

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Sertraline Teva 50 mg filmomhulde tabletten
Sertraline Teva 100 mg filmomhulde tabletten

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

50mg

Elke filmomhulde tablet bevat 50 mg sertraline (als hydrochloride).

100mg

Elke filmomhulde tablet bevat 100 mg sertraline (als hydrochloride).

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Filmomhulde tablet.

50mg

Lichtblauwe, filmomhulde, ellipsvormige tablet met aan de ene kant een breukstreep en de inscripties "9" en "3" aan beide zijden van de breukstreep, en de inscriptie "7176" aan de andere kant van de tablet.

De tablet kan worden verdeeld in gelijke doses.

100mg

Lichtgele, filmomhulde, ellipsvormige tablet met aan de ene kant een breukstreep en de inscripties "9" en "3" aan beide zijden van de breukstreep, en de inscriptie "7177" aan de andere kant van de tablet.

De tablet kan worden verdeeld in gelijke doses.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Sertraline is geïndiceerd voor:

- de behandeling van depressieve episoden. Preventie van recidief van depressieve episoden.
- Paniekstoornis, met of zonder agorafobie.
- Obsessieve-compulsieve stoornis (OCS) bij volwassenen en pediatrische patiënten van 6 tot 17 jaar.
- Sociale angststoornis.
- Posttraumatische stressstoornis (PTSS).

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

Aanvangsbehandeling

Depressie en OCS

De behandeling met sertraline moet gestart worden in een dosis van 50 mg/dag.

Paniekstoornis, PTSS en sociale angststoornis

De behandeling moet gestart worden in een dosis van 25 mg/dag. Na een week mag de dosis verhoogd worden tot 50 mg eenmaal per dag. Dit doseringsschema bleek de frequentie van bijwerkingen die kort na aanvang van de behandeling optreden en die karakteristiek zijn voor paniekstoornis, te verminderen.

Titratie

Depressie, OCS, Paniekstoornis, Sociale angststoornis en PTSS

Patiënten die niet reageren op een dosis van 50 mg, kunnen baat hebben bij dosisverhogingen. Dosisveranderingen moeten gebeuren in stappen van 50 mg met intervallen van minstens één week, tot een maximale dosis van 200 mg/dag. Dosisveranderingen mogen niet frequenter dan eenmaal per week gebeuren omdat de eliminatiehalfwaardetijd van sertraline 24 uur bedraagt.

Het begin van het therapeutisch effect kan binnen 7 dagen waargenomen worden. Meestal zijn echter langere periodes nodig voordat een therapeutische respons kan aangetoond worden, in het bijzonder bij OCS.

Onderhoud

Tijdens een langetermijnbehandeling moet de minimale werkzame dosis worden toegediend en moet de dosering nadien worden aangepast afhankelijk van de therapeutische respons.

Depressie

Een behandeling over langere termijn kan ook geschikt zijn voor de preventie van recidieven van depressieve episoden (MDE). In de meeste van de gevallen is de aanbevolen dosis voor de preventie van recidieven van MDE dezelfde als deze die gebruikt wordt tijdens de huidige episode. Patiënten met depressie moeten gedurende een voldoende lange periode van minstens 6 maanden worden behandeld om te verzekeren dat ze vrij zijn van symptomen.

Paniekstoornis en OCS

De voortgezette behandeling bij paniekstoornis en OCS moet regelmatig geëvalueerd worden, omdat herhalpreventie voor deze stoornissen niet werd aangetoond.

Gebruik bij ouderen

Bij ouderen dient voorzichtig gedoseerd te worden, aangezien het risico op hyponatriemie bij ouderen hoger kan zijn (zie rubriek 4.4).

Gebruik bij leverinsufficiëntie

Het gebruik van sertraline bij patiënten met leveraandoeningen dient voorzichtig te geschieden. Bij patiënten met leverfunctiestoornissen dient een lagere of minder frequente dosis te worden gebruikt (zie rubriek 4.4). Sertraline dient niet gebruikt te worden in geval van ernstige leverfunctiestoornis aangezien hiervoor geen klinische gegevens beschikbaar zijn (zie rubriek 4.4).

Gebruik bij nierinsufficiëntie

Aanpassing van de dosering bij patiënten met nierinsufficiëntie is niet nodig (zie rubriek 4.4).

Pediatrische patiënten

Kinderen en adolescenten met obsessieve-compulsieve stoornis

Leeftijd 13-17 jaar: Initieel 50 mg eenmaal per dag.

Leeftijd 6-12 jaar: Initieel 25 mg eenmaal per dag. De dosering mag na één week verhoogd worden tot 50 mg eenmaal per dag.

Indien de respons minder is dan gewenst, mogen daaropvolgende dosissen, indien nodig, verhoogd worden in stappen van 50 mg over een periode van enkele weken. De maximale dosering is 200 mg per dag. Bij het verhogen van de dosis van 50 mg moet echter rekening worden gehouden met het over het algemeen lager lichaamsgewicht van kinderen in vergelijking met dit van volwassenen. Dosisveranderingen mogen niet uitgevoerd worden met intervallen van minder dan één week.

De werkzaamheid is niet aangetoond bij pediatrische depressieve episoden.

Er zijn geen gegevens beschikbaar bij kinderen jonger dan 6 jaar (zie ook rubriek 4.4)

Ontwenningverschijnselen die waargenomen worden na stopzetting van sertraline

Een plotselinge stopzetting van de behandeling moet vermeden worden. Als de behandeling met sertraline wordt stopgezet, moet de dosis geleidelijk verlaagd worden over een periode van minstens één tot twee weken om het risico op ontwenningverschijnselen te verminderen (zie rubrieken 4.4 en 4.8).

Als er ondraaglijke symptomen optreden na een dosisverlaging of bij stopzetting van de behandeling, kan men overwegen om de eerder voorgeschreven dosis te hernemen. Daarna kan de arts de dosis verder verlagen, maar in een geleidelijker tempo.

Wijze van toediening

Sertraline moet eenmaal per dag worden toegediend, 's morgens of 's avonds.

De filmomhulde tablet kan met of zonder voedsel worden toegediend.

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor het actieve bestanddeel of voor één van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.

Een gelijktijdige behandeling met irreversibele monoamineoxidaseremmers (MAO-remmers) is gecontra-indiceerd omwille van het risico op een serotoninesyndroom met symptomen zoals agitatie, tremor en hyperthermie.

Sertraline mag niet gestart worden gedurende minstens 14 dagen na stopzetting van een behandeling met een irreversibele MAO-remmer. Sertraline moet gedurende minstens 7 dagen voor het begin van een behandeling met een irreversibele MAO-remmer stopgezet worden (zie rubriek 4.5)

Het gelijktijdig gebruik van pimozide is gecontra-indiceerd (zie rubriek 4.5).

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Serotoninesyndroom (SS) of neuroleptisch maligne syndroom (NMS)

De ontwikkeling van potentieel levensbedreigende syndromen zoals een Serotoninesyndroom (SS) of een Neuroleptisch Maligne Syndroom (NMS) werd gerapporteerd met SSRI's, met inbegrip van een behandeling met sertraline. Het risico op SS of NMS met SSRI's is verhoogd bij gelijktijdig gebruik van andere serotonerge geneesmiddelen (inclusief andere serotonerge geneesmiddelen, amfetaminen, triptanen), geneesmiddelen die het serotoninemetabolisme verstoren (inclusief MAO-remmers, bijv. methyleenblauw), antipsychotica en andere dopamine-antagonisten en met opioïden. De patiënten moeten gecontroleerd worden op het optreden van tekens en symptomen van SS of NMS (zie rubriek 4.3).

Overschakelen van selectieve serotonine-heropnameremmers (SSRI's), antidepressiva of geneesmiddelen tegen obsessieve stoornis

Er bestaat beperkte gecontroleerde ervaring in verband met de optimale timing van de overschakeling van SSRI's, antidepressiva of geneesmiddelen tegen obsessieve stoornis op sertraline. Voorzichtigheid en zorgvuldige medische evaluatie zijn vereist bij de overschakeling, in het bijzonder bij het overschakelen van langwerkende middelen zoals fluoxetine.

Andere serotonerge geneesmiddelen bijv. tryptofaan, fenfluramine en 5-HT agonisten

De gelijktijdige toediening van sertraline met andere geneesmiddelen die de effecten van de serotonerge neurotransmissie verhogen zoals amfetaminen, tryptofaan of fenfluramine of 5-HT agonisten, of het kruidengeneesmiddel sint-janskruid (*hypericum perforatum*), moet voorzichtig gebeuren en moet indien mogelijk vermeden worden omwille van de mogelijkheid van een farmacodynamische interactie.

QTc-verlenging/Torsades de Pointes (TdP)

Gevallen van QTc-verlenging en TdP werden gemeld bij gebruik van sertraline na het op de markt brengen. Het merendeel van de gevallen trad op bij patiënten met andere risicofactoren voor QTc-verlenging/TdP. Het effect op de QTc-verlenging werd bevestigd in een grondig QTc-onderzoek bij gezonde vrijwilligers met een statistisch significante positieve blootstelling/responsrelatie. Daarom dient sertraline voorzichtig gebruikt te worden bij patiënten met bijkomende risicofactoren voor QTc-verlenging zoals hartaandoening, hypokaliëmie of hypomagnesemie, familiale antecedenten van QTc-verlenging, bradycardie en gelijktijdig gebruik van geneesmiddelen die het QTc-interval verlengen (zie rubrieken 4.5 en 5.1).

Activering van hypomanie of manie

Bij een klein aantal patiënten die behandeld werden met gecommmercialiseerde antidepressiva en geneesmiddelen tegen obsessieve stoornis, met inbegrip van sertraline, werden manische/hypomanische symptomen gemeld. Bijgevolg moet sertraline met voorzichtigheid worden gebruikt bij patiënten met een voorgeschiedenis van manie/hypomanie. Nauwkeurig toezicht door de arts is noodzakelijk. Sertraline moet stopgezet worden bij elke patiënt die in een manische fase komt.

Schizofrenie

Bij schizofrene patiënten kunnen de psychotische symptomen verergerd zijn.

Convulsies

Bij behandeling met sertraline kunnen convulsies optreden. Sertraline moet vermeden worden bij patiënten met instabiele epilepsie en patiënten met gecontroleerde epilepsie moeten nauwgezet gevolgd worden. Sertraline moet stopgezet worden bij elke patiënt die convulsies ontwikkelt.

Zelfmoord/zelfmoordgedachten/zelfmoordpogingen of klinische verergering

Depressie is geassocieerd met een verhoogd risico op zelfmoordgedachten, zelfverwonding en zelfmoord (zelfmoordgerelateerde gebeurtenissen). Dit risico blijft bestaan totdat er significante remissie optreedt. Omdat het mogelijk is dat er geen verbetering optreedt tijdens de eerste weken of langer, moeten de patiënten nauwgezet gevolgd worden totdat een dergelijke verbetering optreedt. Het is algemene klinische ervaring dat het risico op zelfmoord kan toenemen in de vroege stadia van het herstel.

Andere psychiatrische aandoeningen waarvoor sertraline wordt voorgeschreven, kunnen ook geassocieerd zijn met een verhoogd risico op zelfmoordgerelateerde gebeurtenissen. Bovendien kunnen deze aandoeningen comorbide zijn met een depressieve stoornis. Bij de behandeling van patiënten met andere psychiatrische stoornissen moeten bijgevolg dezelfde voorzorgen in acht worden genomen als bij de behandeling van patiënten met een depressieve stoornis.

Patiënten met een voorgeschiedenis van zelfmoordgerelateerde gebeurtenissen, of patiënten die voor het begin van de behandeling een significante graad van zelfmoordgedachten vertonen, is bekend dat ze een groter risico lopen op zelfmoordgedachten of zelfmoordpogingen, en moeten bijgevolg nauwgezet gevolgd worden tijdens de behandeling. Een meta-analyse van placebogecontroleerde klinische studies van antidepressiva bij volwassen patiënten met psychiatrische stoornissen toonde een verhoogd risico op zelfmoordgedrag bij gebruik van antidepressiva in vergelijking met placebo bij patiënten jonger dan 25 jaar.

De patiënten, in het bijzonder deze met een hoog risico, moeten nauwgezet gevolgd worden in het bijzonder in het begin van de behandeling en na dosisaanpassingen. De patiënten (en hulpverleners van de patiënten) moeten gewezen worden op de noodzaak om te letten op een eventuele klinische verergering, zelfmoordgedrag of zelfmoordgedachten of ongewone veranderingen in het gedrag en moeten onmiddellijk medisch advies inwinnen als dergelijke symptomen optreden.

Seksuele disfunctie

Selectieve serotonine heropnameremmers (SSRI's) kunnen symptomen van seksuele disfunctie veroorzaken (zie rubriek 4.8). Er zijn meldingen geweest van langdurige seksuele disfunctie waar de symptomen bleven aanhouden ondanks het staken van de behandeling met SSRI's.

Pediatrische patiënten

Sertraline mag niet gebruikt worden bij de behandeling van kinderen en adolescenten jonger dan 18 jaar, behalve bij patiënten met een obsessieve-compulsieve stoornis van 6 tot 17 jaar. In klinische studies werden zelfmoordgerelateerde gedragingen (zelfmoordpogingen en zelfmoordgedachten) en vijandigheid (voornamelijk agressie, oppositioneel gedrag en woede) vaker waargenomen bij kinderen en adolescenten die behandeld werden met antidepressiva in vergelijking met deze die behandeld werden met placebo. Indien, op basis van klinische noodzaak, toch wordt beslist om de patiënt te behandelen, moet de patiënt nauwgezet gecontroleerd worden op het optreden van suïcidale symptomen, vooral in het begin van de behandeling. De langetermijnveiligheid voor de cognitieve, emotionele, fysieke en puberale

ontwikkeling bij kinderen en adolescenten van 6 tot 16 jaar werd beoordeeld in een lange termijn observationele studie gedurende maximaal 3 jaar (zie rubriek 5.1). Na het in de handel brengen werden enkele gevallen van vertraagde groei en vertraagde pubertijd gemeld. De klinische relevantie en causaliteit zijn nog niet duidelijk (zie rubriek 5.3 voor de desbetreffende gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek). Artsen dienen pediatrie patiënten die langdurig behandeld worden te controleren op afwijkingen van de groei en de ontwikkeling.

Abnormale bloeding/hemorragie

Er waren meldingen van bloedingen afwijkingen met SSRI's waaronder huidbloedingen zoals ecchymosen en purpura en andere hemorragische voorvallen zoals gastro-intestinale of gynaecologische bloedingen met inbegrip van fatale hemorragieën. SSRI's/SNRI's kunnen het risico op postpartumbloeding verhogen (zie rubriek 4.6 en 4.8). Voorzichtigheid wordt aanbevolen bij patiënten die SSRI's innemen, in het bijzonder bij gelijktijdig gebruik met geneesmiddelen waarvan bekend is dat ze de plaatjesfunctie beïnvloeden (bijv. anticoagulantia, atypische antipsychotica en fenothiazines, de meeste tricyclische antidepressiva, acetylsalicylzuur en niet-steroidale anti-inflammatoire geneesmiddelen (NSAID's)) alsook bij patiënten met een voorgeschiedenis van bloedingsstoornissen (zie rubriek 4.5).

Hyponatriëmie

Hyponatriëmie kan optreden als gevolg van een behandeling met SSRI's of SNRI's met inbegrip van sertraline. In vele gevallen blijkt hyponatriëmie het gevolg te zijn van een syndroom van onaangepaste secretie van antidiuretisch hormoon (SIADH). Er werden gevallen met een serumnatriumspiegel lager dan 110 mmol/l gemeld.

Oudere patiënten kunnen een hoger risico hebben op de ontwikkeling van hyponatriëmie met SSRI's en SNRI's. Patiënten die diuretica gebruiken of die wegens een andere reden volumedepletie hebben, kunnen ook een hoger risico hebben (zie Gebruik bij ouderen). De stopzetting van sertraline moet overwogen worden bij patiënten met symptomatische hyponatriëmie en een aangepaste medische interventie moet ingesteld worden. Tekens en symptomen van hyponatriëmie omvatten hoofdpijn, concentratiemoeilijkheden, geheugenstoornissen, verwardheid, zwakte en instabiliteit die kan leiden tot vallen. De tekens en symptomen die geassocieerd waren met ernstigere en/of acute gevallen, omvatten hallucinaties, syncope, convulsies, coma, ademhalingsstilstand en overlijden.

Ontwenningssverschijnselen die waargenomen worden bij stopzetting van de behandeling met sertraline

Ontwenningssverschijnselen komen vaak voor als de behandeling wordt stopgezet, vooral in geval van abrupte stopzetting (zie rubriek 4.8). In de klinische studies bedroeg de incidentie van gerapporteerde ontwenningssverschijnselen bij de patiënten die behandeld werden met sertraline, 23% bij de patiënten die de behandeling met sertraline stopzetten in vergelijking met 12% bij de patiënten die de behandeling met sertraline voortzetten.

Het risico op ontwenningssverschijnselen kan afhankelijk zijn van verschillende factoren zoals de duur en de dosis van de behandeling en de snelheid van dosisverlaging. Duizeligheid, sensorieële stoornissen (waaronder paresthesieën), slaapstoornissen (waaronder insomnia en intense dromen), agitatie of angst, misselijkheid en/of braken, tremor en hoofdpijn zijn de meest frequent gerapporteerde reacties. Deze symptomen zijn over het algemeen licht tot matig; bij sommige patiënten kunnen ze echter ernstig zijn. Ze treden gewoonlijk op tijdens de eerste dagen na het stopzetten van de behandeling, maar er waren zeer zeldzame meldingen van dergelijke

symptomen bij patiënten die per ongeluk een dosis hadden gemist. Deze symptomen zijn over het algemeen zelflimiterend en verdwijnen gewoonlijk binnen 2 weken, hoewel ze bij sommige personen langer kunnen duren (2-3 maanden of langer). Het is bijgevolg aanbevolen om sertraline bij stopzetting van de behandeling geleidelijk af te bouwen over een periode van meerdere weken of maanden, afhankelijk van de behoeften van de patiënt (zie rubriek 4.2).

Acathisie/psychomotorische rusteloosheid

Het gebruik van sertraline werd in verband gebracht met de ontwikkeling van acathisie, die gekenmerkt wordt door een subjectief onaangename of beangstigende rusteloosheid en de noodzaak om te bewegen, vaak geassocieerd met het onvermogen om stil te zitten of stil te staan. De kans hierop is het grootst tijdens de eerste weken van de behandeling. Bij patiënten die deze symptomen ontwikkelen, kan het schadelijk zijn om de dosis te verhogen.

Leverfunctiestoornissen

Sertraline wordt uitgebreid gemetaboliseerd door de lever. In een farmacokinetische studie met herhaalde dosissen bij personen met lichte, stabiele cirrose werd een verlengde eliminatiehalfwaardetijd en een ongeveer driemaal hogere AUC en C_{max} aangetoond in vergelijking met normale personen. Er werden geen significante verschillen in plasmaproteïnebinding waargenomen tussen de twee groepen. Het gebruik van sertraline bij patiënten met leverziekte dient voorzichtig te geschieden. Als sertraline wordt toegediend aan patiënten met een leverfunctiestoornis, moet een lagere dosis of een lagere toedieningsfrequentie worden overwogen. Sertraline mag niet gebruikt worden bij patiënten met een ernstige leverfunctiestoornis (zie rubriek 4.2).

Nierfunctiestoornissen

Sertraline wordt uitgebreid gemetaboliseerd, en de excretie van ongewijzigd geneesmiddel in de urine is een minder belangrijke eliminatieweg. In studies bij patiënten met lichte tot matige nierfunctiestoornissen (creatinineklaring 30-60ml/min) of matige tot ernstige nierfunctiestoornissen (creatinineklaring 10-29ml/min) waren de farmacokinetische parameters na herhaalde dosissen (AUC_{0-24} of C_{max}) niet significant verschillend in vergelijking met de controlegroep. De dosis van sertraline moet niet aangepast worden op basis van de graad van nierfunctiestoornis.

Gebruik bij ouderen

Meer dan 700 oudere patiënten (>65 jaar) namen deel aan de klinische studies. Het patroon en de incidentie van bijwerkingen bij ouderen waren vergelijkbaar met deze bij jongere patiënten.

SSRI's of SNRI's met inbegrip van sertraline werden echter in verband gebracht met gevallen van klinisch significante hyponatriëmie bij oudere patiënten, die een hoger risico kunnen hebben op deze bijwerking (zie Hyponatriëmie in rubriek 4.4).

Diabetes

Bij patiënten met diabetes kan een behandeling met een SSRI de glycemiecontrole veranderen. De dosering van insuline en/of toegediende orale hypoglycemiërende geneesmiddelen moet mogelijk worden aangepast.

Elektroconvulsietherapie

Er bestaan geen klinische studies waarin de risico's of de voordelen van het gecombineerd gebruik van ECT en sertraline werden onderzocht.

Pompelmoessap

De toediening van sertraline in combinatie met pompelmoessap wordt niet aanbevolen (zie rubriek 4.5).

Interferentie met urine screening tests

Vals-positieve urine immunoassay screening tests voor benzodiazepinen zijn gemeld bij patiënten die sertraline gebruiken. Dit is te wijten aan een gebrek aan specificiteit van de screening tests. Vals-positieve testresultaten kunnen worden verwacht gedurende enkele dagen na het staken van de behandeling met sertraline. Bevestigende tests, zoals gaschromatografie / massaspectrometrie, zal sertraline onderscheiden van benzodiazepinen.

Gesloten-hoek-glaucoom

SSRI's, waaronder sertraline, kunnen een effect hebben op de pupilgrootte, wat resulteert in mydriasis. Dit mydriatische effect kan de ooghoek doen vernauwen, wat kan leiden tot een verhoogde intraoculaire druk en gesloten-hoek-glaucoom, vooral bij patiënten met een aanleg hiervoor. Sertraline dient daarom met voorzichtigheid te worden gebruikt bij patiënten met gesloten-hoek-glaucoom of een voorgeschiedenis van glaucoom.

Hulpstof

Natrium

Dit middel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per filmomhulde tablet, dat wil zeggen dat het in wezen 'natriumvrij' is.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Gecontra-indiceerd

Monoamineoxidaseremmers

- Irreversibele MAO-remmers (bijv. selegiline)

Sertraline mag niet gebruikt worden in combinatie met irreversibele MAO-remmers zoals selegiline. Sertraline mag niet gestart worden gedurende minstens 14 dagen na stopzetting van een behandeling met een irreversibele MAO-remmer. Sertraline moet stopgezet worden gedurende minstens 7 dagen voordat een behandeling met een irreversibele MAO-remmer wordt gestart (zie rubriek 4.3).

- Reversibele, selectieve MAO-A remmer (moclobemide)

Omwille van het risico van een serotoninesyndroom mag de combinatie van sertraline met een reversibele en selectieve MAO-remmer, zoals moclobemide, niet toegediend worden. Na behandeling met een reversibele MAO-remmer mag een kortere ontwenningperiode dan 14 dagen toegepast worden voordat de behandeling met sertraline wordt gestart. Het wordt aanbevolen om de behandeling met sertraline gedurende minstens 7 dagen stop te zetten voordat een behandeling met een reversibele MAO-remmer wordt gestart (zie rubriek 4.3).

- Reversibele, niet-selectieve MAO-remmer (linezolide)

Het antibioticum linezolide is een zwakke reversibele en niet-selectieve MAO-remmer en mag niet toegediend worden aan patiënten die behandeld worden met sertraline (zie rubriek 4.3).

Er werden ernstige ongewenste reacties gemeld bij patiënten die onlangs stopten met een MAO-remmer (bijv. methyleenblauw) en een behandeling met sertraline startten, of die onlangs stopten met een behandeling met sertraline voordat ze een behandeling met een MAO-remmer startten. Deze reacties omvatten tremor, myoclonus, diaforesis, misselijkheid, braken, blozen, duizeligheid, en hyperthermie met kenmerken die lijken op neuroleptisch maligne syndroom, convulsies en overlijden.

Pimozide

In een studie met een enkele lage dosis pimozide (2 mg) werden verhoogde pimozide spiegels van ongeveer 35% aangetoond. Deze verhoogde spiegels waren niet geassocieerd met enige veranderingen in het ECG. Hoewel het mechanisme van deze interactie onbekend is, omwille van de nauwe therapeutische index van pimozide, is de gelijktijdige toediening van sertraline en pimozide gecontra-indiceerd (zie rubriek 4.3)

De gelijktijdige toediening met sertraline wordt niet aanbevolen

Geneesmiddelen die het CZS onderdrukken en alcohol

De effecten van alcohol, carbamazepine, haloperidol, of fenytoïne op de cognitieve en psychomotorische prestaties bij gezonde personen waren niet versterkt bij gelijktijdige toediening van sertraline 200 mg per dag; het gelijktijdig gebruik van sertraline en alcohol wordt echter niet aanbevolen.

Andere serotonerge geneesmiddelen

Zie rubriek 4.4

Voorzichtigheid is ook geboden met opioïden [bijv. fentanyl (dat bij algemene anesthesie of bij de behandeling van chronische pijn wordt gebruikt)], en andere serotonerge geneesmiddelen (inclusief andere serotonerge antidepressiva, amfetaminen, triptanen).

Bijzondere voorzorgen

Geneesmiddelen die het QT-interval verlengen

Het risico van QTc-verlenging en/of ventriculaire aritmieën (bijv. TdP) kan worden verhoogd bij gelijktijdig gebruik van andere geneesmiddelen die het QTc-interval verlengen (bijv. bepaalde antipsychotica en antibiotica) (zie rubrieken 4.4 en 5.1).

Lithium

In een placebogecontroleerde studie bij normale vrijwilligers veranderde de gelijktijdige toediening van sertraline met lithium niet significant de farmacokinetiek van lithium, maar ze leidde tot een toename van tremoren in vergelijking met placebo, wat wijst op een mogelijke farmacodynamische interactie. Bij de gelijktijdige toediening van sertraline en lithium moeten de patiënten goed worden opgevolgd.

Fenytoïne

Een placebogecontroleerde studie bij normale vrijwilligers suggereert dat de chronische toediening van sertraline 200 mg/dag geen klinisch belangrijke remming van het metabolisme van

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

SertralineTeva-SKPN-submV55-jul24.docx

fenytoïne veroorzaakt. Aangezien er echter enkele meldingen waren van hoge blootstelling aan fenytoïne bij patiënten die sertraline gebruikten, wordt het aanbevolen om de plasmaconcentraties van fenytoïne te monitoren na het starten van de behandeling met sertraline, indien nodig met aanpassingen van de fenytoïne dosis. Bovendien kan toediening samen met fenytoïne, een gekende CYP3A4-inductor, een afname van de plasmaspiegels van sertraline veroorzaken.

Metamizol

Gelijktijdige toediening van sertraline met metamizol, een inductor van metaboliserende enzymen inbegrepen CYP2B6 en CYP3A4, kan een afname van de plasmaspiegels van sertraline veroorzaken met een mogelijke verlaging van de klinische werkzaamheid. Daarom is voorzichtigheid geboden wanneer metamizol en sertraline gelijktijdig worden toegediend; de klinische respons en/of de niveaus van de geneesmiddelen moeten waar nodig worden gecontroleerd.

Triptanen

Er waren zeldzame post-marketing meldingen van patiënten met zwakte, hyperreflexie, coördinatiestoornissen, verwardheid, angst en agitatie na gebruik van sertraline en sumatriptan. Symptomen van het serotonerge syndroom kunnen ook optreden bij andere producten van dezelfde klasse (triptanen). Als de gelijktijdige behandeling met sertraline en triptanen klinisch verantwoord is, wordt het aanbevolen om de patiënt goed te observeren (zie rubriek 4.4).

Warfarine

De gelijktijdige toediening van sertraline 200 mg per dag met warfarine leidde tot een kleine maar statistisch significante toename van de protrombinetijd, wat in sommige zeldzame gevallen de INR waarde kan verstoren. Daarom moet de protrombinetijd nauwgezet worden gecontroleerd wanneer de behandeling met sertraline wordt gestart of stopgezet.

Andere geneesmiddeleninteracties, digoxine, atenolol, cimetidine

De gelijktijdige toediening met cimetidine veroorzaakte een aanzienlijke daling van de klaring van sertraline. De klinische betekenis van deze veranderingen is onbekend. Sertraline had geen effect op de bèta-adrenerge blokkerende activiteit van atenolol. Er werd geen interactie van sertraline 200 mg per dag met digoxine waargenomen.

Geneesmiddelen die de bloedplaatjesfunctie beïnvloeden

Het risico op bloedingen kan verhoogd zijn wanneer geneesmiddelen die de plaatjesfunctie beïnvloeden (bijv. NSAID's, acetylsalicylzuur en ticlopidine) of andere geneesmiddelen die het risico op bloedingen kunnen verhogen, gelijktijdig met SSRI's, met inbegrip van sertraline, worden toegediend (zie rubriek 4.4).

Neuromusculaire blokkers

SSRI's kunnen de plasmacholinesterase activiteit verlagen; het resulteert in een verlenging van de neuromusculaire blokkerende werking van mivacurium of andere neuromusculaire blokkers.

Geneesmiddelen die gemetaboliseerd worden door cytochroom P450

Sertraline kan werken als een lichte tot matige remmer van CYP 2D6. De chronische toediening van sertraline 50 mg per dag leidde tot een matige stijging (gemiddeld 23%-37%) van de steady-state plasmaspiegels van desipramine (een marker van CYP 2D6-isozymactiviteit). Klinisch relevante interacties kunnen optreden met andere CYP 2D6- substraten met een nauwe

therapeutische index zoals klasse 1C anti-aritmica zoals propafenon en flecaïnide, TCA's en typische antipsychotica, in het bijzonder bij toediening van hogere dosissen sertraline.

Sertraline werkt niet in klinisch significante mate als een remmer van CYP 3A4, CYP 2C9, CYP 2C19, en CYP 1A2. Dit werd bevestigd in *in-vivo* interactiestudies met CYP3A4-substraten (endogeen cortisol, carbamazepine, terfenadine, alprazolam), CYP2C19-substraat diazepam, en CYP2C9-substraten tolbutamide, glibenclamide en fenytoïne. *In vitro* studies tonen aan dat sertraline weinig tot geen vermogen heeft om CYP 1A2 te remmen.

De inname van drie glazen pompelmoessap per dag verhoogde de plasmawaarden van sertraline met ongeveer 100% in een cross-over studie bij acht gezonde Japanse proefpersonen. Daarom moet de inname van pompelmoessap tijdens de behandeling met sertraline worden vermeden (zie rubriek 4.4).

Op basis van de interactiestudie met pompelmoessap kan niet worden uitgesloten dat de gelijktijdige toediening van sertraline en krachtige CYP3A4-remmers, bijv. proteaseremmers, ketoconazol, itraconazol, posaconazol, voriconazol, claritromycine, telitromycine en nefazodon, zal leiden tot grotere toenames in de blootstelling van sertraline. Dit geldt ook voor matige CYP3A4-remmers, bijv. aprepitant, erythromycine, fluconazol, verapamil en diltiazem. De inname van krachtige CYP3A4-remmers dient te worden vermeden tijdens de behandeling met sertraline.

Het kan niet worden uitgesloten dat CYP3A4-inductoren, zoals fenobarbital, carbamazepine, sint-janskruid en rifampicine een afname van de plasmaspiegels van sertraline kunnen veroorzaken.

De plasmawaarden van sertraline worden verhoogd met ongeveer 50% bij trage metaboliseerders van CYP2C19, in vergelijking met snelle metaboliseerders (zie rubriek 5.2). Interactie met sterke CYP2C19-remmers, bijv. omeprazol, lansoprazol, pantoprazol, rabeprazol, fluoxetine, fluvoxamine kan niet worden uitgesloten.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Er bestaan geen goed gecontroleerde studies bij zwangere vrouwen. Een aanzienlijke hoeveelheid gegevens leverde echter geen bewijzen van de inductie van congenitale afwijkingen door sertraline. Dierstudies leverden bewijzen van effecten op de reproductie die waarschijnlijk toe te schrijven zijn aan maternale toxiciteit veroorzaakt door de farmacodynamische werking van de stof en/of de directe farmacodynamische werking van de stof op de foetus (zie rubriek 5.3).

Er werd gemeld dat het gebruik van sertraline tijdens de zwangerschap bij enkele pasgeborenen van wie de moeders sertraline gebruikten, symptomen veroorzaakte die compatibel waren met ontweningsverschijnselen. Dit fenomeen werd ook waargenomen met andere SSRI antidepressiva. Sertraline wordt niet aanbevolen tijdens de zwangerschap, tenzij de klinische toestand van de vrouw zodanig is dat het voordeel van de behandeling opweegt tegen het potentiële risico.

Observationele gegevens wijzen op een verhoogd risico (minder dan factor 2) op postpartumbloeding na blootstelling aan SSRI's/SNRI's in de maand voorafgaand aan de geboorte (zie rubrieken 4.4, 4.8).

Pasgeborenen moeten geobserveerd worden als het gebruik van sertraline door de moeder wordt voortgezet in de latere stadia van de zwangerschap, vooral in het derde trimester. De volgende symptomen kunnen optreden bij pasgeborenen na gebruik van sertraline door de moeder in de

latere stadia van de zwangerschap: respiratoire distress, cyanose, apnoe, convulsies, instabiele lichaamstemperatuur, problemen bij het voeden, braken, hypoglycemie, hypertonie, hypotonie, hyperreflexie, tremor, zenuwachtigheid, prikkelbaarheid, lethargie, aanhoudend huilen, slaperigheid en problemen met slapen. Deze symptomen kunnen te wijten zijn aan serotonerge effecten of aan ontwenningssymptomen. In de meerderheid van de gevallen beginnen de complicaties onmiddellijk of kort (<24 uur) na de bevalling.

Epidemiologische gegevens suggereerden dat het gebruik van SSRI's tijdens de zwangerschap, vooral in de late fase van de zwangerschap, het risico op persisterende pulmonale hypertensie bij de neonat (PPHN) kan verhogen. Het waargenomen risico bedroeg ongeveer 5 gevallen per 1000 zwangerschappen. In de algemene populatie komen 1 tot 2 gevallen van PPHN per 1000 zwangerschappen voor.

Borstvoeding

De gepubliceerde gegevens in verband met de sertraline spiegels in de moedermelk tonen aan dat kleine hoeveelheden van sertraline en zijn metaboliet N-desmethylsertraline worden uitgescheiden in de moedermelk. Over het algemeen werden in het serum van zuigelingen verwaarloosbare tot niet-detecteerbare spiegels gevonden, behalve bij één zuigeling die serumspiegels had die ongeveer 50% van de spiegels bij de moeder bedroegen (maar zonder duidelijk effect op de gezondheid van dit kind). Tot nu toe werden geen bijwerkingen gemeld op de gezondheid van zuigelingen die gezoogd werden door moeders die sertraline gebruikten, maar een risico kan niet uitgesloten worden. Het gebruik bij moeders die borstvoeding geven, wordt niet aanbevolen, tenzij volgens het oordeel van de arts het voordeel opweegt tegen het risico.

Vruchtbaarheid

Gegevens uit dierenexperimenten hebben niet gewezen op een effect van sertraline op de vruchtbaarheidsparameters (zie rubriek 5.3).

Casusmeldingen bij mensen met sommige SSRI's hebben aangetoond dat een effect op de kwaliteit van het sperma omkeerbaar is.

Er werd tot nu toe nog geen weerslag op de menselijke vruchtbaarheid waargenomen.

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Klinische farmacologische studies hebben aangetoond dat sertraline geen effect heeft op de psychomotorische prestaties. Maar aangezien psychotrope geneesmiddelen de mentale of fysieke capaciteiten die nodig zijn voor het uitvoeren van potentieel gevaarlijke taken zoals autorijden of machines bedienen, kunnen verslechteren, moeten de patiënten dienovereenkomstig gewaarschuwd worden.

4.8 Bijwerkingen

Misselijkheid is de meest frequente bijwerking. Bij de behandeling van sociale angststoornis werd seksuele disfunctie (ejaculatiestoornis) gemeld bij 14% van de mannen die behandeld werden met sertraline, in vergelijking met 0% bij de mannen die behandeld werden met placebo. Deze bijwerkingen zijn dosisafhankelijk en zijn vaak voorbijgaand van aard bij voortzetting van de behandeling.

Het bijwerkingenprofiel dat gewoonlijk werd waargenomen in dubbelblinde, placebogecontroleerde studies bij patiënten met OCS, paniekstoornissen, PTSS en sociale angststoornis was vergelijkbaar met dit dat waargenomen werd in de klinische studies bij patiënten met depressie.

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

SertralineTeva-SKPN-submV55-jul24.docx

Tabel 1 toont ongewenste reacties die waargenomen werden tijdens postmarketing ervaring (frequentie niet bekend) en placebogecontroleerde klinische studies (omvatten in totaal 2542 patiënten onder sertraline en 2145 onder placebo) bij depressie, OCS, paniekstoornis, PTSS en sociale angststoornis. Sommige bijwerkingen die in Tabel 1 staan kunnen afnemen in intensiteit en frequentie bij voortzetting van de behandeling en leiden over het algemeen niet tot stopzetting van de behandeling.

Tabel 1: Bijwerkingen					
Frequentie van bijwerkingen die zijn gezien in placebogecontroleerde klinische studies bij depressie, OCS, paniekstoornis, PTSS en sociale angststoornis. Gepoolde analyse en postmarketing ervaring.					
Systeem/ orgaanklasse	Zeer vaak (≥1/10)	Vaak (≥1/100, <1/10)	Soms (≥1/1000, <1/100)	Zelden (≥1/10000, <1/1000)	Niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald)
Infecties en parasitaire aandoeningen		infectie van bovenste luchtwegen, faryngitis, rhinitis	gastroenteritis, otitis media	diverticulitis [§]	
Neoplasmata, benigne, maligne en nietgespecificeer d (inclusief cysten en poliepen)			neoplasma		
Bloed- en lymfestelsela aandoeningen				lymphadenopathie, thrombocytopenie* [§] , leukopenie* [§]	
Immuunsyste emaandoenin gen			overgevoelig heid*, seizoensgebo nden allergie*	anafylactoïde reactie*	
Endocriene aandoeningen			hypothyreoid ie*	hyperprolactinem ie* [§] , onaangepaste secretie van het antidiuretische hormoon* [§]	
Voedings- en stofwisseling sstoornissen		verminderde eetlust, toegenomen eetlust*		hypercholesterol emie, diabetes mellitus*, hypoglycemie*, hyperglycemie* [§] ,	

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

SertralineTeva-SKPN-submV55-jul24.docx

				hyponatriemie*§	
Psychische stoornissen	insomnia	angst*, depressie*, agitatie*, verminderd libido*, nervositeit, depersonalisatie, nachtmerries, bruxisme*, suïcidale	suïcidale ideevorming/ gedrag, psychotische stoornis*, abnormale gedachten, apathie, hallucinaties*, agressiviteit*, euforische stemming*, paranoia	conversiestoornis*§, paroniria*§, geneesmiddelafhankelijkheid, slaapwandelen, voortijdige ejaculatie	
Zenuwstelselaandoeningen	duizeligheid, hoofdpijn*, slaperigheid	tremor, bewegingsstoornis (waaronder extrapiramidale symptomen zoals hyperkinesie, hypertonie, dystonie, tandenknarsen of wankelend lopen), paresthesieën*, hypertonie*, concentratiestoornis, dysgeusie	amnesie, hypoesthesie*, onvrijwillige spiertrekkingen*, syncope*, hyperkinesie*, migraine*, convulsie*, duizeligheid afhankelijk van houding, abnormale coördinatie, spraakstoornis	coma*, acathisie (zie rubriek 4.4), dyskinesie, hyperesthesie, cerebrovasculair spasme (met inbegrip van reversibel cerebraal vasoconstrictiesyndroom en Call-Flemingsyndroom)* §, psychomotorische rusteloosheid*§ (zie rubriek 4.4), zintuiglijke stoornis, choreoathetose§, tevens zijn tekenen en symptomen gemeld die geassocieerd worden met het serotonine- syndroom* of met het maligne neuroleptisch syndroom: in enkele gevallen geassocieerd met gelijktijdig gebruik van	

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

SertralineTeva-SKPN-submV55-jul24.docx

				serotonerge geneesmiddelen waaronder agitatie, verwardheid, diaforese, diarree, koorts, hypertensie, stijfheid en tachycardie §	
Oogaandoeningen		visuele stoornis*	mydriase*	scotoma, glaucoom, diplopie, fotofobie, hyfemie*§, ongelijke pupillen*§, abnormaal zicht§, afwijking aan traanklier	maculopathie
Evenwichtsorgan- en ooraandoeningen		tinnitus*	Oorpijn		
Hartaandoeningen		palpaties*	tachycardie*, hartstoornis	myocardinfarct*§, torsades de pointes*§ (zie rubrieken 4.4, 4.5 en 5.1), bradycardie, QTcverlenging* (zie rubrieken 4.4, 4.5 en 5.1)	
Bloedvataandoeningen		opvliegers*	abnormale bloeding (zoals gastrointestinale bloeding)*, hypertensie*, flushing, hematurie*	perifere ischemie	
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen		geeuwen*	dyspneu, epistaxis*, bronchospasme*	hyperventilatie, interstitiële longziekte*§, eosinofiele pneumonie*§, laryngospasme, dysfonie, stridor*§, hypoventilatie,	

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

SertralineTeva-SKPN-submV55-jul24.docx

				hik	
Maagdarmstelselaandoeningen	misselijkheid, diarree, droge mond	dyspepsie, constipatie*, abdominale pijn*, braken*, flatulentie	melena, tandafwijking, oesofagitis, glossitis, aambeien, hypersecretie van speeksel, dysfagie, eructatie, tongafwijking	mondzweren, pancreatitis*§, hematochezie, tongzweren, stomatitis	microscopische colitis*
Lever- en galaandoeningen				abnormale werking van de lever, ernstige leverfunctiestoornissen (inclusief hepatitis, geelzucht en leverfalen)	
Huid- en onderhuidsaandoeningen		hyperhidrose, rash*	peri-orbitaal oedeem*, urticaria*, alopecia*, pruritus*, purpura*, dermatitis, droge huid, gezichtsoedeem, koud zweet	zeldzame meldingen van ernstige bijwerkingen op de huid: bijv. Stevens-Johnson syndroom* en epidermale necrolyse*§, huidreactie*§, fotosensitiviteit§, angio-oedeem, abnormale haartextuur, abnormale geur van de huid, bulleuze dermatitis, folliculaire rash	
Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen		rugpijn, artralgie*, myalgie	osteoarthritis, spiertrekking, spierkrampen*, spierzwakte	rabdomyolyse*§, botafwijking	trismus*
Nier- en urinewegaandoeningen			pollakiurie, mictiestoornis, urineretentie, urineincontinentie*, polyurie, nocturie	aarzeling om te plassen*, oligurie	
Voortplantingssysteem- en borstaandoeningen	ejaculatiestoornis	menstruele onregelmatigheden*, erectiele	seksuele disfunctie (zie rubriek 4.4),	galactorroe*, atrofische vulvovaginitis,	postpartumbloeding*†

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

SertralineTeva-SKPN-submV55-jul24.docx

ngen		disfunctie	menorragie, vaginale bloeding, seksuele disfunctie bij vrouwen (zie rubriek 4.4)	genitale afscheiding, balanoposthitis*§, gynaecomastie*, priapisme*	
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	vermoeidheid*	malaise*, borstpijn*, asthenie*, pyrexie*	perifeer oedeem*, rillingen, verstoorde gang*, dorst	hernia, verminderde verdraagzaamheid voor geneesmiddelen	
Onderzoeken		gewichtstoename*	alanine-aminotransferase verhoogd*, aspartaataminotransferase verhoogd*, gewichtsverlies*	bloedcholesterol verhoogd*, abnormale klinische laboratoriumwaarden, abnormaal sperma, veranderde bloedplaatjesfunctie*§	
Letsels, intoxicaties en verrichtingscomplicaties		letsel			
Chirurgische en medische verrichtingen				vaatverwijdingsprocedure	
<p>* Bijwerking postmarketing vastgesteld § Frequentie van de bijwerking weergegeven met de geschatte bovengrens van het 95% betrouwbaarheidsinterval met behulp van 'De regel van 3'. † Dit voorval is gemeld voor de therapeutische groep van SSRI's/SNRI's (zie rubrieken 4.4 en 4.6).</p>					

Ontwenningsverschijnselen waargenomen bij stopzetting van de behandeling met sertraline

De stopzetting van sertraline (in het bijzonder indien plotseling) leidt vaak tot ontwenningsverschijnselen. Duizeligheid, sensorische stoornissen (inclusief paresthesie), slaapstoornissen (inclusief insomnia en intense dromen), agitatie of angst, misselijkheid en/of braken, tremor en hoofdpijn worden het vaakst gemeld. Deze bijwerkingen zijn meestal licht tot matig en zijn zelfbeperkend maar bij sommige patiënten kunnen ze ernstig en/of langdurig zijn. Als de behandeling met sertraline niet langer nodig is, wordt het daarom aanbevolen om de dosis geleidelijk af te bouwen (zie rubriek 4.2 en 4.4).

Oudere populatie

SSRI's of SNRI's met inbegrip van sertraline werden in verband gebracht met gevallen van klinisch significante hyponatriëmie bij oudere patiënten, die een hoger risico op deze bijwerking kunnen hebben (zie rubriek 4.4).

Pediatrische patiënten

Bij meer dan 600 pediatrische patiënten die behandeld werden met sertraline, was het globaal profiel van bijwerkingen over het algemeen vergelijkbaar met dit dat waargenomen werd in

studies bij volwassenen. De volgende bijwerkingen werden gerapporteerd in gecontroleerde studies (n=281 patiënten behandeld met sertraline):

Zeer vaak ($\geq 1/10$): Hoofdpijn (22%), insomnie (21%), diarree (11%) en misselijkheid (15%)

Vaak ($\geq 1/100$ tot $<1/10$): Borstpijn, manie, pyrexie, braken, anorexie, labiel affect, agressie, agitatie, zenuwachtigheid, aandachtsstoornissen, duizeligheid, hyperkinesie, migraine, somnolentie, tremor, gezichtsstoornissen, droge mond, dyspepsie, nachtmerries, vermoeidheid, urine-incontinentie, rash, acne, epistaxis, flatulentie.

Soms ($\geq 1/1000$ tot $<1/100$): ECG QT-interval verlengd (zie rubrieken 4.4, 4.5 en 5.1), zelfmoordpoging, convulsie, extrapyramidale stoornis, paresthesie, depressie, hallucinatie, purpura, hyperventilatie, anemie, abnormale leverfunctie, verhoogd alanine aminotransferase, cystitis, herpes simplex, otitis externa, oorpijn, oogpijn, mydriasis, malaise, hematurie, pustulaire rash, rhinitis, letsel, gewichtsverlies, spiertrekkingen, abnormale dromen, apathie, albuminurie, pollakisurie, polyurie, pijn in de borst, menstruatiestoornissen, alopecia, dermatitis, huidstoornis, abnormale geur van de huid, urticaria, bruxisme, blozen.

Frequentie niet bekend: enuresis

Klasse-effecten

Epidemiologische studies, voornamelijk uitgevoerd bij patiënten van 50 jaar en ouder, tonen een verhoogd risico op botfracturen bij patiënten die SSRI's en TCA's krijgen. Het mechanisme dat leidt tot dit risico, is onbekend.

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten - www.fagg.be - Afdeling Vigilantie - Website: www.eenbijwerkingmelden.be - e-mail: adr@fagg-afmps.be.

4.9 Overdosering

Toxiciteit

Sertraline heeft een veiligheidsmarge die afhankelijk is van de patiëntenpopulatie en/of de gelijktijdig gebruikte geneesmiddelen. Sterfte is gemeld met betrekking tot overdoses met sertraline, alleen of in combinatie met andere geneesmiddelen en/of alcohol. Daarom moet elke overdosering agressief medisch behandeld worden.

Symptomen

De symptomen van een overdosis omvatten serotonine-gemedieerde bijwerkingen zoals slaperigheid, gastro-intestinale stoornissen (misselijkheid en braken), tachycardie, tremor, agitatie en duizeligheid. Coma werd, hoewel minder vaak, gemeld.

Een verlenging van het QT interval/torsades de pointes werd ook gerapporteerd na overdosering met sertraline; daarom wordt ECG-controle aanbevolen in alle gevallen van overdosering (zie rubrieken 4.4, 4.5 en 5.1).

Behandeling

Er bestaat geen specifiek antidotum tegen sertraline. Er wordt aanbevolen om de luchtwegen vrij te maken en zorg indien nodig voor voldoende oxygenatie en beademing. Actieve kool, dat gebruikt kan worden met een laxeermiddel, kan even effectief of effectiever zijn dan een maagspoeling, en moet overwogen worden bij de behandeling van overdosering. Inductie van braken wordt niet aanbevolen. Bewaking van de cardiale (bijv. ECG) en andere vitale functies wordt ook aanbevolen, evenals algemene symptomatische en ondersteunende maatregelen. Omwille van het groot distributievolume van sertraline, zullen geforceerde diurese, dialyse, hemoperfusie en wisseltransfusie waarschijnlijk niet van nut zijn.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: selectieve serotonine-heropnameremmers (SSRI), ATC-code: N06 AB06.

Werkingsmechanisme

Sertraline is een krachtige en specifieke remmer van de neuronale serotonine (5-HT) opname in vitro, wat leidt tot een versterking van de effecten van 5-HT bij dieren. Het heeft slechts zeer zwakke effecten op de neuronale heropname van noradrenaline en dopamine. In klinische dosissen blokkeert sertraline de opname van serotonine in humane bloedplaatjes. Het heeft geen stimulerende, sedatieve of anticholinerge activiteit of cardiotoxiciteit bij dieren. In gecontroleerde studies bij normale vrijwilligers veroorzaakte sertraline geen sedatie en het interfereerde niet met de psychomotorische prestaties. In overeenstemming met zijn selectieve remming van de 5-HT opname, verhoogt sertraline de catecholaminerge activiteit niet. Sertraline heeft geen affiniteit voor de muscarinerge (cholinerge), serotonerge, dopaminerge, adrenerge, histaminerge, GABA of benzodiazepine receptoren. De chronische toediening van sertraline bij dieren was geassocieerd met down-regulatie van de noradrenaline receptoren in de hersenen zoals wordt waargenomen met andere klinisch effectieve antidepressiva en geneesmiddelen tegen obsessieve stoornis.

Sertraline toonde geen potentieel tot misbruik. In een placebogecontroleerde, dubbelblinde, gerandomiseerde, vergelijkende studie van het risico op misbruik met sertraline, alprazolam en d-amfetamine bij de mens, veroorzaakte sertraline geen positieve subjectieve effecten die wezen op een vermogen tot misbruik. De personen gaven echter een significant hogere score op kenmerken zoals appreciatie van het geneesmiddel, euforie en vermogen tot misbruik voor alprazolam en d-amfetamine dan voor placebo. Sertraline veroorzaakte geen stimulatie of angst die worden waargenomen met d-amfetamine, en geen sedatie of psychomotorische stoornissen die worden waargenomen met alprazolam. Sertraline werkt niet als positieve versterker bij rhesusapen die getraind zijn om zichzelf cocaïne toe te dienen, en het kan d-amfetamine of pentobarbital niet vervangen als discriminerende stimulus bij rhesusapen.

Klinische werkzaamheid en veiligheid

Depressieve stoornis

Er werd een studie uitgevoerd bij depressieve ambulante patiënten die op het einde van een initiële open behandelingsfase gedurende 8 weken hadden gereageerd op sertraline 50-200

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

SertralineTeva-SKPN-submV55-jul24.docx

mg/dag. Deze patiënten (n=295) werden gerandomiseerd voor dubbelblinde voortzetting gedurende 44 weken van sertraline 50-200 mg/dag of placebo. Er werd een statistisch significant lagere recidiefpercentage waargenomen bij de patiënten die sertraline kregen dan bij deze die placebo kregen. De gemiddelde dosis bij de patiënten die de studie beëindigden, was 70 mg/dag. Het percentage responders (gedefinieerd als het percentage patiënten dat geen herval kreeg) bedroeg respectievelijk 83,4% en 60,8% in de sertraline en placebo armen.

Posttraumatische stressstoornis (PTSS)

Gecombineerde gegevens van de 3 studies van PTSS in de algemene populatie toonden een lager responspercentage bij mannen dan bij vrouwen. In de twee positieve algemene populatie studies waren de responspercentages voor sertraline versus placebo bij mannen en vrouwen gelijk (vrouwen: 57,2% versus 34,5%; mannen: 53,9% versus 38,2%). Het aantal mannelijke en vrouwelijke patiënten in de gepoolde algemene populatie studies was respectievelijk 184 en 430; bijgevolg zijn de resultaten bij vrouwen robuuster en werden mannen in verband gebracht met andere baseline variabelen (meer misbruik van middelen, langere duur, oorzaak van het trauma enz.) die gecorreleerd zijn met een verminderd effect.

Cardiale elektrofysiologie

In een speciaal daartoe opgezet grondig QTc-onderzoek, dat bij steady state met suprathérapeutische blootstellingen bij gezonde vrijwilligers (behandeld met 400 mg/dag, tweemaal de maximum aanbevolen dagelijkse dosis) werd uitgevoerd, was de bovengrens van de 2-zijdige 90% BI voor het tijd-gematchte kleinste kwadraten gemiddelde verschil van QTcF tussen sertraline en placebo (11,666 msec) groter dan de vooraf vastgestelde drempel van 10 msec op het tijdstip van 4 uur na de dosis. De reactie-analyse van de blootstellingen wees op een enigszins positief verband tussen QTcF en de plasmaconcentraties van sertraline [0,036 msec/(ng/ml); $p < 0,0001$]. Gebaseerd op het model van blootstellingsreacties, is de drempel voor klinisch significante verlenging van de QTcF (d.w.z. voor de voorspelde 90% BI om 10 msec te overschrijden) ten minste 2,6-voudig groter dan de gemiddelde C_{max} (86 ng/ml) na de hoogst aanbevolen dosis van sertraline (200 mg/dag) (zie rubrieken 4.4, 4.5, 4.8 en 4.9).

Pediatrische OCS

De veiligheid en werkzaamheid van sertraline (50-200 mg/dag) werd onderzocht bij de behandeling van niet-depressieve ambulante kinderen (6-12 jaar) en adolescenten (13-17 jaar) met obsessieve-compulsieve stoornis (OCS). Na een inleidende enkelblinde behandeling met placebo gedurende één week, werden de patiënten gerandomiseerd voor een behandeling van 12 weken met een flexibele dosis van ofwel sertraline ofwel placebo.

De kinderen (6-12 jaar) startten initieel met een dosis van 25 mg. De patiënten die gerandomiseerd waren voor sertraline, toonden een significant grotere verbetering dan deze die gerandomiseerd werden voor placebo op de Children's Yale-Brown Obsessive Compulsive Scale CY-BOCS ($p=0,005$), de NIMH Global Obsessive Compulsive Scale ($p=0,019$), en de CGI Improvement ($p=0,002$) schalen. Bovendien werd ook een trend naar een grotere verbetering in de sertralinegroep dan de placebogroep waargenomen op de CGI Severity scale ($p=0,089$). Op CY-BOCs waren de gemiddelde baseline en de verandering ten opzichte van de baseline scores voor de placebogroep respectievelijk $22,25 \pm 6,15$ en $-3,4 \pm 0,82$, terwijl voor de sertralinegroep de gemiddelde baseline en de verandering ten opzichte van de baseline scores respectievelijk $23,36 \pm 4,56$ en $-6,8 \pm 0,87$ waren. In een post-hoc analyse waren de responders, gedefinieerd als patiënten met een 25% of grotere afname op de CY-BOCs (het primair werkzaamheidseindpunt) van de baseline tot het eindpunt, 53% van de patiënten behandeld met sertraline in vergelijking met 37% van de patiënten behandeld met placebo ($p=0,03$).

Langetermijn klinische onderzoeken naar werkzaamheid ontbreken voor deze pediatrische populatie.

Pediatrische patiënten

Er zijn geen gegevens beschikbaar voor kinderen jonger dan 6 jaar.

Post-marketing veiligheidsonderzoek SPRITES

Een observationeel post-goedkeuringsonderzoek bij 941 patiënten in de leeftijd van 6 tot 16 jaar werd uitgevoerd om de langetermijnveiligheid van een sertralinebehandeling te evalueren (met en zonder psychotherapie) in vergelijking met psychotherapie voor de cognitieve, emotionele, fysieke en puberale ontwikkeling gedurende maximaal 3 jaar. Dit onderzoek werd uitgevoerd in klinische praktijksettings bij kinderen en adolescenten met primaire diagnoses van obsessieve compulsieve stoornis, depressie of andere angststoornissen en evalueerde cognitie [beoordeeld met de Trails B-test en de metacognitie-index uit de Behaviour Rating Inventory of Executive Function (BRIEF), gedrag/emotionele regulatie (beoordeeld met de gedragsregulatie-index uit de BRIEF) en fysieke/puberale ontwikkeling (beoordeeld met gestandaardiseerde lengte/gewicht/lichaamsmassa-index (BMI) en Tannerstadia)]. Sertraline is bij de pediatrische populatie alleen goedgekeurd voor patiënten van 6 jaar en ouder met OCS (zie rubriek 4.1).

Standaardisatie van elke primaire uitkomstmaat op basis van geslachts- en leeftijdsnormen toonde aan dat de algemene resultaten consistent waren met de normale ontwikkeling. Er werden geen statistisch significante verschillen waargenomen voor de primaire uitkomstmaten, met uitzondering van gewicht. Een statistisch significante bevinding voor gestandaardiseerd gewicht werd waargenomen in vergelijkende analyses; de omvang van de verandering in gewicht was echter klein [gemiddelde (SD) verandering in gestandaardiseerde z-scores < 0,5 SD]. Er was een dosis-responsrelatie in gewichtstoename.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie

Na toediening van een orale eenmaal daagse dosering van 50 tot 200 mg gedurende 14 dagen bij de mens, treden piekplasmaconcentraties van sertraline op 4,5 tot 8,4 uur na de dagelijkse toediening van het geneesmiddel. Voedsel verandert niet significant de biologische beschikbaarheid van sertraline.

Distributie

Ongeveer 98% van het circulerend geneesmiddel is gebonden aan plasmaproteïnen.

Biotransformatie

Sertraline ondergaat een uitgebreid first-pass levermetabolisme.

Op basis van klinische en *in vitro* gegevens kan geconcludeerd worden dat sertraline gemetaboliseerd wordt door multiële pathways inclusief CYP3A4, CYP2C19 (zie rubriek 4.5) en CYP2B6. Sertraline en zijn belangrijkste metaboliet desmethylsertraline zijn ook een substraat van P-glycoproteïne *in vitro*.

Eliminatie

De gemiddelde halfwaardetijd van sertraline bedraagt ongeveer 26 uur (bereik 22-36 uur). In overeenstemming met de terminale halfwaardetijd is er een ongeveer tweevoudige accumulatie tot de steady state concentraties die na één week van eenmaal daagse toediening worden bereikt. De halfwaardetijd van N-desmethylsertraline ligt binnen het bereik van 62 tot 104 uur. Sertraline en N-desmethylsertraline worden allebei uitgebreid gemetaboliseerd bij de mens en de

resulterende metabolieten worden in gelijke hoeveelheden uitgescheiden in de feces en de urine. Slechts een kleine hoeveelheid (<0,2%) onveranderd sertraline wordt uitgescheiden in de urine.

Lineariteit/non-lineariteit

Sertraline heeft lineaire farmacokinetische eigenschappen over een doseringsgebied van 50 tot 200 mg.

Farmacokinetiek bij specifieke patiëntengroepen

Pediatrische patiënten met OCS

De farmacokinetiek van sertraline werd bestudeerd bij 29 pediatrische patiënten van 6 tot 12 jaar en bij 32 adolescenten van 13 tot 17 jaar. De patiënten werden geleidelijk opwaarts getitreerd naar een dagelijkse dosis van 200 mg binnen 32 dagen, hetzij met een startdosis en dosisverhogende stappen van 25 mg, hetzij met een startdosis of dosisverhogingen van 50 mg. Het schema van 25 mg en 50 mg werden even goed verdragen.

In steady-state voor de dosis van 200 mg waren de sertraline plasmaspiegels in de leeftijdsgroep van 6 tot 12 jaar ongeveer 35% hoger dan in de leeftijdsgroep van 13 tot 17 jaar, en 21% hoger vergeleken met de volwassen referentiegroep. Er waren geen significante verschillen tussen jongens en meisjes op het vlak van de klaring. Een lage startdosis en titratiestappen van 25 mg worden bijgevolg aanbevolen voor kinderen, in het bijzonder bij kinderen met een laag lichaamsgewicht. Adolescenten kunnen gedoseerd worden zoals volwassenen.

Adolescenten en ouderen

Het farmacokinetisch profiel bij adolescenten of ouderen is niet significant verschillend van dit bij volwassenen tussen 18 en 65 jaar.

Leverfunctiestoornissen

Bij patiënten met leverschade is de halfwaardetijd van sertraline verlengd en de AUC is driemaal verhoogd (zie rubrieken 4.2 en 4.4)

Nierfunctiestoornissen

Bij patiënten met matige tot ernstige nierfunctiestoornissen was er geen significante accumulatie van sertraline.

Farmacogenomica

De plasmaspiegels van sertraline waren ongeveer 50% hoger bij trage metaboliseerders van CYP2C19 versus snelle metaboliseerders. De klinische betekenis is niet duidelijk, en patiënten moeten getitreerd worden op basis van de klinische respons.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Niet-klinische gegevens duiden niet op een speciaal risico voor mensen. Deze gegevens zijn afkomstig van conventioneel onderzoek op het gebied van veiligheidsfarmacologie, toxiciteit bij herhaalde dosering, genotoxiciteit, carcinogeen potentieel. Studies naar reproductietoxiciteit bij dieren leverden geen bewijzen van teratogeniciteit of ongewenste effecten op de mannelijke vruchtbaarheid. De waargenomen foetotoxiciteit was waarschijnlijk gerelateerd met maternale toxiciteit. De postnatale overleving en het lichaamsgewicht van de jongen namen alleen af tijdens de eerste dagen na de geboorte. Er waren aanwijzingen dat de vroege postnatale mortaliteit te wijten was aan de in-utero blootstelling na dag 15 van de dracht. De tragere postnatale ontwikkeling die waargenomen werd bij jongen van behandelde moederdieren, was waarschijnlijk

te wijten aan de effecten op de moederdieren en is bijgevolg niet relevant voor het risico bij de mens.

Gegevens van knaagdieren en niet-knaagdieren wijzen niet op effecten op de vruchtbaarheid.

Onderzoek bij onvolwassen dieren

In een toxicologiestudie bij onvolwassen ratten, werden dosissen van 10, 40 of 80 mg/kg/dag oraal toegediend aan mannelijke en vrouwelijke ratten op postnatale dagen 21 tot 56, met een behandelingsvrije herstelfase tot postnatale dag 196. Vertragingen van seksuele maturiteit traden bij mannetjesdieren en wijfjesdieren op bij verschillende dosisniveaus (bij 80 mg/kg voor mannetjesdieren en bij ≥ 10 mg/kg voor wijfjesdieren) maar niettegenstaande deze bevinding waren er geen aan sertraline gerelateerde effecten op de criteria voor mannelijke of vrouwelijke voortplanting die werden beoordeeld.

Bovendien werden eveneens op postnatale dagen 21 tot 56 dehydratie, chromorinorrhoe en een lagere gemiddelde gewichtstoename opgemerkt. Alle bovenvermelde effecten die werden toegeschreven aan de toediening van sertraline keerden

op een bepaalde ogenblik tijdens de behandelingsvrije herstelfase van de studie om. De klinische relevantie van deze effecten die werden waargenomen bij ratten die sertraline toegediend kregen, werd niet vastgesteld.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Tabletkern

Microkristallijne cellulose
Calciumwaterstoffosfaatdihydraat
Povidon K-30
Natriumcroscarmellose
Magnesiumstearaat

50 mg

Filmomhulling

Hypromellose
Titaandioxide (E171)
Macrogol 6000
Polysorbaat 80
Indigokarmijn (E132)

100 mg

Filmomhulling

Titaandioxide (E171)
Polyvinylalcohol – gedeeltelijk gehydrolyseerd (E1203)
Macrogol 4000 (E1521)
Talk (E553b)
Geel ijzeroxide (E172)
Zwart ijzeroxide (E172)

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

2 jaar

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

50mg:

Transparante en witte opake PVC/PVdC aluminiumblisterverpakkingen.

Verpakkingsgrootten: 7, 10, 15, 20, 28, 30, 50, 60, 98, 100, 105, 200, 294 en 300 filmomhulde tabletten.

HDPE flessen met verzegelde schroefdop

Verpakkingsgrootten: 100, 250 en 500 filmomhulde tabletten.

100 mg:

Transparante en witte opake PVC/PVdC aluminiumblisterverpakkingen.

Verpakkingsgrootten: 15, 20, 28, 30, 50, 60, 98, 100, 105 of 200 filmomhulde tabletten.

HDPE flessen met verzegelde schroefdop.

Verpakkingsgrootten: 100 en 500 filmomhulde tabletten.

Het is mogelijk dat niet alle genoemde verpakkingsgrootten in de handel worden gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Geen bijzondere vereisten.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Teva Pharma Belgium N.V.

Laarstraat 16

B-2610 Wilrijk

8. NUMMER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

50mg:

BE292162 (blisterverpakking)

BE508497 (fles)

100mg:

BE292171 (blisterverpakking)

BE508506 (fles)

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

- A. datum van eerste verlening van de vergunning: 5/03/2007
- B. datum van laatste verlenging van de vergunning: 21/05/2010

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

- A. datum van de laatste herziening van de SKP: 09/2024.