SSRI'er.

<u>Pediatrisk populasjon</u>
Sertralin bør ikke brukes til behandling av depresjon hos barn og ungdom under 18 år, med unntak av pasienter med tvangslidelse (OCD) i alderen 6-17 år. Selvmordsrelatert adferd (selvmordsforsøk og selvmordstanker), fiendtlighet (hovedsakelig aggresjon, opposisjonell adferd og sinne) ble i kliniske forsøk hyppigere observert hos barn og ungdom som ble behandlet med antidepressiva, enn hos dem som fikk placebo. Dersom det på bakgrunn av klinisk behov likevel tas en beslutning om behandling, bør pasienten få tett oppfølging for å kunne oppdage selvmordssymptomer, spesielt i tidlig behandling. Langtidssikkerhet for kognitiv, emosjonell, fysisk og pubertal modning hos barn og ungdom i alderen 6 til 16 år ble evaluert i en langtids observasjonsstudie i opptil 3 år (se pkt. 5.1). Noen få tilfeller av veksthemming og forsinket pubertet er rapportert etter markedsføring. Den kliniske relevansen og årsakssammenheng er fortsatt uklar (se pkt. 5.3 for tilsvarende prekliniske sikkerhetsdata). Avvik i vekst og utvikling må overvåkes av legen ved langtidsbehandling hos pediatriske pasienter.

Unormale blødninger
Det er rapportert om blødningsforstyrrelser med SSRI'er, inkludert blødninger i huden (ekkymoser og purpura), samt andre blødningstilfeller som for eksempel gastrointestinale eller gynekologiske blødninger, inkludert fatale blødninger. SSRI'er/SNRI'er kan øke risikoen for postpartumblødning (se pkt. 4.6, 4.8). Forsiktighet tilrådes hos pasienter som tar SSRI'er, spesielt ved samtidig bruk av legemidler som er kjent for å påvirke blodplatefunksjonen (for eksempel antikoagulantia, atypiske antipsykotika og fenotiaziner, de fleste trisykliske antidepressiva, acetylsalisylsyre og ikke-steroide antiinflammatoriske midler (NSAIDs), samt hos pasienter med kjente blødningsforstyrrelser (se pkt. 4.5).

Hyponatremi
Hyponatremi kan forekomme som et resultat av SSRI- eller SNRI-behandling, inklusiv sertralin. I mange tilfeller ser det ut til at hyponatremi er et resultat av et syndrom med utilstrekkelig sekresjon av antidiuretisk hormon (SIADH). Det er rapportert om tilfeller hvor natriumnivået i serum var lavere enn 110 mmol/l.
Eldre pasienter kan ha en større risiko for å utvikle hyponatremi ved SSRI- eller SNRI-behandling. Likeledes kan pasienter som tar diuretika, eller som ellers er volumdepleterte, ha en større risiko (se Bruk hos eldre). Man bør vurdere å seponere sertralin hos pasienter med symptomatisk hyponatremi, og hensiktsmessig medisinsk intervensjon bør igangsettes. Tegn og symptomer på hyponatremi omfatter hodepine, konsentrasjonsvansker, svekket hukommelse, forvirring, svakhet og ustøhet som kan føre til fall. Ved mer alvorlige og/eller akutte tilfeller har det forekommet tegn og symptomer som hallusinasjon, synkope, kramper, koma, respirasjonsstans og død.

Abstinenssymptomer ved avslutning av sertralinbehandling
Abstinenssymptomer ved seponering er vanlige, særlig dersom avslutningen er brå (se pkt. 4.8). Hos pasienter i kliniske studier som ble behandlet med sertralin var insidensen av rapporterte abstinensreaksjoner 23 % hos dem som seponerte behandling med sertralin, sammenliknet med 12 % hos dem som fortsatte med sertralinbehandling.

Risikoen for abstinenssymptomer kan være avhengig av flere faktorer, inkludert behandlingens varighet og dose, samt hvor raskt dosen reduseres. Svimmelhet, sensoriske forstyrrelser (inkl. parestesi), søvnproblemer (inkludert insomni og intense drømmer), agitasjon eller angst, kvalme og/eller oppkast, tremor og hodepine er de vanligst rapporterte reaksjonene. Vanligvis er disse symptomene svake til moderate, men hos noen pasienter kan de være sterke. De kommer vanligvis innen de første dagene etter seponering, men det er noen meget få rapporter om slike symptomer hos pasienter som ved en feiltakelse har glemt en dose. Vanligvis er disse symptomene selvbegrensende og forsvinner vanligvis innen 2 uker, men hos noen individer kan de vare lenger (2-3 måneder eller mer). Ved seponering er det derfor anbefalt at sertralin trappes gradvis ned over en periode på flere uker eller måneder, tilpasset pasientens behov (se pkt. 4.2).

Akatisi/psykomotorisk rastløshet
Bruken av sertralin er blitt assosiert med utvikling av akatisi, som karakteriseres ved subjektivt ubehagelig eller plagsom rastløshet og behov for å bevege seg, ofte ledsaget av manglende evne til å sitte eller stå stille. Om dette opptrer, vil det sannsynligvis skje i løpet av de første ukene av behandlingen. Hos pasienter som utvikler disse symptomene, kan en økning av dosen være skadelig.

Nedsatt leverfunksjon
Sertralin metaboliseres i stor grad i lever. En farmakokinetikkstudie med gjentatt dosering av sertralin hos personer med mild, stabil levercirrhose viste en forlenget eliminasjonshalveringstid og ca. tre ganger høyere AUC og C_{max} sammenlignet med friske individer. Det var ingen signifikant forskjell i plasmaproteinbinding mellom de to gruppene. Sertralin bør brukes med forsiktighet hos pasienter med leversykdom. Dersom sertralin gis til pasienter med nedsatt leverfunksjon, bør redusert dose eller sjeldnere dosering vurderes. Sertralin skal ikke brukes hos pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon (se pkt. 4.2).

Nedsatt nyrefunksjon
Sertralin metaboliseres i stor grad, og utskillelse av uforandret legemiddel i urin er en ubetydelig

eliminasjonsvei. I studier hos pasienter med lett til moderat nedsatt nyrefunksjon (kreatininclearance 30-60 ml/minutt) eller moderat til alvorlig nedsatt nyrefunksjon (kreatininclearance 10-29 ml/minutt) var farmakokinetiske parametre (AUC_{0-24} eller C_{max}) etter gjentatt dosering ikke signifikant forskjellig fra kontrollene. Ingen dosejustering av sertralin er nødvendig basert på grad av nedsatt nyrefunksjon.

Bruk hos eldre
Mer enn 700 eldre pasienter (>65 år) har deltatt i kliniske studier. Bivirkningsmønster og -insidens hos eldre var omtrent som hos yngre pasienter.

SSRI'er eller SNRI'er, inkludert sertralin, har imidlertid vært assosiert med tilfeller av klinisk signifikant hyponatremi hos eldre pasienter, og disse kan ha en større risiko for denne bivirkningen (se Hyponatremi i pkt. 4.4).

Diabetes
Behandling med et SSRI kan påvirke blodsukkeret hos pasienter med diabetes. Det kan bli nødvendig å justere dosen av insulin og/eller orale hypoglykemiske legemidler.

Elektrosjokkbehandling
Det er ikke utført kliniske studier som viser nytte og/eller risiko ved kombinert bruk av elektrosjokkbehandling og sertralin.

Grapefruktjuice
Inntak av grapefruktjuice under behandling med sertralin er ikke anbefalt (se pkt. 4.5).

Interferens med urinprøver
Falsk positive immuntester for benzodiazepiner i urinprøver er rapportert hos pasienter som tar sertralin. Dette skyldes testenes manglende spesifisitet. Falsk positive prøveresultater kan forventes i flere dager etter seponering av sertralinbehandling. Bekreftende kontrollprøver, som gasskromatografi/massespektrometri, vil skille mellom sertralin og benzodiazepiner.

Vinkelblokkglaukom
SSRI'er inkludert sertralin kan påvirke pupillstørrelsen og medføre mydriasis. Denne mydriatiske effekten har potensial til å redusere øyevinkelen og medføre økt intraokulært trykk og vinkelblokkglaukom, spesielt hos predisponerte pasienter. Sertralin bør derfor brukes med forsiktighet hos pasienter med vinkelblokkglaukom eller anamnese med glaukom.

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Kontraindisert

Monoaminoksidasehemmere
Irreversible MAO-hemmere (for eksempel selegilin)
Sertralin skal ikke brukes i kombinasjon med irreversible MAO-hemmere, som for eksempel selegilin. Sertralinbehandling skal ikke initieres før tidligst 14 dager etter seponering av en irreversibel MAO-hemmer. Sertralin skal seponeres minst 7 dager før oppstart av behandling med en irreversibel MAO-hemmer (se pkt. 4.3).

Reversible, selektive MAO-A-hemmere (moklobemid)
Grunnet risiko for serotonergt syndrom skal man ikke gi sertralin i kombinasjon med en reversibel, selektiv MAO-hemmer som moklobemid. Etter avslutning av behandling med en reversibel MAO-hemmer, kan seponeringsperioden være kortere enn 14 dager før behandlingsstart med sertralin. Det anbefales seponering av sertralin minst 7 dager før behandlingsstart med en reversibel MAO-hemmer (se pkt. 4.3).

Reversible, ikke-selektive MAO-hemmere (linezolid)
Linezolid, et antibiotikum, er en svak reversibel og ikke-selektiv MAO-hemmer, og skal ikke gis til pasienter som får sertralin (se pkt. 4.3).

Det har vært rapportert alvorlige bivirkninger hos pasienter som nylig har avsluttet behandling med en MAO-hemmer (f.eks. metylenblått) og startet behandling med sertralin, eller som nylig har avsluttet behandling med sertralin før behandlingsstart med en MAO-hemmer. Disse reaksjonene inkluderte tremor, myoklonus, diaforese, kvalme, brekninger, rødme, svimmelhet og hypertermi med symptomer som liknet på nevroleptisk malignt syndrom, samt epileptiske anfall og død.

Pimozid
En økning i pimozidnivået med ca 35 % ble sett i en studie hvor en lav enkeltdose med pimozid (2 mg) ble gitt. Det økte pimozidnivået var ikke assosiert med EKG-endringer. Mekanismen bak interaksjonen er ukjent, men pga det smale terapeutiske vinduet for pimozid er samtidig bruk av sertralin og pimozid kontraindisert (se pkt. 4.3).

Samtidig behandling med sertralin anbefales ikke

CNS-dempende legemidler og alkohol
Samtidig administrering av sertralin 200 mg daglig forsterket ikke effekten av alkohol, karbamazepin, haloperidol eller fenytoin på kognitiv og psykomotorisk prestasjon hos friske forsøkspersoner. Samtidig bruk av sertralin og alkohol frarådes likevel.

Andre serotonerge legemidler
Se pkt. 4.4.

Forsiktighet anbefales også med opioider [f.eks. fentanyl (brukt til generell anestesi eller ved behandling av kroniske smerter)] og andre serotonerge legemidler (inkludert andre serotonerge antidepressiva, amfetaminer, triptaner), og med andre opioider (for eksempel buprenorfin) på grunn av økt risiko for serotonergt syndrom, en potensielt livstruende tilstand (se pkt. 4.4).

Spesielle forholdsregler

Legemidler som forlenger QT-tiden
Risikoen for QTc-forlengelse og/eller ventrikulære arytmier (f.eks. TdP) kan øke ved samtidig bruk av andre legemidler som forlenger QTc-tiden (f.eks. visse antipsykotika og antibiotika) (se pkt. 4.4 og 5.1).

Litium
En placebokontrollert studie på friske forsøkspersoner viste at samtidig administrering av sertralin med litium ikke endret farmakokinetikken til litium i vesentlig grad, men en økning i tremor i forhold til placebo ble observert. Dette indikerer en mulig farmakodynamisk interaksjon. Pasienten bør følges nøye ved samtidig behandling med sertralin og litium.

Fenytoin
En placebokontrollert studie med friske forsøkspersoner antyder at langtidsbehandling med sertralin 200 mg/dag ikke medfører klinisk signifikant inhibering av fenytoinmetabolismen. Det anbefales likevel at fenytoinkonsentrasjonen i plasma monitoreres ved start av sertralinbehandling og at dosen av fenytoin eventuelt justeres, da rapporter om høy eksponering for fenytoin hos pasienter som bruker sertralin har forekommet. Samtidig bruk av fenytoin, en kjent CYP3A4-inducer, og sertralin kan i tillegg redusere plasmanivået av sertralin.

Metamizol
Samtidig bruk av sertralin og metamizol, som er en inducer av metaboliserende enzymer inkludert CYP2B6 og CYP3A4, kan medføre en reduksjon i plasmakonsentrasjonen av sertralin og eventuelt redusert klinisk effekt. Det bør derfor utvises forsiktighet når metamizol og sertralin gis samtidig. Klinisk respons og/eller legemiddelnivå bør monitoreres som indisert.

Triptaner
Etter markedsføring har det forekommet enkelte rapporter som beskriver pasienter med svakhet,

hyperrefleksisitet, dårlig koordinasjon, forvirring, angst og agitasjon etter bruk av sertralin og sumatriptan. Symptomer på serotonergt syndrom kan også forekomme med andre legemidler i samme gruppe (triptaner). Hvis samtidig bruk av sertralin og triptaner er ønskelig, anbefales nøye observasjon av pasienten (se pkt. 4.4).

Warfarin
Samtidig behandling med sertralin 200 mg daglig og warfarin resulterte i en liten, men statistisk signifikant økning av protrombintiden, som i sjeldne tilfeller kan gi ubalanse i INR-verdier. Protrombintiden bør derfor følges nøye ved behandlingsstart/seponering av sertralin.

Andre legemiddelinteraksjoner, digoksin, atenolol, cimetidin
Samtidig administrering med cimetidin forårsaket en betydelig reduksjon i sertralinclearance. Den kliniske betydningen av disse endringene er ukjent. Sertralin hadde ingen effekt på atenolols evne til betaadrenerg blokkering. Det ble ikke sett noen interaksjon ved bruk av sertralin 200 mg daglig når det ble gitt sammen med digoksin.

Legemidler som påvirker blodplatefunksjonen
Blødningsrisikoen kan øke ved bruk av legemidler som påvirker blodplatefunksjonen (for eksempel NSAIDs, acetylsalisylsyre og tiklopidin) eller andre legemidler som kan øke blødningsrisikoen, når disse tas samtidig med SSRI'er, inklusiv sertralin (se pkt. 4.4).

Muskelrelakserende midler
SSRI'er kan redusere plasmakolinesteraseaktivitet, noe som medfører en forlengelse av den nevromuskulært blokkerende effekten til mivakurium og andre muskelrelakserende midler.

Legemidler som metaboliseres av cytokrom P450
Sertralin er en mild til moderat hemmer av CYP 2D6. Langtidsbehandling med 50 mg sertralin daglig viste moderat økning (snitt 23 %-37 %) av plasmanivåer ved steady-state for desipramin (markør for CYP 2D6 isozymaktivitet). Klinisk relevante interaksjoner kan forekomme med andre CYP 2D6-substrater med et smalt terapeutisk vindu som for eksempel klasse 1C antiarytmika som propafenon og flekainid, TCA og typiske antipsykotika, spesielt ved høyere dosering av sertralin.

Sertralin hemmer ikke CYP 3A4, CYP 2C9, CYP 2C19 eller CYP 1A2 i klinisk signifikant grad. Dette er bekreftet i *in vivo*-interaksjonsstudier med CYP 3A4-substrater (endogent kortisol, karbamazepin, terfenadin, alprazolam), CYP 2C19-substratet diazepam, og CYP 2C9-substratene tolbutamid, glibenklamid og fenytoin. *In vitro*-studier indikerer at sertralin har lite eller intet potensiale til å hemme CYP 1A2.

I en japansk cross-over-studie med åtte friske forsøkspersoner økte plasmanivåene av sertralin med ca. 100 % ved inntak av tre glass grapefruktjuice daglig. Inntak av grapefruktjuice skal derfor unngås under behandling med sertralin (se pkt. 4.4).

Basert på interaksjonsstudien med grapefruktjuice kan det ikke utelukkes at samtidig bruk av sertralin og potente CYP3A4-hemmere, f.eks. proteasehemmere, ketokonazol, itrakonazol, posakonazol, vorikonazol, klaritromycin, telitromycin og nefazodon, vil medføre enda større økninger i sertralineksponeringen. Dette gjelder også moderate CYP3A4-hemmere, f.eks. aprepitant, erytromycin, flukonazol, verapamil og diltiazem. Inntak av potente CYP3A4-hemmere skal unngås under behandling med sertralin.

Det kan ikke utelukkes at CYP3A4-inducere, f.eks. fenobarbital, karbamazepin, johannesurt og rifampicin kan medføre en reduksjon av sertralins plasmanivå.

Plasmanivåene av sertralin øker med ca. 50 % hos de som har langsom metabolisering (poor metabolizers) via CYP 2C19 sammenliknet med de som har rask metabolisering (se pkt. 5.2). Interaksjoner med kraftige hemmere av CYP 2C19, f.eks. omeprazol, lansoprazol, pantoprazol, rabeprazol, fluoksetin, fluvoksamin, kan ikke utelukkes.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet
Det er ikke utført velkontrollerte studier på gravide kvinner. Det foreligger imidlertid en betydelig mengde data, og det er ikke sett bevis for medfødte misdannelser som er forårsaket av sertralin. Dyrestudier viste effekter på reproduksjon som antakeligvis skyldes maternell toksisitet forårsaket av den farmakodynamiske effekten av preparatet og/eller en direkte farmakodynamisk effekt av preparatet på fosteret (se pkt. 5.3).

Bruk av sertralin under graviditet har vært rapportert å forårsake symptomer som er forenlig med seponeringssymptomer hos enkelte nyfødte der mødrene har vært behandlet med sertralin. Dette er også sett ved bruk av andre SSRI antidepressiva. Sertralin anbefales ikke brukt ved graviditet, med mindre den kliniske tilstanden til kvinnen tilsier at nytteverdien ved behandling forventes å overskride den mulige risikoen.

Observasjonsdata indikerer en økt risiko (mindre enn doblet) for postpartumblødning ved eksponering for SSRI/SNRI den siste måneden før fødsel (se pkt. 4.4, 4.8).

Nyfødte bør observeres nøye dersom moren har brukt sertralin i de siste stadier av graviditeten, spesielt i tredje trimester. De følgende symptomer kan oppstå hos den nyfødte om moren har brukt sertralin i de senere stadier av graviditeten: åndedrettsproblemer, cyanose, apnè, krampeanfall, ustabil temperatur, sugevansker, oppkast, hypoglykemi, hypertoni, hypotoni, hyperrefleksi, tremor, nervøsitet, irritabilitet, letargi, vedvarende gråting, somnolens og søvnproblemer. Disse symptomene kan være forårsaket av serotonerge effekter eller seponeringssymptomer. I de fleste tilfeller begynner komplikasjonene umiddelbart eller kort tid (< 24 timer) etter fødselen.

Epidemiologiske data kan tyde på at bruk av SSRI-preparater under graviditet, spesielt sent i graviditeten, kan øke risikoen for vedvarende pulmonal hypertensjon hos nyfødte (PPHN). Den observerte risikoen var anslagsvis 5 tilfeller per 1000 svangerskap. I den øvrige befolkningen er forekomsten 1-2 tilfeller av PPHN per 1000 svangerskap.

Amming
Publiserte data vedrørende sertralinnivåer i brystmelk viser at små mengder sertralin og dets metabolitt N-desmetylsertralin utskilles i brystmelk. Det ble stort sett funnet ubetydelige til ikke målbare serumnivåer hos spebarn, med unntak av et spebarn med serumnivåer på 50 % av nivåene hos moren (men uten merkbare symptomer hos spedbarnet). Ingen bivirkninger er så langt rapportert hos nyfødte som ammes av mødre som bruker sertralin, men en eventuell risiko kan ikke utelukkes.
Bruk hos ammende mødre anbefales ikke, med mindre legen vurderer at nytteverdien overskrider risikoen.

Fertilitet
Dyredata viste ingen effekt av sertralin på fertilitetsparametre (se pkt. 5.3).
Humane spontanrapporter med enkelte SSRI'er har vist at en effekt på spermkvalitet er reversibel. Det er hittil ikke observert påvirkning av fertilitet hos mennesker.

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Klinisk farmakologiske studier har vist at sertralin ikke har noen psykomotoriske effekter. Imidlertid kan psykotrope legemidler svekke de mentale eller fysiske funksjoner som kreves for å uføre potensielt risikofylte handlinger som bilkjøring og bruk av maskiner. Pasienten bør derfor advares om dette.

4.8 Bivirkninger

Kvalme er den vanligste bivirkningen. Ved behandling av sosial angstlidelse forekom seksuell dysfunksjon (ejakulasjonssvikt) hos 14 % av mennene som fikk sertralin, sammenliknet med 0 % ved placebo. Disse bivirkningene er doserelaterte og ofte forbigående ved fortsatt behandling.

Bivirkningsprofilen som oftest ble sett i dobbelblinde, placebokontrollerte studier på pasienter med OCD, panikklidelse, PTSD og sosial angstlidelse var omtrent den samme som i kliniske studier på pasienter med depresjon.

Tabell 1 viser bivirkninger sett etter markedsføring (frekvens ikke kjent) og i placebokontrollerte kliniske studier (bestående av totalt 2542 pasienter på sertralin og 2145 på placebo) på depresjon, OCD, panikklidelse, PTSD og sosial angstlidelse.
Intensitet og frekvens av enkelte av bivirkningene i tabell 1 kan avta ved fortsatt behandling, og fører vanligvis ikke til seponering.

Tabell 1: Bivirkninger
Bivirkningsfrekvens sett i placebokontrollerte kliniske studier på depresjon, OCD, panikksyndrom, PTSD og sosial angstlidelse. Samleanalyse og erfaring etter markedsføring (frekvens ikke kjent).

Svært vanlige (≥ 1/10)	**Vanlige** ≥ 1/100 til < 1/10	**Mindre vanlige** ≥ 1/1000 til < 1/100	**Sjeldne** ≥ 1/10 000 til < 1/1000		**Frekvens ikke kjent (kan ikke anslås ut ifra tilgjengelige data)**
Infeksiøse og parasittære sykdommer					
	Faryngitt, øvre luftveis-infeksjon, rhinitt	Gastroenteritt, otitis media	Divertikulitt§		
Godartede, ondartede og uspesifiserte svulster (inkludert cyster og polypper)					
		Svulster			
Sykdommer i blod og lymfatiske organer					
			Lymfadenopati, trombocytopeni*§, leukopeni*§		
Forstyrrelser i immunsystemet					
		Overfølsomhet*, sesongbetinget allergi*	Anafylaktoid reaksjon*		
Endokrine sykdommer					
		Hypotyreose*	Hyperprolaktinemi*§, syndrom med uhensiktsmessig sekresjon av antidiuretisk hormon*§		
Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer					
	Redusert appetitt, økt appetitt*		Diabetes mellitus*, hyper-kolesterolemi, hypoglykemi*, hyperglykemi*§, hyponatremi*§		
Psykiatriske lidelser					

Insomni	Depresjon*, depersonaliserin g, mareritt, angst*, agitasjon*, nervøsitet, nedsatt libido*, bruksisme*	Hallusinasjon*, aggresjon*, euforisk humør*, apati, u normale tanker, psykose*, p aranoia, selvmordsforestillinger -adferd	Konversjonsnevrose *§, legemiddelavhengig het, søvngjengeri, prematur ejakulasjon, angstfylte drømmer*§		

Nevrologiske sykdommer					
Svimmelhet, somnolens, hodepine*	Paraestesier*, tremor, hypertoni*, smaksforstyrrelse, oppmerksomhetsforstyrrelse, bevegelsesforstyrrelser (inkl. ekstrapyramidale symptomer som hyperkinesi, hypertoni, dystoni, gnissing av tenner eller unormal gange)	Kramper*, ufrivillige muskelsammentrekninger*, unormal koordinasjon, hyperkinesi*, amnesi, hypestesi*, taleforstyrrelser, postural svimmelhet, ynkope*, migrene*	Koma*, koreoatetose§, dyskinesi, hyperestesi, sensoriske forstyrrelser, akatisi (se pkt. 4.4), cerebrovaskulære spasmer (inkludert reversibel cerebral vasokonstriksjondsyndrom og Call-Flemings syndrom)*§, psykomotorisk rastløshet*§ (se pkt. 4.4), det er også rapportert tegn og symptomer assosiert med serotonergt syndrom* eller nevroleptisk malignt syndrom: I enkelte tilfeller i forbindelse med samtidig bruk av serotonerge legemidler, og disse inkluderer agitasjon, forvirring, diaforese, diare, feber, hypertensjon, rigiditet og takykardi§		
Øyesykdommer					
	Synsforstyrrelser*	Mydriasis*	Glaukom, forstyrrelse i tåredannelsen, blind flekk i synsfeltet, dobbeltsyn, lysømfintlighet, blodutredelse i øyets fremre kammer§, ulik pupillstørrelse§, unormalt syn§		Makulopati
Sykdommer i øre og labyrint					
	Tinnitus*	Øresmerter			
Hjertesykdommer					

	Palpitasjoner*	Takykardi*, hjertesykdom	Hjerteinfarkt*§, bradykardi, torsade de pointes*§ (se pkt. 4.4, 4.5 og 5.1), QTc-forlengelse* (se pkt. 4.4, 4.5 og 5.1)		

Karsykdommer					
	Hetetokter*	Hypertensjon*, rødme, unormale blødninger (f.eks. gastrointestinal blødning)*, hematuri*	Perifer i skemi		
Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum					
	Gjesping*	Bronkospasme*, dyspné, neseblødning*	Laryngo-spasme, hyper-ventilering, eosinofil pneumoni*§, hypo-ventilering, pipende/hvesende pust*§, problemer med stemmen, hikke, interstitiell		
Gastrointestinale sykdommer					
Diaré, kvalme, munntørrhet	Abdominal smerte*, oppkast*, forstoppelse*, dyspepsi, flatulens	Øsofagitt, dysfagi, hemoroider, økt spyttsekresjon, tungeproblemer, sure oppstøt, melena, tannproblemer, glossitt	Blodig avføring, stomatitt, sår på tungen, munnsår, pankreatitt*§		Mikroskopisk kolitt
Sykdommer i lever og galleveier					
			Leverfunksjonsforstyrrelser, alvorlige leverforstyrrelser (inklusive hepatitt, gulsott og leversvikt)		
Hud- og underhudssykdommer					

	Utslett*, økt svettesekresjon	Periorbitalt ødem*, ansiktsødem, purpura*, alopesi*, kaldsvette, tørr hud, urtikaria*, kløe*, dermatitt	Bulløs dermatitt, follikulært utslett, unormal hårstruktur, unormal kroppslukt, sjeldne rapporter om alvorlige hudbivirkninger (SCAR) f.eks. Stevens-Johnsons syndrom* og epidermal nekrolyse*§, hudreaksjoner*§, fotosensitivitet*§, angioødem		
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett					
	Artralgi*, myalgi, ryggsmerter	Osteoartritt, muskelsvakhet, muskeltrekninger, muskelkramper*	Rabdomyolyse*§, skjelettlidelser		Trismus*, multippel acylkoenzym A-dehydrogenase-mangel-lignende sykdom*

Sykdommer i nyre og urinveier					
		Nokturi, urinretensjon, polyuri pollakisuri, miksjonsforstyrrelser urininkontinens*	Oliguri, urinretensjon		
Lidelser i kjønnsorganer og brystsykdommer					
Ejakulasjonssvikt	Erektil dysfunksjon, uregelmessig menstruasjon*	Vaginalblødning, seksuell dysfunksjon (se pkt. 4.4), seksuell dysfunksjon hos kvinner (se pkt. 4.4), menoragi	Atrofisk vulvovaginitt, balanopostitt*§, genital utflod, priapisme*, galaktoré*, gynekomasti*		Postpartum-blødning**
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet					
Tretthet*	Brystsmerter*, sykdomsfølelse*, asteni*, feber*	Perifert ødem*, frysninger, tørste, unormalt ganglag*	Hernia, redusert legemiddeltolerans e		
Undersøkelser					
	Vektøkning*	Økt ALAT*, Økt ASAT*, Vektreduksjon*	Unormal sæd, økt blodkolesterol*, unormale kliniske laboratorieverdier, endret blodplatefunksjon*§		
Skader, forgiftninger og komplikasjoner ved medisinske prosedyrer					
	Skader				
Kirurgiske og medisinske prosedyrer					
			Vasodilaterende inngrep		

* Bivirkning identifisert etter markedsføring
§ Bivirkningsfrekvens representert ved anslått øvre grense for 95 % konfidensintervall ved bruk av "The Rule of 3" identifisert etter markedsføring
* Denne bivirkningen har blitt rapportert for den terapeutiske klassen SSRI'er/SNRI'er (se pkt. 4.4, 4.6)

Abstinenssymptomer ved avslutning av sertralinbehandling
Det er vanlig at seponering av sertralin (gjelder spesielt brå seponering) medfører seponeringssymptomer. Svimmelhet, sensoriske forstyrrelser (inkl. parestesi), søvnproblemer (inkludert insomni og intense drømmer), agitasjon eller angst, kvalme og/eller oppkast, tremor og hodepine er de vanligst rapporterte. Vanligvis er disse symptomene svake til moderate og selvbegrensende, men hos noen pasienter kan de være alvorlige og/eller ha lengre varighet. Seponering ved gradvis reduksjon av dosen anbefales derfor når sertralinbehandlingen ikke lenger er nødvendig (se pkt. 4.2 og 4.4).

Eldre populasjon
SSRI'er eller SNRI'er, inkludert sertralin, har vært assosiert med tilfeller av klinisk signifikant hyponatremi hos eldre pasienter, og disse pasientene kan ha en større risiko for denne bivirkningen (se pkt. 4.4).

Pediatrisk populasjon
Hos over 600 pediatriske pasienter som ble behandlet med sertralin var den samlede bivirkningsprofilen generelt lik den som ble sett i studier med voksne. Følgende bivirkninger er rapportert i kontrollerte kliniske studier (n=281 pasienter behandlet med sertralin):
Svært vanlige (≥ 1/10): Hodepine (22 %), insomni (21 %), diaré (11 %) og kvalme (15 %).
Vanlige (≥ 1/100 til < 1/10): Brystsmerter, mani, feber, oppkast, anoreksi, kraftige humørsvingninger, aggresjon, agitasjon, nervøsitet, oppmerksomhetsforstyrrelser, svimmelhet, hyperkinesi, migrene, somnolens, tremor, synsforstyrrelser, munntørrhet, dyspepsi, mareritt, tretthet, urininkontinens, utslett, akne, neseblødning, flatulens.
Mindre vanlige (≥ 1/1000 til < 1/100): EKG QT-forlengelse (se pkt. 4.4, 4.5 og 5.1), selvmordsforsøk, kramper, ekstrapyramidale forstyrrelser, parestesier, depresjon, hallusinasjoner, purpura, hyperventilering, anemi, leverfunksjonsforstyrrelser, økt ALAT, cystitt, herpes simplex, otitis externa, øresmerter, øyesmerter, mydriasis, sykdomsfølelse, hematuri, utslett med pustler, rhinitt, skader, vektreduksjon, muskelrykninger, unormale drømmer, apati, albuminuri, pollakisuri, polyuri, brystsmerter, menstruasjonsforstyrrelser, alopesi, dermatitt, hudlidelser, unormal kroppslukt, urtikaria, gnissing av tenner, rødme.
Frekvens ikke kjent (kan ikke anslås ut ifra tilgjengelige data): Ufrivillig vannlating

Klasseeffekt
Epidemiologiske studier, hovedsakelig gjennomført på i pasienter i aldersgruppen 50 år og eldre, viser en økt risiko for benfrakturer hos pasienter som bruker SSRI- og TCA-preparater. Mekanismen bak denne risikoen er ukjent.

Melding av mistenkte bivirkninger
Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via meldeskjema som finnes på nettsiden til Direktoratet for medisinske produkter: www.dmp.no/meldeskjema.

4.9 Overdosering

Toksisitet
Sertralin har en sikkerhetsmargin som avhenger av pasientpopulasjon og/eller legemidler som brukes samtidig. Det er rapportert fatale tilfeller som omfatter overdosering med sertralin, alene eller i kombinasjon med andre legemidler og/eller alkohol. Det anbefales derfor en offensiv tilnærming ved behandling av overdosering.

Symptomer
Symptomer på overdosering av sertralin er serotonin-medierte bivirkninger som døsighet, gastrointestinale forstyrrelser (kvalme og oppkast), takykardi, tremor, agitasjon og svimmelhet. Koma er rapportert, men mindre hyppig.

QTc-forlengelse/torsade de pointes er rapportert etter sertralinoverdosering, og EKG-overvåkning anbefales derfor alltid ved sertralinoverdosering (se pkt. 4.4, 4.5 og 5.1).

Behandling
Det finnes ingen kjente spesifikke antidoter mot sertralin. Det anbefales å sørge for frie luftveier, ved behov, og adekvat ventilasjon og O_2-behandling. Administrasjon av medisinsk kull, ev. i kombinasjon med avføringsmidler, er minst like effektivt som mageskylling og bør vurderes ved behandling av overdosering. Brekningsfremkalling er ikke tilrådelig. Overvåking av kardiovaskulære (f.eks. EKG) og vitale funksjoner tilrådes sammen med generell støttebehandling.
Fremkalt diurese, dialyse, hemoperfusjon og utskiftningstransfusjon vil sannsynligvis ikke være effektivt på grunn av sertralins store distribusjonsvolum.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Selektive serotoninreopptakshemmere (SSRI),
ATC-kode: N06AB06

Virkningsmekanisme
Sertralin er en potent og spesifikk hemmer av opptak av serotonin (5-HT) i nerveterminalene *in vitro*. I dyreforsøk resulterer dette i potensert effekt av 5-HT. Det gir kun svært svake effekter på reopptak av noradrenalin og dopamin i nerveterminalene. Ved kliniske doser blokkerer sertralin for opptak av serotonin i humane blodplater. Det gir ingen stimulerende, sederende eller antikolinerg effekt, og ingen kardiotoksisitet hos dyr. I kontrollerte studier med friske forsøkspersoner forårsaket sertralin verken sedasjon eller endring av psykomotorikk. Sertralin øker ikke den katekolaminerge aktiviteten, og dette er i samsvar med dets selektive hemming av 5-HT-opptak. Sertralin har ingen affinitet til muskarinerge (kolinerge), serotonerge, dopaminerge, adrenerge, histaminerge reseptorer eller GABA- eller benzodiazepin-reseptorer. Langtidsbehandling med sertralin hos dyr har, i likhet med andre klinisk effektive antidepressiva og legemidler mot tvangslidelser, ført til en nedregulering av noradrenalin reseptorer i hjernen.

Det er ikke vist misbrukspotensiale for sertralin. I en placebokontrollert, dobbelblind, randomisert studie som sammenliknet tilbøyelighet til misbruk av sertralin, alprazolam og d-amfetamin hos mennesker, ga sertralin ingen positive subjektive effekter som kunne gi indikasjon på et misbrukspotensiale. Forsøkspersonene rangerte derimot både alprazolam og d-amfetamin signifikant høyere enn placebo når det gjaldt foretrukket legemiddel, eufori og misbrukspotensiale. Sertralin ga verken opphav til stimulering eller angst, som er sett med d-amfetamin, eller sedasjon og nedsatt psykomotorikk, som er sett med alprazolam. Sertralin virker ikke som en positiv forsterker hos rhesusaper som ble trenet opp til selvadministrering av kokain, og det erstatter heller ikke den stimulus som er karakteristisk for enten d-amfetamin eller pentobarbital hos rhesusaper.

Klinisk effekt og sikkerhet
Depressive episoder
En studie ble utført med deprimerte polikliniske pasienter som hadde respondert ved avslutning av en initial 8-ukers åpen behandlingsperiode med sertralin 50-200 mg daglig. Disse pasientene (n = 295) ble randomisert til fortsatt behandling i 44 uker med dobbelblindet sertralin 50-200 mg daglig eller placebo. Det var statistisk signifikant færre tilbakefall hos pasienter som fikk sertralin sammenliknet med de som fikk placebo. Gjennomsnittlig dose for de som fullførte var 70 mg daglig. Prosentandelen av pasienter som responderte på behandlingen (definert som de som ikke fikk tilbakefall) var 83,4 % for sertralin og 60,8 % for placebo.

Posttraumatisk stresslidelse (PTSD)
Sammenslåtte data fra de tre studiene på PTSD hos den generelle populasjonen, viste en lavere responsrate hos menn enn hos kvinner. I de to positive studiene på den generelle populasjonen, var responsraten på sertralin vs. placebo lik hos menn og kvinner (kvinner: 57,2 % vs. 34,5 %, menn: 53,9 % vs. 38,2 %). Antallet mannlige og kvinnelige pasienter i de samlede studiene på den generelle populasjonen var henholdsvis 184 og 430. Resultatene for kvinner er mer robuste, mens menn hadde andre variabler ved baseline (mer stoffmisbruk, lengre symptomvarighet, andre traumatiske hendelser), som er forbundet med nedsatt effekt.

Hjertets elektrofysiologi
I en dedikert QTc-studie gjennomført ved steady state og supraterapeutisk eksponering hos friske forsøkspersoner (behandlet med 400 mg/dag, to ganger maksimal anbefalt døgndose), var øvre grense for 2-sidig 90 % KI for tidstilpasset minste kvadraters gjennomsnittsforskjell for QTcF mellom sertralin og placebo (11,666 msek) større enn den forhåndsdefinerte grensen på 10 msek ved tidspunkt 4. timer etter dosering. Eksponeringsresponsanalyse indikerte en svakt positiv sammenheng mellom QTcF og sertralins plasmakonsentrasjon [0,036 msek/(ng/ml), $p < 0,0001$]. Basert på eksponeringsresponsmodellen er grensen for klinisk signifikant QTcF-forlengelse (dvs. for predikert

90 % KI over 10 msek) minst 2,6 ganger høyere enn gjennomsnittlig C_{max} (86 ng/ml) etter høyeste anbefalte dose av sertralin (200 mg/dag) (se pkt. 4.4, 4.5, 4.8 og 4.9).

Pediatrisk OCD
Sikkerhet og effekt av sertralin (50-200 mg/dag) ble undersøkt ved behandling av ikke-depressive barn (6-12 år) og unge (13-17 år) med tvangslidelse (OCD) som var polikliniske pasienter. Etter en uke med enkeltblindet placeboinnføring ble pasientene randomisert til tolv ukers behandling med enten placebo eller sertralin i varierende dose. Startdosen til barn (6-12 år) var 25 mg. Pasienter som var randomisert til sertralin viste signifikant større bedring enn de som ble randomisert til placebo på skalaene Children's Yale-Brown Obsessive Compulsive Scale (CY-BOCS) (p = 0,005), NIMH Global Obsessive Compulsive Scale (p = 0,019), og CGI Improvement Scale (p = 0,002). I tillegg ble det i CGI Severity Scale også sett en tendens mot større bedring i sertralingruppen enn i placebogruppen (p = 0,089). For CY-BOCS var gjennomsnittlig baseline og endring fra baseline for placebogruppen henholdsvis 22,25 ± 6,15 og -3,4 ± 0,82, mens i sertralingruppen var gjennomsnittlig baseline og endring fra baseline henholdsvis 23,36 ± 4,56 og -6,8 ± 0,87. Av de som responderte på behandlingen i en post-hoc-analyse, var andelen respondere definert som de som hadde en reduksjon på 25 % eller høyere i CY-BOCS (primære effektmål) fra baseline til endepunkt, 53 % av sertralinbehandlede pasienter sammenliknet med 37 % av placebobehandlede pasienter (p = 0,03).

Det finnes ingen langtids kliniske studier som undersøker effekt i denne pediatriske populasjonen.

Pediatrisk populasjon
Det finnes ingen tilgjengelige data for barn under 6 år.

Sikkerhetsstudie etter markedsføring SPRITES
I en observasjonsstudie gjennomført etter godkjenning av 941 pasienter i alderen 6 til 16 år ble langtidssikkerhet ved behandling med sertralin (med og uten psykoterapi) evaluert sammenlignet med psykoterapi på kognitiv, emosjonell, fysisk og pubertal modning i opptil 3 år. Denne studien ble utført i klinisk praksis hos barn og ungdom med primærdiagnoser av tvangslidelser, depresjon eller andre angstlidelser og evaluerte kognisjon (vurdert ved Trails B-testen og Metacognition Index fra Behaviour Rating Inventory of Executive Function (BRIEF)), atferdsmessig/emosjonell regulering (vurdert ved Behavioral Regulation Index fra BRIEF) og fysisk/pubertal modning (vurdert ved standardisert høyde/vekt/kroppsmasseindeks (BMI) og Tanner-stadium)). Sertralin er godkjent i den pediatriske populasjonen kun for pasienter i alderen 6 år og eldre med OCD (se pkt. 4.1). Standardisering av hvert primære resultatmål basert på kjønns- og aldersnormer viste at de samlede resultatene stemte overens med normal utvikling. Ingen statistisk signifikante forskjeller ble observert for de primære resultatmålene, med unntak av vekt. Et statistisk signifikant funn for standardisert vekt ble observert i komparative analyser; men omfanget av endringen i vekt var lite [gjennomsnittlig (SD) endring i standardisert z-score < 0,5 SD]. Det var et dose-respons-forhold i vektøkning.

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Absorpsjon
Etter en oral dosering én gang daglig på 50 til 200 mg i 14 dager hos mennesker, inntrer maksimal plasmakonsentrasjon av sertralin 4,5 til 8,4 timer etter daglig administrasjon av legemidlet. Mat endrer ikke biotilgjengeligheten fra sertralintabletter signifikant.

Distribusjon
Ca. 98 % av sirkulerende legemiddel er bundet til plasmaproteiner.

Biotransformasjon
Sertralin gjennomgår omfattende hepatisk første passasje-metabolisme.
Basert på kliniske og *in-vitro* data kan det fastslås at sertralin metaboliseres via flere ulike mekanismer, inkludert CYP 3A4, CYP 2C19 (se pkt. 4.5) og CYP 2B6. Sertralin og hovedmetabolitten desmetylsertralin er *in-vitro* også substrater av P-glykoprotein.

Eliminasjon
Den gjennomsnittlige terminale halveringstiden til sertralin er ca. 26 timer (22-36 timer). I samsvar med den terminale eliminasjonshalveringstiden er det en ca. to ganger akkumulering opp til 'steady state'-konsentrasjoner, som oppnås etter en uke med dosering én gang daglig. Halveringstiden til N-desmetylsertralin er 62–104 timer. Både sertralin og N-desmetylsertralin metaboliseres i høy grad hos menneske, og metabolittene elimineres i like fraksjoner i feces og i urin. Bare en liten del (< 0,2 %) utskilles i urin som uendret sertralin.

Linearitet/ikke-linearitet
Sertralin har doseproporsjonal farmakokinetikk i området 50 til 200 mg.

Farmakokinetikk hos spesielle pasientgrupper

Barn og ungdom med OCD
Farmakokinetikken til sertralin ble undersøkt hos 29 pediatriske pasienter i alderen 6-12 år, og hos 32 unge pasienter i alderen 13-17 år. Pasientene ble gradvis opptitrert til en 200 mg daglig dose i løpet av 32 dager, enten med 25 mg startdose og trinnvise økninger, eller med 50 mg startdose og trinnvise økninger. Regimene med 25 mg og 50 mg ble like godt tolerert. Ved steady state for 200 mg dose var plasmanivåene for sertralin omtrent 35 % høyere i aldersgruppen 6-12 år sammenliknet med aldersgruppen 13-17 år, og 21 % høyere sammenliknet med den voksne referansegruppen. Det var ingen signifikante forskjeller i clearance mellom gutter og jenter. En lav startdose og opptitreringstrinn på 25 mg anbefales derfor for barn, spesielt ved lav kroppsvekt. Ungdom kan doseres som voksne.

Ungdom og eldre
Den farmakokinetiske profilen til sertralin hos ungdom og eldre er ikke signifikant forskjellig fra profilen hos voksne mellom 18 og 65 år.

Nedsatt leverfunksjon
Hos pasienter med leverskade er halveringstiden til sertralin forlenget, og AUC er ca tre ganger høyere (se pkt. 4.2 og 4.4).

Nedsatt nyrefunksjon
Det var ingen signifikant akkumulering av sertralin hos pasienter med moderat til alvorlig nedsatt nyrefunksjon.

Farmakogenomikk
Plasmanivåene av sertralin var ca 50 % høyere hos personer med langsom metabolisering via CYP 2C19 enn hos de med rask metabolisering. Den kliniske effekten av dette er ikke klarlagt, og pasienter må titreres basert på klinisk respons.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Prekliniske data indikerer ingen spesiell fare for mennesker basert på konvensjonelle studier av sikkerhetsfarmakologi, toksisitetstester ved gjentatt dosering, gentoksisitet og karsinogenitet. Studier av reproduksjonstoksisitet hos dyr viste ingen holdepunkter for teratogenisitet eller negativ påvirkning av fertilitet hos hanner. Observert fostertoksisitet var sannsynligvis relatert til maternal toksisitet. Postnatal overlevelse og kroppsvekt hos avkom var kun redusert de første dagene etter fødsel. Det ble funnet holdepunkter for at tidlig postnatal mortalitet skyldtes in-utero-eksponering etter drektighetsdag 15. Forsinket postnatal utvikling funnet hos avkom av behandlede hunndyr skyldtes sannsynligvis påvirkning av hunndyrene og er derfor ikke relevant for risiko for mennesker. Dyredata fra gnagere og ikke-gnagere viser ingen påvirkning av fertilitet.

Juvenile dyrestudier
Det har blitt gjennomført en juvenil toksikologistudie med rotter hvor sertralin ble gitt oralt til hann- og hunnrotter på postnatal dag 21 til 56 (i doser på 10, 40 eller 80 mg/kg/døgn) etterfulgt av en utvaskingsperiode til postnatal dag 196. Forsinket kjønnsmodning forekom ved forskjellige dosenivåer hos hanner og hunner (hanner ved 80 mg/kg og hunner ved ≥ 10 mg/kg), men til tross for dette funnet

var det ingen sertralinrelaterte effekter på reproduksjonsendepunktene som ble undersøkt hos hanner og hunner. I tillegg ble det på postnatal dag 21 til 56 også observert dehydrering, kromorhinoré og redusert gjennomsnittlig kroppsvektøkning. Alle de nevnte effektene relatert til administrasjon av sertralin ble reversert på et tidspunkt i løpet av studiens utvaskingsperiode. Den kliniske relevansen av disse effektene observert hos rotter tilført sertralin har ikke blitt fastslått.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Hjelpestoffer

Tablettkjerne
Kalsiumhydrogenfosfatdihydrat
Cellulose, mikrokrystallinsk
Hydroksypropylcellulose
Natriumstivelseglykolat (type A)
Magnesiumstearat

Tablettdrasjering
Opadry White OY-S-7355, inneholdende:
Titandioksid (E171)
Hypromellose
Makrogol 400
Polysorbat 80

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant

6.3 Holdbarhet

3 år

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Dette legemidlet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Blister av hvit, ugjennomskinnelig PVC/aluminium eller hvit, ugjennomskinnelig PVdC/PVC/aluminium i pakningsstørrelser på:

10, 14, 20, 28, 30, 42, 50, 56, 84 eller 100 filmdrasjerte tabletter.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Bluefish Pharmaceuticals AB
P.O. Box 49013
100 28 Stockholm
Sverige

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (-NUMRE)

50 mg: MTnr. 07-5252
100 mg: MTnr. 07-5253

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse:11.08.2009
Dato for siste fornyelse: 31.11.2016

10. OPPDATERINGSDATO

11.03.2026