

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Sertraline Viatris 50 mg filmomhulde tabletten
Sertraline Viatris 100 mg filmomhulde tabletten

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke filmomhulde tablet bevat 50 mg sertraline als sertraline hydrochloride.
Elke filmomhulde tablet bevat 100 mg sertraline als sertraline hydrochloride.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Filmomhulde tablet.

Witte tot gebroken witte capsulevormige, filmomhulde tablet, met "ST" breukgleuf "50" op één kant en "G" op de andere kant.

Witte tot gebroken witte capsulevormige, filmomhulde tablet, met "ST" breukgleuf "100" op één kant en "G" op de andere kant.

De tablet kan worden verdeeld in gelijke doses.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Sertraline is geïndiceerd voor de behandeling van:

Majeure depressieve episodes. Preventie van heroptreden van majeure depressieve episodes.

Paniekstoornis, met of zonder agorafobie.

Obsessieve compulsieve stoornis (OCS) bij volwassenen en pediatrische patiënten in de leeftijd van 6-17 jaar.

Sociale angststoornis.

Posttraumatische stressstoornis (PTSS).

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

Aanvangsbehandeling

Depressie en OCS

De behandeling met sertraline dient te worden gestart met een dosis van 50 mg/dag.

Paniekstoornis, PTSS en sociale angststoornis

De behandeling dient te worden gestart met 25 mg/dag. Na een week dient de dosis te worden verhoogd tot 50 mg eenmaal daags. Dit doseringsschema blijkt de frequentie van bijwerkingen die kort na aanvang van de behandeling optreden en karakteristiek zijn voor een 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 dienen te worden doorgevoerd in stappen van 50 mg met intervallen van tenminste 1 week, tot een maximum van 200 mg/dag. Veranderingen in dosis mogen niet vaker dan eenmaal per week doorgevoerd worden vanwege de eliminatiehalfwaardetijd van 24 uur van sertraline.

De eerste tekenen van therapeutisch effect kunnen binnen 7 dagen gezien worden. Meestal zijn echter langere periodes nodig voordat de therapeutische respons zichtbaar wordt, vooral bij OCS.

Onderhoud

De dosering bij langetermijnbehandeling dient op het laagste werkzame niveau gehouden te worden, met verdere aanpassing afhankelijk van de therapeutische respons.

Depressie

Behandeling over een langere termijn kan ook geschikt zijn voor preventie van het heroptreden van majeure depressieve episodes (MDE). In de meeste gevallen is de aanbevolen dosis voor preventie van het heroptreden van MDE gelijk aan de dosis die wordt gebruikt tijdens de huidige episode. Patiënten met depressie dienen gedurende een voldoende lange periode van tenminste 6 maanden behandeld te worden om er zeker van te zijn dat ze vrij zijn van symptomen.

Paniekstoornis en OCS

Voortgezet gebruik bij paniekstoornis en OCS dient regelmatig geëvalueerd te worden aangezien preventie van het heroptreden voor deze stoornissen niet aangetoond is.

Pediatrische patiënten

Kinderen en adolescenten met een obsessieve compulsieve stoornis

Leeftijd 13-17 jaar: Start met 50 mg eenmaal daags.

Leeftijd 6-12 jaar: Start met 25 mg eenmaal daags. Na een week kan de dosering worden verhoogd tot 50 mg eenmaal daags.

In het geval de respons minder is dan gewenst, kunnen hieropvolgende doses indien nodig worden verhoogd in stappen van 50 mg gedurende een aantal weken. De maximale dosering is 200 mg per dag. Bij het verhogen van de dosis van 50 mg dient echter rekening gehouden te worden met het over het algemeen lagere lichaamsgewicht van kinderen in vergelijking met dat van volwassenen. Dosisveranderingen dienen niet te worden doorgevoerd met intervallen van minder dan een week.

De werkzaamheid bij een pediatrische majeure depressieve stoornis is niet aangetoond.

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

Ouderen

Bij oudere patiënten dient voorzichtig gedoseerd te worden, aangezien het risico op hyponatriëmie bij hen hoger kan zijn (zie rubriek 4.4).

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).

Nierinsufficiëntie

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

Onttrekkingsverschijnselen die waargenomen zijn na stopzetting van de behandeling met sertraline

Abrupte beëindiging dient te worden vermeden. Als de behandeling met sertraline wordt gestopt, dient de dosis geleidelijk te worden verlaagd over een periode van tenminste een tot twee weken om het risico op onttrekkingsverschijnselen te verminderen (zie rubrieken 4.4 en 4.8). Indien zich ondraaglijke symptomen voordoen na een dosisverlaging of na afbreken van de behandeling, kan worden overwogen om de eerder voorgeschreven dosis te hervatten. Vervolgens kan de arts doorgaan met het verlagen van de dosis, maar in een geleidelijker tempo.

Wijze van toediening

Sertraline moet eenmaal daags worden toegediend, 's morgens of 's avonds. Sertraline tabletten kan met of zonder voedsel worden toegediend.

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor (één van) de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.

Gelijktijdig gebruik van irreversibele monoamine-oxidase remmers (MAO-remmers) is gecontra-indiceerd vanwege het risico op het serotoninesyndroom met symptomen zoals agitatie, tremor en hyperthermie.

De behandeling met sertraline dient niet gestart te worden gedurende tenminste 14 dagen na beëindiging van de behandeling met een irreversibele MAO-remmer. De behandeling met sertraline dient tenminste 7 dagen voor het starten van de behandeling met een irreversibele MAO-remmer beëindigd te worden (zie rubriek 4.5).

Gelijktijdige inname van pimozide is gecontra-indiceerd (zie rubriek 4.5).

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Serotoninesyndroom (SS) of maligne neurolepticasyndroom (NMS)

De ontwikkeling van mogelijk levensbedreigende syndromen zoals serotoninesyndroom (SS) of maligne neurolepticasyndroom (NMS) werd gemeld met SSRI's, ook bij behandeling met sertraline. Het risico op SS of NMS met SSRI's is hoger bij gelijktijdig gebruik van andere serotonerge geneesmiddelen, zoals andere SSRI's, serotonine-norepinefrineheropnameremmers (SNRI's), tricyclische antidepressiva, amfetaminen, triptanen, geneesmiddelen die het metabolisme van serotonine verstoren (waaronder MAO-remmers, bv. methyleenblauw), antipsychotica, andere dopamineantagonisten of opioïdantagonisten (bv. naloxon) en opiaten/opioïden (bv. buprenorfine) (zie rubriek 4.5). Patiënten moeten worden gevolgd op het optreden van tekenen en symptomen van SS of NMS (zie rubriek 4.3).

Mogelijke symptomen van SS zijn veranderingen van de psychische toestand, autonome instabiliteit, neuromusculaire afwijkingen en/of gastro-intestinale symptomen. Bij een vermoeden van SS moet overwogen worden om de dosis te verlagen of de behandeling stop te zetten, afhankelijk van de ernst van de symptomen.

Overschakelen van selectieve serotonine-heropnameremmers (SSRIs), antidepressiva of

anti-obsessieve geneesmiddelen

Er is beperkte ervaring uit gecontroleerd onderzoek betreffende de optimale timing bij het overschakelen van SSRIs, antidepressiva of anti-obsessieve geneesmiddelen op sertraline. Oplettendheid en zorgvuldige medische beoordeling dienen te worden toegepast bij het overschakelen, vooral van langwerkende middelen zoals fluoxetine.

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

Toediening van sertraline samen met andere geneesmiddelen die de effecten van serotonerge neurotransmissie verhogen zoals amfetaminen, tryptofaan of fenfluramine of 5-HT agonisten, of het kruidenpreparaat sint-janskruid (*Hypericum perforatum*) dient met voorzichtigheid te worden uitgevoerd en indien mogelijk te worden vermeden vanwege de mogelijkheid van een farmacodynamische interactie.

QTc-verlenging/torsade de pointes (TdP)

Er zijn gevallen van QTc-verlenging en TdP gemeld gedurende het postmarketinggebruik van sertraline. De meerderheid van de meldingen trad op bij patiënten met andere risicofactoren voor QTc-verlenging/TdP. Het effect op de QTc-verlenging werd bevestigd in een grondige QTc-studie bij gezonde vrijwilligers, met een statistisch significant verband tussen blootstelling en reactie. Daarom is voorzichtigheid geboden als sertraline wordt gebruikt bij patiënten met extra risicofactoren voor QTc-verlenging, zoals hartziekte, hypokaliëmie of hypomagnesiëmie, een familiale voorgeschiedenis 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

Manische/hypomanische symptomen zijn gemeld bij een klein aantal patiënten die behandeld werden met op de markt beschikbare antidepressiva en anti-obsessieve geneesmiddelen, waaronder sertraline. Daarom dient sertraline met voorzichtigheid gebruikt te worden bij patiënten met een geschiedenis van manie/hypomanie. Nauwkeurig toezicht van de arts is noodzakelijk. Het gebruik van sertraline dient te worden gestopt zodra een patiënt een manische fase ingaat.

Schizofrenie

Bij schizofrene patiënten kunnen psychotische symptomen verergeren.

Insulten

Tijdens behandeling met sertraline kunnen insulten optreden: sertraline dient vermeden te worden bij patiënten met instabiele epilepsie en patiënten met gecontroleerde epilepsie dienen zorgvuldig gevolgd te worden. De behandeling met sertraline dient gestopt te worden zodra zich bij een patiënt insulten voordoen.

Suïcide/suïcidale gedachten/suïcidepogingen of verergering van de aandoening

Depressie wordt geassocieerd met een verhoogd risico op suïcidale gedachten, zelfverwonding en suïcide (suïcide gerelateerde gebeurtenissen). Dit risico blijft bestaan tot een significante remissie optreedt. Omdat het mogelijk is dat gedurende de eerste paar weken of langer geen verbetering optreedt, moeten patiënten zeer goed gevolgd worden tot een dergelijke verbetering wel optreedt. Het is algemene klinische ervaring dat het risico op suïcide in de vroege stadia van het herstel kan toenemen.

Andere psychiatrische condities waarvoor sertraline wordt voorgeschreven kunnen ook geassocieerd worden met een toegenomen risico op aan suïcide gerelateerde gebeurtenissen. Bovendien kunnen deze condities comorbide zijn met episodes van depressie in engere zin. Dezelfde voorzorgsmaatregelen die in acht worden genomen bij de behandeling van patiënten met een depressieve stoornis moeten daarom in acht worden genomen bij de behandeling van patiënten met andere psychiatrische aandoeningen.

Van patiënten met een voorgeschiedenis van aan suïcide gerelateerde gebeurtenissen, of patiënten die voorafgaand aan het begin van de behandeling een significante mate van suïcidale ideeën vertonen, is bekend dat ze een groter risico lopen op het ontwikkelen van suïcidale gedachten of suïcidepogingen en deze patiënten moeten tijdens de behandeling zeer goed gevolgd worden. Een meta-analyse van placebogecontroleerde klinische onderzoeken naar antidepressiva bij volwassen patiënten met psychiatrische stoornissen toonde een toegenomen risico op suïcidaal gedrag bij het gebruik van antidepressiva aan vergeleken met placebo bij patiënten jonger dan 25 jaar.

Patiënten, in het bijzonder hoogrisico patiënten, dienen nauwkeurig gevolgd te worden tijdens behandeling met deze geneesmiddelen, in het bijzonder in het begin van de behandeling en na dosisaanpassingen. Patiënten (en zorgverleners van patiënten) moeten op de hoogte worden gebracht van de noodzaak om te letten op elke klinische verergering, suïcidaal gedrag of suïcidale gedachten en ongewone gedragsveranderingen en de noodzaak om onmiddellijk medisch advies in te winnen als deze symptomen zich voordoen.

Pediatrische patiënten

Sertraline dient niet te worden gebruikt bij de behandeling van kinderen en adolescenten jonger dan 18 jaar, behalve bij patiënten met obsessieve compulsieve stoornis in de leeftijd van 6-17 jaar. In klinische studies werden suïcidaal gedrag (zelfmoordpogingen en zelfmoordgedachten) en vijandigheid (voornamelijk agressie, oppositioneel gedrag en woede) vaker waargenomen bij kinderen en adolescenten die behandeld werden met antidepressiva dan bij degenen die behandeld werden met placebo. Indien, op grond van een klinische noodzaak, toch een besluit wordt genomen om te behandelen, dan dient de patiënt zorgvuldig gecontroleerd te worden op het optreden van suïcidale symptomen. Daarnaast is er slechts een beperkte hoeveelheid klinisch bewijs beschikbaar omtrent gegevens over de veiligheid op lange termijn bij kinderen en adolescenten, waaronder effecten op de groei, seksuele rijping en cognitieve en gedragsontwikkeling. In de postmarketingfase werden enkele gevallen gemeld van vertraagde groei en uitstel van de puberteit. De klinische relevantie en de causaliteit zijn nog niet opgehelderd (zie rubriek 5.3 voor de corresponderende gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek). Artsen dienen pediatriese patiënten die langdurig behandeld worden te controleren op afwijkingen van de groei en de ontwikkeling.

Abnormale bloeding/hemorragie

Er zijn meldingen van bloedingsstoornissen met SSRI's met inbegrip van cutane bloedingen (ecchymosen en purpura) en andere hemorragische voorvallen zoals gastro-intestinale of gynaecologische bloedingen met inbegrip van fatale hemorragieën. Voorzichtigheid wordt aangeraden bij patiënten die SSRIs nemen, vooral bij gelijktijdig gebruik met geneesmiddelen waarvan bekend is dat ze de bloedplaatjesfunctie beïnvloeden (bv. anticoagulantia, atypische antipsychotica en fenothiazinen, de meeste tricyclische antidepressiva, acetylsalicylzuur en niet-steroïdale anti-inflammatoire geneesmiddelen (NSAIDs)) en ook bij patiënten met een voorgeschiedenis van bloedingsstoornissen (zie rubriek 4.5).

SSRI's/SNRI's kunnen het risico op postpartumbloeding verhogen (zie rubriek 4.6, 4.8).

Hyponatriëmie

Hyponatriëmie kan optreden als gevolg van behandeling met SSRIs of SNRIs waaronder sertraline. In veel gevallen blijkt hyponatriëmie het gevolg te zijn van een syndroom van onaangepaste antidiuretisch hormoon afgifte (SIADH). Er zijn gevallen gemeld van natriumgehalten in het serum van minder dan 110 mmol/l.

Oudere patiënten lopen mogelijk een verhoogd risico op het ontwikkelen van hyponatriëmie

met SSRIs en SNRIs. Ook patiënten die diuretica gebruiken of die op andere wijze een verminderd bloedvolume hebben, kunnen een hoger risico lopen (zie Gebruik bij ouderen). Stoppen met sertraline dient overwogen te worden bij patiënten met symptomatische hyponatriëmie en geschikte medische interventie dient te worden ingesteld. Tekenen en symptomen van hyponatriëmie zijn onder andere hoofdpijn, concentratieproblemen, verslechterd geheugen, verwardheid, zwakte en wankelen, mogelijk leidend tot vallen. Tekenen en symptomen die geassocieerd worden met ernstigere en/of acute gevallen waren onder andere hallucinatie, syncope, insulten, coma, ademhalingsstilstand en sterfte.

Onttrekkingsverschijnselen die waargenomen zijn na stoppen van behandeling met sertraline
Onttrekkingsverschijnselen na het afbreken van de behandeling komen vaak voor, vooral bij abrupte beëindiging (zie rubriek 4.8). In klinische studies was het voorkomen van gemelde onttrekkingsverschijnselen onder patiënten die behandeld werden met sertraline 23% bij degenen die stopten met sertraline, vergeleken met 12% bij degenen die doorgingen met de sertraline behandeling.

Het risico op onttrekkingsverschijnselen kan afhankelijk zijn van meerdere factoren waaronder de therapeutische duur en dosering en het tempo van de dosisverlaging. Duizeligheid, zintuiglijke stoornissen (waaronder paresthesiën), slaapstoornissen (waaronder insomnia en intense dromen), agitatie of angst, misselijkheid en/of braken, tremor en hoofdpijn zijn de meest gerapporteerde reacties. In het algemeen zijn deze symptomen mild tot matig in intensiteit, echter bij sommige patiënten kunnen ze ernstig zijn.

Ze treden meestal binnen de eerste paar dagen na afbreken van de behandeling op, maar in zeer zeldzame gevallen zijn zulke symptomen ook gerapporteerd bij patiënten die per ongeluk een dosis gemist hebben. Deze symptomen zijn in het algemeen zelflimiterend en verdwijnen gewoonlijk binnen 2 weken, hoewel ze bij sommige personen langer kunnen aanhouden (2-3 maanden of meer). Het wordt daarom aangeraden om sertraline bij het afbreken van de behandeling geleidelijk af te bouwen over een periode van meerdere weken of maanden, naar behoefte van de patiënt (zie rubriek 4.2).

Acathisie/psychomotorische rusteloosheid

Het gebruik van sertraline is geassocieerd met de ontwikkeling van acathisie, gekarakteriseerd door een subjectief onplezierige of beangstigende rusteloosheid en noodzaak om te bewegen, vaak gepaard gaand met het onvermogen om stil te zitten of te staan. Dit treedt meestal tijdens de eerste paar weken van behandeling op. Bij patiënten die deze symptomen ontwikkelen, kan het schadelijk zijn om de dosis te verhogen.

Leverinsufficiëntie

Sertraline wordt grotendeels door de lever gemetaboliseerd. In een farmacokinetische studie met herhaalde doses sertraline bij patiënten met een lichte, stabiele cirrose werd een, in vergelijking met normale individuen, verlengde halfwaardetijd en een ongeveer drie keer zo grote AUC en C_{max} gezien. Er werden geen significante verschillen in de plasma-eiwitbinding tussen de twee groepen waargenomen. Het gebruik van sertraline bij patiënten met leverziekte dient voorzichtig te geschieden. Indien sertraline wordt toegediend aan patiënten met leverinsufficiëntie dient een lagere of minder frequente dosis te worden overwogen. Sertraline dient niet gebruikt te worden bij patiënten met ernstige leverfunctiestoornissen (zie rubriek 4.2).

Nierinsufficiëntie

Sertraline wordt uitgebreid gemetaboliseerd en excretie van onveranderd geneesmiddel in de urine is een minder belangrijke eliminatieweg. In studies bij patiënten met lichte tot matige nierinsufficiëntie (creatinineklaring 30-60 ml/min) of matige tot ernstige nierinsufficiëntie (creatinineklaring 10-29 ml/min) waren de farmacokinetische parameters (AUC_{0-24} of C_{max}) na herhaalde doses niet significant verschillend in vergelijking met de controlegroep. De

sertraline dosis hoeft niet aangepast te worden op basis van de mate van nierinsufficiëntie.

Gebruik bij ouderen

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

SSRIs of SNRIs waaronder sertraline zijn echter geassocieerd met gevallen van klinisch significante hyponatriëmie bij oudere patiënten, die mogelijk een hoger risico lopen op deze bijwerking (zie hyponatriëmie in rubriek 4.4).

Diabetes

Bij patiënten met diabetes kan behandeling met een SSRI de glykemische regulering veranderen. De dosering van insuline en/of orale hypoglykemische middelen moet mogelijk worden aangepast.

Elektroconvulsieve therapie

Er is geen klinisch onderzoek waarin de risico's of baten van het gecombineerde gebruik van ECT en sertraline is vastgesteld.

Grapefruitsap

De toediening van sertraline met grapefruitsap wordt niet aanbevolen (zie rubriek 4.5).

Interferentie met urinescreeningtests

Er zijn fout-positieve resultaten van immunoassayscreeningtests op urine voor benzodiazepines gemeld bij patiënten die sertraline innamen. Dit is te wijten aan een gebrek aan specificiteit van de screeningtests. Fout-positieve testresultaten kunnen verwacht worden tot enkele dagen na stopzetting van de behandeling met sertraline. Bevestigende tests zoals gaschromatografie/massaspectrometrie zullen sertraline van benzodiazepines onderscheiden.

Geslotenkamerhoekglaucoom

SSRI's waaronder sertraline kunnen de pupilgrootte beïnvloeden en zo mydriase veroorzaken. Dit mydriatische effect kan de ooghoek verkleinen, hetgeen resulteert in een verhoogde intra-oculaire druk en geslotenkamerhoekglaucoom, vooral bij patiënten die gepredisponeerd zijn. Voorzichtigheid is dan ook geboden als sertraline gebruikt wordt bij patiënten met een geslotenkamerhoekglaucoom of een voorgeschiedenis van glaucoom.

Seksuele disfunctie

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

Natrium

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

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Gecontra-indiceerd

Monoamine-oxidase remmers

Irreversibele MAO-remmers (bv. selegiline)

Sertraline dient niet in combinatie met irreversibele MAO-remmers zoals selegiline gebruikt te worden. De behandeling met sertraline dient niet gestart te worden gedurende tenminste 14 dagen na beëindiging van de behandeling met een irreversibele MAO-remmer. De behandeling met sertraline dient tenminste 7 dagen voor het starten van de behandeling met een irreversibele MAO-remmer beëindigd te worden (zie rubriek 4.3).

Reversibele, selectieve MAO-A remmer (bv. moclobemide)

Vanwege het risico op het serotoninesyndroom, een potentieel levensbedreigende aandoening, mag de combinatie van sertraline met een reversibele en selectieve MAO-remmer zoals moclobemide niet gegeven worden. Na behandeling met een reversibele MAO-remmer kan een kortere onttrekkingsperiode dan 14 dagen worden gehanteerd voordat de behandeling met sertraline wordt gestart. Het wordt aanbevolen om de behandeling met sertraline tenminste 7 dagen voor het starten van de behandeling met een reversibele MAO-remmer te beëindigen (zie rubriek 4.3).

Reversibele, niet-selectieve MAO-remmer (linezolid)

Het antibioticum linezolid is een zwakke reversibele en niet-selectieve MAO-remmer en dient niet gegeven te worden aan patiënten die met sertraline behandeld worden (zie rubriek 4.3).

Er zijn gevallen van ernstige reacties gemeld bij patiënten die gestopt zijn met behandeling met een MAO-remmer (bv. methyleenblauw) en kort daarop gestart zijn met een sertralinebehandeling, of die gestopt zijn met behandeling met sertraline kort voordat behandeling met een MAO-remmer gestart werd. Deze reacties waren onder andere tremor, myoclonus, diaforesis, misselijkheid, braken, blozen, duizeligheid en hyperthermie met verschijnselen zoals het maligne neuroleptisch syndroom, insulten en sterfte.

Pimozide

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

Toediening samen met sertraline wordt niet aanbevolen

Middelen die het CZS onderdrukken en alcohol

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

Overige serotonerge geneesmiddelen

Sertraline Viatris dient met voorzichtigheid te worden gebruikt bij gelijktijdige toediening met serotonerge geneesmiddelen, zoals MAO-remmers, selectieve serotonineheropnameremmers (SSRI's), serotonine-norepinefrineheropnameremmers (SNRI's) of tricyclische antidepressiva, aangezien het risico op het serotoninesyndroom, een potentieel levensbedreigende aandoening, is toegenomen (zie rubriek 4.4).

Voorzichtigheid is ook geboden met fentanyl (gebruikt bij algemene anesthesie of bij de behandeling van chronische pijn), andere serotonerge geneesmiddelen (met inbegrip van andere serotonerge antidepressiva, amfetaminen, triptanen) en met andere opiaten/opioïden (bv. buprenorfine) en opioïdantagonisten (bv. naloxon).

Bijzondere voorzorgen

Geneesmiddelen die het QT-interval verlengen

Het risico op QTc-verlenging en/of ventrikularitmie (bv. TdP) kan toenemen bij gelijktijdig gebruik van andere geneesmiddelen die het QTc-interval verlengen (bv. sommige antipsychotica en antibiotica) (zie rubrieken 4.4 en 5.1).

Lithium

In een placebogecontroleerde studie met normale vrijwilligers, veranderde de toediening van sertraline samen met lithium de farmacokinetiek van lithium niet significant, maar resulteerde het in een toename in tremor ten opzichte van placebo hetgeen op een mogelijke farmacodynamische interactie wijst. Wanneer sertraline samen wordt toegediend met lithium dienen patiënten op een geschikte manier gecontroleerd te worden.

Fenytoïne

Een placebogecontroleerde studie bij normale vrijwilligers suggereert dat chronische toediening van 200 mg/dag sertraline geen klinisch belangrijke remming van het fenytoïenmetabolisme veroorzaakt. Niettemin, aangezien er enkele meldingen waren van hoge blootstelling aan fenytoïne bij patiënten die sertraline gebruikten, wordt het aanbevolen om plasmaconcentraties van fenytoïne te controleren na starten van de sertralinebehandeling, waar nodig met aanpassingen van de fenytoïnedosis. Bovendien kan toediening samen met fenytoïne een afname van de plasmaspiegels van sertraline veroorzaken. Het kan niet worden uitgesloten dat andere CYP3A4-inductoren, bv. fenobarbital, carbamazepine, sint-janskruid, rifampicine een daling van de plasmaspiegel van sertraline veroorzaken.

Metamizol

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

Triptanen

Er zijn zeldzame post-marketing meldingen van patiënten met zwakte, hyperreflexie, incoördinatie, verwarring, angst en agitatie na gebruik van sertraline en sumatriptan. Symptomen van het serotonerge syndroom kunnen zich ook voordoen bij andere producten uit dezelfde klasse (triptanen).

Als gelijktijdige behandeling met sertraline en triptanen klinisch verantwoord is, wordt gepaste observatie van de patiënt geadviseerd (zie rubriek 4.4).

Warfarine

Toediening van dagelijks 200 mg sertraline samen met warfarine resulteerde in een kleine maar statistisch significante toename in prothrombinetijd, waardoor in enkele zeldzame gevallen de INR waarde verstoord kan worden. Daarom dient de prothrombinetijd nauwkeurig gecontroleerd te worden als de sertralinebehandeling wordt gestart of gestopt.

Overige geneesmiddelinteracties, digoxine, atenolol, cimetidine

Toediening samen met cimetidine veroorzaakte een aanzienlijke afname van de sertralineklaring. De klinische significantie van deze veranderingen is onbekend. Sertraline had geen effect op de beta-adrenerge blokkerende eigenschappen van atenolol. Er werd geen interactie gezien van dagelijks 200 mg sertraline met digoxine.

Geneesmiddelen die de werking van bloedplaatjes beïnvloeden

Het risico van bloeding kan verhoogd zijn als medicatie die op de werking van bloedplaatjes ingrijpt (bv. NSAIDs, acetylsalicylzuur en ticlopidine) of andere medicatie die het bloedingsrisico kan verhogen, gelijktijdig wordt toegediend met SSRIs waaronder sertraline (zie rubriek 4.4).

Neuromusculaire blokkers

SSRI's kunnen de cholinesteraseactiviteit in het plasma verlagen, waardoor de neuromusculaire blokkerende werking van mivacurium of van andere neuromusculaire blokkers langer kan aanhouden.

Geneesmiddelen die gemetaboliseerd worden door cytochroom P450

Sertraline kan als een lichte-matige remmer van CYP 2D6 werken. Chronisch doseren met dagelijks 50 mg sertraline liet een matige verhoging (gemiddeld 23%-37%) van steady-state plasmaspiegels van desipramine (een marker van CYP 2D6 isozymactiviteit) zien. Er kunnen klinisch relevante interacties optreden met andere CYP 2D6 substraten met een nauwe therapeutische index, zoals klasse 1C antiaritmica waaronder propafenon en flecainide, TCAs en typische antipsychotica, vooral bij hogere sertralinedoseringen.

Sertraline werkt niet in klinisch significante mate als een remmer van CYP 3A4, CYP 2C9, CYP 2C19 en CYP 1A2. Dit is aangetoond 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.

Inname van drie glazen grapefruitsap per dag verhoogde de plasmaspiegels van sertraline met ongeveer 100% in een cross-overstudie met acht gezonde Japanse proefpersonen. Daarom moet inname van grapefruitsap vermeden worden tijdens de behandeling met sertraline (zie rubriek 4.4).

Op basis van de interactiestudie met grapefruitsap kan niet worden uitgesloten dat gelijktijdige toediening van sertraline en krachtige CYP3A4-remmers, bv. proteaseremmers, ketoconazol, itraconazol, posaconazol, voriconazol, clarithromycine, telithromycine en nefazodon, in nog hogere stijgingen van de blootstelling aan sertraline zou resulteren. Dit heeft ook betrekking op matige CYP3A4-remmers, bv. aprepitant, erythromycine, fluconazol, verapamil en diltiazem. De inname van krachtige CYP3A4-remmers dient te worden vermeden tijdens de behandeling met sertraline.

De plasmaspiegels van sertraline nemen met ongeveer 50% toe bij zwakke metabolisateurs van CYP2C19 in vergelijking met sterke metabolisateurs (zie rubriek 5.2). Interactie met krachtige remmers van CYP2C19, bv. omeprazol, lansoprazol, pantoprazol, rabeprazol, fluoxetine, fluvoxamine kan niet worden uitgesloten.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Er zijn geen degelijke gecontroleerde studies bij zwangere vrouwen. Echter, een aanzienlijke hoeveelheid gegevens leverde geen bewijs voor inductie van aangeboren afwijkingen door sertraline. Onderzoek met dieren heeft bewijs geleverd voor effecten op de voortplanting die waarschijnlijk toe te schrijven zijn aan toxiciteit voor de moeder veroorzaakt door de farmacodynamische werking van de stof en/of aan een directe farmacodynamische werking van de stof op de foetus (zie rubriek 5.3).

Er is gemeld dat gebruik van sertraline tijdens de zwangerschap bij enkele pasgeborenen van wie de moeders sertraline gebruikten, symptomen veroorzaakte die overeenkwamen

met onttrekkingsverschijnselen. Dit verschijnsel is ook gezien bij andere SSRI antidepressiva. Het gebruik van sertraline tijdens de zwangerschap wordt niet aangeraden, tenzij de klinische toestand van de vrouw zodanig is dat het voordeel van de behandeling naar verwachting opweegt tegen het potentiële risico.

Pasgeborenen dienen geobserveerd te worden indien het gebruik van sertraline door de moeder voortduurt tot in de latere stadia van de zwangerschap, vooral in het derde trimester. De volgende symptomen kunnen zich voordoen bij de pasgeborene na gebruik van sertraline door de moeder in de latere stadia van de zwangerschap: ademhalingsmoeilijkheden, cyanose, apneu, insulten, instabiele temperatuur, problemen bij het voeden, braken, hypoglykemie, hypertonie, hypotonie, hyperreflexie, tremor, niet stil kunnen zitten, geïrriteerdheid, lethargie, aanhoudend huilen, slaperigheid en problemen met slapen. Deze symptomen kunnen toe te schrijven zijn aan serotonerge effecten of aan onttrekkingsverschijnselen. In de meerderheid van de gevallen beginnen de complicaties onmiddellijk of snel (< 24 uur) na de bevalling.

Gegevens van epidemiologisch onderzoek wijzen erop dat het gebruik van SSRI's vooral gedurende de laatste periode van de zwangerschap het risico op persisterende pulmonale hypertensie bij pasgeborenen (PPHN) kan verhogen. Het waargenomen risico betrof ongeveer 5 gevallen per 1.000 zwangerschappen. In de algemene populatie treden 1 tot 2 gevallen van PPHN per 1.000 zwangerschappen op.

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

Borstvoeding

Gepubliceerde gegevens over sertralinespiegels in moedermelk laten zien dat kleine hoeveelheden sertraline en de metabooliet N-desmethylsertraline uitgescheiden worden in de melk. In het algemeen werden in serum van zuigelingen verwaarloosbare tot ondetecteerbare spiegels gevonden, met als enige uitzondering een zuigeling met serumspiegels van ongeveer 50% van de spiegels bij de moeder (maar zonder een merkbaar effect op de gezondheid van het kind). Tot nu toe zijn er geen negatieve effecten gevonden op de gezondheid van zuigelingen die door moeders werden gezoogd die sertraline gebruikten, maar een risico kan niet uitgesloten worden.

Gebruik bij moeders die borstvoeding geven wordt niet aanbevolen tenzij, naar oordeel van de arts, het voordeel opweegt tegen het risico.

Vruchtbaarheid

Gegevens van dieronderzoek tonen geen effect aan van sertraline op vruchtbaarheidsparameters (zie rubriek 5.3). Case reports bij mensen hebben aangetoond dat het effect van sommige SSRI's op de kwaliteit van het sperma reversibel is. Invloed op de vruchtbaarheid bij de mens werd tot nu toe nog niet waargenomen.

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

Klinisch farmacologische studies hebben aangetoond dat sertraline geen effect heeft op psychomotorische prestaties.

Echter, aangezien psychotrope geneesmiddelen de mentale of fysieke vermogens die nodig zijn voor het uitvoeren van mogelijk gevaarlijke taken zoals autorijden of het bedienen van machines kunnen verslechteren, dient de patiënt dienovereenkomstig gewaarschuwd te worden.

4.8 Bijwerkingen

De meest waargenomen bijwerking is misselijkheid. Bij de behandeling van sociale angststoornis kwam seksuele disfunctie (ejaculatiestoornis) in 14% van de mannen voor bij sertraline vs. 0% bij placebo. Deze bijwerkingen zijn dosisafhankelijk en zijn vaak voorbijgaand van aard bij voortzetten van de behandeling.

Het bijwerkingenprofiel dat gewoonlijk werd gezien in dubbelblinde, placebogecontroleerde studies bij patiënten met OCS, paniekstoornis, PTSS en sociale angststoornis was vergelijkbaar met dat voor klinische studies bij patiënten met depressie.

Tabel 1 toont bijwerkingen die zijn waargenomen tijdens postmarketing ervaring (frequentie niet bekend) en placebogecontroleerde klinische studies (met in totaal 2542 patiënten op sertraline en 2145 op placebo) bij depressie, OCS, paniekstoornis, PTSS en sociale angststoornis. Enkele bijwerkingen die in *Tabel 1* staan, kunnen afnemen in intensiteit en frequentie bij voortgezet gebruik en leiden in het algemeen niet tot stopzetten 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 (frequentie niet bekend).

Zeer vaak (≥ 1/10)	Vaak (≥1/100 tot <1/10)	Soms (≥1/1.000 tot <1/100)	Zelden (≥1/10.000 tot <1/1.000)	Niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald)
Infecties en parasitaire aandoeningen				
	Faryngitis, Infectie van bovenste luchtwegen, Rinitis	Gastro-enteritis, Otitis Media	Diverticulitis§	
Neoplasma, benigne, maligne en niet-gespecificeerd (inclusief cysten en poliepen)				
		Neoplasma		
Bloed- en lymfestelselaandoeningen				
			Lymfadenopathie, Leukopenie*§, Trombocytopenie *§	
Immuunsysteemaandoeningen				
		Overgevoelig- heid*, Seizoensgebonden allergie*	Anafylactoïde reactie*	
Endocriene aandoeningen				
		Hypothyreoïdie*	Hyperprolactinemie*§, Ongepaste secretie van het antidiuretische hormoon (ADH)*§	
Voedings- en stofwisselingsstoornissen				
	Verminderde eetlust, Toegenomen eetlust*		Diabetes mellitus*, Hypercholesterol emie, Hypoglykemie*, Hyponatriëmie*§, Hyperglykemie*§	
Psychische stoornissen				
Insomnia	Depressie*, Depersonalisatie, Nachtmerries,	Hallucinatie*, Agressie*, Euforische	Conversiestoornis *§, Paroniria*§, Geneesmiddel-	

	Angst*, Agitatie*, Nervositeit, Verminderd libido*, Bruxisme*	stemming*, Apathie, Abnormale gedachten, Psychotische stoornis*, Paranoia, Suïcidale ideevorming/ge drag	afhankelijkheid, Slaapwandelen, Voortijdige ejaculatie	
Zenuwstelselaandoeningen				
Duizeligheid, Slaperigheid, Hoofdpijn*	Paresthesieën*, Tremor, Bewegingsstoornissen (waaronder extrapyramidale symptomen zoals hyperkinesie, hypertonie, dystonie, tandenknarsen of wankelend lopen), Hypertonie*, Dysgeusie, Concentratie-stoornis	Convulsie*, Onvrijwillige spiertrekkingen*, Abnormale coördinatie, Hyperkinesie*, Amnesie, Hypoesthesie*, Spraakstoornis, Duizeligheid afhankelijk van houding, Syncope*, Migraine*	Coma*, Acathisie (zie rubriek 4.4), psychomotorische rusteloosheid*§ (zie rubriek 4.4), Choreoathetose§, Tevens zijn tekenen en symptomen gemeld die geassocieerd worden met het serotonine-syndroom* of maligne neuroleptica-syndroom: In enkele gevallen geassocieerd met gelijktijdig gebruik van serotonerge geneesmiddelen waaronder agitatie, verwardheid, diaforese, diarree, koorts, hypertensie, stijfheid en tachycardie§, Dyskinesie, Hyperesthesie, Cerebrovasculair spasme (met inbegrip van reversibel cerebraal vasoconstrictie-syndroom en call-flemingsyndroom) *§, Zintuiglijke stoornis	

Oogaandoeningen				
	Visuele stoornis*	Mydriase*	Glaucoom, Afwijking aan traanklier, Scotoma, Diplopie, Fotofobie, Hyfemie *§, Abnormaal zicht§, Ongelijke pupillen*§	maculopathie
Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen				
	Tinnitus*	Oorpijn		
Hartaandoeningen				
	Palpitaties*	Tachycardie*, Hartstoornis	Myocardinfarct*§, Torsade de pointes*§ (zie rubrieken 4.4, 4.5 en 5.1), Bradycardie, QTc-verlenging* (zie rubrieken 4.4, 4.5 en 5.1)	
Bloedvataandoeningen				
	Opliegers*	Hypertensie*, Flushing, Hematurie*, Abnormale bloeding (zoals gastro- intestinale bloeding)*	Perifere ischemie	
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen				
	Geeuwen*	Bronchospasme *, Dyspneu, Epistaxis*	Laryngospasme, Interstitiële longziekte*§, Eosinofiele pneumonie*§, Hyperventilatie, Hypoventilatie, Stridor*§, Dysfonie, Hik	
Maag-darmstelselaandoeningen				
Diarree, Misselijkheid, Droge mond	Abdominale pijn*, Braken*, Constipatie*	Melena, Tandafwijking, Oesofagitis,	Hematochezie, Stomatitis, Tongzweren,	Microscopische colitis

	Dyspepsie, Flatulentie	Glossitis, Dysfagie, Aambeien, Hypersecretie van speeksel, Tongafwijking, Eructatie	Pancreatitis*§, Mondzweren	
Lever- en galaandoeningen				
			Abnormale werking van de lever, Ernstige leverfunctiestoor- nissen (inclusief hepatitis, geelzucht en leverfalen)	
Huid- en onderhuidaandoeningen				
	Rash*, Hyperhidrose	Peri-orbitaal oedeem*, Oedeem van het gezicht, Purpura*, Dermatitis, Alopecia*, Koud zweet, Droge huid, Urticaria*, Pruritus*	Zeldzame meldingen van ernstige bijwerkingen op de huid: bv. Stevens-Johnson syndroom* en epidermale necrolyse*§, Angio-oedeem, Fotosensitiviteit§, Huidreactie*§, Bulleuze dermatitis, Folliculaire rash, Abnormale haartextuur, Abnormale geur van de huid	
Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen				
	Artralgie*, Myalgie, Rugpijn	Osteoarthritis, Spierzwakte, Spiertrekking, Spierkrampen*	Rabdomyolyse*§, Botafwijking	Trismus*
Nier- en urinewegaandoeningen				
		Nocturie, Urineretentie, Polyurie, Pollakisurie, Mictiestoornis, Urine- incontinentie*	Oligurie, Aarzelings om te plassen*	

Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen**				
Ejaculatiestoornis	Onregelmatige menstruaties*, Erectiele disfunctie	Vaginale bloeding, Seksuele disfunctie (zie rubriek 4.4), Menorragie, Seksuele disfunctie bij vrouwen (zie rubriek 4.4)	Atrofische vulvovaginitis, Balanoposthitis*§, Genitale afscheiding, Priapisme*, Galactorroe*, Gynaecomastie*	Postpartumbloeding [□]
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen				
Vermoeidheid*	Borstpijn*, Malaise*, Asthenie*, Pyrexie*	Perifeer oedeem*, Rillingen, Verstoorde gang*, Dorst	Hernia, Verminderde verdraagzaamheid voor geneesmiddelen	
Onderzoeken				
	Gewichtstoename*	Alanineamino-transferase verhoogd*, Aspartaataminotransferase verhoogd*, Gewichtsverlies*	Abnormaal sperma, Bloedcholesterol verhoogd*, Abnormale klinische laboratoriumwaarden, Veranderde bloedplaatjesfunctie*§	
Letfels, intoxicaties en verrichtingscomplicaties				
	Letfel			
Chirurgische en medische verrichtingen				
			Vaatverwijdingsprocedure	
<p>* <i>Bijwerking postmarketing vastgesteld.</i></p> <p>§ <i>Frequentie van de bijwerking weergegeven met de geschatte bovengrens van het 95%-betrouwbaarheidsinterval met behulp van 'de regel van 3'</i></p> <p>□ <i>Dit voorval is gemeld voor de therapeutische groep van SSRI's/SNRI's (zie rubriek 4.4, 4.6).</i></p>				

Ontwenningverschijnselen die waargenomen zijn na stoppen van behandeling met sertraline

Stoppen van behandeling met sertraline (vooral indien abrupt) leidt vaak tot onttrekkingsverschijnselen.

Duizeligheid, zintuiglijke stoornissen (waaronder paresthesieën), slaapstoornissen (waaronder insomnia en intense dromen), agitatie of angst, misselijkheid en/of braken, tremor en hoofdpijn zijn de meest gerapporteerde reacties. In het algemeen zijn deze

symptomen mild tot matig in intensiteit en zelflimiterend, echter bij sommige patiënten kunnen ze ernstig en/of langdurig zijn. Het wordt daarom aangeraden om als de sertralinebehandeling niet langer nodig is, de behandeling geleidelijk te beëindigen door stapsgewijze dosisverlaging (zie rubrieken 4.2 en 4.4).

Oudere populatie

SSRIs of SNRIs waaronder sertraline zijn geassocieerd met gevallen van klinisch significante hyponatriëmie bij oudere patiënten, die mogelijk een hoger risico lopen op deze bijwerkingen (zie rubriek 4.4).

Pediatrische patiënten

Bij meer dan 600 pediatrische patiënten die behandeld werden met sertraline, was het bijwerkingsprofiel in het algemeen vergelijkbaar met het profiel dat gezien werd in studies bij volwassenen. De volgende bijwerkingen werden gemeld uit gecontroleerde studies (n=281 patiënten die behandeld werden met sertraline):

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

Vaak ($\geq 1/100$ tot $< 1/10$): Borstpijn, manie, pyrexie, braken, anorexia, affectieve labiliteit, agressie, opwindning, nervositeit, concentratiestoornis, duizeligheid, hyperkinesie, migraine, slaperigheid, tremor, visuele stoornis, droge mond, dyspepsie, nachtmerries, vermoeidheid, urine-incontinentie, rash, acne, epistaxis, flatulentie.

Soms ($\geq 1/1.000$ tot $< 1/100$): verlengd EKG QT (zie rubrieken 4.4, 4.5 en 5.1), zelfmoordpoging, convulsie, extrapyramidale stoornis, paresthesieën, depressie, hallucinatie, purpura, hyperventilatie, anemie, abnormale werking van de lever, verhoogd alanine aminotransferase, cystitis, herpes simplex, otitis externa, oorpijn, oogpijn, mydriasis, malaise, hematurie, pustuleuze rash, rhinitis, letsel, gewichtsafname, spiertrekking, abnormale dromen, apathie, albuminurie, pollakiurie, polyurie, pijn aan de borsten, menstruele stoornis, alopecia, dermatitis, huidafwijking, abnormale geur van de huid, urticaria, bruxisme, flushing.

Frequentie niet bekend: enuresse.

Klasse-effecten

Epidemiologische studies, vooral uitgevoerd bij patiënten in de leeftijd van 50 jaar en ouder, tonen een hoger risico op botfracturen bij patiënten die SSRI's en TCA's gebruiken. Het mechanisme dat dit risico veroorzaakt, is niet bekend.

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

België:

Federaal agentschap voor geneesmiddelen en gezondheidsproducten

Afdeling Vigilantie

Postbus 97

1000 Brussel

Madou

Website: www.eenbijwerkingmelden.be

e-mail: adr@fagg.be

4.9 Overdosering

Toxiciteit

De veiligheidsmarge van sertraline is afhankelijk van de patiëntenpopulatie en/of concomiterende geneesmiddelen. Sterfte is gemeld met betrekking tot overdoses met

sertraline, alleen of in combinatie met andere geneesmiddelen en/of alcohol. Daarom dient iedere overdosering rigoureus medisch behandeld te worden.

Symptomen

Symptomen van een overdosis omvatten door serotonine gemedieerde bijwerkingen zoals slaperigheid, gastro-intestinale stoornissen (zoals misselijkheid en braken), tachycardie, tremor, agitatie en duizeligheid. Coma werd minder frequent gerapporteerd.

QTc-verlenging/torsade de pointes is gemeld na een overdosering van sertraline; daarom wordt bij elke inname van een overdosering van sertraline monitoring van het ecg aanbevolen (zie rubrieken 4.4, 4.5 en 5.1).

Behandeling

Er is geen specifiek antidotum tegen sertraline. Aanbevolen wordt om de luchtweg vrij te maken en open te houden, en zo nodig voor voldoende oxygenatie en ventilatie te zorgen. Actieve kool, dat gebruikt kan worden met een laxeermiddel, kan net zo effectief of effectiever zijn dan maagspoeling en dient overwogen te worden bij de behandeling van een overdosis. Opwekken van braken wordt niet aanbevolen. Controle van hart (bv. ecg) en vitale tekenen wordt eveneens aanbevolen samen met algemene symptomatische en ondersteunende maatregelen. Door het grote verdelingsvolume van sertraline is het onwaarschijnlijk dat geforceerde diurese, dialyse, hemoperfusie en uitwisselingstransfusie van nut zijn.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: Psychoanaleptica. Antidepressiva. Selectieve serotonine-heropnameremmers (SSRI), ATC code: N06AB06.

Werkingsmechanisme

Sertraline is een krachtige en specifieke remmer van neuronale serotonine (5-HT) opname in vitro, hetgeen resulteert in versterking van de effecten van 5-HT bij dieren. Het heeft slechts zeer zwakke effecten op neuronale opname van noradrenaline en dopamine. In klinische doses 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 interfereerde het niet met psychomotorische prestaties. In overeenstemming met de selectieve remming van de 5-HT opname, verhoogt sertraline de catecholaminerge activiteit niet. Sertraline heeft geen affiniteit voor muscarinerge (cholinerge), serotonerge, dopaminerge, adrenerge, histaminerge, GABA of benzodiazepinereceptoren. De chronische toediening van sertraline bij dieren was geassocieerd met downregulatie van noradrenalinereceptoren in de hersenen zoals gezien werd met andere klinisch effectieve antidepressiva en anti-obsessieve geneesmiddelen.

Farmacodynamische effecten

Sertraline heeft geen aanwijzingen voor misbruik laten zien. In een placebogecontroleerde, dubbelblinde gerandomiseerde studie naar het vergelijkende risico van misbruik van sertraline, alprazolam en d-amfetamine bij de mens, veroorzaakte sertraline geen positieve subjectieve effecten die wijzen op vermogen tot misbruik. In tegendeel, personen beoordeelde zowel alprazolam als d-amfetamine significant hoger dan placebo op kenmerken als aantrekkingskracht, euforie en vermogen tot misbruik. Sertraline veroorzaakte noch de prikkeling en angst geassocieerd met d-amfetamine, noch de sedatie en

psychomotorische stoornis geassocieerd met alprazolam. Sertraline werkt niet als een positieve reinforcer bij rhesus apen die getraind zijn om zichzelf cocaïne toe te dienen, en geldt niet als discriminerende stimulus in de plaats van of d-amfetamine of fenobarbital bij rhesus apen.

Klinische werkzaamheid en veiligheid

Majeure Depressieve stoornis

Er is een studie uitgevoerd met depressieve poliklinische patiënten die aan het einde van een initiële 8-weekse open behandelingsfase gereageerd hadden op 50-200 mg/dag sertraline. Deze patiënten (n=295) werden gerandomiseerd voor voortzetting gedurende 44 weken op dubbelblind 50-200 mg/dag sertraline of placebo. Een significant lagere mate van terugval werd waargenomen bij patiënten die sertraline kregen vergeleken met patiënten op placebo. De gemiddelde dosis bij patiënten die de behandeling afmaakten, was 70 mg/dag. Het % patiënten dat reageerde (gedefinieerd als die patiënten die geen terugval kregen) was respectievelijk 83,4% en 60,8% in de sertraline- en de placebo-armen.

Posttraumatische stressstoornis (PTSS)

Gecombineerde gegevens van de 3 studies naar PTSS in de algemene populatie toonde een lagere respons in mannen vergeleken met vrouwen aan. In de twee positieve algemene populatie studies waren de sertraline vs. placebo responscijfers bij mannen en vrouwen gelijk (vrouwen: 57,2% vs. 34,5%; mannen: 53,9% vs. 38,2%). Het aantal mannelijke en vrouwelijke patiënten in de gepoolde algemene populatie studies was respectievelijk 184 en 430. Daarom zijn de resultaten in vrouwen robuuster en werden mannen in verband gebracht met andere variabele uitgangssituaties (meer misbruik van middelen, langere duur, oorzaak van het trauma, etc.) 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 maximaal aanbevolen dagelijkse dosis) werd uitgevoerd, was de bovengrens van het 2-zijdige 90%-BI voor het tijd-gematchte gemiddelde verschil volgens de kleinste-kwadratenmethode 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 analyse van de reactie op de blootstelling 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 het voorspelde 90%-BI om 10 msec te overschrijden) ten minste een factor 2,6 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) is getest bij de behandeling van nietdepressieve kinderen (6-12 jaar) en adolescenten (13-17 jaar) die buiten de kliniek behandeld werden voor obsessieve compulsieve stoornis (OCS). Na een inleidende enkelblinde behandeling met placebo van een week, werden patiënten willekeurig ingedeeld bij een behandeling van twaalf weken met een flexibele dosis van of sertraline of placebo. Bij kinderen (6-12 jaar) werd in eerste instantie gestart met een dosis van 25 mg. Patiënten die naar sertraline gerandomiseerd waren, lieten een significant grotere verbetering zien dan degenen die naar placebo gerandomiseerd waren 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 op de CGI Severity schaal ($p = 0,089$) een trend van grotere verbetering in de sertralinegroep dan in de placebogroep gezien. Op de CY-BOCS waren de gemiddelde uitgangssituatie en de verandering vanaf de uitgangswaarden bij de placebogroep

respectievelijk $22,25 \pm 6,15$ en $-3,4 \pm 0,82$, terwijl bij de sertralinegroep de gemiddelde uitgangssituatie en de verandering vanaf de uitgangswaarden respectievelijk $23,36 \pm 4,56$ en $-6,8 \pm 0,87$ waren. In een post-hoc analyse werd 53% van de patiënten die reageerden, gedefinieerd als patiënten met een 25% of grotere afname op de CYBOCS (de primaire maat voor werkzaamheid) van de uitgangssituatie tot het eindpunt, behandeld met sertraline vergeleken met 37% die met placebo behandeld werd ($p = 0,03$).

Langetermijngegevens over veiligheid en werkzaamheid ontbreken voor deze pediatrische populatie.

Pediatrische patiënten

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

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie

Nadat gedurende 14 dagen dagelijks een enkele dosis van 50 tot 200 mg oraal werd toegediend, werd de piekplasmaconcentratie na 4,5 tot 8,4 uur bereikt. Voedsel verandert de biologische beschikbaarheid van sertraline tabletten niet significant.

Distributie

Ongeveer 98 % van het circulerende geneesmiddel is gebonden aan plasma-eiwitten.

Biotransformatie

Sertraline ondergaat uitgebreid first-pass levermetabolisme.

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

Eliminatie

De gemiddelde halfwaardetijd van sertraline is ongeveer 26 uur (bereik 22-36 uur). In overeenstemming met de terminale eliminatiehalfwaardetijd is er een ongeveer tweevoudige accumulatie tot aan steady state concentraties, die na een week van eenmaal daagse dosering bereikt worden. De halfwaardetijd van N-desmethylsertraline ligt in het bereik van 62 tot 104 uur. Sertraline en N-desmethylsertraline worden beide uitgebreid gemetaboliseerd in de mens en de resulterende metabolieten worden in gelijke hoeveelheden in de feces en de urine uitgescheiden. Slechts een kleine hoeveelheid ($< 0,2\%$) onveranderd sertraline wordt uitgescheiden in de urine.

Lineariteit/non-lineariteit

Sertraline vertoont een dosisproportionele farmacokinetiek binnen een bereik van 50 tot 200 mg.

Farmacokinetiek bij specifieke patiëntengroepen

Pediatrische patiënten met OCS

De farmacokinetiek van sertraline is bestudeerd bij 29 pediatrische patiënten in de leeftijd van 6-12 jaar en bij 32 adolescentie patiënten in de leeftijd van 13-17 jaar. De patiënten werden geleidelijk opgetitreerd naar een dagelijkse dosis van 200 mg binnen 32 dagen, of met een aanvangsdosis en dosisverhogende stappen van 25 mg, of met een aanvangsdosis of dosisverhogingen van 50 mg. Het 25 mg regime en het 50 mg regime werden even goed verdragen. Voor de 200 mg dosis waren de sertraline plasmaspiegels in steady state bij de groep 6-12 jarigen ongeveer 35% hoger vergeleken met de groep 13-17 jarigen en 21%

hoger vergeleken met de volwassen referentiegroep. Er waren geen significante verschillen in klaring tussen jongens en meisjes. Daarom wordt een lage aanvangsdosis en titratiestappen van 25 mg aanbevolen bij kinderen, vooral bij kinderen met een laag lichaamsgewicht.

Adolescenten zouden als volwassenen gedoseerd kunnen worden.

Adolescenten en ouderen

Het farmacokinetische profiel bij adolescenten en ouderen is niet significant verschillend van dat bij volwassenen tussen 18 en 65 jaar.

Leverinsufficiëntie

Bij patiënten met leverbeschadiging is de halfwaardetijd van sertraline verlengd en is de AUC drievoudig verhoogd (zie rubrieken 4.2 en 4.4).

Nierinsufficiëntie

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

Farmacogenomics

De plasmaspiegels van sertraline waren ongeveer 50% hoger bij zwakke metaboliseerders van CYP2C19 dan bij sterke metaboliseerders. De klinische betekenis is niet duidelijk en de dosering van de patiënten moet worden getitreerd 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 en carcinogeen potentieel. Onderzoek naar reproductietoxiciteit bij dieren liet geen bewijs zien voor teratogeniteit of negatieve effecten op de mannelijke vruchtbaarheid. De geobserveerde foetotoxiciteit was waarschijnlijk gerelateerd aan toxiciteit voor de moeder. Postnatale overleving en lichaamsgewicht van de jongen waren alleen afgenomen tijdens de eerste dagen na de geboorte. Er is bewijs gevonden voor het toeschrijven van de vroege postnatale mortaliteit aan in-utero blootstelling na dag 15 van de zwangerschap. De vertraging van de postnatale ontwikkeling die gezien werd in jongen van behandelde moederdieren werd waarschijnlijk veroorzaakt door effecten op de moederdieren en is daarom niet relevant voor het humane risico.

Gegevens uit dieronderzoek met knaagdieren en niet-knaagdieren wijzen niet op effecten op de vruchtbaarheid.

Studies bij juveniele dieren

In een toxiciteitsstudie bij juveniele ratten werd sertraline per os toegediend aan mannetjes- en wijfjesratten vanaf dag 21 tot en met dag 56 na de geboorte (in doseringen van 10, 40, of 80 mg/kg/dag) gevolgd door een herstelperiode zonder toediening tot dag 196 na de geboorte. Vertraging van de seksuele rijping trad bij mannetjes en wijfjes op bij een verschillend dosisniveau (mannetjes bij 80 mg/kg en wijfjes bij ≥ 10 mg/kg), maar ondanks deze bevinding waren er geen aan sertraline gerelateerde effecten op de beoordeelde reproductieve eindpunten voor mannetjes en wijfjes. Daarnaast werden op dag 21 tot 56 na de geboorte ook uitdroging, chromorinorroe en een verminderde gemiddelde gewichtstoename waargenomen. Alle voormelde effecten die aan de toediening van sertraline werden toegeschreven, waren reversibel op een bepaald tijdstip tijdens de herstelfase van de studie waarin geen toediening plaatsvond. De klinische relevantie van deze effecten die na toediening van sertraline bij ratten werden waargenomen, is niet vastgesteld.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Kern van de tablet:

Microkristallijne cellulose
Calciumwaterstoffosfaat
Natriumzetmeelglycolaat (type A)
Magnesiumstearaat

Filmomhulling:

Hypromellose (E464)
Titaandioxide (E171)
Polydextrose (E1200)
Triacetine
Macrogol

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

3 jaar.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren in de oorspronkelijke verpakking.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Hoogdicht polyethyleen (HDPE) flessen met polypropyleen doppen in verpakkingen van *14, 15, 20, 28, 30, 50, 60, 98, 100, 250, 300, 500.

Pvc/PVdC aluminiumblisterverpakkingen in verpakkingen van 14, 15, 20, 28, 30, 50, 60, 98, 100, 250, 300, 500.

Pvc/aluminiumblisterverpakkingen in verpakkingen van 14, 15, 20, 28, 30, 50, 60, 98, 100, 250, 300, 500.

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

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient in overeenstemming met lokale voorschriften te worden vernietigd.

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

Viatrix GX
Terhulpesteenweg 6A
B-1560 Hoeilaart

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

BE

Sertraline Viatris 50 mg filmomhulde tabletten: BE270952 (blisterverpakking).

Sertraline Viatris 50 mg filmomhulde tabletten: BE270961 (fles).

Sertraline Viatris 100 mg filmomhulde tabletten: BE270977 (plaquette).

Sertraline Viatris 100 mg filmomhulde tabletten: BE270986 (flacon).

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: Februari 2005

Datum van hernieuwing van de vergunning: 12/03/2014

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

03/2024