1. LEGEMIDLETS NAVN

Sertralin Zentiva 50 mg filmdrasjerte tabletter
Sertralin Zentiva 100 mg filmdrasjerte tabletter

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Sertralin Zentiva 50 mg: Hver filmdrasjert tablett inneholder sertralinhydroklorid tilsvarende 50 mg sertralin.
Sertralin Zentiva 100 mg: Hver filmdrasjert tablett inneholder sertralinhydroklorid tilsvarende 100 mg sertralin.

Hjelpestoff(er) med kjent effekt
Sertralin Zentiva 50 mg: Hver filmdrasjert tablett inneholder 80 mg laktosemonohydrat.
Sertralin Zentiva 100 mg: Hver filmdrasjert tablett inneholder 159 mg laktosemonohydrat.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Tablett, filmdrasjert.

Sertralin Zentiva 50 mg: Hvit til off-white, 10x5 mm, oval, bikonveks filmdrasjert tablett med delestrek på den ene siden og merket med "L" på den andre siden. Tabletten kan deles i like doser.

Sertralin Zentiva 100 mg: Hvit til off-white, 10 mm, rund, bikonveks filmdrasjert tablett med delestrek på den ene siden og merket med "C" 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.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjon(er)

Sertralin er indisert til behandling av:
- Depressive episoder. Forebygging av tilbakefall av nye depressive episoder.
- Panikklidelse, med eller uten agorafobi.
- Tvangslidelse (OCD) hos voksne samt hos 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 bør økes dosen til 50 mg én gang daglig. Dette doseringsregimet er vist å redusere frekvensen av tidlig innsettende bivirkninger, som er karakteristisk ved panikklidelse.

Doseøkning

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 syv 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 vurderes til forebygging av nye depressive episoder (major depressive episodes). I de fleste slike tilfeller vil den anbefalte dosen til forebygging av nye depressive episoder være den samme som den som blir brukt 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 én 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 pediatriske pasienter med depressive episoder.

Det foreligger ikke data på barn under 6 år (se pkt. 4.4).

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

Symptomer sett ved seponering av sertralin
Brå behandlingsavbrudd bør unngås. Ved avslutning av sertralinbehandling skal dosen gradvis reduseres over en periode på minst én til to uker for å redusere risikoen for seponeringsreaksjoner (se pkt. 4.4 og 4.8). Dersom det oppstår ikke-tolererbare symptomer etter en dosereduksjon, eller ved avslutning av behandlingen, kan man vurdere å gjenoppta den siste forskrevne dosen. Legen kan deretter fortsette å redusere dosen, men med lavere hastighet.

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 Neuroleptisk malignt syndrom (NMS)
Det er rapportert om utvikling av potensielt livstruende tilstander som serotonergt syndrom (SS) eller neuroleptisk 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 og triptaner) og legemidler som svekker serotoninmetabolismen (inkludert MAO-hemmere f.eks. metylenblått), antipsykotika og andre dopaminantagonister, samt opioider (som buprenorfin). Pasienter bør overvåkes for eventuelle tegn og symptomer på SS og NMS (se pkt. 4.3).

Symptomer på serotonergt syndrom kan omfatte endringer i mental status, autonom ustabilitet, nevromuskulære forstyrrelser, og/eller gastrointestinale symptomer.

Bytte fra andre selektive serotoninreopptakshemmere (SSRI'er), andre 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 legemiddel 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 plantebasert legemiddel Johannesurt (*hypericum perforatum*) bør gjøres med forsiktighet og hvis mulig unngås, på grunn av fare for farmakodynamisk interaksjon.

Forlengelse av QTc-intervall / Torsade de Pointes (TdP)
Tilfeller av forlengelse av QTc-intervall og Torsade de Pointes (TdP) er rapportert ved bruk av sertralin etter markedsføring. Et flertall av disse tilfellene oppsto hos pasienter med andre risikofaktorer for forlengelse av QTc-intervall / TdP. Effekten på forlengelse av QTc-intervallet ble bekreftet i en fullstendig QTc-studie, som ble utført på friske frivillige, med et statistisk signifikant positivt dose-respons-forhold. Sertralin bør derfor brukes med forsiktighet hos pasienter med andre risikofaktorer for forlengelse av QTc-intervall slik som: hjertesykdom, hypokalemi eller hypomagnesemi, familiehistorie med forlenget QTc-intervall, bradykardi og samtidig bruk av legemidler som forlenger QTc-intervallet (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.

Kramper
Kramper 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 kramper.

Selvmord/selvmordstanker/selvmordsforsøk 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 oppnås i løpet av de første ukene eller senere i behandlingen, bør pasienter følges opp nøye inntil bedring inntrer. Generell klinisk erfaring viser at 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 metaanalyse av placebokontrollerte kliniske forsøk på voksne pasienter med psykiatriske lidelser, viste en økt risiko for suicidal atferd 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 atferd eller selvmordstanker, samt uvanlige endringer i oppførsel, og til å kontakte medisinsk hjelp omgående dersom disse symptomene oppstår.

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

Pediatrisk populasjon
Sertralin bør ikke brukes til behandling av barn og ungdom under 18 år, med unntak av pasienter med tvangslidelse (OCD) i alderen 6-17 år. Selvmordsrelatert oppførsel (selvmordsforsøk og selvmordstanker) og fiendtlighet (hovedsakelig aggresjon, opposisjonell atferd og sinne) er sett oftere i kliniske studier hos barn og ungdom behandlet med antidepressiva sammenlignet med de som fikk placebo. Dersom man ut fra et klinisk behov likevel bestemmer seg for å behandle, bør pasienten overvåkes nøye for forekomst av suicidale symptomer, spesielt i tidlig behandling. Langtids sikkerhet 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. Klinisk relevans og årsakssammenheng er foreløpig uavklart (se pkt. 5.3 for tilhørende prekliniske sikkerhetsdata). Ved langtidsbehandling må legen nøye overvåke pediatriske pasienter for eventuelle abnormaliteter i vekst og utvikling.

Unormale blødninger
Det er rapportert om blødninger med SSRI'er, inklusiv blødninger i huden (ekkymoser og purpura), og

andre blødningstilfeller som for eksempel gastrointestinale eller gynekologiske blødninger, inklusiv fatale blødninger. SSRI/SNRI-er kan øke risikoen for postpartumblødning (se punkter 4.6, 4.8).

Forsiktighet anbefales 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 legemidler (NSAIDs), samt hos pasienter med kjente blødningsforstyrrelser (se pkt. 4.5).

Hyponatremi
Hyponatremi kan f 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 natriumnivåer 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 ustødighet 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.

Seponeringsreaksjoner sett ved avslutning av sertralinbehandling
Seponeringsreaksjoner ved avslutning av behandling er vanlig, spesielt ved brå behandlingsavslutning (se pkt. 4.8). Hos pasienter i kliniske studier som ble behandlet med sertralin var insidensen av rapporterte seponeringsreaksjoner 23 % hos de som avsluttet behandling med sertralin, sammenliknet med 12 % hos de som fortsatte med sertralinbehandling.

Risikoen for symptomer ved seponering kan avhenge av flere faktorer, inklusiv behandlingens varighet og dosering, samt hastigheten av dosereduksjon. Svimmelhet, sensoriske forstyrrelser (inklusiv parestesier), søvnforstyrrelser (inklusiv insomni og intense drømmer), agitasjon eller angst, kvalme og/eller brekninger, tremor og hodepine er de mest vanlige rapporterte reaksjonene. Disse symptomene er generelt milde til moderate, men hos noen pasienter kan de være mer alvorlig i intensitet. Symptomene inntreffer vanligvis i løpet av de første dagene etter seponering. Det har imidlertid vært svært få rapporter om slike symptomer hos pasienter som har glemt en dose. Som regel er disse symptomene selvbegrensende, og forsvinner vanligvis innen to uker, selv om de hos noen kan ha forlenget varighet (2-3 måneder eller mer). Ved seponering av sertralinbehandling anbefales derfor en gradvis nedtrapping over en periode på flere uker eller måneder, i henhold til pasientens behov (se pkt. 4.2).

Akatisi/psykomotorisk rastløshet
Sertralin har vært assosiert med utvikling av akatisi, kjennetegnet ved en subjektiv følelse av ubehagelig eller foruroligende rastløshet og bevegelsestrang, ofte fulgt av en manglende evne til å sitte eller stå stille. Det er mest sannsynlig at dette vil forekomme i de første ukene av behandlingen. Hos pasienter som utvikler disse symptomene kan det være skadelig å øke dosene.

Nedsatt leverfunksjon
Sertralin metaboliseres i stor grad i lever. En flerdose farmakokinetikkstudie med 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 en 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 mild til moderat nedsatt nyrefunksjon (kreatininclearance 30-60 ml/min) eller moderat til alvorlig nedsatt nyrefunksjon (kreatininclearance 10-29 ml/min) var

farmakokinetiske parametre (AUC_{0-24} eller C_{max}) etter gjentatt dosering ikke signifikant forskjellig sammenlignet med 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 tilsvarende det som ble sett 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 pkt. 4.4 – Hyponatremi).

Diabetes
Behandling med et SSRI kan påvirke blodsukkerkontrollen hos pasienter med diabetes. Det kan være behov for å regulere dosen av insulin og/eller oral hypoglykemisk behandling.

Elektrokonvulsiv behandling
Det finnes ingen kliniske studier som viser nytte og/eller risiko ved kombinert bruk av elektrokonvulsiv behandling og sertralin.

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

Interferens ved screening av urin
Hos pasienter som bruker sertralin har det blitt rapportert om falsk positive resultater ved immunoassay screening av benzodiazepiner i urin. Dette skyldes at testene ved screening ikke er spesifikke nok. Falsk positive testresultater kan forventes i flere dager etter avsluttet sertralinbehandling. Bekreftende tester, slik som gasskromatografi/massespektrometri, vil skille sertralin fra benzodiazepiner.

Trangvinkel glaukom
SSRIer, inkludert sertralin, kan forårsake mydriasis gjennom å påvirke pupillstørrelsen. Denne mydriatiske effekten kan potensielt redusere kammervinkelen, noe som kan gi økt intraokulært trykk og trangvinkel glaukom, spesielt hos predisponerte pasienter. Sertralin bør derfor brukes med forsiktighet hos pasienter med trangvinkel glaukom eller som har glaukom i anamnesen.

Hjelpestoffer
Dette legemiddelet inneholder laktose. Pasienter med sjeldne arvelige problemer med galaktoseintoleranse, total laktasemangel eller glukose-galaktosemalabsorpsjon skal ikke ta dette legemiddelet.

Dette legemiddelet inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) i hver tablett, og er så godt som "natriumfritt".

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 neuroleptisk malignt syndrom, samt kramper og død.

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

<u>Samtidig behandling med sertralin anbefales ikke</u>

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 frivillige. Samtidig inntak av sertralin og alkohol frarådes likevel.

Andre serotonerge legemidler
Forsiktighet bør også utvises ved bruk av opioider [f.eks. fentanyl (i generell anestesi eller i behandling av kroniske smerter)] eller buprenorfin og andre serotonerge legemidler (inklusive andre serotonerge antidepressiva, amfetaminer og triptaner), da risikoen for serotonergt syndrom, en potensielt livstruende tilstand, er økt (se pkt. 4.4).

<u>Spesielle forholdsregler</u>

Legemidler som gir forlenget QT-intervall
Risiko for QTc-forlengelse og/eller ventrikulære arytmier (for eksempel TdP) kan være økt ved samtidig bruk av andre legemidler som fører til forlenget QTc-intervall (for eksempel visse antipsykotika og antibiotika) (se pkt. 4.4 og 5.1).

Litium
En placebokontrollert studie på friske frivillige 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 frivillige antyder at langtidsbehandling med sertralin 200 mg/dag ikke medfører klinisk signifikant inhibering av fenytoinmetabolismen. Det anbefales likevel at plasma fenytoinkonsentrasjoner monitoreres ved start av sertralinbehandling og dosen av fenytoin eventuelt justeres, da rapporter om høy eksponering for fenytoin hos pasienter som bruker sertralin har forekommet. I tillegg kan samtidig administrering av fenytoin, en kjent CYP3A4-induktor, føre til en reduksjon av sertralin plasmanivåer.

Metamizol
Samtidig administrering av sertralin og metamizol, som er en induser av metaboliserende enzymer inkludert CYP2B6 og CYP3A4, kan forårsake en reduksjon i plasmakonsentrasjoner av sertralin med

potensiell reduksjon i klinisk effekt. Derfor anbefales forsiktighet når metamizol og sertralin administreres samtidig; klinisk respons og/eller legemiddelnivåer bør overvåkes etter behov.

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/stopp med 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 platefunksjonen
Blødningsrisikoen kan øke ved bruk av legemidler som påvirker platefunksjonen (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).

Nevromuskulære blokkere
SSRI-er kan gi redusert plasmakolinesteraseaktivitet og derved forlenget nevromuskulær blokkerende effekt av mivakurium eller andre nevromuskulære blokkere.

Legemidler som metaboliseres av cytokrom P450
Sertralin er en mild til moderat hemmer av CYP2D6. Langtidsbehandling med 50 mg sertralin daglig viste moderat økning (snitt 23 % - 37 %) av plasmanivåer ved steady state for desipramin (markør for CYP2D6 isozymaktivitet). Klinisk relevante interaksjoner kan forekomme med andre CYP2D6 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 CYP3A4, CYP2C9, CYP 2C19 eller CYP1A2 i klinisk signifikant grad. Dette er bekreftet i *in vivo*-interaksjonsstudier med CYP 3A4-substrater (endogen kortisol, karbamazepin, terfenadin, alprazolam), CYP2C19-substratet diazepam, og CYP2C9-substratene tolbutamid, glibenklamid og fenytoin. *In vitro*-studier indikerer at sertralin har lite eller ingen potensiale til å hemme CYP1A2.

I en japansk cross-over studie med 8 friske frivillige 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 administrasjon av sertralin og potente CYP3A4-hemmere, f.eks. proteasehemmere, ketokonazol, itrakonazol, posakonazol, vorikonazol, klaritromycin, telitromycin og nefazodon, kan føre til en enda større økning i eksponering av sertralin. Dette gjelder også for moderate CYP3A4-hemmere, f.eks. aprepitant, erytromycin, flukonazol, verapamil og diltiazem. Inntak av potente CYP3A4-hemmere bør unngås under behandling med sertralin.

Det kan ikke utelukkes at CYP3A4-induktorer, f.eks. fenobarbital, karbamazepin, johannesurt og rifampicin, kan forårsake reduksjon av sertralin plasmanivåer.

Plasmanivåene av sertralin øker med ca. 50 % hos de som har langsom metabolisering (poor metabolizers) via CYP2C19 sammenliknet med de som har rask metabolisering (se pkt. 5.2). Interaksjoner med kraftige hemmere av CYP2C19, f.eks. omeprazol, lansoprazol, pantoprazol, rabeprazol, fluoksetin og fluvoksamin, kan ikke utelukkes.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet
Det er ikke utført velkontrollerte studier hos 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 legemiddelet og/eller en direkte farmakodynamisk effekt av legemiddelet 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 og overstiger den mulige risikoen.

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

Nyfødte bør observeres nøye dersom maternell bruk av sertralin fortsetter inn i de siste stadier av graviditeten, spesielt i tredje trimester. Følgende symptomer kan forekomme hos nyfødte der mødrene har brukt sertralin i de siste stadier av graviditeten: respirasjonsproblemer, cyanose, apné, kramper, ustabil temperatur, vansker med amming, brekninger, hypoglykemi, hypertoni, hypotoni, hyperrefleksi, tremor, nervøsitet, irritabilitet, letargi, konstant gråt, somnolens og søvnvansker. Disse symptomene kan enten skyldes serotonerge effekter eller være seponeringsreaksjoner. I de fleste tilfellene vil komplikasjonene starte umiddelbart eller tidlig (<24 timer) etter fødsel.

Epidemiologiske data antyder at bruk av SSRI'er ved graviditet, spesielt sent i svangerskapet, kan øke risikoen for vedvarende pulmonal hypertensjon hos nyfødte (PPHN). Basert på disse observasjonene anslås risikoen til ca 5 tilfeller pr. 1000 graviditeter. I en normalpopulasjon er det observert 1-2 tilfeller pr. 1000 graviditeter.

Amming
Publiserte data vedrørende sertralinnivåer i morsmelk viser at små mengder sertralin og dets metabolitt N-desmetylsertralin utskilles i morsmelk. 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 spebarnet). 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 overstiger risikoen.

Fertilitet
Dyrestudier har ikke vist effekter av sertralin på fertilitetsparametere (se pkt. 5.3).
Hos mennesker er det rapportert tilfeller med noen SSRI'er der effekten på sædkvaliteten er reversibel. Så langt er det ikke sett effekter på 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 eller bruk av maskiner. Pasienten bør derfor advares om dette.

4.8 Bivirkninger

Kvalme er den mest vanlige bivirkningen. Ved behandling av sosial angstlidelse forekom seksuell dysfunksjon (ejakulasjonssvikt) hos 14 % av menn 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 lik den som ble sett i kliniske studier på pasienter med depresjon.

Tabell 1 viser bivirkninger sett etter markedsføring (frekvens ukjent) 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 frekvensen 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.

Organklasse-system	Svært vanlige (≥ 1/10)	Vanlige (≥ 1/100 til <1/10)	Mindre vanlige (≥ 1/1 000 til < 1/100)	Sjeldne (≥ 1/10 000 til < 1/1 000)	Ukjent frekvens (kan ikke anslås utfra tilgjenge-lige data
Infeksiøse og parasittære sykdommer		Øvre luftveisinfeksjon, faryngitt, rhinitt	Gastroenteritt, otitis media	Divertikulitt[§]	
Godartede, ondartede og uspesifiserte svulster (inkludert cyster og polypper)			Svulster		
Sykdommer i blod og lymfatiske organer				Lymfeadenopati, trombocytopeni[*§], leukopeni[*§]	
Forstyrrelser i immunsystemet			Hypersensitivitet[*], sesongallergi[*]	Anafylaktoid reaksjon[*]	
Endokrine sykdommer			Hypotyreose[*]	Hyper-prolaktinemi[*§], utilstrekkelig sekresjon av antidiuretisk hormon[*§]	
Stoffskifte- og ernærings-betingede sykdommer		Nedsatt appetitt, økt appetitt[*]		Hyper-kolesterolemi, diabetes mellitus[*], hypoglykemi[*], hyperglykemi[*§], hyponatremi[*§]	
Psykiatriske lidelser	Insomnia	Angst[*], depresjon[*], agitasjon[*], nedsatt libido[*], nervøsitet,	Selvmordstanker/-handlinger, psykotiske	Konversjons-nevrose[*§], angstfylte	

		endret personlighet, mareritt, bruksisme*	lidelser*, unormale tanker, apati, hallusinasjon*, aggresjon*, eufori*, paranoia	drømmer*§, legemiddel-avhengighet, somnambulisme, prematur ejakulasjon	
Nevrologiske sykdommer	Svimmelhet, hodepine*, somnolens	Tremor, bevegelses-forstyrrelser (inkludert ekstrapyramidale symptomer som hyperkinesi, hypertoni, dystoni, gnissing av tenner eller unormal gange), parestesi*, hypertoni*, oppmerksomhets-forstyrrelse, smaksforstyrrelse	Amnesi, hypoestesi*, ufrivillige muskelsammen-trekninger*, synkope*, hyperkinesi*, migrene*, kramper*, postural svimmelhet, unormal koordinasjon, taleforstyrrelse	Koma*, akatisi (se pkt. 4.4), dyskinesi, hyperestesi, cerebrovaskulære kramper (inkludert reversibelt cerebralt vasokonstrik-sjonssyndrom og "Call-Fleming" syndrom)*§, psykomotorisk rastløshet*§ (se pkt. 4.4), sensoriske forstyrrelser, koreoatetose§. Det er også rapportert om tegn og symptomer assosiert med serotonergt syndrom* eller neuroleptisk malignt syndrom: I enkelte tilfeller i forbindelse med samtidig bruk av serotonerge legemidler, og inkluderer agitasjon, forvirring, diaforese, diaré, feber, hyper-tensjon, rigiditet og takykardi§	

Øyesykdommer		Synsforstyrrelser*	Utvidede pupiller*	Blind flekk i synsfeltet, glaukom, dobbeltsyn, lysømfintlighet, blodutredelse i øyets fremre kammer*§, ulik størrelse på pupillene*§, unormalt syn§, forstyrrelser i tåredannelsen	Makulopati
Sykdommer i øre og labyrint		Tinnitus*	Smerter i øret		
Hjerte-sykdommer		Palpitasjoner*	Takykardi*, hjertesykdom	Myokardinfarkt*§, Torsade de Pointes*§, (se pkt. 4.4, 4.5 og 5.1), bradykardi, forlenget QTc-intervall* (se pkt. 4.4, 4.5 og 5.1)	
Karsykdommer		Hetetokter*	Unormale blødninger (f.eks. gastrointestinal blødning)*, hypertensjon*, rødme, hematuri*	Perifer iskemi	
Sykdommer i respirasjons-organer, thorax og mediastinum		Gjesping*	Dyspné, neseblødning*, bronkospasme*	Hyperventilering, interstitiell lungesykdom*§, eosinofil pneumoni*§, laryngospasme, problemer med stemmen, pipende/hvesende pust*§, hypo-ventilering, hikke	
Gastro-intestinale sykdommer	Kvalme, diaré, munntørrhet	Dyspepsi, forstoppelse*, abdominale smerter*, brekninger*, flatulens	Melena, tannproblemer, øsofagitt, glossitt, hemorroider, økt spyttsekresjon, dysfagi, sure oppstøt, tunge-problemer	Munnsår, pankreatitt*§, blodig avføring, sår på tungen, stomatitt	Mikro-skopisk kolitt*

Sykdommer i lever og galleveier				Unormal leverfunksjon, alvorlige leverhendelser (inkl. hepatitt, gulsott og leversvikt)	
Hud- og underhuds-sykdommer		Økt svettesekresjon, utslett*	Periorbitalt ødem*, urtikaria•, alopesi•, kløe•, purpura•, dermatitt, tørr hud, ansiktsødem, kaldsvette	Sjeldne rapporter om alvorlige hudbivirkninger (SCAR): f.eks. Stevens-Johnson syndrom• og epidermal nekrolyse•§, hudreaksjon•§, lysømfintlighet§, angioødem, unormal hårtekstur, unormal kroppslukt, bulløs dermatitt, follikkulært utslett	
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett		Ryggsmerter, artralgi•, myalgi	Osteoartritt, muskelsammen-trekninger muskelkramper•, muskelsvakhet	Rabdomyolyse•§, skjelettlidelser	Trismus*, multippel acylkoenzym A-dehydro-genase-mangel-lignende sykdom*
Sykdommer i nyre og urinveier			Pollakisuri, miksjons-forstyrrelser, urinretensjon, urininkontinens*, polyuri, nokturi,	Urinretensjon*, oliguri	
Lidelser i kjønnsorganer og bryst-sykdommer	Ejakulasjons-svikt	Uregelmessig menstruasjon*, erektil dysfunksjon	Seksuell dysfunksjon (se pkt. 4.4), menoragi, vaginalblødning, kvinnelig seksuell dysfunksjon (se pkt. 4.4)	Galaktoré*, atrofisk vulvovaginitt, genital utflod, balanopostitt•§, gynekomasti•, priapisme*	Postpartum -blødning*†
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjons-stedet	Utmattelse*	Malaise*, brystsmerte*, asteni*, feber*	Perifert ødem*, frysninger, unormalt ganglag*, tørste	Hernia, redusert legemiddel-toleranse	

Undersøkelser		Vektøkning*	Økt ALAT og ASAT*, vektreduksjon*	Økt blodkole-sterol*, unormale kliniske labora-toriefunn, unormal sæd, endret plate-funksjon*§	
Skader og forgiftninger		Skade			
Kirurgiske og medisinske prosedyrer				Vasodilaterende inngrep	

* Bivirkninger identifisert etter markedsføring
§ Bivirkningsfrekvens beregnet av estimert øvre grense av 95 % konfidensintervall ved hjelp av "Rule of three".
† Denne bivirkningen har blitt rapportert for den terapeutiske klassen SSRI/SNRI-er (se punkter 4.4, 4.6).

Seponeringsreaksjoner sett ved avslutning av sertralinbehandling
Seponering av sertralin (spesielt brå behandlingsavbrudd) medfører vanligvis seponeringsreaksjoner. Svimmelhet, sensoriske forstyrrelser (inklusiv parestesier), søvnforstyrrelser (inklusiv insomnia og intense drømmer), agitasjon eller angst, kvalme og/eller brekninger, tremor og hodepine er de mest vanlige reaksjoner. Disse symptomene er som regel milde til moderate, og opphører av seg selv, men hos noen kan de være alvorlige og/eller ha forlenget varighet. Når sertralinbehandling ikke lenger anses nødvendig, anbefales derfor en gradvis nedtrapping av dosen (se pkt. 4.2 og 4.4).

Eldre pasienter
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 bivirknings-profilen 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 %), insomnia (21 %), diaré (11 %), og kvalme (15 %).

Vanlige (≥ 1/100 til < 1/10): Brystsmerte, mani, feber, brekninger, anoreksi, kraftige humørsvingninger, aggresjon, agitasjon, nervøsitet, oppmerksomhetsforstyrrelser, svimmelhet, hyperkinesi, migrene, somnolens, tremor, synsforstyrrelser, munntørrhet, dyspepsi, mareritt, utmattelse, urininkontinens, utslett, akne, neseblødning, flatulens.

Mindre vanlige (≥ 1/1 000 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, unormal leverfunksjon, økt ALAT, cystitt, herpes simplex, otitis externa, smerter i øret, smerter i øyet, utvidede pupiller, malaise/sykdomsfølelse, hematuri, utslett med pustler, rhinitt, skade, vektreduksjon, muskelrykninger, unormale drømmer, apati, albuminuri, pollakisuri, polyuri, brystsmerte, menstruasjonsforstyrrelser, alopesi, dermatitt, hudlidelser, unormal kroppslukt, urtikaria, gnissing av tenner, rødme.

Ukjent frekvens: Ufrivillig vannlating.

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

denne risikoen er ukjent.

Melding av mistenkte bivirkninger
Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemiddelet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemiddelet 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 er avhengig av pasientpopulasjon og/eller samtidig bruk av andre legemidler. Dødsfall er rapportert med overdoser av sertralin, alene eller i kombinasjon med andre legemidler og/eller alkohol. Overdoser bør derfor behandles intensivt.

Symptomer
Symptomer på overdose inkluderer serotoninmedierte bivirkninger som somnolens, gastrointestinale forstyrrelser (for eksempel kvalme og brekninger), takykardi, tremor, agitasjon og svimmelhet. Koma er rapportert, men mindre hyppig.

Forlenget QTc-intervall / Torsade de Pointes er rapportert etter overdose med sertralin. EKG-overvåking er derfor anbefalt ved eventuell overdosering av sertralin (se pkt. 4.4, 4.5 og 5.1).

Behandling
Det finnes intet spesifikt antidot. Det anbefales å etablere og opprettholde frie luftveier, og hvis nødvendig sikre tilstrekkelig oksygentilførsel og ventilasjon. Aktivt kull, som kan gis med et avføringsmiddel, kan være like effektivt, eller mer effektivt enn mageskylling, og bør vurderes til behandling av overdoser. Induksjon av brekninger anbefales ikke. Overvåking av hjertefunksjon (for eksempel ved EKG) og monitorering av vitale tegn er også anbefalt, samt generell symptomatisk og støttende behandling.

På grunn av sertralins store distribusjonsvolum, er det lite sannsynlig at forsert diurese, dialyse, hemoperfusjon og blodtransfusjon vil ha noen nytteverdi.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Psykoanaleptika, selektiv serotonin reopptakshemmer (SSRI),
ATC-kode: N06A B06.

Virkningsmekanisme
Sertralin er en potent og spesifikk hemmer av serotonin (5-HT) opptak 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 hos friske frivillige 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, GABA- eller benzodiazepin reseptorer. Langtidsbehandling med sertralin hos dyr har, i likhet med andre klinisk effektive antidepressiva og legemidler mot tvangslidelser, vist 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 ved 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.

Kardial elektrofysiologi
I en fullstendig QTc-studie som ble utført ved steady-state ved supraterapeutisk eksponering hos friske frivillige (behandlet med 400 mg/dag, to ganger maksimalt anbefalt daglig dose), var den øvre grensen for det tosidige 90 % KI for tidsmatchet minste kvadraters gjennomsnittlige forskjell av QTcF mellom sertralin og placebo (11,666 msek) større enn den forhåndsdefinerte terskelen på 10 msek 4 timer etter dosen. Dose-respons-analysen indikerte et noe positivt forhold mellom QTcF og plasmakonsentrasjoner av sertralin [0,036 msek/(ng/ml); p<0,0001].

Basert på dose-respons-modellen er terskelen for klinisk signifikant forlengelse av QTcF (dvs. for predikert 90 % KI for å overskride 10 msek) minst 2,6 ganger større enn gjennomsnittlig Cmax (86 ng/ml) ved den høyeste anbefalte sertralindosen (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, og som ikke var deprimerte. Etter en uke med enkeltblindet placeboinnføring ble pasientene randomisert til tolv ukers fleksibel dose behandling med enten sertralin eller placebo. Barn (6-12 år) ble opprinnelig startet på en 25 mg dose. 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 trend 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, definert som de som hadde en 25 % eller større reduksjon i CY-BOCS (primære effektmål) fra baseline til endepunkt, var 53 % sertralinbehandlede pasienter sammenliknet med 37 % placebobehandlede pasienter (p=0.03).

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

Pediatrisk populasjon
Det finnes ingen 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 langtids sikkerhet 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 av Trails B-testen og Metacognition Index fra Behaviour Rating Inventory of Executive Function (BRIEF), atferdsmessig/emosjonell regulering (vurdert av Behavioral Regulation Index fra BRIEF) og fysisk/pubertal modning (vurdert ved standardisert høyde/vekt/kroppsmasseindeks (BMI) og Tanner Stage)]. 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 utfallsmål basert på kjønns- og aldersnormer viste at de samlede resultatene stemte overens med normal utvikling. Ingen statistisk signifikante forskjeller ble observert for de primære utfallsmålene, med unntak av vekt. Et statistisk signifikant funn for standardisert vekt ble observert i komparative analyser; men omfanget på endringen i vekt var liten [gjennomsnittlig (SD) endring i standardiserte z-score <0,5 SD]. Det var et dose-respons-forhold i vektøkning.

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Absorpsjon
Maksimal plasmakonsentrasjon hos menneske ble oppnådd 4,5 til 8,4 timer etter daglig administrering av legemiddelet i 14 dager med oral administrering av 50 – 200 mg én gang daglig.
Mat har ingen signifikant påvirkning på biotilgjengeligheten av sertralin tabletter.

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

Biotransformasjon
Sertalin gjennomgår høy grad av førstepassasjemetabolisme i lever.
Basert på kliniske og *in-vitro* data kan det fastslås at sertralin metaboliseres via flere ulike veier, 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
Gjennomsnittlig halveringstid er ca 26 timer (22-36 timer). I samsvar med den terminale eliminasjons-halveringstiden 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 fra 62 til 104 timer. Sertralin og N-desmetylsertralin metaboliseres begge i høy grad hos mennesker, og metabolittene utskilles i like mengder via urin og fæces. Bare en liten del (<0,2 %) utskilles i urin som uendret sertralin.

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

Farmakokinetikk hos spesielle pasientgrupper

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

Ungdom og eldre
Farmakokinetikkprofilen hos ungdom og eldre er ikke signifikant forskjellig fra den 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 karsinogenese. Studier på reproduksjonstoksisitet hos dyr viste ingen teratogenisitet eller bivirkninger på mannlig fertilitet. Den observerte fostertoksisiteten var sannsynligvis relatert til maternell toksisitet. Postnatal overlevelse og kroppsvekt hos avkom var kun redusert de første dagene etter nedkomst. Det ble funnet bevis på at tidlig postnatal mortalitet skyldtes in utero eksponering etter dag 15 av graviditeten. Postnatale utviklingsforsinkelser hos avkom etter behandlede mordyr skyldtes antakeligvis effekter på mordyret og er derfor ikke relevant for risikoen hos mennesker.

Studier med gnagere og ikke-gnagere har ikke vist effekter av sertralin på fertilitet.

Studier på ungdyr
En toksisitetsstudie på unge rotter ble utført med sertralin, gitt oralt til hann- og hunnrotter fra dag 21 til og med dag 56 etter fødsel (doser på 10, 40 eller 80 mg/kg/dag), etterfulgt av en restitusjonsfase uten dosering til dag 196. Forsinket kjønnsmodning forekom hos hann- og hunnrotter ved forskjellige doseringer (hannrotter ved 80 mg/kg og hunnrotter ved >10 mg/kg). På tross av disse funnene ble det ikke sett noen effekter som kunne relateres til sertralin på de mannlige eller kvinnelige reproduksjons-endepunktene som ble evaluert. I tillegg, ved dag 21 til 56 postnatalt forekom i tillegg dehydrering, kromorhinoré og reduksjon i gjennomsnittlig vektøkning. Alle disse effektene som oppsto som følge av sertralinadministrering ble reversert på et eller annet tidspunkt under restitusjonsfasen. Klinisk relevans av disse effektene hos rotter som fikk sertralin er ikke fastslått.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Hjelpestoffer

Tablettkjerne
Laktosemonohydrat
Cellulose, mikrokrystallinsk (E 460i)
Povidon
Krysskarmellosenatrium (E 468)
Magnesiumstearat (E 572)

Filmdrasjering
Hypromellose (E 464)
Titandioksid (E 171)
Talkum (E 533b)
Propylenglykol (E 1520)

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant.

6.3 Holdbarhet

Sertralin Zentiva 50 mg filmdrasjerte tabletter
18 måneder.

Sertralin Zentiva 100 mg filmdrasjerte tabletter
2 år.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Oppbevares ved høyst 30 °C. Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot fuktighet.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Gjennomsiktig PVC/PVDC – Alu blister.

Pakningsstørrelser:
10, 20, 28, 30, 50, 60, 84, 100 filmdrasjerte tabletter.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon

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

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Zentiva k.s.
U kabelovny 130
102 37 Praha 10
Tsjekkia

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

50 mg: 22-15157
100 mg: 22-15158

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE/SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 06. juni 2024
Dato for siste fornyelse:

10. OPPDATERINGSDATO

20.04.2026