

28. maj 2024

**PRODUKTRESUMÉ**

**for**

**Sertralin "Accord", filmovertrukne tabletter**

**0. D.SP.NR.**

29557

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Sertralin "Accord"

**2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING**

Hver tablet indeholder sertralinhydrochlorid svarende til 50 mg sertralin.

Hver tablet indeholder sertralinhydrochlorid svarende til 100 mg sertralin.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

**3. LÆGEMIDDELFORM**

Filmovertrukne tabletter.

50 mg:

Hvide, bikonvekse, kapselformede, filmovertrukne tabletter præget med ’I’ og ’C’ på hver side af delekærven på den ene side og glat på den anden side. Tabletten kan deles i to lige store doser.

Tabletlængde er ca. 10,5 mm og bredde er cirka 4,2 mm.

100 mg:

Hvide, bikonvekse, kapselformede, filmovertrukne tabletter præget med ’IJ’ på den ene side og glat på den anden side.

Tabletlængde er ca. 13,3 mm og bredde er cirka 5,2 mm.

**4. KLINISKE OPLYSNINGER**

**4.1 Terapeutiske indikationer**

Sertralin er indiceret til behandling af:

Major depressive episoder. Forebyggelse af tilbagevendende major depressive episoder.

Panikangst med eller uden agorafobi.

Obsessiv-kompulsiv sygdom (OCD) hos voksne og hos børn og unge i alderen 6-17 år.

Socialangst.

Posttraumatisk belastningsreaktion (PTSD).

**4.2 Dosering og administration**

Dosering

*Initialbehandling*

*Depression og OCD*

Sertralinbehandling bør startes med en dosis på 50 mg 1 gang daglig.

*Panikangst, posttraumatisk belastningsreaktion (PTSD) og socialangst*

Behandlingen bør initieres med 25 mg daglig. Dosis øges til 50 mg 1 gang daglig efter en uge. Dette behandlingsregime har vist sig at reducere antallet af de nyopståede bivirkninger, der ses i begyndelsen af behandlingsperioden, og som kendetegner panikangst.

*Titrering*

*Depression, obsessiv-kompulsiv sygdom (OCD), panikangst, socialangst og posttraumatisk belastningsreaktion (PTSD)*

Patienter, der ikke responderer på 50 mg 1 gang daglig, kan have gavn af en dosisøgning. Dosisændringer bør foretages trinvist med 50 mg ad gangen i intervaller på mindst en uge, op til en maksimal dosis på 200 mg daglig. Dosisændringer bør ikke ske hyppigere end én gang pr. uge af hensyn til sertralins halveringstid på 24 timer.

Terapeutisk effekt kan ses inden for 7 dage. Terapeutisk respons er dog som regel først synlig efter en længere behandlingsperiode, især i forbindelse med OCD.

*Vedligeholdelse*

Dosering i en længerevarende behandlingsperiode bør holdes på det lavest mulige effektgivende niveau med efterfølgende justering afhængigt af terapeutisk respons.

*Depression*

Længerevarende behandling kan være hensigtsmæssig til forebyggelse af tilbagevendende depressive episoder (MDE). I de fleste tilfælde er den anbefalede dosis til forebyggelse af tilbagevendende depressive episoder (MDE), den samme som anvendes under den aktuelle episode. Patienter med depression bør behandles i en periode på mindst 6 måneder for at sikre, at de er symptomfri.

*Panikangst og OCD*

Da forebyggelse af tilbagefald ikke er påvist for disse sygdomme, bør fortsat behandling af panikangst og OCD regelmæssigt vurderes.

*Pædiatrisk population*

*Børn og unge med OCD*

13-17 år:Initialt gives 50 mg 1 gang daglig.

6-12 år: Initialt gives 25 mg 1 gang daglig. Dosis kan øges til 50 mg 1 gang daglig efter 1 uge.

Ved manglende respons kan efterfølgende doser efter behov øges med 50 mg ad gangen over en periode på nogle uger. Den maksimale dosis er 200 mg daglig. Imidlertid skal der tages hensyn til børns relativt lave legemsvægt i forhold til voksnes, når dosis øges fra 50 mg. Dosisændringer bør foretages med intervaller på mindst 1 uge.

Der er ikke vist effekt hos børn med pædiatrisk major depression.

Der er ingen tilgængelige data for behandling af børn under 6 år (se pkt. 4.4).

*Ældre patienter*

Da ældre patienter har en større risiko for udvikling af hyponatriæmi, skal deres dosis overvejes omhyggeligt (se pkt. 4.4).

*Patienter med nedsat leverfunktion*

Sertralin skal anvendes med forsigtighed til patienter med leversygdom. En lavere dosis eller et længere interval mellem doseringerne bør anvendes til patienter med nedsat leverfunktion (se pkt. 4.4). Sertralin bør ikke anvendes i tilfælde af svært nedsat leverfunktion på grund af manglende kliniske data (se pkt. 4.4).

*Patienter med nedsat nyrefunktion*

Dosisjustering er ikke nødvendig hos patienter med nedsat nyrefunktion (se pkt. 4.4).

Administration:

Sertralin "Accord" bør indtages én gang daglig enten morgen eller aften.

Sertralin "Accord" tabletter kan tages med eller uden mad.

*Symptomer ved seponering af sertralin*

Pludselig afbrydelse af behandlingen bør undgås. Ved ophør af behandling med Sertralin "Accord" skal dosis gradvis reduceres over en periode på mindst én til to uger for at mindske risikoen for seponeringssymptomer (se pkt. 4.4 og 4.8). Ved forekomst af utålelige symptomer efter en nedsættelse af dosis eller ved seponering af behandlingen kan det overvejes at vende tilbage til den tidligere ordinerede dosis. Som følge heraf bør lægen fortsætte med nedsættelse af dosis, men mere gradvist.

**4.3 Kontraindikationer**

Overfølsomhed over for det aktive stof eller et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.

Samtidig behandling med irreversible monoaminooxidasehæmmere (MAO-hæmmere) er kontraindiceret på grund af risiko for udvikling af serotoninsyndrom med symptomer som f.eks. agitation, tremor og hypertermi. Sertralin må ikke anvendes inden for 14 dage efter seponering af en irreversibel MAO-hæmmer. Tilsvarende bør behandling med en irreversibel MAO-hæmmer tidligst indledes 7 dage efter seponering af sertralin (se pkt. 4.5).

Samtidig brug hos patienter, der tager pimozid er kontraindiceret (se pkt. 4.5).

**4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen**

Serotoninsyndrom (SS) eller malignt neuroleptikasyndrom (NMS)

Der er rapporteret om potentielt livstruende tilstande, som serotoninsyndrom (SS) eller malignt neuroleptikasyndrom (NMS) ved brug af SSRI, herunder sertralin. Risiko for SS eller NMS ved brug af SSRI er forøget ved samtidig brug af andre serotonerge lægemidler (inklusive andre serotonerge antidepressiva, amfetaminer og triptaner), lægemidler der nedsætter metabolismen af serotonin (inklusive MAO-hæmmere f.eks. methylenblåt), anti-psykotika og andre dopaminantagonister samt med opioider. Patienter bør monitoreres for tegn og symptomer på SS eller NMS (se pkt. 4.3).

Skift fra selektive serotonin-genoptagelseshæmmere (SSRI-præparater) eller andre antidepressiva eller antiobssessive lægemidler

Erfaring savnes vedrørende varigheden af den optimale udvaskningsperiode ved skift fra SSRI-præparater, andre antidepressiva eller antiobsessive lægemidler til sertralin. Der bør derfor udvises forsigtighed og omhyggelig medicinsk vurdering, især hvis der skiftes fra langtidsvirkende stoffer, f.eks. fluoxetin.

Andre serotonerge lægemidler, f.eks. tryptophan, fenfluramin og 5-HT-agonister

Samtidig behandling med sertralin og andre lægemidler, der øger effekten af serotonerg neurotransmission, f.eks. amfetaminer, tryptophan, fenfluramin, 5-HT-agonister eller naturlægemidler, som indeholder perikon (hypericum perforatum) bør gives med forsigtighed og helt undgås, så vidt det er muligt, på grund af risikoen for farmakodynamisk interaktion.

QTc-forlængelse/Torsade de Pointes (TdP)

Der er rapporteret om tilfælde af QTc-forlængelse og TdP ved brug af sertralin efter markedsføring.

Størstedelen af rapporter forekom hos patienter med andre risikofaktorer for QTc-forlængelse/TdP. Den forlængende virkning på QTc-intervallet blev bekræftet i en grundig undersøgelse af QTc hos raske, frivillige forsøgspersoner, hvor der blev set en statistisk signifikant positiv sammenhæng mellem dosis og respons. Sertralin bør derfor anvendes med forsigtighed hos patienter med yderligere risikofaktorer for QTc-forlængelse, fx hjertesygdomme, hypokalæmi eller hypomagnesæmi, QTc-forlængelse i familien, bradykardi samt samtidig behandling med lægemidler, der forlænger QTc-intervallet (se pkt. 4.5 and 5.1).

Aktivering af hypomani eller mani

Hos et mindre antal patienter, der er behandlet med markedsførte antidepressiva og antiobsessive lægemidler, herunder sertralin, er der rapporteret om symptomer på mani og hypomani. Sertralin bør derfor anvendes med forsigtighed til patienter med mani/hypomani i anamnesen. Patienten bør overvåges nøje af lægen. Sertralin bør seponeres hos enhver patient, der går ind i en manisk fase.

Skizofreni

Psykotiske symptomer kan tiltage hos skizofrene patienter.

Kramper

Kramper kan opstå ved behandling med sertralin: sertralinbehandling bør undgås hos patienter med ustabil epilepsi, og bør kun gives til patienter med kontrolleret, stabil epilepsi under nøje medicinsk overvågning. Sertralin bør seponeres hos patienter, der udvikler kramper.

Selvmord/selvmordstanker/selvmordsforsøg eller klinisk forværring

Depression er forbundet med en øget risiko for selvmordstanker, selvdestruktive handlinger og selvmord (selvmordsrelaterede hændelser). Denne risiko varer ved, indtil der sker en signifikant remission. Eftersom en forbedring af depressionen måske ikke ses før efter flere ugers behandling, bør patienten følges tæt, indtil en forbedring ses. Generel klinisk erfaring viser, at selvmordsrisikoen kan stige i de tidlige helbredelsesstadier.

Andre psykiatriske lidelser, for hvilke der ordineres sertralin, kan også være forbundet med en øget risiko for selvmordsrelaterede hændelser. Yderligere kan disse tilstande være co-morbide med svær depression. Ved behandling af patienter med andre psykiatriske lidelser skal der derfor træffes de samme forholdsregler som dem, der gælder for patienter med major depressiv lidelse.

Patienter, der tidligere har haft selvmordsrelaterede hændelser, eller patienter, der udviser en signifikant grad af selvmordstanker eller selvmordsforsøg inden behandling, har større risiko for selvmordstanker eller for at forsøge at begå selvmord og bør følges tæt under behandlingen. En meta-analyse af placebo-kontrollerede kliniske studier af antidepressiva givet til voksne patienter med psykiatriske lidelser viste øget risiko for selvmordsadfærd hos patienter under 25 år behandlet med antidepressiva sammenlignet med placebogruppen.

Tæt overvågning, især af patienter i højrisikogruppen, bør ledsage den medicinske behandling, særlig ved behandlingsstart og dosisændringer. Patienter (og plejepersonale) bør gøres opmærksom på behovet for overvågning med henblik på forekomst af en hvilken som helst klinisk forværring, selvmordsadfærd eller -tanker samt unormale ændringer i adfærd og på, at de straks skal søge læge, hvis disse symptomer opstår.

Pædiatrisk population

Sertralin bør ikke anvendes til behandling af børn og unge under 18 år, undtagen børn og unge i alderen 6-17 år med obsessiv-kompulsiv sygdom. Selvmordsrelateret adfærd (selvmordsforsøg og selvmordstanker) og fjendtlighed (fortrinsvis aggressioner, oppositionel adfærd og vrede) blev observeret hyppigere i kliniske forsøg blandt børn og unge behandlet med antidepressiva i forhold til gruppen behandlet med placebo. Hvis det under hensyntagen til kliniske behov alligevel besluttes at behandle patienter i denne gruppe, bør disse overvåges omhyggeligt for selvmordssymptomer, især tidligt i behandlingen. Langtidssikkerhed for kognitiv, følelsesmæssig, fysisk og pubertetsmodning hos børn og unge i alderen 6 til 16 år blev evalueret i et længerevarende observationsstudie i op til 3 år (se pkt. 5.1). Der er rapporteret enkelte tilfælde af retarderet vækst og forsinket pubertet efter markedsføring. Den kliniske relevans og kausalitet er endnu uklar (se pkt. 5.3 for tilsvarende prækliniske sikkerhedsdata). Læger skal kontrollere børn for abnormiteter i vækst og udvikling, hvis de er i langtidsbehandling.

Abnorm blødning/hæmorragi

Der er rapporteret om blødningsabnormiteter ved behandling med SSRI, herunder kutan blødning (ekkymose og purpura) og andre blødningshændelser, f.eks. gastrointestinal eller gynækologisk blødning, herunder fatal blødning. Der bør udvises forsigtighed hos patienter, der anvender SSRI, især ved samtidig anvendelse af lægemidler med kendt virkning på trombocytfunktionen (f.eks. antikoagulantia, atypiske antipsykotika og phenothiaziner, de fleste tricykliske antidepressiva, acetylsalicylsyre og non-steroide antiinflammatoriske lægemidler (NSAID)) samt hos patienter med blødningsforstyrrelser i anamnesen (se pkt. 4.5).

SSRI/SNRI kan øge risikoen for postpartum blødning (se pkt. 4.6, 4.8).

Hyponatriæmi

Hyponatriæmi kan forekomme i forbindelse med behandling med SSRI eller SNRI, herunder sertralin. I mange tilfælde forekommer hyponatriæmi som et resultat af uhensigtsmæssig produktion af antidiuretisk hormon (SIADH). Der er rapporteret tilfælde af serum-natriumniveau under 110 mmol/l.

Ældre har en større risiko for udvikling af hyponatriæmi i forbindelse med behandling med SSRI eller SNRI. Patienter, der tager diuretika eller som på anden måde er volumendepleterede har også en større risiko (se under Ældre). Seponering af behandling bør overvejes hos patienter med symptomatisk hyponatriæmi, og egnet medicinsk intervention bør indledes. Tegn og symptomer på hyponatriæmi omfatter hovedpine, koncentrationsbesvær, hukommelsesbesvær, konfusion, svaghed og usikkerhed, som kan føre til faldulykker. Tegn og symptomer forbundet med sværere og/eller akutte tilfælde omfatter hallucinationer, synkope, kramper, koma, respirationsstop og død.

Symptomer ved seponering af sertralinbehandling

Der kan opstå seponeringssymptomer ved behandlingsophør, især hvis behandlingen stoppes pludseligt (se pkt. 4.8). Blandt de patienter, der i kliniske forsøg blev behandlet med sertralin, var hyppigheden af rapporterede seponeringssymptomer 23 % hos dem, der afbrød behandlingen sammenlignet med 12 % hos dem, der fortsatte behandlingen.

Risikoen for seponeringssymptomer kan afhænge af flere faktorer, f.eks. behandlingsvarighed og dosis samt hastigheden af dosisreduktion. De mest almindelige rapporterede reaktioner er svimmelhed, sensoriske forstyrrelser (herunder paræstesi), søvnforstyrrelser (herunder søvnmangel og intense drømme), agitation eller angst, kvalme og/eller opkastning, tremor og hovedpine. Hos de fleste patienter er disse symptomer milde til moderate, men hos nogle patienter kan de være svære. De indtræder normalt inden for de første dage efter seponering af behandlingen, men symptomerne er i meget sjældne tilfælde rapporteret hos patienter, der uforvarende har sprunget en dosis over. Symptomerne er generelt forbigående og forsvinder normalt inden for to uger, mens de hos enkelte kan være længerevarende (2-3 måneder eller mere).

Det anbefales derfor at seponere behandlingen gradvist ved nedtrapning af dosis over en periode på flere uger eller måneder alt efter patientens behov (se pkt. 4.2).

Akatisi/psykomotorisk uro

Brugen af sertralin har været knyttet til udvikling af akatisi, som er kendetegnet ved en fornemmelse af subjektiv ubehagelig eller forstyrrende rastløshed og et behov for at bevæge sig, ofte ledsaget af manglende evne til at sidde eller stå stille. Denne tilstand indtræffer med størst sandsynlighed inden for de første par ugers behandling. For patienter, der udvikler disse symptomer, kan dosisøgning være uhensigtsmæssig.

Nedsat leverfunktion

Sertralin metaboliseres i vid udstrækning i leveren. En farmakokinetisk undersøgelse af gentagne doseringer hos patienter med mild og stabiliseret levercirrhose viste en forlænget halveringstid og ca. tre gange større AUC og Cmax sammenlignet med normale patienter. Der er ikke observeret nogen signifikant forskel i plasmaproteinbinding mellem de to grupper. Anvendelse af sertralin til patienter med leversygdom bør foregå med forsigtighed. Hvis sertralin gives til patienter med nedsat leverfunktion bør en lavere eller mindre hyppig dosis overvejes. Sertralin bør ikke anvendes til patienter med svært nedsat leverfunktion (se pkt. 4.2).

Nedsat nyrefunktion

Da sertralin i vid udstrækning metaboliseres i leveren, er udskillelsen af uomdannet stof via urinen kun en mindre eliminationsvej. Hos patienter med mild til moderat nedsat nyrefunktion (kreatininclearance 30-60 ml/min) eller moderat til svært nedsat nyrefunktion (kreatininclearance 10-29 ml/min) var farmakokinetiske parametre (AUC0-24 eller Cmax) efter gentagne doser ikke signifikant forskellige fra kontrolgruppen. Dosisjustering er ikke nødvendig baseret på graden af nedsat nyrefunktion.

Brug hos ældre

Over 700 ældre patienter (>65 år) har deltaget i et klinisk forsøg. Bivirkningernes art og hyppighed hos de ældre patienter svarede til forekomsten hos yngre patienter.

SSRI og SNRI herunder sertralin er dog forbundet med tilfælde af klinisk betydende hyponatriæmi hos ældre patienter, som kan have en større risiko for at udvikle denne bivirkning (se hyponatriæmi under pkt. 4.4).

Diabetes

Hos patienter med diabetes kan behandling med en SSRI muligvis ændre den glykæmiske kontrol. Det kan være nødvendigt at justere dosis af insulin og/eller oral antidiabetika.

Elektrochokbehandling (ECT)

Der er ikke udført kliniske forsøg vedrørende risk/benefit ved samtidig anvendelse af ECT og sertralin.

Grapefrugtjuice

Samtidig indtag af sertralin og grapefrugtjuice frarådes (se pkt. 4.5).

Interferens med urinscreeningstest

Der er set falsk-positiv benzodiazepin urin-immunoassay screeningtest hos patienter, der fik sertralin. Det skyldes mangel på specificitet i screeningstestene. Der kan forventes falsk-positive svar i flere dage efter seponering af sertralinbehandling. Bekræftende test, som f.eks. gaschromatografi eller massespektrometri kan skelne sertralin fra benzodiazepiner.

Snævervinklet glaukom

SSRI’er, herunder sertralin, kan have effekt på pupilstørrelsen, som kan resultere i mydriasis. Denne mydriatiske effekt kan potentielt forsnævre øjenvinklen, som igen kan resultere i forhøjet intraokulært tryk og snævervinklet glaukom, især hos prædisponerede patienter. Sertralin "Accord" skal derfor bruges med forsigtighed hos patienter med snævervinklet glaukom eller med glaukom i anamnesen.

Seksuel dysfunktion

Selektive serotoningenoptagelseshæmmere (SSRI) kan give symptomer på seksuel dysfunktion (se pkt. 4.8). Der har været indberetninger om langvarig seksuel dysfunktion, hvor symptomerne er blevet ved på trods af seponering af SSRI.

Natrium

Dette lægemiddel indeholder mindre end 1 mmol (23 mg) natrium pr. tablet, dvs. det er i det væsentlige natriumfrit.

**4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion**

Kontraindiceret

*Monoaminooxidasehæmmere*

*Irreversible MAO-hæmmere (f.eks. selegilin)*

Sertralin må ikke anvendes sammen med irreversible MAO-hæmmere, som f.eks. selegilin. Sertralin må ikke anvendes inden for 14 dage efter seponering af en irreversibel MAO-hæmmer. Tilsvarende bør behandling med en irreversibel MAO-hæmmer tidligst indledes 7 dage efter seponering af sertralin (se pkt. 4.3).

*Reversibel, selektiv MAO-A-hæmmer (moclobemid)*

På grund af risiko for serotoninsyndrom, må sertralin ikke anvendes samtidig med en reversibel og selektiv MAO-hæmmer, som f.eks. moclobemid. Efter seponering af en reversibel MAO-hæmmer kan sertralinbehandling initieres efter en periode på mindre end 14 dage. Det anbefales, at behandling med en reversibel MAO-hæmmer tidligst indledes 7 dage efter seponering af sertralin (se pkt. 4.3).

*Reversibel, ikke-selektiv MAO-hæmmer (linezolid)*

Linezolid, der er et antibiotikum, er en svag reversibel og ikke-selektiv MAO-hæmmer, der ikke bør anvendes samtidig med sertralin (se pkt. 4.3).

Der er rapporteret om alvorlige reaktioner hos patienter, som for nylig er seponeret fra en MAO-hæmmer (f.eks. methylenblåt) og startet på sertralin, eller som for nylig har seponeret sertralinbehandling før initiering af en MAO-hæmmer. Disse reaktioner omfatter tremor, myoklonus, diaforese, kvalme, opkastning, rødmen, svimmelhed samt hypertermi med karakteristika, der ligner malignt neuroleptikasyndrom, krampeanfald og død.

*Pimozid*

I et klinisk forsøg har samtidig indtagelse af sertralin og en lav enkeltdosis pimozid (2 mg) vist stigning i pimozidkoncentrationen på ca. 35 %. Denne stigning er ikke forbundet med ændringer i EKG. Da mekanismen bag denne interaktion er ukendt, og på grund af pimozids snævre terapeutiske indeks, er samtidig indgift af sertralin og pimozid kontraindiceret (se pkt. 4.3).

Samtidig administration med sertralin anbefales ikke

*CNS-depressiva og alkohol*

Samtidig indtagelse af sertralin 200 mg daglig forstærker ikke effekten af alkohol, carbamazepin, haloperidol eller phenytoin i forhold til kognitiv og psykomotorisk adfærd hos raske forsøgspersoner. Samtidig anvendelse af alkohol og sertralin kan imidlertid ikke anbefales.

*Andre serotonerge lægemidler*

Se punkt 4.4.

Forsigtighed tilrådes også med opioider [f.eks. fentanyl (brugt i generel anæstesi eller til behandling af kroniske smerter)], og andre serotonerge lægemidler (herunder andre serotonerge antidepressiva, amfetaminer og triptaner).

Særlige forholdsregler

*Lægemidler, der forlænger QT-intervallet*

Risikoen for QTc-forlængelse og/eller ventrikulære arytmier (f.eks. TDP) kan øges ved samtidig brug af andre lægemidler, der forlænger QTc-intervallet (f.eks. nogle antipsykotika og antibiotika) (se pkt. 4.4 og 5.1).

*Lithium*

I et placebokontrolleret forsøg hos raske frivillige forsøgspersoner ændredes lithiums farmakokinetik ikke signifikant ved samtidig anvendelse af sertralin og lithium. Der var dog en øget incidens af tremor i forhold til placebo, hvilket kan tyde på en mulig farmakodynamisk interaktion. Patienter bør overvåges nøje ved samtidig behandling med sertralin og lithium.

*Phenytoin*

Et placebokontrolleret forsøg med raske frivillige forsøgspersoner har vist, at længerevarende indtagelse af sertralin 200 mg daglig ikke medførte klinisk afgørende hæmning af phenytoins metabolisering. Dog er der set nogle tilfælde af høj phenytoineksponering hos patienter, der anvender sertralin. Derfor bør plasmaphenytoin-koncentrationen monitoreres, når sertralinbehandling initieres, og med korrekt justering af phenytoindosis. Derudover kan samtidig anvendelse af phenytoin, en kendt CYP3A4 induktor, medføre en reduktion af sertralinkoncentrationen i plasma.

*Triptaner*

Efter markedsføring er der ved samtidig behandling med sertralin og sumatriptan i sjældne tilfælde rapporteret om svaghed, hyperrefleksi, koordinationssvigt, konfusion, angst og ophidselse. Symptomer på serotonergt syndrom kan også forekomme med andre produkter af samme klasse (triptaner). Hvis samtidig behandling med sertralin og triptaner er klinisk påkrævet, tilrådes det, at patienten overvåges (se pkt. 4.4).

*Warfarin*

Samtidig behandling med sertralin 200 mg daglig og warfarin har vist en mindre, men statistisk signifikant øgning af prothrombintid. Dette kan i nogle tilfælde give ubalance i INR-værdien.

Prothrombintiden bør derfor overvåges, når sertralinbehandling initieres eller seponeres.

*Øvrige lægemiddelinteraktioner, digoxin, atenolol, cimetidin*

Samtidig behandling med cimetidin medførte et betydeligt fald i sertralin-clearance. Den kliniske betydning af disse ændringer er ukendt. Sertralin har ikke nogen virkning på atenolols beta-adrenerge blokeringsevner. Der er ikke observeret interaktion mellem sertralin 200 mg daglig og digoxin.

*Lægemidler, der påvirker trombocytfunktionen*

Der er en øget risiko for blødning hos patienter, der anvender SSRI, herunder sertralin samtidig med medicin med kendt virkning på trombocytfunktionen (f.eks. non-steroide antiin-flammatoriske lægemidler (NSAID), acetylsalicylsyre og ticlopidin) eller andre lægemidler, der kan øge risikoen for blødning (se pkt. 4.4).

*Neuromuskulære blokkere*

SSRI'er kan reducere cholinesteraseaktivitet i plasma, hvilket medfører forlængelse af den neuromuskulære blokkerende virkning af mivacurium og andre neuromuskulære blokkere.

*Lægemidler, der metaboliseres af cytokrom P450*

Sertralin kan muligvis fungere som en mild til moderat hæmmer af CYP2D6. Længerevarende dosering med sertralin 50 mg daglig har vist en moderat stigning (gennemsnit 23-37 %) i steady state desipramin-plasmaniveauet (en markør for CYP2D6-isoenzym aktivitet). Især ved høje sertralindoser kan der opstå klinisk relevante interaktioner med andre CYP2D6-substrater med et snævert terapeutisk indeks, som klasse 1C-antiarrytmika, som f.eks. propafenon og flecainid, TCA og typiske antipsykotika.

Sertralin fungerer ikke som en hæmmer af CYP3A4, CYP2C9, CYP2C19 og CYP1A2 i en klinisk signifikant grad. Dette er bekræftet ved *in vivo*-interaktionsforsøg med CYP3A4-substrater (endogen cortisol, carbamazepin, terfenadin, alprazolam), CYP2C19-substratet diazepam og CYP2C9-substraterne tolbutamid, glibenclamid og phenytoin. *In vitro*-forsøg tyder på, at sertralin i meget lille eller ingen grad hæmmer CYP1A2.

Indtag af 3 glas grapefrugtjuice daglig øgede sertralinplasmakoncentrationen med ca. 100 % i et cross-over studie med 8 japanske raske frivillige forsøgspersoner. Indtag af grapefrugtjuice bør derfor undgås under behandling med sertralin (se pkt. 4.4).

Baseret på interaktionsstudiet med grapefrugtjuice kan det ikke udelukkes, at samtidig behandling med sertralin og potente CYP3A4-hæmmere, f.eks. proteasehæmmere, ketoconazol, itraconazol, posaconazol, voriconazol, clarithromycin, telithromycin og nefazodon, vil resultere i større stigninger i sertralinplasmakoncentrationen. Dette gælder også moderate CYP3A4-hæmmere, f.eks. aprepitant, erythromycin, fluconazol, verapamil og diltiazem. Brug af potente CYP-3A4-hæmmere bør undgås under behandling med sertralin.

Det kan ikke udelukkes, at andre CYP3A4-induktorer, f.eks. phenobarbital, carbamazepin, perikon og rifampicin kan reducere plasmaniveauet af sertralin.

Sertralinplasmakoncentrationer øges med ca. 50 % hos dårlige omsættere af CYP2C19 sammenlignet med hurtige omsættere (se pkt. 5.2). Interaktion med stærke hæmmere af CYP2C19, f.eks. omeprazol, lansoprazol, pantoprazol, rabeprazol, fluoxetin, fluvoxamin, kan ikke udelukkes.

Metamizol

Samtidig administration af sertralin og metamizol, der er en inducer af metaboliserende enzymer, inklusive CYP2B6 og CYP3A4, kan forårsage et fald i plasmakoncentrationen af sertralin med risiko for fald i klinisk virkning. Derfor tilrådes det at udvise forsigtighed, når metamizol administreres samtidigt med sertralin. Det kliniske respons og/eller lægemiddelniveauet bør om nødvendigt monitoreres.

**4.6 Fertilitet, graviditet og amning**

Graviditet

Der er ikke foretaget velkontrollerede forsøg med gravide kvinder. En betydelig mængde data viser dog ingen tegn på, at sertralin fremkalder medfødte misdannelser. Dyreforsøg har påvist virkning på reproduktionen sandsynligvis på grund af maternel toksicitet forårsaget af stoffets farmakodynamiske virkning og/eller direkte farmakodynamiske virkning på fostret (se pkt. 5.3).

Der er rapporteret om symptomer svarende til seponeringssymptomer hos nogle nyfødte, hvis mødre har anvendt sertralin under graviditeten. Dette fænomen er også set med andre SSRI-antidrepressiva. Sertralin må kun anvendes under graviditet, hvis kvindens kliniske tilstand er sådan, at fordelen af behandlingen forventes at veje tungere end den potentielle risiko.

Nyfødte bør observeres, hvis maternel brug af sertralin fortsætter ind i et af de senere trin af graviditeten, især i tredje trimester. Følgende symptomer kan opstå hos nyfødte efter maternel brug af sertralin i et senere trin af graviditeten: respirationsbesvær, cyanose, apnø, krampeanfald, ustabil temperatur, vanskelighed ved fødeindtagelse, opkastning, hypoglykæmi, hypertoni, hypotoni, hyperrefleksi, rysten, sitren, irritabilitet, sløvhed, konstant grædende, somnolens og søvnbesvær. Disse symptomer kan enten skyldes den serotonerge effekt eller seponeringssymptomer. I de fleste tilfælde indtræder komplikationerne straks eller inden for 24 timer efter fødslen.

Data fra epidemiologiske undersøgelser tyder på, at anvendelse af SSRI’er til gravide, særligt i de sene stadier af graviditeten, kan forøge risikoen for Persisterende Pulmonal Hypertension hos den Nyfødte (PPHN). Denne observerede risiko var ca. 5 tilfælde for hver 1.000 graviditeter. I den almindelige befolkning er der 1 til 2 tilfælde af PPHN for hver 1.000 graviditeter.

Observationsdata indikerer øget risiko (mindre end en fordobling) for postpartum blødning efter eksponering for SSRI/SNRI i måneden forud for fødslen (se pkt. 4.4 og 4.8).

Amning

Publicerede data vedrørende sertralinkoncentrationen i modermælk viser, at en lille mængde sertralin og dets metabolit, N-desmethylsertralin, udskilles i modermælk. Generelt blev der fundet ubetydelige eller umålelige sertralinkoncentrationer i spædbarns-serum, dog med en undtagelse hos et spædbarn, hvor serumkoncentrationen var omkring 50 % af moderens serumkoncentration (men uden synlig sundhedsmæssig påvirkning af barnet). Der er indtil nu ikke rapporteret om sundhedsmæssige bivirkninger hos børn, der bliver ammet af mødre, der anvender sertralin, men en risiko kan ikke udelukkes. Sertralin må kun anvendes under amning, hvis lægen skønner, at behandlingens fordel vejer tungere end risikoen.

Fertilitet

Data fra dyrestudier har ikke vist en effekt af sertralin på fertilitetsparametre (se pkt. 5.3).

Humane spontane rapporter om brug af visse SSRI’er har vist, at en påvirkning af sædkvaliteten er reversibel.

Hidtil er der ikke observeret påvirkning af den humane fertilitet.

**4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner**

Ikke mærkning.

Klinisk farmakologiske forsøg har vist, at sertralin ikke påvirker den psykomotoriske adfærd. Psykofarmaka kan dog forringe de mentale eller fysiske evner, som er nødvendige for udførelsen af potentielt farlige opgaver såsom at køre bil eller betjener maskiner, og patienten skal advares herom.

**4.8 Bivirkninger**

Kvalme er den hyppigst forekommende bivirkning. Ved behandling for socialangst forekom der seksuel dysfunktion (ejakulationssvigt) hos mænd hos 14 % for sertralin sammenlignet med 0 % for placebo. Bivirkningerne er dosisafhængige og ofte af forbigående natur ved fortsat behandling.

Bivirkningsprofilen, der ofte er observeret i dobbeltblinde, placebokontrollerede forsøg hos patienter med OCD, panikangst, PTSD og socialangst svarede til den, der er observeret i kliniske forsøg hos patienter med depression.

*Tabel 1* viser bivirkninger set efter markedsføring (frekvens ikke kendt) og placebo-kontrollerede forsøg (omfatter i alt 2.542 patienter, der fik sertralin og 2.145 patienter, der fik placebo) hos patienter med depression, OCD, panikangst, PTSD og socialangst.

Intensitet og frekvens kan falde ved fortsat behandling for nogle af de bivirkninger, der er anført i tabel 1, og det vil som regel ikke føre til seponering af behandlingen.

| Tabel 1: Bivirkninger  Hyppigheden af bivirkninger observeret fra placebo-kontrollerede kliniske forsøg med depression, OCD, panikangst, PTSD og socialangst. Poolede analyser og efter markedsføring. | | | | | |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **Systemorganklasse** | **Meget almindelig (≥1/10)** | **Almindelig (≥1/100 til ≤1/10)** | **Ikke almindelig (≥1/1000 til ≤1/100)** | **Sjælden (≥1/10.000 til ≤1/1000)** | **Hyppighed ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data)** |
| Infektioner og parasitære sygdomme |  | Øvre luftvejsinfektioner, faryngitis, rhinitis | Gastroenteritis, otitis media | Diverticulitis§ |  |
| Benigne, maligne og uspecificerede tumorer (inkl. cyster og polypper) |  |  | Neoplasma |  |  |
| Blod- og lymfesystemet |  |  |  | Lymfadenopati, trombocytopeni\*§, leukopeni\*§ |  |
| Immunsystemet |  |  | Hypersensitivitet\*, sæsonbetinget allergi\* | Anafylaktiode reaktioner\* |  |
| Endokrine system |  |  | Hypotyreose\* | Hyperprolakti-næmi\*§, utilstrækkelig sekretion af antidiuretisk hormon\*§ |  |
| Metabolisme og ernæring |  | Nedsat appetit, øget appetit\* |  | Hyperkolestero­læmi\*, diabetes mellitus\*, hypo­glykæmi\*, hyper­glykæmi\*§, hypo­natriæmi\*§ |  |
| Psykiske forstyrrelser | Insomni | Angst\*, depression\*, agitation\*, nedsat libido\*, nervøsitet, depersonalisation, mareridt, bruxismus\* | Selvmordstanker og  -adfærd, psykotiske lidelser\*, abnorm tankegang, apati, hallucinationer\*,  aggression\*, eufori\*, paranoia | Konversionsfor­styrrelser\*§, paroniria\*§, afhængighed, søvngængeri, præmatur ejakulation |  |
| Nervesystemet | Svimmelhed, hovedpine\*, døsighed | Tremor, be­vægel­sesfor­styrrelser (herunder ekstrapyrami­dale symptomer som hyperkinesi, hypertoni, dystoni. skæren tænder eller abnorm gangart), paræstesi\*,  hypertoni\*, forstyrrelser i opmærksomhed, dysgeusi | Amnesi, hypæstesi\*, ufrivillige muskelsammentrækninger\*, synkope\*, hyperkinesi\*, migræne\*, kramper\*, ortostatisk svimmel­hed, koordinationsforstyrrelser, tale­forstyrrelser | Koma\*, akatisi (se pkt. 4.4), dyskinesi, hyperæstesi, cere-brovasku­lære kramper (herunder re­versibel cere­bral vasokonstrik­tion syndrom og Call-Fleming syndrom)\*§, psykomotorisk rastløshed (se pkt. 4.4)\*§, sensorisk forstyrrelse, koreoatose§.  Der er også rapporteret tegn og symptomer forbundet med serotonin syndrom\* og malignt neuroleptikasyndrom: Ved samtidig anvendelse af serotonerge lægemidler, er der i nogle tilfælde set agitation, konfusion, diaforese, diarré, feber, hypertension, stivhed, takykardi§. |  |
| Øjne |  | Synsforstyrrelser\* | Mydriasis\* | Synsfeltdefekt, glaukom, diplopi, fotofobi, hyfæma\*§, anisokori\*§, unormalt syn§, tåreflåd | Makulopati |
| Øre og labyrint |  | Tinnitus\* | Øresmerter |  |  |
| Hjerte |  | Palpitationer\* | Takykardi\*, hjerteforstyrrel­ser | Myokardiein­farkt\*§, Torsade de Pointes\*§ (se pkt. 4.4, 4.5 og 5.1), bradykardi, for­længet QTc-interval\* (se pkt. 4.4, 4.5 og 5.1 ) |  |
| Vaskulære sygdomme |  | Hedeture\* | Abnorm blødning (fx gastrointestinal blødning)\*, hyper­tension\*, rødmen, hæmaturi\* | Perifer iskæmi |  |
| Luftveje, thorax og mediastinum |  | Gaben\* | Dyspnø, epistaxis\*, bronkospas­mer\* | Hyperventilation, interstitiel lungesygdom\*§, eosinofil pneumoni\*§, laryngospasme dysfoni, stridor\*§, hypoventilation, hikke |  |
| Mave-tarmkanalen | Kvalme, diarré, mundtør-hed | Dyspepsi, obstipation\*, abdominal­smerter\*, opkast­ning\*, flatulens | Melæna, tandsygdom, øsofagitis, glossitis, hæmorider, øget spytsekretion, dysfagi, opstød, sygdom i tungen | Mundsår, pancreatitis\*§, blodig afføring, sår på tungen, stomatitis | Mikroskopisk colitis |
| Lever og galdeveje |  |  |  | Abnorm leverfunktion, alvorlige leverpåvirkninger (herunder hepatitis, icterus og leverinsufficiens) |  |
| Hud og subkutane væv |  | Hyperhidrose, udslæt\* | Periorbitalt ødem\*, urticaria\*, alopeci\*, pruritus\*, purpura\*, dermatitis, tør hud, ansigtsødem, koldsved | Sjældne rapporter om alvorlige kutanreaktioner (SCAR): fx Stevens-Johnsons syndrom\* og epidermal nekrolyse\*§, hudreaktion\*§, lysfølsomhed§, angio­ødem, abnorm hårstruktur, abnorm hudlugt,  bulløs derma­ti­tis, follikulært udslæt |  |
| Knogler, led, muskler og bindevæv |  | Rygsmerter, artral­gi\*, myalgi | Osteoarthritis, muskelsammentrækninger, muskelkramper\*, muskelsvaghed | Rhabdomyolyse\*§, knogleproblemer | Trismus\* |
| Nyrer og urinveje |  |  | Pollakisuri, vandladnings­problemer, urinretention\*, urin­inkonti­nens\*, polyuri, nokturi | Forsinket påbegyndelse af vandladning\*, oliguri |  |
| Det reproduktive system og mammae | Ejakulations­svigt | Menstruations­forstyrrelser\*, erektil dysfunktion | Seksuel dysfunktion (se pkt. 4.4), menoragi, vaginalblødning, seksuel dysfunktion hos kvinder (se pkt. 4.4) | Galaktorré\*, atrofisk vulvovaginitis, genital udflåd, balanopostit\*§, gynækomasti\*, priapisme\* | postpartum blødning\*\* |
| Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet | Træthed\* | Utilpashed\*, bryst­smerter\*, asteni\*, pyreksi\* | Perifert ødem\*, kulde­rystelser, gangforstyrrelser\*, tørst | Hernia, nedsat lægemiddel­tolerans |  |
| Undersøgelser |  | Vægtøgning\* | Forhøjet alaninamino­transferase\*, forhøjet aspar­tatamino­trans­ferase\*, vægttab\* | Forhøjet kolesterol i blodet\*, abnorme kliniske undersøgelses-resultater, unor­mal sæd, påvirket trombocytfunktion\*§ |  |
| Traumer, forgiftninger og behandlingskomplikationer |  | Traumer |  |  |  |
| Kirurgiske og medicinske procedurer |  |  |  | Induceret vasodilation |  |
| \* Bivirkning er set efter markedsføring.  § Bivirkningshyppighed er bestemt ud fra øvre grænse af 95 % konfidensinterval ved hjælp af ”*The Rule of 3*”.  \*\* Denne hændelse er indberettet for den terapeutiske klasse SSRI/SNRI (se pkt. 4.4 og 4.6). | | | | | |

Symptomer ved seponering af sertralinbehandling

Seponering af sertralin (især brat seponering) medfører ofte seponeringssymptomer. De hyppigst rapporterede er svimmelhed, sensoriske forstyrrelser (herunder paræstesi), søvnforstyrrelser (herunder insomni og intense drømme), agitation eller angst, kvalme og/eller opkastning, tremor og hovedpine. Hos de fleste patienter er disse symptomer milde til moderate og forbigående, men hos nogle patienter kan de være svære og/eller langvarige. Det anbefales derfor, når sertralinbehandling ikke længere er påkrævet, at seponere medicinen gradvist ved nedtrapning af dosis (se pkt. 4.2 og 4.4).

Ældre population

SSRI og SNRI herunder sertralin er forbundet med tilfælde af klinisk betydende hyponatriæmi hos ældre. Disse patienter har en større risiko for at udvikle denne bivirkning (se pkt. 4.4).

Pædiatrisk population

Den samlede bivirkningsprofil, der er set hos mere end 600 børn behandlet med sertralin, svarede til den, der er set i kliniske forsøg hos voksne. Følgende bivirkninger er rapporteret i kliniske kontrollerede forsøg (n=281 patienter behandlet med sertralin):

*Meget almindelig (≥1/10):* Hovedpine (22 %), insomni (21 %), diarré (11 %) og kvalme (15 %).

*Almindelig (≥1/100 til <1/10):* Brystsmerter, mani, pyreksi, opkastning, appetitløshed, påvirket labilitet, aggression, agitation, nervøsitet, opmærksomhedsforstyrrelse, svimmelhed, hyperkinesi, migræne, søvnighed, tremor, synsforstyrrelser, mundtørhed, dyspepsi, mareridt, utilpashed, urininkontinens, udslæt, akne, epistaxis, flatulens.

*Ikke almindelig (≥1/1000 til <1/100):* EKG QT-forlængelse (se pkt. 4.4, 4.5 og 5.1), selvmordsforsøg, kramper, ekstrapyramidale forstyrrelser, paræstesi, depression, hallucinationer, purpura, hyperventilation, anæmi, abnorm leverfunktion, stigning i alaninaminotransferase, cystitis, herpes simplex, otitis externa, øresmerter, øjensmerter, mydriasis, utilpashed, hæmaturi, pustuløst udslæt, rhinitis, traumer, vægttab, muskelsammentrækninger, drømmeforstyrrelser, apati, albuminuri, pollakisuri, polyuri, smerter i bryst, menstruationsforstyrrelser, alopeci, dermatitis, hudlidelser, abnorm hudlugt, urticaria, bruxismus, rødmen.

*Hyppighed ikke kendt*: enurese

Klasseeffekt

Epidemiologiske studier, der hovedsagelig inkluderede patienter ≥ 50 år, viser en forøget risiko for knoglebrud hos patienter, der blev behandlet med SSRI og TCA. Mekanismen bag denne risiko kendes ikke.

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via:

Lægemiddelstyrelsen

Axel Heides Gade 1

DK-2300 København S

Websted: [www.meldenbivirkning.dk](http://www.meldenbivirkning.dk)

**4.9 Overdosering**

Toksicitet

Sertralins sikkerhedsmargin afhænger af patientpopulation og/eller samtidig medicinindtag. Dødsfald er blevet rapporteret i forbindelse med overdosering af sertralin enten alene eller i kombination med andre lægemidler og/eller alkohol. Enhver overdosering bør derfor behandles aggressivt.

Symptomer

Symptomer ved overdosering er bl.a. serotonin-medierede bivirkninger såsom sovetrang, gastrointestinale forstyrrelser (fx kvalme og opkastning), takykardi, tremor, agitation og svimmelhed. Mindre hyppigt er der rapporteret koma.

Overdosering med sertralin kan forlænge QTc-intervallet, og det anbefales derfor, at der foretages EKG-måling i forbindelse med alle sertralinoverdoseringer (se pkt. 4.4, 4.5 og 5.1).

Behandling

Der findes ingen specifik antidot til sertralin. Det anbefales at etablere og opretholde frie luftveje og om nødvendigt sikre tilstrækkelig iltning og ventilering. Aktivt kul, som kan anvendes sammen med et afføringsmiddel, kan være ligeså effektivt, eller mere, end ventrikeltømning, og denne mulighed bør overvejes ved behandling af overdosering. Induktion af emesis frarådes. Overvågning af hjertefunktion og andre vitale funktioner tilrådes samtidig med almindelig symptomatisk behandling og understøttende forholdsregler. Da sertralin har et stort distributionsvolumen er forceret diurese, dialyse, hæmoperfusion og udskiftningstransfusion sandsynligvis uden effekt.

**4.10 Udlevering**

B

**5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER**

**5.1 Farmakodynamiske egenskaber**

Farmakoterapeutisk klassifikation: Selektive serotonin-genoptagshæmmere (SSRI). ATC-kode: N 06 AB 06.

Virkningsmekanisme

Sertralin er en potent, specifik neuronal serotonin (5-HT) -genoptagshæmmer in vitro, hvilket resulterer i en potentiering af effekten af 5-HT i dyr. Det har kun meget svag effekt på den neuronale genoptagelse af noradrenalin og dopamin. I kliniske doser blokerer sertralin genoptagelse af serotonin i humane blodplader. Sertralin har ingen stimulerende, sedativ eller antikolinerg aktivitet og er ikke kardiotoksisk i dyr. I kontrollerede forsøg med raske forsøgspersoner, havde sertralin ingen sederende virkning og påvirkede ikke den psykomotoriske adfærd. I overensstemmelse med den selektive hæmning af 5-HT genoptagelse, forstærker sertralin ikke den katekolaminerge aktivitet. Sertralin har ikke affinitet til muskarine (kolinerge), serotonerge, dopaminerge, adrenerge, histaminerge, GABA eller benzodiazepinerge receptorer. Kronisk indgift af sertralin i dyr bevirkede nedregulering af ikke-adrenerge receptorer i hjernen. Dette er også set efter andre klinisk effektive antidepressiva og antiobsessive lægemidler.

Sertralin har ikke påvist potentiale for misbrug. I et placebokontrolleret, dobbeltblindt, randomiseret forsøg, der skulle vise den komparative tilbøjelighed for afhængighed af sertralin, alprazolam og d-amfetamin hos mennesker, fremkaldte sertralin ikke positive, subjektive virkninger, der tyder på afhængighed. Forsøgspersonerne bedømte derimod både alprazolam og d-amfetamin signifikant højere end placebo, hvad angår medicinlignende eufori og potentiale for afhængighed. Sertralin fremkaldte hverken den stimulering eller angst, der er associeret med d-amfetamin eller sedation og psykomotorisk svækkelse associeret med alprazolam. Sertralin fungerer ikke som en positiv forstærker i rhesusaber, der er trænet til selv at anvende kokain, ej heller som substitut for en karakteristisk stimulans for hverken d-amfetamin eller pentobarbital i rhesusaber.

Klinisk virkning og sikkerhed

*Major depression (moderat til svær depression)*

Et klinisk forsøg blev udført på de ambulante deprimerede patienter, der ved slutningen af en initial 8 ugers åben behandlingsfase havde responderet på sertralin 50-200 mg daglig. Disse patienter (n=295) blev randomiseret til at fortsætte yderligere 44 uger på dobbelt-blindt sertralin 50-200 mg daglig eller placebo. Der blev observeret en statistisk signifikant lavere tilbagefaldsfrekvens hos patienter, der fik sertralin sammenlignet med dem, der fik placebo. Den gennemsnitlige dosis for dem, der fuldførte, var 70 mg daglig. Procentdelen af respondere (defineret som de patienter, der ikke fik tilbagefald) var 83,4 % for sertralin og 60,8 % for placebogruppen.

*Posttraumatisk belastningsreaktion (PTSD)*

Der er fundet en lavere responsrate hos mænd sammenlignet med kvinder i den almindelige population i de kombinerede data fra 3 PTSD-forsøg. I de 2 positive almindelige populationsforsøg var responderraterne ens for mænd og kvinder, der fik sertralin sammenlignet med placebo (kvinder: 57,2 % vs. 34,5 %; mænd: 53,9 % vs. 38,2 %). Antallet af mænd og kvinder i det poolede almindelige populationsforsøg var henholdsvis 184 og 430. Resultaterne hos kvinderne var derfor mere stærke og hos mændene var resultaterne forbundet med andre baseline-variable (mere stofafhængig, længere varighed, kilde til traume osv.), hvilket er korreleret med aftagende effekt.

*Kardiel elektrofysiologi*

I en grundig undersøgelse af QTc udført ved steady-state ved supraterapeutiske doser hos raske, frivillige forsøgspersoner (400 mg/dag, det dobbelte af daglig anbefalet dosis), var de øvre værdier af det to-sidede 90% konfidensinterval for Least Square gennemsnitlige forskel i QTcF-værdien mellem sertralin og placebo (11,666 millisekunder) større end den prædefinerede tærskel på 10 millisekunder 4 timer efter indgivelse af dosis. Dosis responsanalyser indikerede et positivt forhold mellem QTcF og sertralin plasmakoncentrationer [0,036 millisekunder/(ng/ml); p<0,0001]. På baggrund af denne dosis-responsmodel, var grænsen for klinisk signifikant forlængelse af QTcF (dvs. 90% konfidensinterval overstiger 10 millisekunder) mindst 2,6 gange større end gennemsnitlig Cmax(86 ng/ml) ved den højest anbefalede sertralindosis (200 mg/dag) (se pkt. 4.4, 4.5, 4.8 og 4.9).

*Obsessiv-kompulsiv sygdom (OCD) hos børn*

Sikkerhed og effekt af sertralin (50-200 mg daglig) blev undersøgt ved ambulant behandling af ikke-deprimerede børn (6-12 år) og unge (13-17 år) med obsessiv-kompulsiv sygdom (OCD). Efter en uges indkøring med enkeltblind placebobehandling, blev patienterne randomiseret til en 12 ugers fleksibel dosering med enten sertralin eller placebo. Børn (6-12 år) fik en initialdosis på 25 mg. Efter Children’s Yale-Brown Obsessive Compulsive Scale CY-BOCS (p=0,005), the NIMH Global Obessive Compulsive Scale (p=0,0019) og the CGI Improvement (p=0,002) viste de patienter, der blev randomiseret til sertralin en større forbedring end dem, der blev randomiseret til placebo. Derudover sås en tendens til en større forbedring i sertralingruppen end i placebogruppen vurderet ud fra CGI Severity Scale (p=0,089). Efter CY-BOCs var den gennemsnitlige baseline- og ændring fra baseline-score for placebogruppen henholdsvis 22,25 ± 6,15 og 3,4 ± 0,82. For sertralingruppen var den gennemsnitlige baseline og ændring fra baseline-score henholdsvis 23,36 ± 4,56 og 6,8 ± 0,87.

I en post-hoc analyse var respondere, der er defineret som patienter med et 25 % eller større fald i CY-BOCs (det primære effektmål) fra baseline til endepunkt, 53 % for sertralin-behandlede patienter sammenlignet med 37 % for placebobehandlede patienter (p=0,03).

Der er ingen længerevarende kliniske studier, der undersøger effekten hos denne pædiatriske population.

Pædiatrisk population

Der er ingen tilgængelige data for børn under 6 år.

Sikkerhedsundersøgelse efter markedsføring - SPRITES

Et observationsstudie efter godkendelse af 941 patienter i alderen 6 til 16 år blev udført for at evaluere den langsigtede sikkerhed af sertralinbehandling (med og uden psykoterapi) sammenlignet med psykoterapi til kognitiv, følelsesmæssig og fysisk udvikling, samt pubertetsudvikling i op til 3 år. Denne undersøgelse blev udført i klinisk praksis hos børn og unge med primære diagnoser på OCD, depression eller andre angstlidelser og evaluerede kognition [vurderet af Trails B test og Metacognition Index fra Behaviour Rating Inventory of Executive Function (BRIEF), adfærds-/emotionel regulering (vurderet med adfærdsreguleringsindekset fra BRIEF) og fysisk udvikling/pubertetsudvikling (vurderet med standardiseret højde/vægt/body mass index (BMI) og Tanner-stadier)]. Sertralin er kun godkendt i den pædiatriske population til patienter på 6 år og derover med OCD (se pkt. 4.1).

Standardisering af hvert primært resultatmål baseret på køns- og aldersnormer viste, at de overordnede resultater var konforme med normal udvikling. Der blev ikke observeret nogen statistisk signifikante forskelle for de primære resultatmål, med undtagelse af vægt. Der blev observeret et statistisk signifikant fund for standardiseret vægt i sammenlignende analyser. Størrelsen af ændringen i vægt var dog lille [gennemsnitlig (SD) ændring i standardiserede z-scores <0,5 SD]. Der var en dosis-respons sammenhæng i vægtøgning.

**5.2 Farmakokinetiske egenskaber**

Absorption

Efter 14 dages oral dosis på 50-200 mg 1 gang daglig blev den maksimale plasmakoncentration af sertralin opnået hos mennesker 4,5-8,4 timer efter den daglige indgift. Samtidig indtagelse af mad ændrer ikke biotilgængeligheden af sertralin tabletter signifikant.

Fordeling

Ca. 98% af det cirkulerende stof er bundet til plasmaproteiner.

Biotransformation

Sertralin har udpræget first-pass levermetabolisme.

På baggrund af kliniske og *in-vitro*-data kan det konkluderes, at sertralin metaboliseres gennem flere forskellige mekanismer herunder CYP3A4, CYP2C19 (se pkt. 4.5) og CYP2B6. Sertralin og den primære metabolit desmethylsertralin er også substrater for P-glycoprotein *in-vitro*.

Elimination

Den gennemsnitlige halveringstid af sertralin er ca. 26 timer (22-36 timer). I overensstemmelse hermed er der ca. én dobbelt akkumulering op til steady state-koncentrationerne, som opnås efter en daglig dosis i en uge. Halveringstiden for N-desmethylsertralin ligger i området 62-104 timer. Sertralin og N-desmethylsertralin metaboliseres begge i vid udstrækning hos mennesker, og de fremkomne metabolitter udskilles i fæces og urin i lige store mængder. Kun en lille mængde uændret sertralin (under 0,2 %) udskilles i urinen.

Linearitet/non-linearitet

Sertralin udviser dosisafhængig farmakokinetik i intervallet 50-200 mg.

Farmakokinetik i specielle patientgrupper

*Pædiatriske OCD-patienter*

Sertralins farmakokinetik er undersøgt hos 29 børn i alderen 6-12 år og 32 unge i alderen 13-17 år. I løbet af 32 dage blev patienterne gradvist optitreret til en daglig dosis på 200 mg. De fik enten en startdosis på 25 mg og derpå trinvis stigning i dosis, eller en startdosis på 50 mg og trinvis stigning i dosis. Både 25 mg-behandlingsregimen og 50 mg-behandlingsregimen blev tolereret i lige høj grad. I steady state for 200 mg dosis var sertralins plasmakoncentration hos de 6-12-årige ca. 35 % højere sammenlignet med de 13-17-årige, og 21 % højere sammenlignet med den voksne referencegruppe. Der var ingen signifikant forskel mellem drenge og piger med hensyn til clearance. Derfor anbefales en lav startdosis og trinvis øgning af dosis med 25 mg ad gangen hos børn, især hos børn med lav legemsvægt. Unge kan doseres som voksne.

*Unge og ældre*

Den farmakokinetiske profil hos unge eller ældre er ikke signifikant forskellig fra den hos voksne mellem 18 og 65 år.

*Nedsat leverfunktion*

Hos patienter med leverbeskadigelse forlænges sertralins halveringstid, og AUC øges tre gange (se pkt. 4.2 og 4.4).

*Nedsat nyrefunktion*

Der er ingen signifikant akkumulering af sertralin hos patienter med moderat til svært nedsat nyrefunktion.

*Farmakogenetik*

Sertralinplasmakoncentrationerne var ca. 50 % højere hos dårlige omsættere af CYP2C19 sammenlignet med hurtige omsættere. Den kliniske betydning af dette er uklar og patienter skal titreres på grundlag af klinisk respons.

**5.3 Non-kliniske sikkerhedsdata**

De prækliniske data viser ingen særlig risiko for mennesker vurderet ud fra konventionelle forsøg af sikkerhedsfarmakologi og toksicitet efter gentagne doser, genotoksicitet og karcinogenicitet. Reproduktionstoksicitetsforsøg med dyr viste ingen tegn på teratogenicitet eller påvirkning af handyrenes fertilitet. Den observerede fototoksicitet var sandsynligvis relateret til toksicitet i moderdyret.

Kun i de første par dage efter fødslen faldt det postnatale afkoms overlevelse og kropsvægt. Der er fundet bevis for, at den tidlige, postnatale mortalitet skyldtes in-utero eksponering efter dag 15 i drægtigheden. Forsinkelse i den postnatale udvikling blev fundet i afkom fra behandlede moderdyr, og det skyldtes sandsynligvis virkningen på moderdyret, og det er derfor ikke relevant for risikoen hos mennesker.

Data fra dyrestudier i gnavere og ikke-gnavere har ikke vist effekter på fertiliteten.

*Juvenile dyreforsøg*

Der er gennemført et juvenilt toksikologisk forsøg med rotter, hvor sertralin blev administreret oralt til han- og hunrotter på postnatal dag 21 til 56 (i doser på 10, 40 eller 80 mg/kg/dag) med en nondosing rekonvalscens op til postnatal dag 196. Der forekom forsinkelser i seksuel modning hos hanner og hunner på forskellige dosisniveauer (hanner ved 80 mg/kg og hunner ved 10 mg/kg), men trods dette fund var der ingen sertralin-relaterede virkninger på nogen af de mandlige eller kvindelige reproduktive endpoints, der blev vurderet. Desuden blev der på postnatal dag 21 til 56 også observeret dehydrering, chromorhinorrhea og reduceret gennemsnitlig vægtøgning. Alle de førnævnte virkninger tilskrives, at administration af sertralin blev vendt på et tidspunkt i løbet af undersøgelsens nondosing rekonvalscens. Den kliniske relevans af disse virkninger, der er observeret i rotter tildelt sertralin, er ikke fastlagt.

**6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER**

**6.1 Hjælpestoffer**

Tabletkerne:

Calciumhydrogenphosphatdihydrat (E341)

Cellulose, mikrokrystallinsk (E460)

Hydroxypropylcellulose (E463)

Natriumstivelsesglycolat (Type A)

Magnesiumstearat (E470b)

Filmovertræk:

Opadry White indeholdende:

Hypromellose 2910 (5mPa.s) (E464)

Macrogol 400 (E1521)

Polysorbat-80 (E433)

Titandioxid (E171)

**6.2 Uforligeligheder**

Ikke relevant.

**6.3 Opbevaringstid**

Blisterpakning: 3 år.

Flaskebeholdere: 2 år.

**6.4 Særlige opbevaringsforhold**

Dette lægemiddel kræver ingen særlige forholdsregler vedrørende opbevaringen.

**6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser**

Sertralintabletter er pakket i hvid uigennemsigtig blisterpakning (PVC-aluminium) og HDPE flaskebeholdere

Pakningsstørrelser:

Blisterpakning: 10, 14, 28, 30, 42, 50, 56, 84, 90 eller 100 tabletter.

HDPE flaskebeholder: 50 mg – 250 tabletter, 100 mg – 250 eller 500 tabletter (kun til

hospitalsbrug).

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

**6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering**

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

**7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Accord Healthcare B.V.

Winthontlaan 200

3526 KV Utrecht

Holland

**8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

50 mg: 55218

100 mg: 55219

**9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE**

5. februar 2016

**10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN**

28. maj 2024