

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Sertralin Zentiva 50 mg filmdragerade tabletter
Sertralin Zentiva 100 mg filmdragerade tabletter

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Sertralin Zentiva 50 mg: Varje filmdragerad tablett innehåller sertralinhydroklorid motsvarande 50 mg sertralin.

Sertralin Zentiva 100 mg: Varje filmdragerad tablett innehåller sertralinhydroklorid motsvarande 100 mg sertralin.

Hjälpämnen med känd effekt:

Sertralin Zentiva 50 mg: Varje filmdragerad tablett innehåller 80 mg laktosmonohydrat.

Sertralin Zentiva 100 mg: Varje filmdragerad tablett innehåller 159 mg laktosmonohydrat.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Filmdragerad tablett.

Sertralin Zentiva 50 mg: Vit till benvit, 10x5 mm, oval, bikonvex filmdragerad tablett med skåra på ena sidan och märkt "L" på den andra. Tabletten kan delas i två lika stora doser.

Sertralin Zentiva 100 mg: Vit till benvit, 10 mm, rund, bikonvex filmdragerad tablett med skåra på ena sidan och märkt "C" på den andra. Skåran är endast till för att underlätta brytning för att underlätta sväljning och inte för att dela upp i lika doser.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Sertralin Zentiva är indicerat för behandling av:

- Egentlig depression. Förebyggande av återkommande episoder med egentlig depression.
- Paniksyndrom med eller utan agorafobi.
- Tvångssyndrom (OCD) hos vuxna och barn/ungdomar i åldrarna 6-17 år.
- Social fobi.
- Posttraumatiskt stressyndrom (PTSD)

4.2 Dosering och administreringssätt

Dosering

Behandlingsstart

Depression och OCD

Sertralinbehandlingen bör initieras med en dos om 50 mg dagligen.

Paniksyndrom, PTSD och social fobi

Initialt bör en dos om 25 mg dagligen ges. Efter en vecka bör dosen ökas till 50 mg en gång dagligen. Denna dosering har visat sig minska de tidiga behandlingsrelaterade biverkningar som är typiska för paniksyndrom.

Titring

Depression, OCD, paniksyndrom, social fobi och PTSD

Hos patienter som inte svarar på en dos om 50 mg kan dosen behöva höjas ytterligare. Dosändringar bör göras stegvis med 50 mg i intervall om minst en vecka, upp till maximalt 200 mg dagligen. Dosen bör inte ändras oftare än en gång per vecka, på grund av att sertralin har en eliminationshalveringstid på 24 timmar.

Behandlingseffekten kan ses inom 7 dagar. I allmänhet behövs dock längre perioder av behandling för att påvisa terapeutisk effekt, särskilt vid OCD.

Underhållsbehandling

Vid långtidsbehandling bör dosen vara lägsta möjliga för effekt, med eventuell justering därefter beroende på behandlingsvar.

Depression

Behandling under en längre tid kan också vara lämpligt för att förebygga återkommande episoder med egentlig depression. I de flesta fall rekommenderas samma dos som används vid pågående episod också vid förebyggande av återkommande depressionsepisoder. Patienter med depression bör behandlas under tillräckligt lång tid, åtminstone 6 månader, för att det ska kunna säkerställas att de är symtomfria.

Paniksyndrom och OCD

Fortsatt behandling vid paniksyndrom och OCD bör utvärderas regelbundet då förebyggande effekt mot återfall inte har kunnat säkerställas vid dessa störningar.

Äldre patienter

Försiktighet ska iakttas vid dosering till äldre, eftersom dessa kan löpa högre risk för hyponatremi (se avsnitt 4.4).

Patienter med leverinsufficiens

Sertralin ska användas med försiktighet till patienter med leversjukdom. En lägre dos eller längre doseringsintervall ska användas till patienter med nedsatt leverfunktion (se avsnitt 4.4). Sertralin bör inte användas vid gravt nedsatt leverfunktion, då inga kliniska data finns (se avsnitt 4.4).

Patienter med njurinsufficiens

Ingen dosjustering behövs för patienter med njurinsufficiens (se avsnitt 4.4).

Pediatrisk population

Barn och ungdomar med tvångssyndrom

Åldrarna 13-17 år: Initialt ges 50 mg en gång dagligen.

Åldrarna 6-12 år: Initialt ges 25 mg en gång dagligen. Dosen kan ökas till 50 mg en gång dagligen efter en vecka.

Vid eventuellt otillräckligt svar kan dosen därefter vid behov ökas i steg om 50 mg under en period av några veckor. Den maximala dosen är 200 mg dagligen. Den i allmänhet lägre kroppsvikten hos barn, jämfört med vuxna, bör dock beaktas vid höjning av dosen från 50 mg. Dosen bör inte ändras oftare än en gång i veckan.

Effekt har inte visats hos barn och ungdomar med egentlig depression.

Det finns inga tillgängliga data för barn under 6 år (se även avsnitt 4.4).

Administreringssätt

Sertralin Zentiva ska tas en gång dagligen, antingen på morgonen eller på kvällen.

Sertralin Zentiva tabletter kan tas tillsammans med mat eller utan mat.

Utsättningssymtom vid avbrytande av sertralinbehandling

Hastigt avbrytande av behandlingen bör undvikas. Då behandling med sertralin ska upphöra bör dosen minskas gradvis över en period på minst en till två veckor, för att minska risken för utsättningsreaktioner (se avsnitten 4.4 och 4.8). Om oacceptabla symtom uppstår efter en dosminskning eller i samband med behandlingens avslutande kan en återgång till den tidigare använda dosen övervägas. Därefter kan läkaren åter minska dosen, i en mer gradvis takt.

4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot den aktiva substansen eller något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1
Samtidig behandling med irreversibla monoaminoxidashämmare (MAO-hämmare) är kontraindicerat på grund av risken för serotonergt syndrom med symtom som agitation, tremor och hypertermi.

Sertralin får inte sättas in under åtminstone 14 dagar efter att behandling med en irreversibel MAO-hämmare avslutats. Sertralin måste sättas ut minst 7 dagar före behandling med en irreversibel MAO-hämmare påbörjas (se avsnitt 4.5).

Samtidig behandling med pimozid är kontraindicerat (se avsnitt 4.5)

4.4 Varningar och försiktighet

Serotonergt syndrom eller malignt neuroleptikasyndrom

Utvecklingen av potentiellt livshotande syndrom som serotonergt syndrom eller malignt neuroleptikasyndrom har rapporterats med SSRI-läkemedel, inklusive behandling med sertralin. Risken för serotonergt syndrom eller malignt neuroleptikasyndrom med SSRI-läkemedel ökar vid samtidig användning av andra serotonerga läkemedel (inklusive andra serotonerga antidepressiva läkemedel, amfetaminer, triptaner), med läkemedel som försämrar metabolismen av serotonin (inklusive MAO-hämmare t.ex. metylenblått), antipsykotika, andra dopaminantagonister och med opiaterna (inklusive buprenorfin). Patienter bör följas upp för att upptäcka tecken och symtom på serotonergt syndrom eller malignt neuroleptikasyndrom (se avsnitt 4.3 och 4.5).

Symtom på serotonininsyndrom kan inkludera förändringar i mental status, autonom instabilitet, neuromuskulära abnormiteter och/eller gastrointestinala symtom.

Byte från selektiva serotoninåterupptagshämmare (SSRI-läkemedel), antidepressiva läkemedel eller läkemedel mot tvångssyndrom

Det finns begränsad kontrollerad erfarenhet vad gäller val av optimal tidpunkt vid byte från annat SSRI-läkemedel, antidepressiva läkemedel eller läkemedel mot tvångssyndrom till sertralin. Noggrann medicinsk bedömning krävs vid byte av läkemedel, särskilt från långtidsverkande medel som t.ex. fluoxetin.

Andra serotonerga läkemedel, t.ex. tryptofan, fenfluramin och 5-HT-agonister

Samtidig administrering av sertralin och andra läkemedel som förstärker den serotonerga neurotransmissionen såsom amfetaminer, tryptofan eller fenfluramin eller 5-HT-agonister eller johannesört (*hypericum perforatum*) ska ske under noggrann kontroll och om möjligt undvikas, på grund av risken för farmakodynamisk interaktion.

Förlängning av QTc-intervall/Torsade de Pointes (TdP)

Fall av förlängt QTc-intervall och TdP har rapporterats efter lansering av sertralin, främst hos patienter med andra riskfaktorer för förlängning av QT-intervall/TdP. Effekten på förlängt QTc-intervall bekräftades i en noggrann studie av QTc-intervall hos friska frivilliga försökspersoner med ett statistiskt signifikant positivt exponering-responsförhållande. Därför bör sertralin användas med försiktighet hos patienter med ytterligare riskfaktorer för QTc-förlängning, däribland hjärtsjukdom, hypokalemi eller hypomagnesemi, hereditet för förlängt QTc-intervall, bradykardi eller samtidig användning av läkemedel som förlänger QTc-intervall (se avsnitt 4.5 och 5.1).

Aktivering av hypomani eller mani

Symtom på mani/hypomani har rapporterats hos ett litet antal patienter som behandlats med marknadsförda antidepressiva läkemedel och läkemedel mot tvångssyndrom, inklusive sertralin. Försiktighet ska därför iakttas vid användning av sertralin hos patienter med tidigare mani/hypomani, och behandlingen ska noggrant övervakas av läkare. Sertralin bör utsättas hos patient som går in i manisk fas.

Schizofreni

De psykotiska symtomen kan förvärras hos patienter med schizofreni.

Kramper

Kramper kan uppträda vid behandling med sertralin. Sertralin bör undvikas hos patienter med instabil epilepsi och patienter med kontrollerad epilepsi bör noggrant övervakas. Sertralin bör utsättas hos patienter som utvecklar kramper.

Suicid/suicidtankar/suicidförsök eller klinisk försämring

Depression är associerat med en ökad risk för suicidtankar, självskador och suicid. Denna risk kvarstår tills signifikant förbättring inträtt. Eftersom förbättring kan utebli under de första behandlingsveckorna, eller uppträder ännu senare, bör patienten följas noggrant till dess förbättring sker. Det är en generell klinisk erfarenhet att suicidrisken kan öka under de tidiga förbättringsfaserna.

Andra psykiska tillstånd för vilka sertralin förskrivs kan också vara associerade med ökad risk för suicidalt beteende. Dessa tillstånd kan dessutom vara komorbida med egentlig depression. De försiktighetsmått som iakttas vid behandling av patienter med egentlig depression bör därför också iakttas vid behandling av patienter med andra psykiatriska sjukdomar.

Det är känt att patienter som tidigare uppvisat suicidalitet eller patienter med påtagliga suicidtankar innan behandlingen påbörjas har en ökad risk för suicidtankar eller suicidförsök och bör observeras noga under behandlingen. En meta-analys baserad på placebo-kontrollerade kliniska studier av antidepressiva läkemedel hos vuxna patienter med psykiatriska sjukdomar påvisade en ökad risk för suicidalt beteende under behandling med antidepressiva läkemedel jämfört med placebo hos patienter yngre än 25 år.

Patienter som behandlas med antidepressiva läkemedel, och speciellt sådana som har en hög risk för suicidalt beteende, skall följas noga i de tidiga faserna av behandlingen och vid dosförändringar. Patienter (och vårdgivare) bör uppmanas att vara observanta på tecken till klinisk försämring, suicidalt beteende/suicidtankar eller andra beteendeförändringar och att omgående kontakta läkare om sådana tecken uppkommer.

Sexuell dysfunktion

Selektiva serotoninåterupptagshämmare (SSRI) kan orsaka symtom på sexuell dysfunktion (se avsnitt 4.8). Det har rapporterats om långvarig sexuell dysfunktion där symtom fortsätter att ses trots att SSRI behandlingen avbryts.

Pediatrik population

Sertralin ska inte användas vid behandling av barn och ungdomar under 18 år, förutom till patienter i åldrarna 6-17 år med tvångssyndrom. I kliniska studier förekom suicidrelaterat beteende (suicidförsök och suicidtankar) och fientlighet (främst aggression, trots och ilska) mer frekvent hos barn och ungdomar som behandlades med antidepressiva läkemedel än hos dem som behandlades med placebo. Om man på grundval av kliniska behov ändå beslutar att behandla en patient, bör patienten noggrant övervakas med avseende på eventuella suicidsymtom, speciellt i de tidiga faserna av behandlingen. Säkerhet på lång sikt på kognitiv, emotionell, fysisk och pubertal utveckling hos barn och ungdomar i åldern 6 till 16 år utvärderades över lång tid upp till 3 år i en observationsstudie (se avsnitt 5.1). Ett fåtal fall av hämmad tillväxt och försenad pubertet har rapporterats efter marknadsföring. Den kliniska relevansen och kausaliteten är ännu oklar (se

avsnitt 5.3 för motsvarande prekliniska säkerhetsuppgifter). Läkare måste kontrollera barn och ungdomar under långtidsbehandling med avseende på abnormitet i tillväxt och utveckling.

Onormala blödningar/Blödningar

Onormala blödningar inklusive blödningar från huden, (ekchymos och purpura), och andra typer av blödningar, t.ex. gastrointestinal eller gynekologisk blödning, inklusive livshotande blödning har rapporterats vid behandling med SSRI-läkemedel. SSRI-/SNRI-läkemedel kan öka risken för postpartumblödning (se avsnitt 4.6 och 4.8).

Försiktighet bör iaktas hos patienter som tar SSRI-läkemedel, särskilt vid samtidig behandling med läkemedel som är kända för att påverka trombocytfunktionen (t.ex. antikoagulantia, atypiska antipsykotika och fentiaziner, de flesta tricykliska antidepressiva läkemedel, acetylsalicylsyra och icke-steroida antiinflammatoriska läkemedel (NSAID), samt hos patienter som tidigare upplevt blödningar (se avsnitt 4.5).

Hyponatremi

Hyponatremi kan uppstå som en följd av behandling med SSRI- eller SNRI-läkemedel, inklusive sertralin. I många fall tycks hyponatremi uppstå som en följd av inadekvat insöndring av antidiuretiskt hormon (SIADH). Fall av lägre natriumnivåer i serum än 110 mmol/l har rapporterats. Äldre patienter kan löpa högre risk för att utveckla hyponatremi med SSRI- och SNRI-läkemedel. Även patienter som tar diuretika eller patienter som av annan orsak har låg blodvolym kan löpa förhöjd risk (se "Användning hos äldre"). Utsättning av sertralin ska övervägas hos patienter med symtomatisk hyponatremi och lämplig medicinsk behandling insätts. Tecken och symtom på hyponatremi är huvudvärk, koncentrationssvårigheter, försämrat minne, förvirring, svaghet och ostadighet som kan leda till fallolyckor. Tecken och symtom som har setts vid allvarligare och/eller akuta fall har varit hallucinationer, synkope, kramper, koma, andningsstillestånd och dödsfall.

Utsättningssymtom vid avbrytande av sertralinbehandling

Utsättningssymtom vid avbrytande av behandling är vanligt förekommande, särskilt om det har skett abrupt (se avsnitt 4.8). Bland de patienter som behandlats med sertralin i kliniska prövningar rapporterades utsättningsreaktioner hos 23 % av dem som avbröt behandlingen med sertralin, jämfört med 12 % av dem som fortsatte att ta sertralin.

Risken för utsättningssymtom kan bero på flera faktorer, inklusive behandlingens duration och dosering samt hastigheten med vilken dosen reduceras. Yrsel, känselstörningar (inklusive parestesier), sömnstörningar (inklusive insomni och intensiva drömmar), agitation eller ångest, illamående och/eller kräkningar, tremor och huvudvärk är de vanligast rapporterade reaktionerna. Vanligtvis är dessa symtom lätta till måttliga men kan hos vissa patienter vara svåra. De uppträder vanligtvis under de första dagarna efter avbrytande av behandling, men sådana symtom har i mycket sällsynta fall rapporterats hos patienter som av misstag missat en dos. I allmänhet är dessa symtom övergående och upphör vanligtvis inom 2 veckor, även om de hos vissa individer kan vara långvariga (2-3 månader eller mer). Det är därför tillrådligt att sertralin trappas ut gradvis under en period av flera veckor eller månader när behandlingen ska avslutas, beroende på patientens behov (se avsnitt 4.2).

Akatisi/psykomotorisk rastlöshet

Behandling med sertralin har associerats med utveckling av akatisi, som karaktäriseras av en subjektivt obehaglig eller plågsam rastlöshet och behov av att röra sig, ofta i kombination med en oförmåga att sitta eller stå still. Det är mest troligt att detta uppträder inom de första behandlingsveckorna. Hos patienter som utvecklar dessa symtom kan dosökning vara skadlig.

Nedsatt leverfunktion

Sertralin metaboliseras i stor utsträckning i levern. En farmakokinetisk multipeldos-studie på patienter med lätt och stabil cirros visade förlängd eliminationshalveringstid och cirka 3 gånger högre AUC- och C_{max} -värden, jämfört med friska försökspersoner. Det var inga signifikanta skillnader i plasmaproteinbindningen mellan de två grupperna. Sertralin måste användas med försiktighet till patienter med leversjukdom. Om sertralin ges till patienter med nedsatt

leverfunktion ska en lägre dos eller längre doseringsintervall övervägas. Sertralin bör inte ges till patienter med gravt nedsatt leverfunktion (se avsnitt 4.2).

Nedsatt njurfunktion

Sertralin metaboliseras i stor utsträckning, och endast en mindre del av oförändrat läkemedel utsöndras via urinen. I studier på patienter med lätt till måttligt nedsatt njurfunktion (kreatininclearance 30-60 ml/min) eller måttligt till svårt nedsatt njurfunktion (kreatininclearance 10-29 ml/min) skiljde sig inte de farmakokinetiska parametrarna (AUC_{0-24} eller C_{max}) vid multipeldosering signifikant från dem hos kontrollgrupperna. Sertralin doseringen behöver inte justeras med hänsyn till graden av nedsatt njurfunktion.

Användning hos äldre

Över 700 äldre patienter (> 65 år) har deltagit i kliniska studier. Biverkningsmönstret och förekomsten av biverkningar hos äldre liknade dem hos yngre patienter.

SSRI- eller SNRI-läkemedel, inklusive sertralin har emellertid förknippats med fall av kliniskt signifikant hyponatremi hos äldre patienter, som kan löpa högre risk att få denna biverkning (se "Hyponatremi" i avsnitt 4.4).

Diabetes

Hos patienter med diabetes kan behandling med ett SSRI-läkemedel påverka blodglukoskontrollen. Dosen av insulin och/eller hypoglykemiska orala läkemedel kan behöva justeras.

Elektrokonvulsiv behandling (ECT)

Det finns inga kliniska studier som fastställt risk eller nytta av kombinerad behandling med ECT och sertralin.

Grapefruktjuice

Samtidigt intag av sertralin och grapefruktjuice rekommenderas inte (se avsnitt 4.5).

Störning vid urinalys

Falskt positiva testsvar vid urinalys av bensodiazepiner med immunoassay screening har rapporterats hos patienter som tar sertralin. Detta beror på brist på specificitet för screeningmetoden. Falskt positiva testsvar kan förväntas under flera dagar efter avslutad behandling med sertralin. Ett bekräftande test, såsom gaskromatografi/masspektrometri kan skilja sertralin från bensodiazepiner.

Trångvinkelglaukom

SSRI-läkemedel inklusive sertralin kan ha en effekt på pupillstorleken vilket leder till mydriasis. Denna mydriatiska effekt kan minska ögonvinkeln vilket resulterar i förhöjt intraokulärt tryck och trångvinkelglaukom, särskilt hos predisponerade patienter. Sertralin bör därför användas med försiktighet hos patienter med trångvinkelglaukom eller tidigare anamnes på glaukom.

Hjälpämnen

Detta läkemedel innehåller laktose. Patienter med något av följande sällsynta ärftliga tillstånd bör inte använda detta läkemedel: galaktosintolerans, total laktasbrist eller glukos-galaktosmalabsorption.

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol (23 mg) natrium per tablett, d.v.s. är näst intill "natriumfritt".

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Kontraindicerat

Monoaminoxidashämmare

Irreversibla MAO-hämmare (t.ex. selegilin)

Sertralin och irreversibla MAO-hämmare, såsom selegilin, får inte användas samtidigt. Sertralin får inte sättas in under åtminstone 14 dagar efter att behandling med en irreversibel MAO-hämmare avslutats. Sertralin måste sättas ut minst 7 dagar före behandling med en irreversibel MAO-hämmare påbörjas (se avsnitt 4.3).

Reversibel, selektiv MAOA- hämmare (moklobemid)

P.g.a. risken för serotonergt syndrom ska kombinationen av sertralin och en reversibel, selektiv MAO- hämmare, såsom moklobemid, inte ges. Vid behandling med en reversibel MAO-hämmare kan en kortare utsättningsperiod än 14 dagar följas innan behandling med sertralin påbörjas. Det är rekommenderat att sertralin sätts ut åtminstone 7 dagar innan behandling med reversibel MAO-hämmare påbörjas (se avsnitt 4.3).

Reversibel, icke-selektiv MAO-hämmare (linezolid)

Antibiotikumet linezolid är en svag reversibel och icke-selektiv MAO-hämmare och bör inte ges samtidigt som sertralin (se avsnitt 4.3).

Svåra biverkningar har rapporterats hos patienter som nyligen har avslutat behandling med MAO-hämmare (t.ex. metylenblått) och påbörjat behandling med sertralin, eller nyligen har avslutat behandling med sertralin och påbörjat behandling med MAO-hämmare. Sådana reaktioner har inkluderat tremor, myoklonus, diafores, illamående, kräkningar, rodnad, yrsel och hypertermi med karakteristika som liknar malignt neuroleptikumsyndrom, kramper och död.

Pimozid

Ökade pimozidnivåer om cirka 35 % har visats i en studie av en låg engångsdos av pimozid (2 mg). Dessa förhöjda nivåer medförde inte några förändringar av EKG. Eftersom mekanismen för denna interaktion är okänd, på grund av pimozids smala terapeutiska index, är samtidig administrering av sertralin och pimozid kontraindicerat (se avsnitt 4.3).

Samtidig administrering med sertralin rekommenderas inte

CNS-depressiva läkemedel och alkohol

Samtidig administrering med sertralin 200 mg dagligen förstärkte inte effekten av alkohol, karbamazepin, haloperidol eller fenytoin på kognitiva och psykomotoriska funktioner hos friska försökspersoner, men intag av alkohol i samband med sertralinbehandling rekommenderas ändå inte.

Andra serotonerga läkemedel

Försiktighet rekommenderas även med opioidläkemedel såsom fentanyl (då det används i generell anestesi eller vid behandling av kronisk smärta), eller buprenorfin och andra serotonerga läkemedel (inklusive andra antidepressiva läkemedel, amfetaminer, triptaner), eftersom risken för serotonergt syndrom, ett potentiellt livshotande tillstånd, ökar (se avsnitt 4.4).

Särskilda försiktighetsåtgärder

Läkemedel som förlänger QT-intervallet

Risken för QTc-förlängning och/eller ventrikulära arytmier (t.ex. torsade de pointes) kan öka vid samtidig användning av andra läkemedel som förlänger QTc-intervallet (t.ex. vissa antipsykotika och antibiotika) (se avsnitt 4.4 och 5.1).

Litium

I en placebokontrollerad studie med friska frivilliga som behandlades med sertralin och litium visades ingen signifikant ändring av farmakokinetiken för litium. Däremot visades en ökning i tremor jämfört med placebo, vilket indikerar en möjlig farmakodynamisk interaktion. Vid kombinationsbehandling med sertralin och litium bör patienterna monitoreras noggrant.

Fenytoin

I en placebokontrollerad studie på friska frivilliga försökspersoner gav långtidsbehandling med sertralin 200 mg dagligen inte någon kliniskt viktig hämmande effekt på fenytoins metabolism. Likväl bör plasmakoncentrationen för fenytoin kontrolleras efter insättande av sertralin, följt av

adekvat justering av fenytoindosen, eftersom fall av hög fenytoinexponering har rapporterats hos patienter som behandlas med sertralin. Samtidig administrering av fenytoin, en känd CYP3A4-inducerare, kan också orsaka en minskning av plasmanivåerna av sertralin.

Metamizol

Samtidig administrering av sertralin och metamizol, som är en inducerare av metaboliserande enzymer inklusive CYP2B6 och CYP3A4, kan orsaka en minskning av plasmakoncentrationerna av sertralin med en potentiell minskning av klinisk effekt. Försiktighet bör därför iakttagas när metamizol och sertralin administreras samtidigt. Klinisk respons och/eller läkemedelsnivåer ska övervakas enligt vad som är tillämpligt.

Triptaner

Vid samtidig behandling med sertralin och sumatriptan har sällsynta rapporter efter marknadsintroduktion beskrivit patienter med kraftlöshet, hyperreflexi, okoordinerat rörelsemönster, förvirring, ångest och agitation. Symtom på serotonergt syndrom kan också uppkomma med andra läkemedel ur samma klass (triptaner). Om samtidig behandling med sertralin och triptaner är kliniskt befogad rekommenderas en noggrann uppföljning av patienten (se avsnitt 4.4).

Warfarin

Samtidig behandling med sertralin 200 mg dagligen och warfarin resulterade i en liten men statistiskt signifikant ökning av protrombintiden, vilket i vissa sällsynta fall kan skapa obalans i INR-värdet. Protrombintiden ska därför kontrolleras noggrant vid in- och utsättning av sertralin.

Andra läkemedelsinteraktioner, digoxin, atenolol, cimetidin

Samtidig administrering med cimetidin orsakade ett väsentligt minskat clearance för sertralin. Den kliniska betydelsen av dessa förändringar är okänd. Sertralin påverkade inte atenolols betablockerande effekt. Ingen interaktion sågs för sertralin 200 mg dagligen vid samtidig administrering av digoxin.

Läkemedel som påverkar trombocytfunktionen

Risken för blödningar kan öka när läkemedel som påverkar trombocytfunktionen (t.ex. NSAID-läkemedel, acetylsalicylsyra och tiklopidin) eller andra läkemedel som kan öka blödningsrisken ges samtidigt med SSRI-läkemedel, inklusive sertralin (se avsnitt 4.4).

Neuromuskulärt blockerande läkemedel

SSRI-läkemedel kan minska kolinesterasaktiviteten i plasma vilket resulterar i en förlängd neuromuskulär blockad av mivakurium eller andra neuromuskulärt blockerande läkemedel.

Läkemedel som metaboliseras av cytokrom-P450

Sertralin kan ge en lätt till måttlig hämning av CYP2D6. Långtidsbehandling med sertralin 50 mg visade på måttligt förhöjd (i medel 23 % - 37 %) steady-state plasmanivåer för desimipramin (en markör för CYP2D6 isoenzym aktivitet). Kliniskt relevanta interaktioner kan förekomma med andra CYP2D6 substrat med ett smalt terapeutiskt index, såsom klass 1C antiarytmika, t.ex. propafenon och flekainid, tricykliska antidepressiva och typiska antipsykotiska läkemedel, speciellt vid högre doser av sertralin.

Sertralin hämmar inte CYP3A4, CYP2C9, CYP2C19 och CYP1A2 på en kliniskt signifikant nivå. Detta har bekräftats i *in-vivo* studier med CYP3A4 substrat (endogent kortisol, karbamazepin, terfenadin, alprazolam), CYP2C19 substratet diazepam och CYP2C9 substraten tolbutamid, glibenklamid och fenytoin. *In vitro* studier indikerar att sertralin har liten eller ingen potential att inhibera CYP1A2.

Intag av tre glas grapefruktjuice dagligen ökar plasmanivåerna av sertralin med cirka 100 % i en cross- over studie på åtta friska japanska försökspersoner. Därför bör intag av grapefruktjuice undvikas under behandling med sertralin (se avsnitt 4.4).

Baserat på interaktionsstudier med grapefruktjuice kan det inte uteslutas att samtidig administrering

av sertralin och potenta inhiberare av CYP3A4 ex. proteashämmare, ketokonazol, itraconazol, posakonazol, vorikonazol, klaritromycin, telitromycin och nefazodon kan orsaka en ännu större ökning av sertralinoxponeringen. Detta gäller även för måttliga inhiberare av CYP3A4 ex. aprepitant, erytromycin, flukonazol, verapamil och diltiazem. Intag av potenta inhiberare av CYP3A4 bör undvikas under behandling med sertralin.

Det kan inte uteslutas att CYP3A4-inducerare, t.ex. fenobarbital, karbamazepin, Johannesört eller rifampicin, kan sänka plasmanivåerna av sertralin.

Plasmanivåer av sertralin ökar med cirka 50 % hos långsamma metaboliserare av CYP2C19 jämfört med snabba metaboliserare (se avsnitt 5.2). Interaktion med starka CYP2C19-inhibitorer ex. omeprazol, lansoprazol, pantoprazol, rabeprazol, fluoxetin och fluvoxamin kan inte uteslutas.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Välkontrollerade studier på gravida kvinnor saknas. En stor mängd data har emellertid inte visat att det finns någon tendens till uppkomst av medfödda missbildningar på grund av sertralin.

Djurstudier har visat belägg för reproduktionseffekter, förmodligen på grund av modertoxicitet orsakad av substansens farmakodynamiska verkan och/eller direkt farmakodynamisk verkan av substansen på fostret (se avsnitt 5.3).

Användning av sertralin under graviditet har rapporterats ge symtom som överensstämmer med utsättningsreaktioner hos några nyfödda barn vars mödrar behandlats med sertralin. Detta fenomen har också observerats med andra SSRI-antidepressiva. Sertralin rekommenderas inte under graviditet, såvida inte kvinnans kliniska tillstånd är sådant att nyttan av behandlingen förväntas överväga den potentiella risken.

Observationsdata tyder på ökad risk (mindre än en fördubbling) för postpartumblödning efter exponering för SSRI-/SNRI-läkemedel under den sista månaden före förlossningen (se avsnitt 4.4 och 4.8).

Nyfödda barn ska observeras om modern fortsatt behandlingen med sertralin in i senare stadier av graviditeten, särskilt under tredje trimestern. Följande symtom kan uppträda hos det nyfödda barnet om modern använt sertralin under senare stadier av graviditeten: andnöd, cyanos, apné, kramper, instabil kroppstemperatur, matningssvårigheter, kräkningar, hypoglykemi, hypertoni, hypotoni, hyperreflexi, tremor, skakningar, irritabilitet, letargi, konstant skrikande, somnolens och sömnsvårigheter. Dessa symtom kan bero på antingen serotonerga effekter eller utsättningsymtom. I de flesta fall börjar komplikationerna omedelbart eller strax efter förlossningen (< 24 timmar).

Epidemiologiska data tyder på att användning av SSRI vid graviditet, särskilt i slutet av graviditeten, kan öka risken för persistent pulmonell hypertension hos den nyfödde (PPHN). Den observerade risken var ungefär 5 fall per tusen graviditeter. Hos de som inte använder SSRI förekommer 1 till 2 fall PPHN per tusen graviditeter.

Amning

Data som publicerats om sertralinnivåerna i bröstmjolk visar att små kvantiteter av sertralin och dess metabolit N-desmetylsertralin utsöndras i bröstmjolk. Allmänt försumbara till oupptäckbara nivåer har återfunnits i serum hos spädbarn, med undantag av ett barn som visade serumnivåer som låg på 50 % av moderns nivå (men utan märkbar hälsoeffekt hos barnet). Hittills har inga negativa effekter rapporterats avseende hälsan hos barn som ammas av mödrar som använder sertralin, men risken kan inte uteslutas. Användning på ammande mödrar rekommenderas inte, såvida inte läkaren bedömer att nyttan överväger risken.

Fertilitet

Data från djurstudier har inte visat att sertralin påverkar fertilitetsparametrar (se avsnitt 5.3).

Fall från humanstudier med några SSRI preparat har visat att en påverkan på spermakvaliteten är

reversibel. Man har hittills inte sett någon påverkan på fertilitet hos människa.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Kliniska farmakologistudier har visat att sertralin inte har någon effekt på psykomotoriskt beteende. Vid behandling med psykofarmaka kan dock den mentala eller fysiska förmågan nedsättas. Patienterna bör därför informeras om att vara försiktiga vid aktiviteter som kräver skärpt uppmärksamhet, såsom bilkörning och användning av maskiner.

4.8 Biverkningar

Illamående är den vanligast förekommande biverkningen. Vid behandling av social fobi har sexuell dysfunktion (ejakulationssvikt) förekommit hos 14 % av männen som fick sertralin, jämfört med 0 % för placebo. Dessa biverkningar är dosberoende och ofta av övergående natur vid fortsatt behandling.

Den biverkningsprofil som vanligen observerats i dubbelblinda, placebokontrollerade studier på patienter med OCD, paniksyndrom, PTSD och social fobi var likartad den som observerats i kliniska prövningar på patienter med depression.

I Tabell 1 presenteras de biverkningar som observerats efter godkännandet (Ingen känd frekvens) och i placebokontrollerade kliniska prövningar (inkluderande totalt 2 542 patienter som fick sertralin och 2 145 som fick placebo) av depression, OCD, paniksyndrom, PTSD och social fobi. Vissa biverkningar som presenteras i Tabell 1 kan minska i intensitet och frekvens med fortsatt behandling och leder i allmänhet inte till utsättande av behandlingen.

Tabell 1: Biverkningar Frekvens biverkningar som observerats i placebokontrollerade kliniska prövningar av depression, OCD, paniksyndrom, PTSD och social fobi. Poolad analys och erfarenhet efter godkännandet.					
Organsystem	Mycket vanliga (≥ 1/10)	Vanliga (≥ 1/100, < 1/10)	Mindre vanlig (≥ 1/1000, < 1/100)	Sällsynta (≥ 1/10000, < 1/1000)	Ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data)
Infektioner och infestationer		Övre luftvägsinfektion Faryngit Rinit	Gastroenterit Otitis media	Divertikulit [§]	
Neoplasier; benigna, maligna och ospecificerade (samt cystor och polyper)			Neoplasm		
Blodet och lymfsystemet				Lymfadenopati Trombocytopeni* [§] Leukopeni* [§]	
Immunsystemet			Överkänslighet* Säsongsallergi*	Anafylaktoid reaktion*	
Endokrina systemet			Hypotyreos*	Hyperprolaktinemi* [§] Inadekvat insöndring av ADH* [§]	
Metabolism och		Minskad aptit		Hyper-	

nutrition		Ökad aptit*		kolesterolemi Diabetes mellitus* Hypoglykemi* Hyperglykemi*§ Hyponatremi*§	
Psykiatriska tillstånd	Insomni	Ångest* Depression* Agitation* Minskad libido* Oro Depersonalisation Mardrömmar Bruxism	Suicidtankar/ suicidalt beteende Psykotisk störning* Onormala tankar Apati Hallucinationer* Aggression* Eufori* Förföljelsemani	Konversionsstörning*§ Paroniri*§ Läkemedelsberoende Sömngång För tidig utlösning	
Centrala och perifera nervsystemet	Yrsel Huvudvärk* Somnolens	Tremor Rörelsestörningar (inklusive extra-pyramidala symtom såsom hyperkinesi, hypertoni, dystoni, tandagnisslan eller onormal gång) Parestesier* Hypertoni* Uppmärksamhetsstörning Dysgeusi	Amnesi Hypoestesi* Ofrivilliga muskelkontraktioner* Synkope* Hyperkinesi* Migrän* Konvulsioner* Postural yrsel Onormal koordination Talstörning	Koma* Akatisi (se avsnitt 4.4) Dyskinesi Hyperestesi Cerebrovaskulär spasm (inklusive reversibelt cerebralt vaso-konstriktionsyndrom och Call-Fleming syndrom)*§ Psykomotorisk rastlöshet*§ (se avsnitt 4.4) Sensoriska störningar Koreoatetos§ Tecken och symtom på serotonergt syndrom eller malignt neuroleptika-syndrom har också rapporterats, i vissa fall associerat med samtidig användning av serotonerga läkemedel, såsom agitation, förvirring, diafores, diarré, feber, hypertoni, rigiditet och takykardi§.	

Ögon		Synstörning*	Mydriasis*	Skotom Glaukom Diplopi Fotofobi Hyphemi*§ Olika stora pupiller*§ Onormal syn§ Störning i tårflödet	Makulopati
Öron och balansorgan		Tinnitus*	Öronvärk		
Hjärtat		Palpitationer*	Takykardi* Störningar i hjärtfunktionen	Hjärtinfarkt*§ Torsade de Pointes*§ (se avsnitt 4.4, 4.5 och 5.1) Bradykardi QTc-förlängning* (se avsnitt 4.4, 4.5 och 5.1)	
Blodkär		Värmevallningar*	Onormala blödningar (såsom gastrointestinal blödning)* Hypertoni* Vallningar Hematuri*	Perifer ischemi	
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum		Gäspningar*	Dyspné Näsblod* Bronkospasm*	Hyper-ventilation Interstitiell lungsjukdom*§, Pulmonell eosinofili*§, Laryngospasm Dysfoni Stridor*§ Hypo-ventilation Hicka	
Magtarmkanalen	Illamående Diarré Muntorrhet	Dyspepsi Förstoppning* Buksmärta* Kräkningar* Väderspänning	Melena Tandproblem Esofagit Glossit Hemorroider Onormalt hög salivavsöndring Dysfagi Rapningar Störningar i tungan	Munsår Pankreatit*§ Hematochezi Tungsår Stomatit	Mikroskopisk kolit
Lever och gallvägar				Onormal leverfunktion Allvarliga leverbiverkningar (inklusive	

				hepatit, gulsot och leversvikt)	
Hud och subkutan vävnad		Hyperhidros Utslag*	Periorbitalt ödem* Urtikaria* Alopeci* Pruritus Purpura* Dermatit Hudtorrhet Ansiktsödem Kallsvettning	Sällsynta rapporter om svåra hudreaktioner (SCAR), t.ex. Stevens-Johnsons syndrom* och epidermal nekrolys*§ Hudreaktion*§ Foto-sensitivitet§ Angioödem Onormal hårstruktur Onormal hudlukt Bullös dermatit Follikelutslag	
Muskulo-skeletala systemet och bindväv		Ryggsmärta Artralgi* Myalgi	Osteoartrit Muskel-ryckningar Muskelkramper* Muskelsvaghet	Rabdomyolys* § Bensjukdom	Trismus*, multipel acylkoenzym A-dehydrogenasbrist-liknande sjukdom*
Njurar och urinvägar			Pollakisuri Miktionsstörning Urinretention Urininkontinens* Polyuri Nykturi	Blåstömnings-svårigheter* Oliguri	
Reproduktionsorgan och bröstkörtel	Ejakulations-svikt	Oregelbundna menstruationer* Erektildysfunktion	Sexuell dysfunktion (se avsnitt 4.4) Menorragi Vaginal blödning Kvinnlig sexuell dysfunktion (se avsnitt 4.4)	Galaktorré* Atrofisk vulvovaginit Genital flytning Balanopostit*§ Gynekomasti* Priapism*	Postpartum-blödning*†
Allmänna symtom och/eller symtom vid administrerings-stället	Trötthet*	Sjukdomskänsla* Smärta i bröstkorgen* Asteni* Pyrexia*	Perifert ödem* Frossa Gångsvårigheter* Törst	Bråck Minskad läkemedelstolerans	
Undersökningar		Viktuppgång*	Ökat ALAT* Ökat ASAT* Viktnedgång*	Ökat serumkolesterol* Onormala kliniska laboratorieresultat Onormal sperma Förändrad	

				trombocyt-funktion*§	
Skador och förgiftningar		Skada			
och behandlings-komplikationer					
Kirurgiska och medicinska åtgärder				Kärl-utvidgnings-operation	

* Biverkning identifierad efter godkännandet.

§ Biverkningsfrekvensen utgörs av den beräknade övre gränsen för det 95-procentiga konfidensintervallet med användning av "The Rule of 3".

† Denna biverkning har rapporterats för den terapeutiska klassen SSRI-/SNRI-läkemedel (se avsnitt 4.4 och 4.6).

Utsättningssymtom som har setts vid avbrytande av sertralinbehandling

Avbrytande av sertralinbehandling (särskilt när det sker abrupt) medför ofta utsättningssymtom. Yrsel, känselstörningar (inklusive parestesier), sömnstörningar (inklusive insomni och intensiva drömmar), agitation eller ångest, illamående och/eller kräkningar, tremor och huvudvärk är de vanligast rapporterade reaktionerna. I allmänhet är dessa symtom lätta till måttliga och upphör spontant, men hos vissa patienter kan de vara svåra och/eller ha förlängd duration. Därför rekommenderas ett stegvis utsättande genom dosnedtrappning när behandling med sertralin ska avslutas (se avsnitten 4.2 och 4.4).

Äldre population

SSRI- eller SNRI-läkemedel, inklusive sertralin har förknippats med fall av kliniskt signifikant hyponatremi hos äldre patienter, som kan löpa högre risk att få denna biverkning (se avsnitt 4.4).

Pediatrisk population

Hos över 600 barn som behandlats med sertralin var den totala biverkningsprofilen i allmänhet likartad den som har setts i studier på vuxna. Följande biverkningar har rapporterats i kontrollerade studier (n=281 patienter som fick behandling med sertralin):

Mycket vanliga ($\geq 1/10$): huvudvärk (22 %), insomni (21 %), diarré (11 %) och illamående (15 %).

Vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$): smärta i bröstkorgen, mani, feber, kräkningar, anorexi, labilitet, aggression, agitation, oro, uppmärksamhetsstörning, yrsel, hyperkinesi, migrän, somnolens, tremor, synstörning, muntorrhet, dyspepsi, mardrömmar, trötthet, urininkontinens, utslag, akne, näsblod, väderspänning.

Mindre vanliga ($\geq 1/1000$, $< 1/100$): Förlängd EKG QT (se avsnitt 4.4, 4.5 och 5.1), suicidförsök, konvulsioner, extrapyramidala störningar, parestesier, depression, hallucinationer, purpura, hyperventilation, anemi, onormal leverfunktion, ökat ALAT-värde, cystit, herpes simplex, otitis externa, öronvärk, ögonsmärta, mydriasis, sjukdomskänsla, hematuri, utslag med varblåsor, rinit, skada, viktnedgång, muskelryckningar, onormala drömmar, apati, albuminuri, pollakisuri, polyuri, bröstsmärta, menstruationsrubbing, alopeci, dermatit, hudproblem, onormal hudlukt, urtikaria, bruxism, vallningar.

Ingen känd frekvens: enures

Klasseffekt

Epidemiologiska studier som främst har utförts på patienter 50 år och äldre, visar en ökad risk för benfraktur hos patienter som behandlas med SSRI och TCA. Mekanismen är okänd.

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal

uppmannas att rapportera varje misstänkt biverkning till (se detaljer nedan).

Läkemedelsverket
Box 26
751 03 Uppsala
Webbplats: www.lakemedelsverket.se

4.9 Överdosering

Toxicitet

Sertralins säkerhetsmarginal är beroende av patientpopulationen och/eller samtidig medicinering. Dödsfall har rapporterats i samband med överdosering av sertralin, administrerat enbart eller i kombination med andra läkemedel och/eller alkohol. Alla fall av överdosering bör därför behandlas aktivt.

Symtom

Symtom på överdosering är serotoninmedierade biverkningar såsom somnolens, gastrointestinala störningar (t.ex. illamående och kräkningar), takykardi, tremor, agitation och yrsel. Koma har rapporterats men mindre frekvent.

QTc-förlängning/torsade de pointes har rapporterats efter överdosering av sertralin, EKG-övervakning rekommenderas därför alltid vid överdosering av sertralin (se avsnitt 4.4, 4.5 och 5.1).

Behandling

Det finns ingen specifik antidot för sertralin. Det rekommenderas att kontrollera luftvägarna och säkerställa, om så krävs, adekvat syresättning och ventilation. Aktivt kol, som kan användas tillsammans med laxermedel, kan vara lika eller mer effektivt än ventrikelsköljning och bör övervägas vid behandling av överdosering. Framkallande av kräkning rekommenderas inte. Övervakning av hjärtfunktionen (t.ex. EKG) och vitala funktioner rekommenderas även samt allmän symtomatisk och stödjande behandling.

På grund av den stora distributionsvolymen för sertralin gör forcerad diures, dialys, hemoperfusion och utbytestransfusion troligen ingen nytta.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Psykoanaleptika, selektiva serotoninåterupptagshämmare
ATC-kod: N06AB06

Verkningsmekanism

Sertralin hämmar starkt och selektivt upptaget av serotonin (5-HT) i nervterminalerna *in vitro*. Detta resulterar i potentierad effekt av 5-HT hos djur. Det har endast mycket svag effekt på återupptaget av noradrenalin och dopamin i nervterminalerna. I kliniska doser blockerar sertralin upptaget av serotonin i trombocyterna hos människa. Det har inga stimulerande, sederande, antikolinerga eller kardiotoxiska effekter hos djur. I kontrollerade studier på friska frivilliga var inte sertralin sederande och inverkade inte på den psykomotoriska funktionen. På grund av sin selektiva hämning av 5-HT-upptaget förstärker inte sertralin den katekolaminerga aktiviteten. Sertralin har ingen affinitet till muskarin- (kolinerga), serotonin-, dopamin-, adrenerga, histamin-, GABA- eller bensodiazepinreceptorer. Vid långtidsadministrering av sertralin på djur nedregleras noradrenerga receptorer i hjärnan, vilket också påvisats med andra kliniskt effektiva antidepressiva och läkemedel mot tvångssyndrom.

Sertralin har inte visat på någon missbruksbenägenhet. I en jämförande, placebokontrollerad, dubbelblind, randomiserad studie av missbruksbenägenheten hos sertralin, alprazolam och d-

amfetamin hos människa gav inte sertralin några positiva subjektiva effekter som tydde på missbrukspotential. Däremot skattade försökspersonerna både alprazolam och d-amfetamin väsentligt högre än placebo vad gäller läkemedelssympati, eufori och missbrukspotential. Sertralin gav varken den stimulans och ångest som associeras med d-amfetamin eller den sedering och nedsättning av den psykomotoriska funktionen som associeras med alprazolam. Sertralin fungerar inte som en positiv förstärkare på rhesusapor som tränats i att självadministrera kokain. Inte heller ersätter det vare sig d- amfetamin eller pentobarbital som särskild stimulans hos rhesusapor.

Klinisk effekt och säkerhet

Egentlig depression

En studie har utförts på primärvårdspatienter med depression, som i slutet av en initial 8-veckors, öppen behandlingsfas svarade på sertralin 50-200 mg dagligen. Dessa patienter (n=295) randomiserades till att fortsätta behandlingen i en dubbelblind studie under 44 veckor med sertralin 50-200 mg dagligen eller placebo. Patienter som fick sertralin visade en statistiskt signifikant lägre återfallsfrekvens än placebobehandlade patienter. Den genomsnittliga dosen för dem som fullföljde behandlingen var 70 mg dagligen. Andelen patienter som svarade på behandlingen i sertralin- och placeboarmarna (definierat som antalet patienter som inte fick återfall) var 83,4 % respektive 60,8 %.

Post traumatiskt stressyndrom (PTSD)

Kombinerade data från 3 studier på PTSD i normalpopulationen fann en lägre svarsfrekvens hos män jämfört med kvinnor. I de två positiva normalpopulationsstudierna var svarsfrekvensen för män respektive kvinnor gentemot placebobehandling liknande (kvinnor: 57,2 % mot 34,5 %, män: 53,9 % mot 38,2 %). Antalet manliga respektive kvinnliga patienter i de poolade normalpopulationsstudierna var 184 respektive 430 och därför är resultaten från kvinnor mer robusta, och männen associerades med andra variabler vid studiestart (mer substansmissbruk, längre duration och källa till trauma etc.) som har samband med minskad effekt.

Kardiell elektrofysiologi

I en särskild, noggrann studie av QTc-intervallet som genomfördes vid steady state vid supratherapeutisk exponering på friska frivilliga försökspersoner (som behandlades med 400 mg/dag, vilket är två gånger den maximala rekommenderade dagsdosen) var den övre gränsen för det tvåsidiga, 90-procentiga KI för det tidsmatchade minsta kvadrat-medelvärde för skillnaden i QTcF (QT-tid korrigerad för hjärtfrekvens enligt Fridericia) mellan sertralin och placebo (11,666 msek) större än det fördefinierade tröskelvärde 10 msek vid tidpunkten 4 timmar efter dosering. Exponering responsanalysen visade på ett svagt positivt förhållande mellan förlängt QTcF-intervall och plasmakoncentrationen av sertralin [0,036 msek/(ng/ml); $p < 0,0001$].

Enligt exponering responsmodellen är tröskelvärde för kliniskt signifikant förlängning av QTcF-intervallet (d.v.s. att det förutsedda 90-procentiga KI överstiger 10 msek) minst 2,6 gånger större än genomsnittligt $C_{\max}$ (86 ng/ml) efter den högsta rekommenderade dosen av sertralin (200 mg/dag) (se avsnitt 4.4, 4.5, 4.8 och 4.9).

Pediatrisk OCD

Säkerheten och effekten av sertralin (50-200 mg dagligen) har undersökts vid öppenvårdsbehandling av icke-deprimerade barn (6-12 år) och ungdomar (13-17 år) med tvångssyndrom (OCD). Efter en veckas enkelblind inledande behandling med placebo tilldelades patienterna slumpvis behandling under 12 veckor med en flexibel dos av antingen sertralin eller placebo. Barn (6-12 år) fick en initialdos på 25 mg. De patienter som randomiserades till sertralin visade signifikant större förbättring än dem som randomiserades till placebo enligt Yale-Browns OCD-skala för barn (CY-BOCs) ($p=0,005$), den globala OCD-skalan NIMH ($p=0,019$) och CGI-skalan för förbättring ($p=0,002$). En trend mot större förbättring i sertralingruppen än i placebogruppen sågs också enligt CGI-skalan för svårighetsgrad ($p=0,089$). På CY-BOCs var medelvärde vid studiestart och förändring från studiestart för placebogruppen $22,25 \pm 6,15$ respektive $-3,4 \pm 0,82$. För sertralingruppen var medelvärde vid studiestart och förändring från

studiestart $23,36 \pm 4,56$ respektive $-6,8 \pm 0,87$. I en post-hoc analys var andelen patienter som svarade på behandlingen (definierades som en minskning enligt CY-BOCs- skalan om 25 % eller mer (primärt effektmått) från studiestart till studieslut), 53 % av de sertralinbehandlade patienterna, jämfört med 37 % av de placebobehandlade patienterna ($p=0,03$).

Data avseende säkerhet och effekt över lång tid saknas för barn och ungdomar.

Pediatrik population

Inga data finns tillgängliga för barn under 6 år.

Säkerhetsstudie utförd efter marknadsföring SPRITES

En observationsstudie genomfördes efter godkännandet för försäljning på 941 patienter i åldrarna 6-16 år för att utvärdera säkerheten under långtidsbehandling med sertralin (med och utan psykoterapi) jämfört med psykoterapi på kognitiv, emotionell, fysisk och sexuell mognad i upp till 3 år. Denna studie genomfördes enligt klinisk praxis hos barn och ungdomar med primär diagnos av tvångssyndrom, depression eller andra ångestsyndrom och utvärderad kognition [bedömd genom Trails B test och Metacognition Index enligt Behavioural Rating Inventory of Executive Function (BRIEF), beteendemässig/emotionell reglering (bedömd genom Behavioural Regulation Index från BRIEF) och fysisk/sexuell mognad (bedömd genom standardiserad längd/vikt/BMI (Body Mass Index) och Tanner-stadium)]. Hos den pediatrika populationen är sertralin endast godkänd för patienter i åldern 6 år och äldre med OCD (se avsnitt 4.1).

Standardisering av primärt utfallsmått baserat på köns- och åldersnormer visade att det övergripande resultatet överensstämde med normal utveckling. Ingen statistisk signifikant skillnad observerades för de primära utfallsmåtten, med undantag för vikt. Ett statistiskt signifikant fynd för standardiserad vikt observerades i jämförande analyser, men viktförändringen var liten [genomsnittlig (SD) förändring i standardiserade Z-poäng $<0,5$ SD]. Det fanns ett samband mellan dos-respons och viktökning.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Absorption

Efter en oral dos om 50-200 mg, givet en gång dagligen i 14 dagar till människa, återfinns maximala plasmakoncentrationer av sertralin 4,5-8,4 timmar efter den dagliga administreringen av läkemedlet. Intag av föda förändrar inte signifikant biotillgängligheten hos sertralin tabletter.

Distribution

Cirka 98 % av cirkulerande läkemedel binds till plasmaproteiner.

Biotransformering

Sertralin genomgår omfattande första passage-metabolism i levern.

Baserat på kliniska och *in-vitro* data så kan slutsatsen dras att sertralin metaboliseras via flera vägar inkluderande CYP3A4, CYP2C19 (se avsnitt 4.5) och CYP2B6. Sertralin och dess huvudmetabolit desmetylsertralin är även P-glykoprotein substrat *in-vitro*.

Eliminering

Den genomsnittliga halveringstiden för sertralin är cirka 26 timmar (inom området 22-36 timmar). I överensstämmelse med den terminala elimineringshalveringstiden är ackumuleringen ungefär tvåfaldig upp till steady state-koncentrationerna, som uppnås efter en vecka vid dosering en gång om dagen. Halveringstiden för N-desmetylsertralin är inom området 62-104 timmar. Sertralin och N-desmetylsertralin genomgår båda omfattande metabolism hos människa, och de därav följande metaboliterna utsöndras i feces och urinen i lika mängd. Endast en liten mängd ($<0,2$ %) av oförändrat sertralin utsöndras i urinen.

Linjäritet/icke-linjäritet

Sertralins farmakokinetik är dosproportionell inom området 50-200 mg.

Farmakokinetiken hos särskilda patientgrupper

Pediatrisk population med OCD

Sertralins farmakokinetik har studerats hos 29 barn i åldrarna 6-12 år och 32 ungdomar i åldrarna 13- 17 år. Patienterna titrerades gradvis upp till en daglig dos om 200 mg inom 32 dagar, antingen med startdos om 25 mg och därefter stegvisa ökningar eller med startdos om 50 mg och ökningar. Båda regimerna, om 25 mg respektive 50 mg, tolererades lika väl. Vid steady state av dosen 200 mg var plasmanivåerna av sertralin hos åldersgruppen 6-12 år cirka 35 % högre än hos åldersgruppen 13-17 år och 21 % högre än hos referensgruppen med vuxna patienter. Det fanns inga signifikanta skillnader mellan pojkar och flickor vad avser clearance. En låg startdos och stegvis upptitrering med 25 mg i taget rekommenderas därför för barn, särskilt barn med låg kroppsvikt. Till ungdomar kan samma dos som till vuxna ges.

Ungdomar och äldre

Den farmakokinetiska profilen hos ungdomar eller äldre skiljer sig inte signifikant från den hos vuxna i åldrarna 18-65 år.

Nedsatt leverfunktion

Hos patienter med leverskada är sertralins halveringstid förlängd, och AUC ökar trefaldigt (se avsnitten 4.2 och 4.4).

Nedsatt njurfunktion

Hos patienter med måttligt till gravt nedsatt njurfunktion sågs ingen signifikant ackumulering av sertralin.

Farmakogenomik

Plasmanivåerna av sertralin var cirka 50 % högre hos långsamma metaboliserare av CYP2C19 jämfört med snabba metaboliserare. Det kliniska betydelsen av detta är oklar och patienter ber titreras baserat på klinisk respons.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Gängse studier avseende säkerhetsfarmakologi, allmäntoxicitet, gentoxicitet, och karcinogenicitet visade inte några särskilda risker för människa. Reproduktionstoxicitetsstudier på djur har inte visat några tecken på teratogenicitet eller negativa effekter på fertiliteten hos handjur. Den fostertoxicitet som observerats berodde troligen på modertoxicitet. Minskad postnatal överlevnad och kroppsvikt hos avkomman sågs endast under de första dagarna efter födseln. Belägg fanns för att den tidiga postnatala mortaliteten berodde på *in utero* exponering efter dag 15 i dräktigheten. De fördröjningar i den postnatala utvecklingen som har setts hos avkommor från behandlade djurmödrar berodde förmodligen på effekter hos modern och är därför inte relevant vad avser risk hos människa.

Data från djurstudier på gnagare och icke-gnagare visar inte på någon påverkan på fertiliteten.

Juvenila djurstudier

En toxikologisk studie på unga råttor har utförts där sertralin administrerades oralt till han- och honråttor mellan dag 21-56 efter födseln (doser på 10, 40 eller 80 mg/kg/dag) med en doseringsfri återhämtningsfas upp till dag 196 efter födseln. Försenad könsmodnads förekom hos han- och honråttor vid olika dosnivåer, hanar vid 80 mg/kg och honor vid ≥ 10 mg/kg), trots detta fynd fanns inga sertralin relaterade effekter på någon av de endpoints för han- eller hondjurs fortplantning som utvärderades. Dessutom så observerades även uttorkning, pigmenterad sekretion från näsan och en minskad genomsnittlig viktökning mellan dag 21-56 efter födseln. Samtliga av de ovan nämnda effekterna som kan härledas till administreringen av sertralin gick tillbaka någon gång under den doseringsfria återhämtningsfasen av studien. Den kliniska relevansen av dessa effekter som observerades hos råttor som administrerats sertralin har inte fastställts.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Tablettkärna

Laktosmonohydrat

Cellulosa, mikrokristallin (E460i)

Povidon

Kroskarmellosnatrium (E468)

Magnesiumstearat (E572)

Filmdragering

Hypromellos (E464)

Titandioxid (E171)

Talk (E553b)

Propylenglykol (E1520)

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

Sertralin Zentiva 50 mg filmdragerade tabletter

18 månader.

Sertralin Zentiva 100 mg filmdragerade tabletter

2 år.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras vid högst 30 °C. Förvaras i originalförpackningen. Fuktkänsligt.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Transparent PVC/PVDC – Alu blister.

Förpackningsstorlek:

10, 20, 28, 30, 50, 60, 84, 100 filmdragerade tabletter

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion

Ej använt läkemedel och avfall skall kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Zentiva k.s.

U kabelovny 130

102 37 Prag 10

Tjeckien

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

50 mg: 64182
100 mg: 64183

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för första godkännande: 2024-05-15

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

2026-04-20