SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Sertraline Sandoz 50 mg filmomhulde tabletten
Sertraline Sandoz 100 mg filmomhulde tabletten

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

50 mg filmomhulde tablet:
Elke filmomhulde tablet bevat 50 mg sertraline (onder de vorm van hydrochloride).
Hulpstof(fen) met bekend effect:
Elke tablet bevat tot 0,79 mg (0,034 mmol) natrium.

100 mg filmomhulde tablet:
Elke filmomhulde tablet bevat 100 mg sertraline (onder de vorm van hydrochloride).
Hulpstof(fen) met bekend effect:
Elke tablet bevat tot 1,58 mg (0,069 mmol) natrium.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Filmomhulde tablet.

Sertraline Sandoz 50 mg filmomhulde tablet:
Witte, capsulevormige, filmomhulde tabletten met breukstreep, aan een kant gecodeerd met SE | 50.
De tablet kan worden verdeeld in gelijke doses.

Sertraline Sandoz 100 mg filmomhulde tablet:
Witte, capsulevormige, filmomhulde tabletten met breukstreep, aan een kant gecodeerd met SE | 100.
De tablet kan worden verdeeld in gelijke doses.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Sertraline is aangewezen voor de behandeling van:
Ernstige depressieve stoornissen. Preventie van recidief van ernstige depressieve stoornissen.
Paniekstoornis, met of zonder agorafobie.
Obsessieve-compulsieve stoornis (OCS) bij volwassenen en pediatrische patiënten tussen 6 en 17 jaar.
Sociale angststoornis.
Posttraumatische stressstoornis (PTSS).

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

Initiële behandeling
Depressieve stoornis en OCS
De behandeling met sertraline moet ingezet worden met een dosis van 50 mg/dag.

Paniekstoornis, PTSS en sociale angststoornis
De therapie moet ingezet worden met 25 mg/dag. Na één week dient de dosis verhoogd te worden tot 50 mg eenmaal daags. Dit dosisschema blijkt de frequentie te verminderen van uit de vroege behandeling voortkomende bijwerkingen die typerend zijn voor paniekstoornis.

Titratie
Depressie, OCS, paniekstoornis, sociale angststoornis en PTSS
Patiënten die niet reageren op een dosis van 50 mg kunnen baat hebben bij een dosisverhoging. Dosisveranderingen dienen te gebeuren in stappen van 50 mg en met intervallen van ten minste één week, tot een maximale dosis van 200 mg/dag. Veranderingen in dosis mogen niet vaker gebeuren dan eenmaal per week, aangezien de eliminatiehalfwaardetijd van sertraline 24 uur bedraagt.

Het begin van therapeutisch effect kan binnen 7 dagen waargenomen worden. Gewoonlijk zijn echter langere periodes vereist om een therapeutische respons te verkrijgen, vooral bij OCS.

Onderhoudsbehandeling
Bij langdurige behandeling dient de laagste werkzame dosis te worden gehandhaafd, met daaropvolgende aanpassingen afhankelijk van de therapeutische respons.

Depressie
Langdurigere behandeling kan ook aangewezen zijn voor de preventie van het opnieuw optreden van ernstig depressieve episodes. In de meeste gevallen is de aanbevolen dosis voor de preventie van het opnieuw optreden van ernstige depressie dezelfde als de dosis die gedurende de episode gebruikt werd. Patiënten met depressie dienen gedurende een adequate periode van minstens 6 maanden te worden behandeld om zeker te zijn dat ze symptoomvrij zijn.

Paniekstoornis en OCS
Een doorlopende behandeling tegen paniekstoornis en OCS dient regelmatig geëvalueerd te worden, omdat preventie van terugval nog niet werd aangetoond voor deze stoornissen.

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

Patiënten met leverinsufficiëntie
Voorzichtigheid is geboden bij het gebruik van sertraline bij patiënten met een leveraandoening. Een lagere dosis of minder frequente inname dient te worden gebruikt bij patiënten met leverinsufficiëntie (zie rubriek 4.4). Sertraline mag niet gebruikt worden bij ernstig leverfalen omdat er geen klinische gegevens beschikbaar zijn (zie rubriek 4.4).

Patiënten met nierinsufficiëntie
De dosis hoeft niet te worden aangepast bij patiënten met nierinsufficiëntie (zie rubriek 4.4).

Pediatrische patiënten
Kinderen en adolescenten met obsessieve-compulsieve stoornis

Leeftijd 13-17 jaar*:* Initieel 50 mg eenmaal daags.
Leeftijd 6-12 jaar: Initieel 25 mg eenmaal daags. De dosis kan verhoogd worden tot 50 mg éénmaal daags na één week.

Daaropvolgende doses kunnen, indien nodig, verhoogd worden, als de gewenste respons uitblijft, in stappen van 50 mg over een periode van een aantal weken. De maximale dosis is 200 mg per dag. Men dient er echter rekening mee te houden dat kinderen over het algemeen een lager lichaamsgewicht hebben dan volwassenen wanneer de dosis wordt verhoogd van 50 mg.

Dosisveranderingen mogen niet gebeuren met intervallen van minder dan één week.

De werkzaamheid voor pediatrische ernstige depressieve stoornis is niet aangetoond.

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

Wijze van toediening

Sertraline moet eenmaal daags toegediend worden, ofwel 's morgens ofwel 's avonds. De sertraline-tablet kan toegediend worden met of zonder voedsel.

Ontwenningsverschijnselen waargenomen bij het stoppen met sertraline
Plotseling stoppen dient te worden vermeden. Als de behandeling met sertraline wordt gestopt, dient de dosis geleidelijk te worden afgebouwd over een periode van ten minste één tot twee weken om het risico op ontwenningsverschijnselen te verlagen (zie rubrieken 4.4 en 4.8). Als na dosisverlaging of het stoppen van de behandeling, onverdraaglijke symptomen optreden, kan worden overwogen de eerder voorgeschreven dosis te hervatten. Vervolgens kan de arts doorgaan met dosisverlaging, maar meer geleidelijk.

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.

Gelijktijdige behandeling met irreversibele monoamineoxidaseremmers (MAO-remmers) is gecontraïndiceerd vanwege het risico op serotoninesyndroom met symptomen als agitatie, beven en hyperthermie. De behandeling met sertraline mag niet ingezet worden binnen ten minste 14 dagen nadat met een behandeling met een irreversibele MAO-remmer is gestopt. De behandeling met sertraline moet ten minste 7 dagen voor de aanvang van de behandeling met een onomkeerbare MAOI beëindigd worden (zie rubriek 4.5).

Gelijktijdige inname van pimozide is gecontraïndiceerd (zie rubriek 4.5).

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Serotoninesyndroom (SS) of maligne neurolepticasyndroom (MNS)
Er zijn meldingen geweest van de ontwikkeling van potentieel levensbedreigende syndromen zoals een serotoninesyndroom (SS) of een maligne neurolepticasyndroom (MNS) met SSRI's waaronder behandeling met sertraline. Het risico op SS of MNS met SSRI's stijgt bij gelijktijdig gebruik van andere serotonerge geneesmiddelen (inclusief andere serotonerge antidepressiva, amfetamines, triptanen), geneesmiddelen die het metabolisme van serotonine verstoren (waaronder MAO-remmers bv. methyleenblauw), antipsychotica en andere dopamineantagonisten, alsook met opioïden (bv. buprenorfine). De patiënten moeten worden gevolgd op het optreden van tekenen en symptomen van SS of MNS (zie rubriek 4.3).

Overschakelen van selectieve serotonineheropnameremmers (SSRI), antidepressiva of geneesmiddelen tegen obsessie
Er is beperkt gecontroleerde ervaring betreffende de optimale timing van overschakeling van SSRI's, antidepressiva of geneesmiddelen tegen obsessie naar sertraline. Voorzichtigheid is geboden en een zorgvuldige medische afweging dient te worden gemaakt vooral bij het overschakelen van langwerkende middelen zoals fluoxetine.

Andere serotonerge geneesmiddelen, bv. tryptofaan, fenfluramine en 5-HT-agonisten
Gelijktijdige toediening van sertraline met andere geneesmiddelen die de effecten van serotoninerge-neurotransmissie versterken zoals amfetamines, tryptofaan of fenfluramine of 5-HT-agonisten, of de kruidenmiddelen, St.-Janskruid (*Hypericum perforatum*), dient voorzichtig te

worden aangepakt en, waar mogelijk, te worden vermeden vanwege het risico op farmacodynamische interacties.

QTc-verlenging/torsade de pointes (TdP)
Gevallen van QTc-verlenging en torsade de pointes (TdP) werden gemeld bij gebruik van sertraline in de postmarketingperiode. 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/respons-relatie. Daarom dient sertraline met voorzichtigheid te worden gebruikt 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).

Activatie van hypomanie of manie
Manische/hypomanische symptomen werden gemeld bij een klein percentage patiënten behandeld met antidepressiva en geneesmiddelen tegen obsessie in de handel, waaronder sertraline. Daarom dient sertraline met voorzichtigheid te worden gebruikt bij patiënten met een voorgeschiedenis van manie/hypomanie. Nauwlettend toezicht door de arts is vereist. Het gebruik van sertraline dient te worden beëindigd bij elke patiënt die in een manische fase komt.

Schizofrenie
Psychotische symptomen kunnen worden versterkt bij schizofrene patiënten.

Toevallen
Toevallen kunnen optreden bij behandeling met sertraline: sertraline dient te worden vermeden bij patiënten met instabiele epilepsie en patiënten met gecontroleerde epilepsie dienen nauwlettend te worden gevolgd. De inname van sertraline dient te worden gestopt bij elke patiënt die toevallen ontwikkelt.

Zelfdoding/suïcidale gedachten/zelfdodingspogingen of klinische verergering
Depressie wordt geassocieerd met een verhoogd risico op suïcidale gedachten, zelfverwonding en suïcide (aan 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, dienen patiënten nauwlettend te worden gevolgd tot een dergelijke verbetering optreedt. Het is algemene klinische ervaring dat het risico op suïcide in de vroege stadia van het herstel kan toenemen.

Andere psychische aandoeningen waarvoor sertraline wordt voorgeschreven kunnen ook geassocieerd worden met een toegenomen risico op aan suïcide gerelateerde gebeurtenissen. Bovendien kunnen deze aandoeningen comorbide zijn met ernstige depressieve stoornissen. Dezelfde voorzorgsmaatregelen die in acht worden genomen bij de behandeling van patiënten met ernstige depressieve stoornissen moeten daarom in acht worden genomen bij de behandeling van patiënten met andere psychische aandoeningen.

Van patiënten met een voorgeschiedenis van aan suïcide gerelateerde voorvallen, of patiënten die voorafgaand aan het begin van de behandeling een significante mate van suïcidale ideatie vertonen, is bekend dat ze een hoger risico lopen op het ontwikkelen van suïcidale gedachten of suïcidepogingen, en zij moeten tijdens de behandeling nauwlettend worden gevolgd. Een meta-analyse van placebogecontroleerde klinische onderzoeken over antidepressiva bij volwassen patiënten met psychische stoornissen wees op een toegenomen risico op suïcidaal gedrag bij het gebruik van antidepressiva vergeleken met placebo bij patiënten jonger dan 25 jaar.

Nauwgezette controle van patiënten en in het bijzonder hoog-risico patiënten dient de behandeling met deze geneesmiddelen te vergezellen, vooral in het begin van de behandeling en na dosisaanpassingen. Patiënten (en hun zorgverleners) dienen op de hoogte te worden gebracht van de noodzaak om goed te

letten op elke klinische verergering, suïcidaal gedrag of gedachten en ongewone gedragsveranderingen en dienen onmiddellijk medisch advies in te winnen als deze symptomen zich voordoen.

Seksuele disfunctie
Selectieve serotonine heropnameremmers (SSRI'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.

Pediatrische patiënten
Sertraline mag niet gebruikt worden bij de behandeling van kinderen en adolescenten jonger dan 18 jaar, behalve bij patiënten met obsessieve compulsieve stoornis tussen 6 en 17 jaar oud. In klinische studies werden suïcidaal gedrag (pogingen tot en gedachten over zelfdoding) en vijandigheid (overwegend 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 beslist wordt om te behandelen, dient de patiënt nauwlettend gecontroleerd te 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).

Tijdens de postmarketingperiode 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 pediatrische patiënten bij langdurige behandelingen op te volgen voor afwijkingen in groei en ontwikkeling.

Abnormale bloeding/hemorragie
Er zijn meldingen van bloedingsabnormaliteiten met SSRI’s, waaronder cutane bloedingen (ecchymosen en purpura) en andere hemorragische voorvallen zoals gastro-intestinale of gynaecologische bloedingen, inclusief fatale bloedingen.

Voorzichtigheid is geboden bij patiënten die SSRI's gebruiken, vooral bij gelijktijdig gebruik met geneesmiddelen waarvan bekend is dat ze de functie van de bloedplaatjes beïnvloeden (bv. anticoagulantia, atypische antipsychotica en fenothiazinen, de meeste tricyclische antidepressiva, acetylsalicylzuur en niet-steroïdale anti-inflammatoire middelen (NSAID's) alsook bij patiënten met een voorgeschiedenis van bloedingen (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 een behandeling met SSRI's of SNRI's, inclusief sertraline. In vele gevallen lijkt hyponatriëmie het gevolg te zijn van het Syndroom van Inadequate Secretie van Antidiuretisch Hormoon (SIADH). Gevallen van serumnatriumconcentraties lager dan 110 mmol/l werden gemeld.

Oudere patiënten kunnen een hoger risico lopen op de ontwikkeling van hyponatriëmie met SSRI's en SNRI's. Ook patiënten op diuretica of die om een andere reden last hebben van volumedepletie kunnen een hoger risico lopen (zie Gebruik bij oudere patiënten in rubriek 4.4). Stopzetting van de behandeling met sertraline moet overwogen worden bij patiënten met symptomatische hyponatriëmie en de aangewezen medische interventie moet ingesteld worden. Tekenen en symptomen van hyponatriëmie zijn o.a. hoofdpijn, concentratieproblemen, geheugenstoornissen, verwardheid, zwakte en instabiele houding die tot vallen kan leiden. Tekenen en symptomen geassocieerd met ernstigere

en/of acute gevallen zijn onder andere hallucinatie, syncope, toeval, coma, ademhalingsstilstand en dood.

Ontwenningsverschijnselen waargenomen bij het stoppen van sertraline
Ontwenningsverschijnselen bij het stoppen van de behandeling treden vaak op, vooral bij abrupt stoppen (zie rubriek 4.8). In klinische onderzoeken bij patiënten die behandeld werden met sertraline traden bij 23% van de patiënten ontwenningsverschijnselen op bij het stoppen met sertraline en bij 12% van degenen die sertraline bleven krijgen.

Het risico op ontwenningsverschijnselen kan afhangen van verschillende factoren, waaronder de duur en de dosis van de behandeling en de snelheid van de afbouw. Duizeligheid, gevoelsstoornissen (inclusief paresthesie), slaapstoornissen (inclusief slapeloosheid en intense dromen), agitatie of angst, misselijkheid en/of braken, tremor en hoofdpijn zijn de vaakst gemelde bijwerkingen. Over het algemeen zijn deze symptomen licht tot matig; bij enkele patiënten kunnen ze echter ernstig zijn. Ze treden gewoonlijk op binnen de eerste paar dagen na het stoppen van de behandeling, maar er zijn zeer zeldzame meldingen van dergelijke symptomen bij patiënten die onopzettelijk een dosis vergeten zijn. Over het algemeen gaan deze verschijnselen vanzelf over en gewoonlijk verdwijnen ze binnen 2 weken, hoewel deze bij sommige personen kunnen aanhouden (2-3 maanden of langer). Daarom wordt bij het stoppen van de behandeling aanbevolen de dosering van sertraline geleidelijk af te bouwen over een periode van verschillende weken of maanden, volgens de behoefte van de patiënt (zie rubriek 4.2).

Acathisie/psychomotorische rusteloosheid
Het gebruik van sertraline werd geassocieerd met het ontstaan van acathisie, gekenmerkt door een subjectief onaangename of verontrustende rusteloosheid en de noodzaak om vaak te bewegen, wat vaak gepaard gaat met het onvermogen om stil te zitten of stil te staan. Dit treedt waarschijnlijk het meest op gedurende de eerste paar weken van de behandeling. Bij patiënten die deze symptomen ontwikkelen kan een dosisverhoging schadelijk zijn.

Leverinsufficiëntie
Sertraline wordt uitvoerig gemetaboliseerd door de lever. Uit een farmacokinetisch onderzoek met herhaalde toediening bij patiënten met een lichte, stabiele cirrose bleek een verlengde eliminatiehalfwaardetijd en een ongeveer drie keer grotere AUC en C_{max} vergeleken met normale patiënten. Er werden geen significante verschillen in plasma-eiwitbinding waargenomen tussen de twee groepen. Bij het gebruik van sertraline bij patiënten met een leveraandoening is voorzichtigheid geboden. Als sertraline wordt toegediend aan patiënten met leverinsufficiëntie, moet een lagere dosis of minder frequente inname overwogen worden. Sertraline mag niet gebruikt worden bij patiënten met ernstige leverinsufficiëntie (zie rubriek 4.2).

Nieraandoeningen
Sertraline wordt uitvoerig gemetaboliseerd, en de uitscheiding van onveranderde werkzame stof in de urine is een minder belangrijke eliminatieroute. In onderzoek bij patiënten met licht tot matig nierfalen (creatinineklaring 30-60 ml/min) of matige tot ernstig nierfalen (creatinineklaring 10-29 ml/min), werd geen significant verschil gezien in de farmacokinetische parameters na herhaalde toediening (AUC_{0-24} of C_{max}) in vergelijking met die van patiënten met een normale nierfunctie. De sertralinedosering hoeft niet aangepast te worden aan de graad van nierfalen.

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

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

Diabetes
Bij patiënten met diabetes kan een behandeling met een SSRI de glykemiecontrole verstoren. Het zou kunnen dat de dosis insuline en/of orale antidiabetica moet worden aangepast.

Elektroshocktherapie
Er is geen klinisch onderzoek om de risico's of voordelen van gecombineerd gebruik van ECT en sertraline te bepalen.

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

Interferentie met screeningonderzoeken op urine
Fout positieve immunoassay-screeningtests voor benzodiazepines op urine zijn gerapporteerd bij patiënten die sertraline innamen. Dat is toe te schrijven aan de geringe specificiteit van de screeningtests. Fout positieve testresultaten zijn te verwachten gedurende meerdere dagen na stopzetting van een behandeling met sertraline. Sertraline kan worden onderscheiden van benzodiazepines door middel van een bevestigende test zoals gaschromatografie en massaspectrometrie.

Gesloten hoekglaucoom
SSRI's waaronder sertraline kunnen een effect hebben op de grootte van de pupil, wat resulteert in mydriase. Dat pupilverwijdende effect kan de ooghoek versmallen, wat resulteert in een verhoogde oogdruk en gesloten hoekglaucoom, vooral bij gepredisponeerde patiënten. Daarom is voorzichtigheid geboden bij gebruik van sertraline bij patiënten met een gesloten hoekglaucoom of een voorgeschiedenis van glaucoom.

Sertraline Sandoz bevat natrium
Dit geneesmiddel 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

Gecontraïndiceerd

Monoamineoxidaseremmers
Irreversibele MAO-remmers (vb. selegiline)
Sertraline mag niet gebruikt worden in combinatie met irreversibele MAO-remmers zoals selegiline. Behandeling met sertraline mag niet gestart worden binnen ten minste 14 dagen na beëindiging van de behandeling met een irreversibele MAO-remmer. De behandeling met sertraline dient ten minste 7 dagen voor de aanvang van de behandeling met een irreversibele MAO-remmer te zijn gestopt (zie rubriek 4.3).

Reversibele, selectieve MAO-A-remmers (moclobemide)
Vanwege het risico op serotoninesyndroom wordt de combinatie van sertraline met een reversibele en selectieve MAO-remmer zoals moclobemide niet aanbevolen. Na behandeling met een reversibele MAO-remmer kan een kortere ontwenningsperiode dan 14 dagen aangehouden worden voordat de sertralinebehandeling wordt gestart. Het wordt aanbevolen om met sertraline te stoppen gedurende ten minste 7 dagen voordat behandeling met een reversibele MAO-remmer gestart kan worden (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).

Ernstige bijwerkingen zijn gemeld bij patiënten die recent gestopt zijn met een MAO-remmer (bv. methyleenblauw) en gestart zijn met sertraline, of die recent gestopt waren met sertraline voorafgaand aan het starten met een MAO-remmer. Deze bijwerkingen omvatten tremor, myoclonus, diaforese, misselijkheid, braken, warmteopwellingen, duizeligheid en hyperthermie met kenmerken vergelijkbaar met het maligne neurolepticasyndroom, stuipen, en overlijden.

Pimozide
Verhoogde pimozidespiegels van ongeveer 35% werden aangetoond in een onderzoek met een eenmalige lage dosis pimozide (2 mg). Deze verhoogde spiegels gingen niet gepaard met veranderingen in het ECG. Aangezien het mechanisme van deze interactie onbekend is vanwege de nauwe therapeutische index van pimozide, is gelijktijdige toediening van sertraline en pimozide gecontraïndiceerd (zie rubriek 4.3).

Gelijktijdige toediening met sertraline wordt niet aanbevolen

CZS-onderdrukkende middelen en alcohol
Bij gelijktijdige toediening van sertraline 200 mg per dag werden de effecten van alcohol, carbamazepine, haloperidol of fenytoïne op de cognitieve en psychomotorische prestaties bij gezonde proefpersonen niet versterkt; gelijktijdig gebruik van sertraline en alcohol is echter niet aanbevolen.

Andere serotonerge geneesmiddelen
Zie rubriek 4.4.

Voorzichtigheid is ook geboden met opioïden [bv. fentanyl (bij algemene anesthesie of de behandeling van chronische pijn), buprenorfine], alsook met andere serotonerge geneesmiddelen (inclusief andere serotonerge antidepressiva, amfetamines, triptanen).

Bijzondere voorzorgen

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

Lithium
Uit placebogecontroleerd onderzoek bij normale vrijwilligers bleek dat de gelijktijdige toediening van sertraline met lithium geen significante verandering van de farmacokinetiek van lithium gaf, hoewel er een toename van tremor was in vergelijking met patiënten die placebo ontvingen, wat wijst op een mogelijke farmacodynamische interactie. Bij gelijktijdige toediening van sertraline met lithium dienen de patiënten op passende wijze te worden gecontroleerd.

Fenytoïne
Een placebogecontroleerd onderzoek bij normale vrijwilligers wijst erop dat chronische toediening van sertraline 200 mg/dag geen klinisch significante remming van het fenytoïnemetabolisme veroorzaakt. Omdat er echter een aantal meldingen zijn geweest van hoge blootstelling aan fenytoïne bij patiënten die sertraline gebruiken, is het aanbevolen om de fenytoïneplasmaconcentraties te controleren bij het begin van de sertralinebehandeling en de fenytoïnedosis eventueel aan te passen. Bovendien kan de gelijktijdige toediening van fenytoïne, een gekende CYP3A4-inductor, de plasmaspiegel van sertraline verlagen. Het kan niet worden uitgesloten dat andere CYP3A4-inductoren zoals fenobarbital, carbamazepine, sint-janskruid en rifampicine, de plasmaconcentraties van sertraline kunnen verlagen.

Triptanen
Na het in de handel brengen zijn er zeldzame meldingen geweest met beschrijvingen van patiënten met zwakte, hyperreflexie, incoördinatie, verwardheid, angst en agitatie na het gebruik van sertraline en sumatriptan. De symptomen van serotoninesyndroom kunnen ook optreden met andere producten

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

Warfarine
Gelijktijdige toediening van sertraline 200 mg per dag met warfarine leidde tot een kleine maar statistisch significante verlenging van de protrombinetijd, die in sommige zeldzame gevallen de INR-waarde kan verstoren. Daarom dient de protrombinetijd nauwlettend gevolgd te worden wanneer de sertralinebehandeling gestart of gestopt wordt.

Andere geneesmiddelinteracties, digoxine, atenolol, cimetidine
Gelijktijdige toediening met cimetidine veroorzaakte een aanzienlijke vertraging van de sertralineklaring. De klinische significantie van deze veranderingen is niet bekend. Sertraline had geen invloed op het bètablokkerende vermogen van atenolol. Er was geen interactie van sertraline 200 mg per dag met digoxine.

Geneesmiddelen die de werking van de bloedplaatjes beïnvloeden
Het risico op bloeding kan stijgen wanneer geneesmiddelen die inwerken op de bloedplaatjes (bv. NSAID, acetylsalicylzuur en ticlopidine) of andere geneesmiddelen die het bloedingsrisico kunnen verhogen gelijktijdig worden toegediend met SSRI's, waaronder sertraline (zie rubriek 4.4).

Neuromusculaire blokkers
SSRI’s kunnen de plasmacholinesterase-activiteit verlagen wat resulteert in een verlenging van de neuromusculaire blokkerende werking van mivacurium of andere neuromusculaire blokkers.

Geneesmiddelen die gemetaboliseerd worden door cytochroom P450
Sertraline kan CYP 2D6 licht tot matig remmen. Chronische toediening van sertraline 50 mg per dag toonde een matige stijging (gemiddelde 23%-37%) van de plasmaspiegel van desipramine bij evenwicht (een merker van de activiteit van het isozym CYP 2D6). Klinisch relevante interacties kunnen optreden met andere substraten van CYP 2D6 met een nauwe therapeutische index zoals klasse 1C antiaritmica, bv. propafenon en flecaïnide, TCA's en typische antipsychotica, vooral bij hogere sertralinedoses.

Sertraline werkt niet als remmer van CYP 3A4, CYP 2C9, CYP 2C19 en CYP 1A2 in klinisch significante mate. Dit werd bevestigd door *in vivo* interactie-onderzoeken met CYP3A4-substraten (endogeen cortisol, carbamazepine, terfenadine, alprazolam), het CYP2C19-substraat diazepam, en de CYP2C9-substraten tolbutamide, glibenclamide en fenytoïne. Uit in vitro onderzoeken blijkt dat sertraline weinig of geen remmend vermogen heeft op CYP 1A2.

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

Op grond van een interactiestudie met grapefruitsap kan niet worden uitgesloten dat gelijktijdige toediening van sertraline en krachtige CYP3A4-remmers zoals proteaseremmers, ketoconazol, itraconazol, posaconazol, voriconazol, claritromycine, telitromycine en nefazodon zou kunnen resulteren in een nog sterkere toename van de blootstelling aan sertraline. Dat geldt ook voor matige CYP3A4-remmers zoals aprepitant, erytromycine, fluconazol, verapamil en diltiazem. De inname van krachtige CYP3A4-remmers moet worden vermeden tijdens behandeling met sertraline.

De plasmaconcentraties van sertraline zijn ongeveer 50% hoger bij trage CYP2C19-metaboliseerders dan bij snelle metaboliseerders (zie rubriek 5.2). Interactie met sterke CYP2C19-remmers zoals omeprazol, lansoprazol, pantoprazol, rabeprazol, fluoxetine en fluvoxamine kan niet worden uitgesloten.

Metamizol
Gelijktijdige toediening van sertraline met metamizol, een inductor van metaboliserende enzymen waaronder CYP2B6 en CYP3A4, kan een vermindering in plasmaconcentraties van sertraline veroorzaken met een mogelijke vermindering van de klinische werkzaamheid. Daarom wordt voorzichtigheid geboden wanneer metamizol en sertraline gelijktijdig worden toegediend; klinische respons en/of geneesmiddelspiegels moeten zo nodig gecontroleerd worden.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap
Er zijn geen goed gecontroleerde onderzoeken bij zwangere vrouwen. Een aanzienlijke hoeveelheid gegevens leverde echter geen aanwijzingen op van inductie van congenitale misvormingen door sertraline. Experimenteel onderzoek bij dieren leverde aanwijzingen op van effecten op de voortplanting, waarschijnlijk door moederlijke toxiciteit veroorzaakt door de farmacodynamische werking van het bestanddeel en/of rechtstreekse farmacodynamische werking van het bestanddeel op de foetus (zie rubriek 5.3).

Bij gebruik van sertraline tijdens de zwangerschap werd gemeld dat het symptomen veroorzaakt die wijzen op ontwenningsverschijnselen, bij sommige pasgeborenen van wie de moeder sertraline had gebruikt. Dit verschijnsel werd ook waargenomen bij andere SSRI antidepressiva. Sertraline wordt niet aanbevolen tijdens de zwangerschap, tenzij de klinische toestand van de vrouw zo is dat verwacht wordt dat het voordeel van de behandeling zal opwegen tegen de mogelijke risico's.

Pasgeborenen dienen onder observatie te blijven als de moeder sertraline blijft gebruiken tot in de latere stadia van de zwangerschap, vooral in het derde trimester. De volgende symptomen kunnen bij de pasgeborene optreden als de moeder sertraline heeft gebruikt in de latere stadia van de zwangerschap: ademnood, cyanose, apneu, stuipen, instabiele temperatuur, voedingsproblemen, braken, hypoglykemie, hypertonie, hypotonie, hyperreflexie, tremor, nervositeit, prikkelbaarheid, lethargie, aanhoudend huilen, slaperigheid en slaapproblemen. Deze symptomen kunnen optreden vanwege serotonerge effecten of ontwenningsverschijnselen. In de meeste gevallen beginnen de complicaties onmiddellijk of zeer snel (<24 uur*)* na de geboorte.

Volgens epidemiologische gegevens kan het gebruik van SSRI's tijdens de zwangerschap, vooral op het einde van de zwangerschap, het risico op persisterende pulmonale hypertensie bij de pasgeborene (PPHN) verhogen. Het waargenomen risico was 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 de sertralinespiegel in de moedermelk tonen aan dat kleine hoeveelheden sertraline en de metaboliet N-desmethylsertraline in de melk worden uitgescheiden. Over het algemeen verwaarloosbare tot ondetecteerbare concentraties werden aangetroffen in het serum van zuigelingen, met één uitzondering van een zuigeling met serumconcentraties van ongeveer 50% van het moederlijke niveau (maar zonder merkbaar effect op de gezondheid van deze zuigeling). Tot op heden werden er geen bijwerkingen op de gezondheid van zuigelingen van moeders die borstvoeding geven en sertraline gebruiken, maar een risico kan niet uitgesloten worden. Gebruik door moeders die borstvoeding geven is niet aanbevolen tenzij het voordeel opweegt tegen het risico volgens het oordeel van de arts.

Vruchtbaarheid
Diergegevens duiden niet op een effect van sertraline op fertiliteitsparameters (zie rubriek 5.3.). Gevalsbeschrijvingen bij de mens met bepaalde SSRI's hebben uitgewezen dat een effect op de

kwaliteit van het sperma reversibel is. Tot nog toe werd geen invloed op de vruchtbaarheid bij de mens waargenomen.

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

Klinische farmacologische onderzoeken hebben aangetoond dat sertraline geen effect heeft op de psychomotorische prestaties. Aangezien psychotrope geneesmiddelen de geestelijke of fysieke vermogens vereist voor de uitvoering van mogelijk gevaarlijke handelingen zoals het besturen van een auto of het bedienen van machines kunnen verminderen, dient de patiënt daarvoor te worden gewaarschuwd.

4.8 Bijwerkingen

Misselijkheid is de vaakst voorkomende bijwerking. Bij de behandeling van sociale angststoornis trad seksuele disfunctie (ejaculatiefalen) op bij 14% van de mannen op sertraline, t.o.v. 0% bij placebo. Deze bijwerkingen zijn dosisafhankelijk en gaan vaak vanzelf over als de behandeling wordt voortgezet.

Bijwerkingen die vaak werden waargenomen in dubbelblinde, placebogecontroleerde onderzoeken bij patiënten met OCS, paniekstoornis, PTSS en sociale angststoornis waren vergelijkbaar met die waargenomen in klinische onderzoeken bij patiënten met depressie.

Tabel 1 toont bijwerkingen die zijn waargenomen tijdens postmarketing ervaring (frequentie niet bekend) en placebogecontroleerde klinische onderzoeken (met in totaal 2 542 patiënten op sertraline en 2 145 op placebo) bij depressie, OCS, paniekstoornis, PTSS en sociale angststoornis.
De ernst en frequentie van sommige van de hieronder genoemde bijwerkingen kan verminderen als de behandeling wordt voortgezet en leiden over het algemeen niet tot beëindiging van de therapie.

Bijwerkingen in tabelvorm
Frequentie van de bijwerkingen waargenomen in placebogecontroleerde klinische onderzoeken bij depressie, OCS, paniekstoornis, PTSS en sociale angststoornis, samengevoegde analyses en post-marketingervaring (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)
Zeer zelden	(<1/10.000)
Niet bekend	(de frequentie kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald)

Tabel 1. Bijwerkingen

Systeem/ orgaanklasse	**Zeer Vaak**	**Vaak**	**Soms**	**Zelden**	**Niet bekend**
Infecties en parasitaire aandoeningen		Faryngitis, infectie van de bovenste luchtwegen, rhinitis	Gastro-enteritis, otitis media	Diverticulitis§	
Neoplasmata, benigne, maligne en niet-gespecificeerd (inclusief cysten en poliepen)			Neoplasmata		
Bloed- en lymfestelsel-				Lymfadenopathie, leukopenie*§,	

aandoeningen				trombocytopenie*§	
Immuunsysteem-aandoeningen			Overgevoeligheid*, seizoensgebonden allergie*	Anafylactoïde reactie*	
Endocriene aandoeningen			Hypothyroïdisme*	Hyperprolactinemie*§, ongewenste antidiuretische hormoonafscheiding*§	
Voedings- en stofwisselings-stoornissen		Afgenomen eetlust, toegenomen eetlust*		Diabetes mellitus*, hypercholesterolemie, hypoglykemie*, hyponatriëmie*§, hyperglykemie*§	
Psychische stoornissen	Slapeloosheid	Depressie*, depersonalisatie, nachtmerries, angst*, agitatie*, nervositeit, libido-vermindering*, bruxisme*	Suïcidale ideatie/gedrag, psychotische stoornis*, hallucinatie*, agressie*, euforische stemming*, apathie, abnormale gedachten, paranoia	Conversiestoornis*§, paroniria*§, afhankelijkheid van geneesmiddelen, slaapwandelen, premature ejaculatie	
Zenuwstelsel-aandoeningen	Duizeligheid, slaperigheid, hoofdpijn*	Paresthesie*, tremor, hypertonie*, dysgeusie, aandachts-stoornis, motorische stoornissen (inclusief extrapiramidale symptomen zoals hyperkinesie, hypertonie, dystonie, tandenknarsen of verstoorde gang).	Convulsies*, onvrijwillige spiercontracties*, abnormale coördinatie, hyperkinesie*, amnesie, hypo-esthesie* , spraakstoornis, posturale duizeligheid, syncope*, migraine*	Coma*, choreoathetose§, dyskinesie, hyperesthesie, gevoelsstoornissen, akathisie (zie rubriek 4.4), psychomotorische rusteloosheid*§ (zie rubriek 4.4), cerebrovasculair spasme (met inbegrip van reversibel cerebraal vasoconstrictie-syndroom en Call-Fleming syndroom)*§, er werden ook kenmerken en symptomen gemeld, geassocieerd met het serotoninesyndroom*, of maligne neuroleptisch syndroom: in sommige gevallen geassocieerd met gelijktijdig gebruik van serotonerge geneesmiddelen waaronder agitatie,	

				verwardheid, diaforese, diarree, koorts, hypertensie, stijfheid en tachycardie§	
Oogaandoeningen		Visus-stoornissen*	Mydriasis*	Glaucoom, traanstoornis, scotoom, diplopie, fotofobie, hyfemie*§, abnormaal zicht§, ongelijke pupillen*§	Maculopathie
Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen		Oorsuizen*	Oorpijn		
Hartaandoeningen		Palpitaties*	Tachycardie*, hartaandoeningen,	Myocardinfarct*§, bradycardie, QTc-verlenging* (zie rubrieken 4.4, 4.5 en 5.1), torsade de pointes*§ (zie rubrieken 4.4, 4.5 en 5.1)	
Bloedvat-aandoeningen		Opvliegers*	Hypertensie*, blozen, hematurie*, abnormale bloedingen (zoals gastro-intestinale bloedingen)*	Perifere ischemie	
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinum-aandoeningen		Gapen*	Bronchospasme*, dyspneu, epistaxis*	Laryngospasme, hyperventilatie, interstitieel longlijden*§, eosinofiele pneumonie *§, hypoventilatie, stridor*§, dysfonie, hik	
Maagdarmstelsel-aandoeningen	Diarree, misselijkheid, droge mond	Buikpijn*, braken*, constipatie* dyspepsie, winderigheid	Melaena, tandstoornissen, oesofagitis, glossitis, dysfagie, aambeien, speekselvloed, tongstoornissen, oprispingen	Pancreatitis*§, hematochezie, stomatitis, tongzweren, mondulceratie	Microscopische Colitis
Lever- en galaandoeningen				Abnormale leverfunctie, ernstige levervoorvallen (waaronder hepatitis, geelzucht en leverfalen)	
Huid- en onderhuid-aandoeningen		Uitslag*, hyperhidrose	Dermatitis, peri-orbitaal oedeem*, gezichtsoedeem, purpura*, alopecia*, koud zweet, droge huid, urticaria*, pruritis*	Bulleuze dermatitis, folliculaire uitslag, abnormale haartextuur, abnormale huidgeur, zeldzame meldingen van ernstige cutane bijwerkingen (SCAR): bv. Stevens-Johnson syndroom* en	

				epidermale necrolyse *§, angio-oedeem, gevoeligheid voor licht§ , huidreacties*§	
Skeletspierstelsel- en bindweefsel-aandoeningen		Rugpijn, artralgie*, myalgie	Spierkrampen*, osteoarthritis, spierzwakte, spiertrekkingen	Botstoornissen, rhabdomyolyse*§	Trismus*, multipele acyl-co-enzym-A-dehydrogenase-deficiëntie (MADD)-achtige aandoening*
Nier- en urineweg-aandoeningen			Nachtelijk plassen, urineretentie, polyurie, pollakiurie, mictiestoornis, urine-incontinentie*	Oligurie, urinaire aarzeling*	
Voortplantingsstelsel- en borst-aandoeningen	Ejaculatie-falen	Erectie-stoornissen, onregelmatige menstruatie*	Menorragie, vaginale bloedingen, seksuele disfunctie (zie rubriek 4.4), vrouwelijke seksuele disfunctie (zie rubriek 4.4)	Atrofische vulvovaginitis, balanoposthitis*§, genitale vloed, priapisme*, galactorroe* , gynaecomastie*	Postpartum-bloeding*$
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	Vermoeidheid	Pijn in de borstkas*, malaise*, pyrexie*, asthenie*	Perifeer oedeem*, rillingen, dorst, gangstoornissen*	Hernia, verlaagde geneesmiddeltolerantie	
Onderzoeken		Gewichts-toename*	Verhoogde alanine amino-transferarase*, verhoogde aspartaat aminotransferase*, gewichtsafname*	Abnormaal sperma, verhoogde cholesterolwaarde in het bloed*, abnormale klinische laboratoriumresultaten, veranderd functioneren van de bloedplaatjes*§	
Letsels, intoxicaties en verrichtings-complicaties		Letsel			
Chirurgische en medische verrichtingen				Vasodilatatieprocedure	
*Bijwerking postmarketing vastgesteld $ Dit voorval is gemeld voor de therapeutische groep van SSRI's/SNRI's (zie rubriek 4.4, 4.6). § Frequentie van de bijwerking weergegeven met de geschatte bovengrens van het 95% betrouwbaarheidsinterval met behulp van 'De regel van 3'.					

Ontwenningsverschijnselen waargenomen bij het stoppen met sertraline
Het stoppen van de behandeling met sertraline (vooral als dit abrupt gebeurt) leidt gewoonlijk tot

ontwenningsverschijnselen. Duizeligheid, gevoelsstoornissen (inclusief paresthesie), slaapstoornissen (inclusief slapeloosheid en intense dromen), agitatie of angst, misselijkheid en/of braken, tremor en hoofdpijn zijn de vaakst gemelde bijwerkingen. Over het algemeen zijn deze verschijnselen mild tot matig van aard en verdwijnen ze vanzelf; bij sommige patiënten kunnen ze echter ernstig zijn en/of aanhouden. Daarom wordt het aanbevolen geleidelijk te stoppen door de dosis stapsgewijs af te bouwen wanneer de behandeling met sertraline niet langer vereist is (zie rubrieken 4.2 en 4.4).

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

Pediatrische patiënten
Bij meer dan 600 pediatrische patiënten behandeld met sertraline was het algemeen bijwerkingsprofiel over het algemeen vergelijkbaar met dat waargenomen in onderzoeken met volwassenen. De volgende bijwerkingen werden gemeld in gecontroleerde onderzoeken (n=281 patiënten behandeld met sertraline):

Zeer vaak (≥1/10): hoofdpijn (22%), slapeloosheid (21%), diarree (11%) en misselijkheid (15%).
Vaak (≥1/100 tot <1/10): pijn in de borstkas, manie, pyrexie, braken, anorexie, labiel affect, agressie, agitatie, nervositeit, aandachtsstoornissen, duizeligheid, hyperkinesie, migraine, slaperigheid, tremor, visusstoornissen, droge mond, dyspepsie, nachtmerries, vermoeidheid, urine-incontinentie, uitslag, acne, epistaxis, winderigheid.
Soms (≥ 1/1 000 tot <1/100): verlengd QT-interval op ECG (zie rubrieken 4.4, 4.5 en 5.1), zelfdodingspogingen, convulsies, extrapiramidale stoornis, paresthesie, depressie, hallucinatie, purpura, hyperventilatie, anemie, abnormale leverfunctie, stijging in alanineaminotransferase, cystitis, herpes simplex, otitis externa, oorpijn, oogpijn, mydriasis, malaise, hematurie, pustulaire uitslag, rinitis, letsel, gewichtsafname, spiertrekkingen, abnormale dromen, apathie, albuminurie, pollakiurie, polyurie, pijn in de borst, menstruatiestoornissen, alopecia, dermatitis, huidstoornissen, abnormale huidgeur, netelroos, bruxisme, opvliegers.
Frequentie niet bekend: enurese

Klasse-effecten
In epidemiologische studies, die overwegend werden uitgevoerd bij patiënten van 50 jaar en ouder, werd een hoger risico op botfracturen waargenomen bij patiënten die SSRI's en TCA's innamen. Het mechanisme dat tot dit risico leidt, 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 worden 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
De veiligheidsmarge van sertraline is afhankelijk van de patiëntenpopulatie en/of gelijktijdig gebruikte geneesmiddelen. Sterfte is gemeld met betrekking tot overdoses met sertraline, alleen of in combinatie met andere geneesmiddelen en/of alcohol. Daarom wordt een agressieve aanpak geadviseerd voor de behandeling van overdosis.

Symptomen
Symptomen van een overdosis omvatten serotoninegemedieerde bijwerkingen zoals slaperigheid,

gastro-intestinale stoornissen (bv. misselijkheid en braken), tachycardie, tremor, agitatie en duizeligheid. Coma werd gemeld, maar minder frequent.

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

Behandeling
Er zijn geen specifieke antidota tegen sertraline. Het is raadzaam voor een open luchtweg te zorgen en deze vrij te houden en zo nodig te zorgen voor een adequate zuurstoftoediening en beademing. Actieve kool, dat samen met een laxeermiddel gebruikt kan worden, kan even of meer doeltreffend zijn dan een maagspoeling, en dient te worden overwogen bij de behandeling van een overdosis. Het opwekken van braken wordt niet aanbevolen. Opvolging van cardiale (bv. EKG) en vitale functies wordt ook aanbevolen samen met algemene symptomatische en ondersteunende maatregelen. Vanwege het grote distributievolume van sertraline, is het onwaarschijnlijk dat geforceerde diurese, dialyse, hemoperfusie en uitwisselingstransfusie enig nut hebben.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: Selectieve serotonineheropnameremmers (SSRI), ATC-code: N06 AB06.

Werkingsmechanisme
Sertraline is een krachtige en specifieke remmer van de neuronale serotonineopname (5 HT) in vitro, wat leidt tot de versterking van de effecten van 5-HT bij dieren. Het heeft slechts zwakke effecten op de neuronale heropname van noradrenaline en dopamine. Bij klinische doses blokkeert sertraline de opname van serotonine in menselijke bloedplaatjes. Het heeft geen stimulerende, sedatieve of anticholinerge effecten of cardiotoxiciteit bij dieren. In gecontroleerd onderzoek bij normale vrijwilligers heeft sertraline geen sedatie veroorzaakt en de psychomotorische prestaties werden niet aangetast. Door de selectieve remming van 5-HT-opname, versterkt sertraline de catecholaminerge activiteit niet. Sertraline heeft geen affiniteit voor muscarine- (cholinerge)-, serotonerge-, dopaminerge-, adrenerge-, histaminerge-, GABA- of benzodiazepinegevoelige receptoren. De chronische toediening van sertraline bij dieren ging gepaard met een neerregulatie van de cerebrale noradrenalinereceptoren net als bij andere klinisch doeltreffende antidepressiva en anti-obsessieve geneesmiddelen.

Sertraline heeft geen misbruikpotentieel vertoond. In een placebogecontroleerd, dubbelblind, gerandomiseerd onderzoek voor de vergelijking van de kans op misbruik van sertraline, alprazolam en D-amfetamines bij mensen, veroorzaakte sertraline geen positieve subjectieve effecten die wijzen op een kans op misbruik. In tegendeel: de patiënten beoordeelden zowel alprazolam als D-amfetamines significant sterker dan placebo voor aspecten als appreciatie van het geneesmiddel, euforie en misbruikpotentieel. Sertraline veroorzaakte geen stimulatie noch angst zoals geassocieerd met D-amfetamines, noch sedatie en psychomotorische stoornissen geassocieerd met alprazolam. Sertraline werkt bij resusapen niet als positieve versterker voor de zelftoediening van cocaïne. Het is ook geen vervanger voor de onderscheidende stimulus van ofwel D-amfetamines of pentobarbital bij resusapen.

Klinische werkzaamheid en veiligheid
Ernstige depressieve stoornis
Er werd onderzoek uitgevoerd met depressieve ambulante patiënten die tegen het einde van een initiële 8 weken durende open behandelingsfase hadden gereageerd op sertraline 50-200 mg/dag. Deze patiënten (n=295) werden gerandomiseerd om ofwel gedurende 44 weken door te gaan met dubbelblind sertraline 50-200 mg/dag ofwel over te stappen op placebo. Er werd een statistisch

significant lager terugvalpercentage waargenomen bij patiënten die sertraline kregen in vergelijking met placebo. De gemiddelde dosis voor patiënten die de kuur afwerkten was 70 mg/dag. Het percentage responders (gedefinieerd als patiënten die niet terugvallen) voor sertraline en placebo bedroeg respectievelijk 83,4% en 60,8%.

Posttraumatische stressstoornis (PTSS)
Gecombineerde gegevens uit de 3 onderzoeken van PTSS in de algemene populatie leverde een lager responspercentage op bij mannen dan bij vrouwen. Bij de twee positieve onderzoeken bij de algemene populatie waren de responspercentages voor mannen en vrouwen op sertraline t.o.v. placebo vergelijkbaar (vrouwen: 57,2% t.o.v 34,5%; mannen: 53,9% t.o.v 38,2%). Het aantal mannelijke en vrouwelijke patiënten in de onderzoeken met de samengevoegde algemene populatie was respectievelijk 184 en 430, en dus zijn de resultaten voor vrouwen robuuster en bij mannen waren er associaties met andere beginvariabelen (meer middelenmisbruik, langere duur, oorzaak van trauma enz.) die gecorreleerd zijn met een zwakker effect.

Cardiale elektrofysiologie
In een speciaal daartoe opgezet grondig QTc-onderzoek, dat bij steady state met supratherapeutische blootstellingen bij gezonde vrijwilligers (behandeld met 400 mg/dag, tweemaal de maximale aanbevolen dagelijkse dosering) 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 tijdspunt 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 maal hoger dan de gemiddelde Cmax (86 ng/ml) na de hoogst aanbevolen dosering 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 voor de behandeling van niet-depressieve kinderen (6-12 jaar oud) en adolescenten (13-17 jaar oud) als ambulante patiënten met obsessieve compulsieve stoornis (OCS). Na een enkelblinde inloopfase van één week placebo werden de patiënten gerandomiseerd om ofwel twaalf weken door te gaan met een flexibele dosis sertraline ofwel over te stappen op placebo. Bij kinderen (6-12 jaar oud) werd intieel gestart met een dosis van 25 mg. Patiënten gerandomiseerd op sertraline vertoonden significant meer verbetering dan die gerandomiseerd op 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 een trend van meer verbetering in de sertralinegroep gezien dan de placebogroep op de CGI Severity schaal (p=0,089). Voor CY-BOCs waren de gemiddelde scores voor de uitgangswaarde en voor verandering ten opzichte van de uitgangswaarde voor de placebogroep respectievelijk 22,25 ± 6,15 en -3,4 ± 0,82. Voor de sertralinegroep waren scores voor de uitgangswaarde en voor verandering ten opzichte van de uitgangswaarde respectievelijk 23,36 ± 4,56 en -6,8 ± 0,87. In een post-hoc analyse werden responders gedefinieerd als patiënten met een afname van 25% of meer in de CY-BOCs (de primaire werkzaamheidsmaatstaf) van begin tot eindpunt. Het percentage responders bedroeg 53% van de met sertraline behandelde patiënten, vergeleken met 37% van de patiënten op placebo (p=0,03).

Er zijn geen lange termijn klinische onderzoeken naar de werkzaamheid bij deze pediatrische populatie.

<u>Pediatrische patiënten</u>
Er zijn geen gegevens beschikbaar voor kinderen jonger dan 6 jaar.

<u>Post-marketing veiligheidsonderzoek SPRITES</u>

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

Distributie
Ongeveer 98% van het circulerende geneesmiddel bindt aan plasmaproteïnen.

Biotransformatie
Sertraline ondergaat een sterk eerstepassagemetabolisme in de lever. Op grond van klinische en *in-vitro*gegevens kan worden gesteld dat sertraline via meerdere wegen wordt gemetaboliseerd waaronder CYP3A4, CYP2C19 (zie rubriek 4.5) en CYP2B6. Sertraline en zijn belangrijkste metaboliet demethylsertraline zijn *in vitro* ook substraten van P-glycoproteïne.

Eliminatie
De gemiddelde halfwaardetijd van sertraline is ongeveer 26 uur (bereik 22 tot 36 uur). Consistent met de terminale eliminatiehalfwaardetijd is er een dubbele accumulatie tot de evenwichtsconcentraties bereikt zijn, en dit na één week van eenmaal daagse toediening. De halfwaardetijd van N-desmethylsertraline ligt in het bereik van 62 tot 104 uur. Sertraline en N-desmethylsertraline worden allebei verregaand gemetaboliseerd bij de mens en de resulterende metabolieten worden in gelijke hoeveelheden uitgescheiden in de feces en urine. Slechts een kleine hoeveelheid (<0,2%) van ongewijzigde sertraline wordt uitgescheiden in de urine.

Lineariteit/non-lineariteit
Het farmacokinetische profiel van sertraline is proportioneel aan de dosis over het bereik 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 in 32 dagen geleidelijk opgetitreerd tot een dagelijkse dosis van 200 mg, ofwel met een startdosis van 25 mg en vervolgens in even grote stappen, ofwel met een startdosis van 50 mg en in even grote stappen. De behandeling met 25 mg en die met

50 mg werden even goed verdragen. Bij evenwicht voor de dosis van 200 mg waren de sertralineplasmaspiegels bij de groep van 6 tot 12 jaar ongeveer 35% hoger dan die bij de groep van 13 tot 17 jaar, en 21% hoger dan die bij de volwassen referentiegroep. Er waren geen significante verschillen tussen jongens en meisjes wat betreft de klaring. Een lage startdosis en titratiestappen van 25 mg worden daarom aanbevolen voor kinderen, vooral met een laag lichaamsgewicht. Adolescenten kunnen dezelfde doses krijgen als volwassenen.

Adolescenten en ouderen
Het farmacokinetische profiel bij adolescenten of bejaarden verschilt niet significant van dat bij volwassenen tussen 18 en 65 jaar.

Leverinsufficiëntie
Bij patiënten met leverschade is de halfwaardetijd van sertraline verlengd en de AUC is drie keer groter (zie rubrieken 4.2 en 4.4).

Nierinsufficiëntie
Bij patiënten met matig- ernstige nierinsufficiëntie was er geen significante accumulatie van sertraline.

Farmacogenomica
De plasmaconcentraties van sertraline waren ongeveer 50% hoger bij zwakke CYP2C19-metaboliseerders dan bij sterke metaboliseerders. De klinische betekenis daarvan is niet duidelijk. De dosering moet worden aangepast volgens 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. Uit onderzoeken naar de reproductietoxiciteit bij dieren is geen teratogeniciteit gebleken noch bijwerkingen op de mannelijke vruchtbaarheid. De waargenomen foetotoxiciteit hield waarschijnlijk verband met de moederlijke toxiciteit. De postnatale overleving en het lichaamsgewicht van de pups was alleen tijdens de eerste dagen na de geboorte lager. Er waren aanwijzingen dat de vroege postnatale mortaliteit te wijten was aan in utero blootstelling na dag 15 van de zwangerschap. De postnatale ontwikkelingsachterstand bij pups van behandelde moeders was waarschijnlijk te wijten aan effecten op de moederdieren en daarom niet relevant voor mensen.

Diergegevens van knaagdieren en andere dieren wijzen niet op effecten op de vruchtbaarheid.

Onderzoek bij onvolwassen dieren
In een toxicologiestudie bij onvolwassen ratten, werd sertraline oraal toegediend aan mannelijke en vrouwelijke ratten op postnatale dagen 21 tot 56 (aan dosissen van 10, 40 of 80 mg/kg/dag), 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 dehydratatie, 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
Hydroxypropylcellulose
Natriumcarboxymethylzetmeel (type A)
Magnesiumstearaat

Filmomhulling
Hypromellose
Talk
Titaniumdioxide (E171)

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

Blisterverpakking (Al/PVC)
Verpakkingsgrootten: 10, 14, 15, 20, 28, 30, 50, 50 x 1, 60, 98, 100.

Tablettencontainer van polyethyleen met verzegelde schroefdop/draaisluiting (polyethyleen/polypropyleen)

Verpakkingsgrootten: 30, 50, 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

Sandoz nv/sa
Hermeslaan 1H
1831 Machelen

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

Sertraline Sandoz 50 mg filmomhulde tabletten
PE-tablettencontainer: BE270261

Al/PVC-blisterverpakking: BE270252

Sertraline Sandoz 100 mg filmomhulde tabletten
PE-tablettencontainer: BE270286
Al/PVC-blisterverpakking: BE270277

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 24 januari 2005
Datum van laatste verlenging: 14 november 2008

10. DATUM VAN HERZIENING/GOEDKEURING VAN DE TEKST

Datum van herziening van de tekst: 10/2025
Datum van goedkeuring van de tekst: 12/2025