SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Serlain 50 mg filmomhulde tabletten
Serlain 100 mg filmomhulde tabletten

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Filmomhulde tabletten met 50 mg sertraline:
Elke filmomhulde tablet bevat sertralinehydrochloride overeenkomstig met 50 mg sertraline.

Filmomhulde tabletten met 100 mg sertraline:
Elke filmomhulde tablet bevat sertralinehydrochloride overeenkomstig met 100 mg sertraline.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Filmomhulde tabletten met sertraline:

Filmomhulde tablet

De filmomhulde tabletten met 50 mg sertraline zijn witte, capsulevormige (10,3 x 4,2 mm), deelbare filmomhulde tabletten, met de inscriptie ‘ZLT50’ op een zijde en ‘VLE’ op de andere zijde. De tablet kan worden verdeeld in gelijke doses.

De filmomhulde tabletten met 100 mg sertraline zijn witte, capsulevormige (13,1 x 5,2 mm), filmomhulde tabletten, met de inscriptie ‘ZLT100’ op een zijde en ‘VLE’ op de andere zijde.

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 één 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 ten minste 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.

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

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

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

Pediatrische patiënten

Kinderen en adolescenten met 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 één 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 één 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).

Wijze van toediening
Sertraline dient éénmaal daags te worden toegediend, dan wel 's morgens, dan wel 's avonds.
Sertraline tabletten kunnen zowel met als zonder voedsel worden toegediend.

Onttrekkingsverschijnselen die waargenomen zijn na stoppen 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 ten minste één 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.

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor een 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 ten minste 14 dagen na beëindiging van de behandeling met een irreversibele MAO remmer. De behandeling met sertraline dient ten minste 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 Neuropleptisch Syndroom (NMS)
Het ontwikkelen van potentieel levensbedreigende syndromen zoals het Serotoninesyndroom (SS) of het Maligne Neuroleptisch Syndroom (NMS) werden met SSRI's gemeld, met inbegrip van de sertralinebehandeling. Het risico op SS of NMS met SSRI's neemt toe bij gelijktijdig gebruik van andere serotonerge geneesmiddelen (andere serotonerge antidepressiva, amfetaminen, triptanen inbegrepen), met geneesmiddelen die het metabolisme van serotonine nadelig beïnvloeden (MAOIs inbegrepen bijv. methyleenblauw), antipsychotica en andere dopamineantagonisten en met opioïden. Patiënten moeten voor het optreden van verschijnselen en symptomen van het SS of NMS syndroom gecontroleerd worden (zie rubriek 4.3).

Overschakelen van selectieve serotonine-heropnameremmers (SSRI's), antidepressiva of anti-obsessieve geneesmiddelen
Er is beperkte ervaring uit gecontroleerd onderzoek betreffende de optimale timing bij het overschakelen van SSRI's, 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 bijv. tryptofaan, fenfluramine en 5-HT agonisten
Toediening van sertraline samen met andere geneesmiddelen die de effecten van serotonerge neurotransmissie verhogen zoals amfetaminen, tryptofaan, fenfluramine of 5-HT agonisten, of een kruidenpreparaat zoals het 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/Torsades de Pointes (TdP)
Gevallen van QTc-verlenging en TdP werden gemeld bij gebruik van sertraline na het op de markt brengen. Het merendeel van de gevallen trad op bij patiënten met andere risicofactoren voor QTc-verlenging/TdP. Het

effect op de QTc-verlenging werd bevestigd in een grondig QTc-onderzoek bij gezonde vrijwilligers met een statistisch significante positieve blootstelling/respons-relatie. Daarom dient sertraline voorzichtig gebruikt te worden bij patiënten met bijkomende risicofactoren voor QTc-verlenging zoals hartaandoening, hypokaliëmie of hypomagnesemie, familiale antecedenten van QTc-verlenging, bradycardie en gelijktijdig gebruik van geneesmiddelen die het QTc-interval verlengen (zie rubrieken 4.5 en 5.1) .

Activering van hypomanie of manie
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.

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 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, vooral in het begin van de behandeling. De langetermijnveiligheid voor de cognitieve, emotionele, fysieke en puberale ontwikkeling bij kinderen en adolescenten van 6 tot 16 jaar werd beoordeeld in een lange termijn observationele studie gedurende maximaal 3 jaar (zie rubriek 5.1). Na het in de handel brengen werden enkele gevallen van vertraagde groei en vertraagde pubertijd gemeld. De klinische relevantie en causaliteit zijn nog niet duidelijk (zie rubriek 5.3 voor de desbetreffende gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek). Artsen dienen pediatrische 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 levensbedreigende hemorragieën. SSRI's/SNRI's kunnen het risico op postpartumbloeding verhogen (zie rubriek 4.6, 4.8). Voorzichtigheid wordt aangeraden bij patiënten die SSRI's nemen, vooral bij gelijktijdig gebruik met geneesmiddelen waarvan bekend is dat ze de bloedplaatjesfunctie beïnvloeden (bijv. 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).

Hyponatriëmie
Hyponatriëmie kan optreden als gevolg van behandeling met SSRI's of SNRI's 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 natriumgehaltes in het serum van minder dan 110 mmol/l.

Oudere patiënten lopen mogelijk een verhoogd risico op het ontwikkelen van hyponatriëmie met SSRI's en SNRI's. 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 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, 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 behoeft 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.

SSRI's of SNRI's 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 glycemische regulering veranderen. De dosering van insuline en/of orale hypoglycemische geneesmiddelen moet mogelijk worden aangepast.

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

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

Interferentie met screening-testen op urine
Vals-positieve resultaten van immunoassay-screening-testen op urine werden voor benzodiazepines gemeld bij patiënten die sertraline innamen. Dit is te wijten aan een gebrek aan specificiteit van de screening-testen. Vals-positieve testresultaten kunnen gedurende verscheidene dagen na stopzetting van de sertralinetherapie verwacht worden. Bevestigingstesten zoals gaschromatografie/massaspectrometrie zullen sertraline van benzodiazepines onderscheiden.

Gesloten-hoek-glaucoom
SSRI's, waaronder sertraline, kunnen de pupilgrootte beïnvloeden en mydriasis veroorzaken. Het mydriatisch effect kan de ooghoek verkleinen en, vooral bij voorbeschikte patiënten, verhoogde oogbinnendruk en gesloten-hoek-glaucoom veroorzaken. Sertraline moet daarom met voorzichtigheid gebruikt worden bij patiënten met gesloten-hoek-glaucoom of een voorgeschiedenis van glaucoom.

Informatie over hulpstoffen
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 (bijv.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 ten minste 14 dagen na beëindiging van de behandeling met een irreversibele MAO remmer. De behandeling met sertraline dient ten minste 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 (moclobemide)
Vanwege het risico op het serotoninesyndroom dient de combinatie van sertraline met een reversibele en selectieve MAO remmer zoals moclobemide niet gegeven te 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 ten minste 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 patienten 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 (bijv. 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, diaforese, 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 spiegels 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
Zie rubriek 4.4.

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

Bijzondere voorzorgen

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

Lithium
In een placebogecontroleerde studie 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 fenytoïnemetabolisme 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 gekende CYP3A4-inductor, een afname van de plasmaspiegels van sertraline veroorzaken.

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

Triptanen
Er 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 bèta-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 (bijv. NSAIDs, acetylsalicylzuur en ticlopidine) of andere medicatie die het bloedingsrisico kan verhogen, gelijktijdig wordt toegediend met SSRI's waaronder sertraline (zie rubriek 4.4).

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

Geneesmiddelen die gemetaboliseerd worden door cytochrooom 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 flecaïnide, 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.

In een cross-over studie bij acht Japanse gezonde proefpersonen verhoogde het dagelijks drinken van drie glazen pompelmoessap de plasmaconcentraties van sertraline met ongeveer 100%. Het drinken van pompelmoessap moet daarom tijdens de behandeling met sertraline worden vermeden (zie rubriek 4.4).

Op basis van de interactiestudie met pompelmoessap, kan niet worden uitgesloten dat de gelijktijdige toediening van sertraline en krachtige CYP3A4-remmers zoals proteaseremmers, ketoconazol, itraconazol, posaconazol, voriconazol, clarithromycine, telithromycine en nefazodon zouden kunnen resulteren in nog sterkere toenamen van de sertralineblootstelling. Dit betreft ook matige CYP3A4-remmers zoals aprepitant, erythromycine, fluconazol, verapamil en diltiazem. Tijdens de behandeling met sertraline moet de inname van krachtige CYP3A4-remmers worden vermeden.

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

De plasmaconcentraties van sertraline verhoogden met bijna 50% bij langzame metaboliseerders van CYP2C19 in vergelijking met snelle metaboliseerders (zie rubriek 5.2). Interactie met sterke remmers van CYP2C19, bijv. omeprazol, lansoprazol, pantoprazol, rabeprazol, fluoxetine, fluvoxamine kan niet uitgesloten worden.

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.

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

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.

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

Borstvoeding
Gepubliceerde gegevens over sertralinespiegels in moedermelk laten zien dat kleine hoeveelheden sertraline en de metaboliet 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 over dieren toonden geen effect van sertraline op de vruchtbaarheidsparameters (zie rubriek 5.3). Rapporten van humane gevallen met bepaalde SSRI's hebben aangetoond dat een effect op de spermakwaliteit omkeerbaar is.
Tot op heden werd er geen impact op de vruchtbaarheid bij de mens 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.

Systeem/ orgaanklasse	**Zeer vaak** (≥ 1/10)	**Vaak** (≥1/100, <1/10)	**Soms** (≥1/1.000, <1/100)	**Zelden** (≥1/10.000, <1/1.000)	**Niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald)**
Infecties en parasitaire aandoeningen		infectie van bovenste luchtwegen, faryngitis, rhinitis	gastro-enteritis, otitis media	diverticulitis§	
Neoplasmata, benigne, maligne en			neoplasma		

Tabel 1: Bijwerkingen **Frequentie van bijwerkingen die zijn gezien in placebogecontroleerde klinische studies bij depressie, OCS, paniekstoornis, PTSS en sociale angststoornis. Gepoolde analyse en postmarketing ervaring.**					
Systeem/ orgaanklasse	**Zeer vaak** (≥ 1/10)	**Vaak** (≥1/100, <1/10)	**Soms** (≥1/1.000, <1/100)	**Zelden** (≥1/10.000, <1/1.000)	**Niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald)**
niet-gespecifi-ceerd (inclusief cysten en poliepen)					
Bloed- en lymfestelsel-aandoeningen				lymfadenopathie, trombocytopenie*§, leukopenie*§	
Immuun-systeem-aandoeningen			Overge-voeligheid*, seizoens-gebonden allergie*	anafylactoïde reactie*	
Endocriene aandoeningen			Hypo-thyreoïdie*	hyperprolactinemie*§, onaangepaste secretie van het antidiuretische hormoon*§	
Voedings- en stofwisselings stoornissen		verminderde eetlust, toegenomen eetlust*		hypercholesterolemie, diabetes mellitus*, hypoglycemie*, hyperglycemie*§, hyponatriëmie*§	
Psychische stoornissen	insomnia	angst*, depressie*, agitatie*, verminderd libido*, nervositeit, depersonalisatie, nachtmerries, bruxisme*	suïcidale ideevorming/ gedrag, psychotische stoornis*, abnormale gedachten, apathie, hallucinatie*, agressiviteit*, euforische stemming*, paranoia	conversiestoornis*§, paroniria*§, geneesmiddel-afhankelijkheid, slaapwandelen, voortijdige ejaculatie	

Tabel 1: Bijwerkingen

Frequentie van bijwerkingen die zijn gezien in placebogecontroleerde klinische studies bij depressie, OCS, paniekstoornis, PTSS en sociale angststoornis. Gepoolde analyse en postmarketing ervaring.

Systeem/ orgaanklasse	**Zeer vaak** (≥ 1/10)	**Vaak** (≥1/100, <1/10)	**Soms** (≥1/1.000, <1/100)	**Zelden** (≥1/10.000, <1/1.000)	**Niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald)**
Zenuwstelsel aandoeningen	duizeligheid, hoofdpijn*, slaperigheid	tremor, bewegings-stoornis (waaronder extrapiramidale symptomen zoals hyperkinesie, hypertonie, dystonie, tandenknarsen of wankelend lopen), paresthesieën*, hypertonie*, concentratie-stoornis, dysgeusie	amnesie, hypo-esthesie*, onvrijwillige spiertrek-kingen*, syncope*, hyperkinesie*, migraine*, convulsie*, duizeligheid afhankelijk van houding, abnormale coördinatie, spraakstoornis	coma*, acathisie (zie rubriek 4.4), dyskinesie, hyperesthesie, cerebrovasculair spasme (met inbegrip van reversibel cerebraal vasoconstrictie-syndroom en Call-Fleming-syndroom)*§, psychomotorische rusteloosheid*§ (zie rubriek 4.4), zintuiglijke stoornis, choreoathetose§, tevens zijn tekenen en symptomen gemeld die geassocieerd worden met het serotonine-syndroom* of met het maligne neuroleptisch syndroom: in enkele gevallen geassocieerd met gelijktijdig gebruik van serotonerge geneesmiddelen waaronder agitatie, verwardheid, diaforese, diarree, koorts, hypertensie, stijfheid en tachycardie§	
Oog-aandoeningen		visuele stoornis*	mydriase*	scotoma, glaucoom, diplopie, fotofobie, hyfemie*§, ongelijke pupillen*§, abnormaal zicht§, afwijking aan traanklier	maculopathie
Evenwichts-orgaan- en oor-aandoeningen		tinnitus*	oorpijn		
Hart-aandoeningen		palpitaties*	tachycardie*, hartstoornis	myocardinfarct*§, torsades de pointes*§ (zie rubrieken 4.4, 4.5	

Tabel 1: Bijwerkingen **Frequentie van bijwerkingen die zijn gezien in placebogecontroleerde klinische studies bij depressie, OCS, paniekstoornis, PTSS en sociale angststoornis. Gepoolde analyse en postmarketing ervaring.**					
Systeem/ orgaanklasse	**Zeer vaak** (≥ 1/10)	**Vaak** (≥1/100, <1/10)	**Soms** (≥1/1.000, <1/100)	**Zelden** (≥1/10.000, <1/1.000)	**Niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald)**
				en 5.1), bradycardie, QTc-verlenging* (zie rubrieken 4.4, 4.5 en 5.1)	
Bloedvat-aandoeningen		opvliegers*	abnormale bloeding (zoals gastro-intestinale bloeding)*, hypertensie*, flushing, hematurie*	perifere ischemie	
Ademhalings stelsel-, borstkas- en mediastinuma andoeningen		geeuwen*	dyspneu, epistaxis*, broncho-spasme*	hyperventilatie, interstitiële longziekte*§, eosinofiele pneumonie*§, laryngospasme, dysfonie, stridor*§, hypoventilatie, hik	
Maagdarm-stelsel-aandoeningen	misselijkheid, diarree, droge mond	dyspepsie, constipatie*, abdominale pijn*, braken*, flatulentie	melena, tandafwijking, oesofagitis, glossitis, aambeien, hypersecretie van speeksel, dysfagie, eructatie, tongafwijking	mondzweren, pancreatitis*§, hematochezie, tongzweren, stomatitis	microscopische colitis*
Lever- en gal-aandoeningen				abnormale werking van de lever, ernstige leverfunctiestoornissen (inclusief hepatitis, geelzucht en leverfalen)	

Tabel 1: Bijwerkingen **Frequentie van bijwerkingen die zijn gezien in placebogecontroleerde klinische studies bij depressie, OCS, paniekstoornis, PTSS en sociale angststoornis. Gepoolde analyse en postmarketing ervaring.**					
Systeem/ orgaanklasse	**Zeer vaak** (≥ 1/10)	**Vaak** (≥1/100, <1/10)	**Soms** (≥1/1.000, <1/100)	**Zelden** (≥1/10.000, <1/1.000)	**Niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald)**
Huid- en onderhuid-aandoeningen		hyperhidrose, rash*	peri-orbitaal oedeem*, urticaria*, alopecia*, pruritus*, purpura*, dermatitis, droge huid, gezichts-oedeem, koud zweet	zeldzame meldingen van ernstige bijwerkingen op de huid: bijv. Stevens-Johnson syndroom* en epidermale necrolyse*§, huidreactie*§, fotosensitiviteit§, angio-oedeem, abnormale haartextuur, abnormale geur van de huid, bulleuze dermatitis, folliculaire rash	
Skeletspier-stelsel- en bindweefsel-aandoeningen		rugpijn, artralgie*, myalgie	osteoarthritis, spiertrekking, spierkrampen*, spierzwakte	rabdomyolyse*§, botafwijking	trismus*, Multipele acyl-co-enzym-A-dehydrogenase-deficiëntie (MADD)-achtige aandoening*
Nier- en urinewegaandoeningen			pollakiurie, mictie-stoornis, urineretentie, urine-incontinentie*, polyurie, nocturie	aarzeling om te plassen*, oligurie	
Voort-plantings-stelsel- en borst-aandoeningen	ejaculatie-stoornis	menstruele onregelmatigheden*, erectiele disfunctie	seksuele disfunctie (zie rubriek 4.4), menorragie, vaginale bloeding, seksuele disfunctie bij vrouwen (zie rubriek 4.4)	galactorroe*, atrofische vulvovaginitis, genitale afscheiding, balanoposthitis*§, gynaecomastie*, priapisme*	postpartum-bloeding*†
Algemene aandoeningen en toedienings-plaats-stoornissen	vermoeidheid*	malaise*, borstpijn*, asthenie*, pyrexie*	perifeer oedeem*, rillingen, verstoorde gang*, dorst	hernia, verminderde verdraagzaamheid voor geneesmiddelen	
Onderzoeken		Gewichts-toename*	alanineamino-transferase	bloedcholesterol verhoogd*, abnormale	

Tabel 1: Bijwerkingen
Frequentie van bijwerkingen die zijn gezien in placebogecontroleerde klinische studies bij depressie, OCS, paniekstoornis, PTSS en sociale angststoornis. Gepoolde analyse en postmarketing ervaring.

Systeem/ orgaanklasse	**Zeer vaak** (≥ 1/10)	**Vaak** (≥1/100, <1/10)	**Soms** (≥1/1.000, <1/100)	**Zelden** (≥1/10.000, <1/1.000)	**Niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald)**
			verhoogd*, aspartaatamin otransferase verhoogd*, gewichtsver-lies*	klinische laboratoriumwaarden, abnormaal sperma, veranderde bloedplaatjesfunctie*§	
Letsels, intoxicaties en verrichtings-complicaties		letsel			
Chirurgische en medische verrichtingen				vaatverwijdings-procedure	

* Bijwerking postmarketing vastgesteld
§ Frequentie van de bijwerking weergegeven met de geschatte bovengrens van het 95% betrouwbaarheidsinterval met behulp van 'De regel van 3'.
†Dit voorval is gemeld voor de therapeutische groep van SSRI's/SNRI's (zie rubriek 4.4, 4.6)

Ontwenningsverschijnselen 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
SSRI's of SNRI's 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 (≥ 1/10): hoofdpijn (22%), insomnia (21%), diarree (11%) en misselijkheid (15%).
Vaak (≥ 1/100, < 1/10): borstpijn, manie, pyrexie, braken, anorexia, affectieve labiliteit, agressiviteit, opwinding, nervositeit, concentratiestoornis, duizeligheid, hyperkinesie, migraine, slaperigheid, tremor, visuele stoornis, droge mond, dyspepsie, nachtmerries, vermoeidheid, urine-incontinentie, rash, acne, epistaxis, flatulentie.
Soms (≥ 1/1.000, < 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.
Niet bekend: enuresie.

Klasse-effecten
Epidemiologische studies, voornamelijk bij patiënten van 50 jaar en ouder, laten bij patiënten die SSRI's en TCAs krijgen een hoger risico op botfracturen zien. Het mechanisme dat dit hogere risico veroorzaakt is onbekend.

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

4.9 Overdosering

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

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

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

Opvolging
Er is geen specifiek antidotum tegen sertraline. Er wordt aanbevolen om de luchtwegen vrij te maken en te houden en, indien 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 (bijv. ECG) en van vitale tekenen wordt ook 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: Selectieve serotonine-heropnameremmers (SSRI), ATC code: N06 AB06.

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 down-regulatie van noradrenalinereceptoren in de hersenen zoals gezien werd met andere klinisch effectieve antidepressiva en anti-obsessieve geneesmiddelen.

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 supratherapeutische blootstellingen bij gezonde vrijwilligers (behandeld met 400 mg/dag, tweemaal de maximum aanbevolen dagelijkse dosis) werd uitgevoerd, was de bovengrens van de 2-zijdige 90% BI voor het tijd-gematchte kleinste kwadraten gemiddelde verschil van QTcF tussen sertraline en placebo (11,666 msec) groter dan de vooraf vastgestelde drempel van 10 msec op het 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-voudig groter dan de gemiddelde Cmax (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 niet-depressieve 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 één 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 ± 6,15 en -3,4 ± 0,82, terwijl bij de sertralinegroep de gemiddelde uitgangssituatie en de verandering vanaf de uitgangswaarden respectievelijk 23,36 ± 4,56 en -6,8 ± 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 CY-BOCS (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).

Lange termijn klinische onderzoeken naar werkzaamheid ontbreken voor deze pediatrische populatie.

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

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

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

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie
Na orale toediening van eenmaaldaagse dosering van 50 tot 200 mg sertraline aan de mens gedurende 14 dagen, ontstaan maximale plasmaconcentraties van sertraline na 4,5 tot 8,4 uur na de dagelijkse toediening van het geneesmiddel. 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 worden besloten dat sertraline verschillende metabole wegen heeft, met inbegrip van CYP3A4, CYP2C19 (zie rubriek 4.5) en CYP2B6. Sertraline en zijn voornaamste metaboliet, desmethylsertraline, zijn ook *in vitro* 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 heeft lineaire farmacokinetische eigenschappen over een doseringsgebied 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 adolescente 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.

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

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

Farmacogenomie
De plasmaconcentraties van sertraline waren bijna 50% hoger bij langzame metaboliseerders van CYP2C19 in vergelijking met extensieve metaboliseerders. De klinische betekenis is niet gekend en de dosering van de patiënten moet op de klinische respons gebaseerd zijn.

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 over dieren afkomstig van knaagdieren en niet-knaagdieren toonden geen effecten op de vruchtbaarheid.

Onderzoek bij onvolwassen dieren
In een toxicologiestudie bij onvolwassen ratten, werden dosissen van 10, 40 of 80 mg/kg/dag oraal toegediend aan mannelijke en vrouwelijke ratten op postnatale dagen 21 tot 56, met een behandelingsvrije herstelfase tot postnatale dag 196. Vertragingen van seksuele maturiteit traden bij mannetjesdieren en

wijfjesdieren op bij verschillende dosisniveaus (bij 80 mg/kg voor mannetjesdieren en bij ≥ 10 mg/kg voor wijfjesdieren) maar niettegenstaande deze bevinding waren er geen aan sertraline gerelateerde effecten op de criteria voor mannelijke of vrouwelijke voortplanting die werden beoordeeld. Bovendien werden eveneens op postnatale dagen 21 tot 56 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

Tabletkernen:
calciumdiwaterstoffosfaat (E341)
microkristallijne cellulose (E460)
hydroxypropylcellulose (E463)
zetmeelnatriumglycolaat (type A)
magnesiumstearaat (E572)

Filmomhulling:
Opadry White met:
titaandioxide (E171)
hypromellose 2910, 3 mPas (E464)
hypromellose 2910, 6 mPas (E464)
macrogol 400 (E1521)
polysorbaat 80 (E433)

Opadry Clear met:
hypromellose 2910, 6 mPas (E464)
macrogol 400 (E1521)
macrogol 8000 (E1521)

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

5 jaar

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren beneden 30°C.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Filmomhulde tabletten met 50 mg sertraline:
De tabletten zijn verpakt in aluminium/PVC blisterverpakkingen met 10, 14, 15, 20, 28, 30, 50, 56, 60, 84, 98, 100, 200, 294, 300 of 500 tabletten.
De tabletten zijn verpakt in aluminium/PVC blisterstrip van 30x1.

Filmomhulde tabletten met 100 mg sertraline:
De tabletten zijn verpakt in aluminium/PVC blisterverpakkingen met 10, 14, 15, 20, 28, 30, 50, 56, 60, 84, 98, 100, 200, 294, 300 of 500 tabletten.
De tabletten zijn verpakt in aluminium/PVC blisterstrip van 30x1.

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

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Geen bijzondere vereisten.

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

Viatris Healthcare, Terhulpsesteenweg 6A, B-1560 Hoeilaart.

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

Serlain 50 mg filmomhulde tabletten: BE157324
Serlain 100 mg filmomhulde tabletten: BE157351

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 14 februari 1992
Datum van laatste verlenging: 09 oktober 2014

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

07/2025
Datum van goedkeuring: 08/2025