

PRODUKTRESUMÉ

for

Zoloft, filmovertrukne tabletter

0. **D.SP.NR.**
08255

1. **LÆGEMIDLETS NAVN**
Zoloft

2. **KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING**

Zoloft 25 mg filmovertrukne tabletter:

Hver filmovertrukken tablet indeholder sertralinhydrochlorid svarende til 25 mg sertralin.

Zoloft 50 mg filmovertrukne tabletter:

Hver filmovertrukken tablet indeholder sertralinhydrochlorid svarende til 50 mg sertralin.

Zoloft 100 mg filmovertrukne tabletter:

Hver filmovertrukken tablet indeholder sertralinhydrochlorid svarende til 100 mg sertralin

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

3. **LÆGEMIDDELFORM**
Filmovertrukne tabletter.

25 mg er hvide, aflange (8,2×3,3 mm), filmovertrukne tabletter uden delekærv, stemplet Pfizer på den ene side og "ZLT 25" på den anden side.

50 mg er hvide, aflange (10,3×4,2 mm), filmovertrukne tabletter med delekærv, stemplet Pfizer på den ene side og "ZLT 50" på siden med delekærv. Tabletten kan deles i to lige store doser.

100 mg er hvide, aflange (13,1×5,2 mm), filmovertrukne tabletter uden delekærv, stemplet Pfizer på den ene side og "ZLT 100" på den anden side.

4. **KLINISKE OPLYSNINGER**

4.1 **Terapeutiske indikationer**

Sertralin er indiceret til behandling af:

Depressive episoder. Forebyggelse af tilbagevendende depressive episoder.

Panikangst med eller uden agorafobi.

Obsessiv-kompulsiv sygdom (OCD) hos voksne og hos børn og unge i alderen 6-17 år.

Socialangst.

Posttraumatisk belastningsreaktion (PTSD).

4.2 Dosering og indgivelsesmåde

Dosering:

Initialbehandling:

Depression og obsessiv-kompulsiv sygdom (OCD)

Sertralinbehandling bør startes med en dosis på 50 mg 1 gang dagligt.

Panikangst, posttraumatisk belastningsreaktion (PTSD) og socialangst

Behandlingen bør initieres med 25 mg 1 gang dagligt. Dosis øges til 50 mg 1 gang dagligt efter en uge. Dette behandlingsregime har vist sig at reducere antallet af de nyopståede bivirkninger, der ses i begyndelsen af behandlingsperioden, og som kendetegner panikangst.

Titring:

Depression, obsessiv-kompulsiv sygdom (OCD), panikangst, socialangst og posttraumatisk belastningsreaktion

Patienter, der ikke responderer på 50 mg 1 gang dagligt, kan have gavn af en dosisøgning.

Dosisændringer bør foretages trinvist med 50 mg ad gangen i intervaller på mindst en uge, op til en maksimal dosis på 200 mg dagligt. Dosisændringer bør ikke ske hyppigere end én gang pr. uge af hensyn til sertralins halveringstid på 24 timer.

Terapeutisk effekt kan ses inden for 7 dage. Terapeutisk respons er dog som regel først synlig efter en længere behandlingsperiode, især i forbindelse med OCD.

Vedligeholdelse af dosis

Dosering i en længerevarende behandlingsperiode bør holdes på det lavest mulige effektgivende niveau med efterfølgende justering afhængigt af terapeutisk respons.

Depression

Længerevarende behandling kan være hensigtsmæssig til forebyggelse af tilbagevendende depressive episoder (MDE). I de fleste tilfælde er den anbefalede dosis til forebyggelse af tilbagevendende depressive episoder, den samme som anvendes under den aktuelle episode.

Patienter med depression bør behandles i en periode på mindst 6 måneder for at sikre, at de er symptomfri.

Panikangst og OCD

Da forebyggelse af tilbagefald ikke er påvist for disse sygdomme, bør fortsat behandling af panikangst og OCD regelmæssigt vurderes.

Ældre patienter

Da ældre patienter har en større risiko for udvikling af hyponatriæmi, skal deres dosis overvejes omhyggeligt (se pkt. 4.4).

Nedsat leverfunktion

Sertralin skal anvendes med forsigtighed til patienter med leversygdom. En lavere dosis eller et længere interval mellem doseringerne bør anvendes til patienter med nedsat leverfunktion (se pkt. 4.4). Sertralin bør ikke anvendes i tilfælde af svært nedsat leverfunktion på grund af manglende kliniske data (se pkt. 4.4)

Nedsat nyrefunktion

Dosisjustering er ikke nødvendig hos patienter med nyreinsufficiens (se pkt. 4.4).

Børn:

Børn og unge med OCD

13-17 år: Initialt gives 50 mg 1 gang dagligt.

6-12 år: Initialt gives 25 mg 1 gang dagligt. Dosis kan øges til 50 mg 1 gang dagligt efter 1 uge.

Ved manglende respons kan efterfølgende doser efter behov øges med 50 mg ad gangen over en periode på nogle uger. Den maksimale dosis er 200 mg dagligt. Imidlertid skal der tages hensyn til børns relativt lave legemsvægt i forhold til voksne, når dosis øges fra 50 mg. Dosisændringer bør foretages med intervaller på mindst 1 uge.

Der er ikke vist effekt hos børn med depression.

Der er ingen tilgængelige data for behandling af børn under 6 år (se pkt. 4.4).

Administration:

Zoloft bør indtages én gang dagligt enten morgen eller aften.

Zoloft tabletter kan tages med eller uden føde.

Symptomer ved seponering af sertralin

Brat seponering bør undgås. Ved ophør af behandling med sertralin bør dosis nedsættes gradvist over en periode på mindst 1-2 uger for at nedsætte risikoen for seponeringsreaktioner (se pkt. 4.4 og 4.8). Hvis reduktion af dosis eller seponering medfører uacceptable symptomer, må det overvejes at vende tilbage til den oprindeligt ordnede dosis. Herefter kan lægen fortsætte med at reducere dosis, men i et langsommere tempo.

4.3 Kontraindikationer

- Overfølsomhed over for det aktive stof eller et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.
- Samtidig behandling med irreversible monoaminoxidasehæmmere (MAO-hæmmere) er kontraindiceret på grund af risiko for udvikling af serotonin syndrom med symptomer som fx agitation, tremor og hypertermi. Sertralin må ikke anvendes inden for 14 dage efter seponering af en irreversibel MAO-hæmmer. Tilsvarende bør behandling med en irreversibel MAO-hæmmer tidligst indledes 7 dage efter seponering af sertralin (se pkt. 4.5).
- Samtidig brug hos patienter, der tager pimoziid er kontraindiceret (se pkt. 4.5).

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

Serotoninsyndrom (SS) eller malignt neuroleptikasyndrom (NMS)

Der er rapporteret om potentielt livstruende tilstande, som serotonin syndrom (SS) eller malignt neuroleptikasyndrom (NMS) ved brug af SSRI, herunder sertralin. Risiko for SS eller NMS ved brug af SSRI er forøget ved samtidig brug af andre serotonerge lægemidler (inklusive andre serotonerge antidepressiva, amfetaminer og triptaner), med lægemidler der nedsætter metabolismen af serotonin (inklusive MAO-hæmmere, fx methylenblåt), antipsykotika og andre dopamin antagonist samt med opioider. Patienter bør monitoreres for tegn og symptomer på SS eller NMS (se pkt. 4.3).

Skift fra selektive serotonin-genoptagelseshæmmere (SSRI-præparater) eller andre antidepressiva eller antiobsessive lægemidler

Erfaring savnes vedrørende varigheden af den optimale udvaskningsperiode ved skift fra SSRI-præparater, andre antidepressiva eller antiobsessive lægemidler til sertralin. Der bør derfor udvises forsigtighed og omhyggelig medicinsk vurdering, især hvis der skiftes fra langtidsvirkende stoffer, fx fluoxetin.

Andre serotonerge lægemidler, fx tryptophan, fenfluramin og 5-HT-agonister

Samtidig behandling med sertralin og andre lægemidler, der øger effekten af serotonerg neurotransmission, fx amfetaminer, tryptophan, fenfluramin, 5-HT-agonister eller

naturlægemidler, som indeholder perikon (*hypericum perforatum*) bør gives med forsigtighed og helt undgås, så vidt det er muligt, på grund af risikoen for farmakodynamisk interaktion.

Forlænget QT_c-interval/Torsade de Pointes (TdP)

Der er efter markedsføring set tilfælde af forlænget QT_c-interval og TdP ved brug af sertralin. Hovedparten af disse tilfælde blev set hos patienter med andre risikofaktorer for forlænget QT_c-interval/TdP. Den forlængende virkning på QT_c-intervallet blev bekræftet i en grundig undersøgelse af QT_c hos raske, frivillige forsøgspersoner, hvor der blev set en statistisk signifikant positiv sammenhæng mellem dosis og respons. Sertralin bør derfor anvendes med forsigtighed til patienter med yderligere risiko for forlænget QT_c-interval, fx hjertesygdomme, hypokalæmi eller hypomagnesæmi, QT_c-forlængelse i familien, bradykardi samt samtidig behandling med lægemidler, der forlænger QT_c-intervallet (se pkt. 4.5 and 5.1).

Aktivering af hypomani eller mani

Hos et mindre antal patienter, der er behandlet med markedsførte antidepressiva og antiobsessive lægemidler, herunder sertralin, er der rapporteret om symptomer på mani og hypomani. Sertralin bør derfor anvendes med forsigtighed til patienter med mani/hypomani i anamnesen. Patienten bør overvåges nøje af lægen. Sertralin bør seponeres hos enhver patient, der går ind i en manisk fase.

Skizofreni

Psykotiske symptomer kan tiltage hos skizofrene patienter.

Kramper

Kramper kan opstå ved behandling med sertralin: Sertralinbehandling bør undgås hos patienter med ustabil epilepsi, og bør kun gives til patienter med kontrolleret, stabil epilepsi under nøje medicinsk overvågning. Sertralin bør seponeres hos patienter, der udvikler kramper.

Selv mord/selv mordstanker/selv mordsforsøg eller klinisk forværring

Depression er forbundet med en øget risiko for selvmordstanker, selvdestruktive handlinger og selvmord (selvmordsrelaterede hændelser). Denne risiko varer ved, indtil der er sket en signifikant remission af sygdommen. Eftersom en forbedring af depressionen måske ikke ses før efter flere ugers behandling, bør patienten følges tæt, indtil en forbedring ses. Generel klinisk erfaring viser, at selvmordsrisikoen kan stige i de tidlige helbredelsesstadier.

Andre psykiatriske lidelser, for hvilke der ordineres sertralin, kan også være forbundet med en øget risiko for selvmordsrelaterede hændelser. Yderligere kan disse tilstande være co-morbide med svær depression. Der skal derfor tages de samme forholdsregler ved behandling af patienter med andre psykiatriske lidelser som ved patienter med svær depression.

Patienter, der tidligere har haft selvmordsrelaterede hændelser, eller patienter, der udviser en signifikant grad af selvmordstanker eller selvmordsforsøg inden behandling, har større risiko for selvmordstanker eller for at forsøge at begå selvmord og bør følges tæt under behandlingen. En meta-analyse af placebo-kontrollerede kliniske studier af antidepressiva givet til voksne patienter med psykiatriske lidelser viste øget risiko for selvmordsadfærd hos patienter under 25 år behandlet med antidepressiva sammenlignet med placebogruppen.

Tæt overvågning, især af patienter i højrisikogruppen, bør ledsage den medicinske behandling særlig ved behandlingsstart og dosisændringer. Patienter (og plejepersonale) bør gøres opmærksom på behovet for overvågning med henblik på forekomst af en hvilken som helst klinisk forværring, selvmordsadfærd eller -tanker samt unormale ændringer i adfærd og på, at de straks skal søge læge, hvis disse symptomer opstår.

Seksuel dysfunktion

Selektive serotonin-genoptagelseshæmmere (SSRI) kan give symptomer på seksuel dysfunktion (se pkt. 4.8). Der har været indberetninger om langvarig seksuel dysfunktion, hvor der fortsat ses symptomer, på trods af seponering af SSRI-behandling.

Pædiatrisk population

Sertralin bør ikke anvendes til behandling af børn og unge under 18 år, undtagen børn og unge i alderen 6-17 år med obsessiv-kompulsiv sygdom. Selvmordsrelateret adfærd (selvmordsforsøg og selvmordstanker) og fjendtlighed (fortrinsvis aggressioner, oppositionel adfærd og vrede) blev observeret hyppigere i kliniske forsøg blandt børn og unge behandlet med antidepressiva i forhold til gruppen behandlet med placebo. Hvis det under hensyntagen til kliniske behov alligevel beslutes at behandle patienter i denne gruppe, bør disse overvåges omhyggeligt for selvmordssymptomer. Derudover findes der kun begrænsede kliniske data for langtidsdata om sikkerhed hos børn og unge, herunder påvirkning af vækst, kønsmodning og kognitiv og adfærdsmæssig udvikling. Der er set enkelte tilfælde af nedsat vækst og forsinket indtræden af pubertet efter markedsføring. Klinisk relevans heraf og kausalitet herfor er stadig uklar (se pkt. 5.3). Læger skal kontrollere børn for vækst- og udviklingsabnormiteter, hvis de er i langtidsbehandling.

Abnorm blødning/hæmorragi

Der er rapporteret om blødningsabnormiteter ved behandling med SSRI, herunder kutan blødning (ekchymose og purpura) og andre blødningshændelser, fx gastrointestinal eller gynækologisk blødning, herunder fatal blødning. Der bør udvises forsigtighed hos patienter, der anvender SSRI, især ved samtidig anvendelse af lægemidler med kendt virkning på trombocytfunktionen (fx antikoagulantia, atypiske antipsykotika og phenothiaziner, de fleste tricykliske antidepressiva, acetylsalicylsyre og non-steroidale antiinflammatoriske lægemidler (NSAID)) samt hos patienter med blødningsforstyrrelser i anamnesen (se pkt. 4.5).

Hyponatriæmi

Hyponatriæmi kan forekomme i forbindelse med behandling med SSRI eller SNRI, herunder sertralin.

I mange tilfælde forekommer hyponatriæmi som et resultat af uhensigtsmæssig produktion af antidiuretisk hormon (SIADH). Der er rapporteret tilfælde af serum-natriumniveau under 110 mmol/l.

Ældre har en større risiko for udvikling af hyponatriæmi i forbindelse med behandling med SSRI eller SNRI. Patienter, der tager diuretika eller som på anden måde er volumendepleterede har også en større risiko (se under Ældre). Seponering af behandling bør overvejes hos patienter med symptomatisk hyponatriæmi, og egnet medicinsk intervention bør indledes. Tegn og symptomer på hyponatriæmi omfatter hovedpine, koncentrationsbesvær, hukommelsesbesvær, konfusion, svaghed og usikkerhed, som kan føre til faldulykker. Tegn og symptomer forbundet med sværere og/eller akutte tilfælde omfatter hallucinationer, synkope, kramper, koma, respirationsstop og død.

Symptomer ved seponering af sertralin

Seponeringssymptomer forekommer almindeligvis ved stop af behandling, især hvis der er tale om brat seponering (se pkt. 4.8). Blandt de patienter, der i kliniske forsøg blev behandlet med sertralin, var hyppigheden af rapporterede seponeringssymptomer 23 % hos dem, der afbrød behandlingen sammenlignet med 12 % hos dem, der fortsatte behandlingen.

Risikoen for seponeringssymptomer kan afhænge af flere faktorer, f. eks. behandlingsvarighed og dosis samt hastigheden af dosisreduktion. De mest almindelige rapporterede reaktioner er svimmelhed, sensoriske forstyrrelser (herunder paræstesi), søvnforstyrrelser (herunder søvnmangel og intense drømme), agitation eller angst, kvalme og/eller opkastning, tremor og

hovedpine. Hos de fleste patienter er disse symptomer milde til moderate, men hos nogle patienter kan de være svære. De indtræder normalt inden for de første dage efter seponering af behandlingen, men symptomerne er i meget sjældne tilfælde rapporteret hos patienter, der uforvarende har sprunget en dosis over. Symptomerne er generelt forbigående og forsvinder normalt inden for to uger, mens de hos enkelte kan være længerevarende (2-3 måneder eller mere). Det anbefales derfor at seponere behandlingen gradvist ved nedtrapning af dosis over en periode på flere uger eller måneder alt efter patientens behov (se pkt. 4.2).

Akatisi/psykomotorisk rastløshed

Brugen af sertralin har været knyttet til udvikling af akatisi, som er kendetegnet ved en fornemmelse af subjektiv ubehagelig eller forstyrrende rastløshed og et behov for psykomotorisk agitation såsom manglende evne til at sidde eller stå stille, normalt i forbindelse med indre uro. Denne tilstand indtræffer med størst sandsynlighed inden for de første par ugers behandling. For patienter, der udvikler disse symptomer, kan dosisøgning være uhensigtsmæssig.

Nedsat leverfunktion

Sertralin metaboliseres i vid udstrækning i leveren. En farmakokinetisk undersøgelse af gentagne doseringer hos patienter med mild og stabiliseret levercirrhose viste en forlænget halveringstid og ca. tre gange større AUC₀₋₂₄ og C_{max} sammenlignet med patienter med normal leverfunktion. Der er ikke observeret nogen signifikant forskel i plasmaproteinbinding mellem grupperne. Anvendelse af sertralin til patienter med leversygdom bør foregå med forsigtighed. En lavere dosis eller længere interval mellem doseringerne bør anvendes til patienter med nedsat leverfunktion. Sertralin bør ikke anvendes til patienter med svært nedsat leverfunktion (se pkt. 4.2).

Nedsat nyrefunktion

Da sertralin i vid udstrækning metaboliseres i leveren, er udskillelsen af uomdannet stof via urinen kun en mindre eliminationsvej. Hos patienter med mild til moderat nedsat nyrefunktion (kreatininclearance 30-60 ml/min) eller moderat til svært nedsat nyrefunktion (kreatininclearance 10-29 ml/min) var farmakokinetiske parametre (AUC₀₋₂₄ og C_{max}) efter gentagne doser ikke signifikant forskellige fra dem hos patienter med normal nyrefunktion. Dosisjustering er ikke nødvendig baseret på graden af nedsat nyrefunktion.

Ældre

Over 700 ældre patienter (>65 år) deltog i et klinisk forsøg. Bivirkningernes art og hyppighed hos de ældre patienter svarede til forekomsten hos yngre patienter.

SSRI og SNRI herunder sertralin er dog forbundet med tilfælde af klinisk betydende hyponatriæmi hos ældre, som kan have en større risiko for at udvikle denne bivirkning (se hyponatriæmi under pkt. 4.4).

Diabetes

Hos patienter med diabetes kan behandling med en SSRI muligvis ændre den glykæmiske kontrol. Det kan være nødvendigt at justere dosis af insulin og/eller dosis af oral antidiabetika.

Elektrochokbehandling (ECT)

Der er ikke udført kliniske forsøg vedrørende risk-benefit ved samtidig anvendelse af ECT og sertralin.

Grapefrugtjuice

Samtidig indtag af sertralin og grapefrugtjuice kan ikke anbefales (se pkt. 4.5).

Laboratorieundersøgelser

Der er set falsk-positive benzodiazepin urin-immunoassay screeningtest hos patienter der fik sertralin. Det skyldes mangel på specificitet i screeningstestene. Der kan forventes falsk-positive svar i flere dage efter seponering af sertralinbehandling. Bekræftende test, som fx gaschromatografi eller massespektrometri kan skelne sertralin fra benzodiazepiner.

Snærvinklet glaukom

SSRI'er, herunder sertralin, kan have en effekt på pupilstørrelsen, som kan resultere i mydriasis. Denne mydriatiske effekt kan potentielt forsnævre øjenvinklen, som igen kan resultere i forhøjet intraokulært tryk og snærvinklet glaukom, især hos prædisponerede patienter. Zolofit skal derfor bruges med forsigtighed hos patienter med snærvinklet glaukom eller med glaukom i anamnesen.

4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

Kontraindiceret:

Monoaminoxidasehæmmere

Irreversible MAO-hæmmere (fx selegilin)

Sertralin må ikke anvendes sammen med irreversible MAO-hæmmere, som fx selegilin. Sertralinbehandling må ikke initieres inden for 14 dage efter seponering af en irreversibel MAO-hæmmer. Tilsvarende bør behandling med en irreversibel MAO-hæmmer tidligst indledes 7 dage efter seponering af sertralin (se pkt. 4.3).

Reversibel, selektiv MAO-A-hæmmer (moclobemid)

På grund af risiko for serotonin syndrom, må sertralin ikke anvendes samtidig med en reversibel og selektiv MAO-hæmmer, som fx moclobemid. Efter seponering af en reversibel MAO-hæmmer kan sertralinbehandling initieres efter en periode på mindre end 14 dage. Det anbefales, at behandling med en reversibel MAO-hæmmer tidligst indledes 7 dage efter seponering af sertralin (se pkt. 4.3).

Reversibel, ikke-selektiv MAO-hæmmer (linezolid)

Linezolid, der er et antibiotikum, er en svag reversibel og ikke-selektiv MAO-hæmmer, der ikke bør anvendes samtidig med sertralin (se pkt. 4.3).

Der er rapporteret om alvorlige reaktioner hos patienter, som for nylig har seponeret en behandling med en MAO-hæmmer (fx methylenblåt) og startet på sertralinbehandling, eller som har seponeret en sertralinbehandling før initiering af behandling med en MAO-hæmmer. Disse reaktioner omfatter tremor, myoklonus, diaforese, kvalme, opkastning, rødmen, svimmelhed samt hypertermi med karakteristika, der ligner malignt neuroleptikasyndrom, krampeanfald og død.

Pimozid

I et klinisk forsøg har samtidig indtagelse af sertralin og en lav enkeltdosis pimozid (2 mg) vist stigning i pimozidkoncentrationen på ca. 35 %. Denne stigning er ikke forbundet med ændringer i EKG. Da mekanismen bag denne interaktion er ukendt, og på grund af pimozids snævre terapeutiske indeks, er samtidig indgift af sertralin og pimozid kontraindiceret (se pkt. 4.3).

Samtidig administration med sertralin anbefales ikke:

CNS-depressiva og alkohol

Samtidig indtagelse af sertralin 200 mg dagligt forstærker ikke effekten af alkohol, carbamazepin, haloperidol eller phenytoin i forhold til kognitiv og psykomotorisk adfærd hos raske forsøgspersoner. Samtidig anvendelse af alkohol og sertralin kan imidlertid ikke anbefales.

Andre serotonerge lægemidler

Se pkt. 4.4.

Forsigtighed tilrådes også med fentanyl (brugt i generel anæstesi eller til behandling af kroniske smerter), andre serotonerge lægemidler (herunder andre serotonerge antidepressiva, amfetaminer og triptaner) samt med andre opioider.

Særlige forsigtighedsregler:

Lægemidler der forlænger QT_c-intervallet

Risiko for forlænget QT_c-interval og/eller ventrikulær arytmi (fx TdP) kan være øget, hvis der samtidig anvendes lægemidler, der forlænger QT_c-intervallet (fx visse antipsykotika og antibiotika) (se pkt. 4.4 og 5.1).

Lithium

I et placebokontrolleret forsøg hos raske frivillige forsøgspersoner ændredes lithiums farmakokinetik ikke signifikant ved samtidig anvendelse af sertralin og lithium. Der var dog en øget incidens af tremor i forhold til placebo, hvilket kan tyde på en mulig farmakodynamisk interaktion. Patienter bør overvåges nøje ved samtidig behandling med sertralin og lithium.

Phenytoin

Et placebokontrolleret forsøg med raske frivillige forsøgspersoner har vist, at længerevarende indtagelse af sertralin 200 mg dagligt ikke medførte klinisk afgørende hæmning af phenytoins metabolisme. Dog er der set nogle tilfælde af høj phenytoineksponering hos patienter, der anvender sertralin. Derfor bør plasmaphenytoin-koncentrationen monitoreres, når sertralinbehandling initieres, og med korrekt justering af phenytoindosis. Derudover kan samtidig anvendelse af phenytoin medføre en reduktion af sertralinkoncentrationen i plasma. Det kan ikke udelukkes, at andre CYP3A4-induktorer, fx phenobarbital, carbamazepin, perikon og rifampicin kan reducere plasmaniveauet af sertralin.

Triptaner

Efter markedsføring er der ved samtidig behandling med sertralin og sumatriptan i sjældne tilfælde rapporteret om svaghed, hyperrefleksi, koordinationssvigt, konfusion, angst og uro. Symptomer på serotonergt syndrom kan også forekomme med andre produkter af samme klasse (triptaner). Hvis samtidig behandling med sertralin og triptaner er klinisk påkrævet, tilrådes det, at patienten overvåges (se pkt. 4.4).

Warfarin

Samtidig behandling med sertralin 200 mg dagligt og warfarin har vist en mindre, men statistisk signifikant øgning af prothrombintid. Dette kan i nogle tilfælde give ubalance i INR-værdien. Prothrombintiden bør derfor overvåges, når sertralinbehandling initieres eller seponeres.

Øvrige lægemiddelinteraktioner, digoxin, atenolol, cimetidin:

Samtidig behandling med cimetidin medførte et betydeligt fald i sertralin-clearance. Den kliniske betydning af disse ændringer er ukendt. Sertralin har ikke nogen virkning på atenolols beta-adrenerge blokeringssevner. Der er ikke observeret interaktion mellem sertralin 200 mg dagligt og digoxin.

Lægemidler, der påvirker trombocytfunktionen:

Der er en øget risiko for blødning hos patienter, der anvender SSRI, herunder sertralin samtidig med medicin med kendt virkning på trombocytfunktionen (fx non-steroidale antiinflammatoriske lægemidler (NSAID), acetylsalicylsyre og ticlopidin) eller andre lægemidler, der kan øge risikoen for blødning (se pkt. 4.4).

Neuromuskulære blokkere

SSRI'er kan reducere plasmakolinesteraseaktiviteten og resultere i en forlængelse af den neuromuskulære blokerende effekt af mivacurium eller andre neuromuskulære blokkere.

Lægemidler, der metaboliseres af cytokrom P450:

Sertralin kan muligvis fungere som en mild til moderat hæmmer af CYP2D6. Længerevarende dosering med sertralin 50 mg dagligt har vist en moderat stigning (gennemsnit 23-37 %) i steady state desipramin-plasmaniveauet (desipramin er en markør for CYP2D6-isoenzymaktivitet). Især ved høje sertralindoser kan der opstå klinisk relevante interaktioner med andre CYP2D6-substrater med et snævert terapeutisk indeks, som klasse 1C-antiarytmika, som fx propafenon og flecainid, TCA og typiske antipsykotika.

Sertralin fungerer ikke som en hæmmer af CYP3A4, CYP2C9, CYP2C19 og CYP1A2 i en klinisk signifikant grad. Dette er bekræftet ved *in vivo*-interaktionsforsøg med CYP3A4-substrater (endogen cortisol, carbamazepin, terfenadin, alprazolam), CYP2C19-substratet diazepam og CYP2C9-substraterne tolbutamid, glibenclamid og phenytoin. *In vitro*-forsøg tyder på, at sertralin i meget lille eller ingen grad hæmmer CYP1A2.

Indtag af 3 glas grapefrugtjuice dagligt øgede sertralinplasmakoncentrationen med ca. 100 % i et cross-over studie med 8 japanske raske frivillige forsøgspersoner. Indtag af grapefrugtjuice bør derfor undgås under behandling med sertralin (se pkt. 4.4).

Baseret på interaktionsstudiet med grapefrugtjuice kan det ikke udelukkes, at samtidig behandling med sertralin og potente CYP3A4-hæmmere, fx proteasehæmmere, ketoconazol, itraconazol, posaconazol, voriconazol, clarithromycin, telithromycin og nefazodon, vil resultere i større stigninger i sertralinplasmakoncentrationen. Dette gælder også moderate CYP3A4-hæmmere, fx aprepitant, erythromycin, fluconazol, verapamil og diltiazem. Brug af potente CYP-3A4-hæmmere bør undgås under behandling med sertralin.

Sertralinplasmakoncentrationer øges med ca. 50 % hos dårlige omsættere af CYP2C19 sammenlignet med hurtige omsættere (se pkt. 5.2). Interaktion med stærke hæmmere af CYP2C19, fx omeprazol, lansoprazol, pantoprazol, rabeprazol, fluoxetin, fluvoxamin, kan ikke udelukkes.

4.6 Graviditet og amning

Graviditet

Der er ikke foretaget velkontrollerede forsøg med gravide kvinder. En betydelig mængde data viser dog ingen tegn på, at sertralin fremkalder medfødte misdannelser. Dyreforsøg har påvist virkning på reproduktionen sandsynligvis på grund af maternal toksicitet forårsaget af stoffets farmakodynamiske virkning og/eller direkte farmakodynamiske virkning på fostret (se pkt. 5.3).

Der er rapporteret om symptomer svarende til seponeringssymptomer hos nogle nyfødte, hvis mødre har anvendt sertralin under graviditeten. Dette fænomen er også set med andre SSRI-antidepressiva. Sertralin må kun anvendes under graviditet, hvis kvindens kliniske tilstand er sådan, at fordelene af behandlingen forventes at veje tungere end den potentielle risiko.

Nyfødte bør observeres, hvis maternal brug af sertralin fortsætter ind i et af de senere trin af graviditeten, især i tredje trimester. Følgende symptomer kan opstå hos nyfødte efter maternal brug af sertralin i et senere trin af graviditeten: respirationsbesvær, cyanose, apnø, krampeanfald, ustabil temperatur, vanskelighed ved fødeindtagelse, opkastning, hypoglykæmi, hypertoni, hypotoni, hyperrefleksi, rysten, sitren, irritabilitet, sløvhed, konstant grædende, dødsighed og svært ved at sove. Disse symptomer kan enten skyldes den serotonerge effekt eller

seponeringssymptomer. I de fleste tilfælde indtræder komplikationerne straks eller inden for 24 timer efter fødslen.

Data fra epidemiologiske undersøgelser tyder på, at anvendelse af SSRI'er til gravide, særligt i de sene stadier af graviditeten, kan forøge risikoen for Persisterende Pulmonal Hypertension hos den Nyfødte (PPHN). Denne observerede risiko var ca. 5 tilfælde for hver 1.000 graviditeter. I den almindelige befolkning er der 1 til 2 tilfælde af PPHN for hver 1.000 graviditeter.

Amning

Publicerede data vedrørende sertralinkoncentrationen i modermælk viser, at en lille mængde sertralin og dets metabolit, N-desmethylertralin, udskilles i modermælk. Ikke målbare eller generelt ubetydelige sertralinkoncentrationer blev fundet i serum fra spædbørn, dog med en undtagelse hos et spædbarn, hvor serumkoncentrationen var omkring 50 % af moderens serumkoncentration (men uden synlig sundhedsmæssig påvirkning af barnet). Der er indtil nu ikke rapporteret om sundhedsmæssige bivirkninger hos børn, der bliver ammet af mødre, der anvender sertralin, men en risiko kan ikke udelukkes. Sertralin må kun anvendes under amning, hvis lægen skønner, at behandlingens fordel vejer tungere end risikoen.

Fertilitet

Data fra dyrestudier har ikke vist en effekt af sertralin på fertilitetsparametre (se pkt. 5.3). Humane spontane rapporter om brug af visse SSRI'er har vist, at en påvirkning af sædkvaliteten er reversibel. Hidtil er der ikke observeret påvirkning af den humane fertilitet

4.7 Virkninger på evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner

Ikke mærkning.

Klinisk farmakologiske forsøg har vist, at sertralin ikke påvirker den psykomotoriske adfærd. Ved behandling med psykofarmaka kan reaktionstiden dog være nedsat hos visse patienter. Patienterne anbefales derfor at udvise forsigtighed ved aktiviteter, der kræver opmærksomhed, fx at føre motorkøretøj eller betjene maskiner, før de ved, hvordan de reagerer på behandling med sertralin.

4.8 Bivirkninger

Kvalme er den hyppigst forekommende bivirkning. Seksuel dysfunktion hos mænd (ejakulationssvigt) forekom i kliniske forsøg med behandling af socialangst hos 14 % for sertralin sammenlignet med 0 % for placebo. Bivirkningerne er dosisafhængige og ofte af forbigående natur ved fortsat behandling.

Bivirkningsprofilen, der ofte er observeret i dobbeltblinde, placebokontrollerede forsøg hos patienter med OCD, panikangst, PTSD og socialangst svarede til den, der er observeret i kliniske forsøg hos patienter med depression.

Tabel 1 viser bivirkninger set efter markedsføring (frekvens ikke kendt) og placebo-kontrollerede forsøg (omfatter i alt 2.542 patienter, der fik sertralin og 2.145 patienter, der fik placebo) hos patienter med depression, OCD, panikangst, PTSD og socialangst. Intensitet og frekvens kan falde ved fortsat behandling for nogle af de bivirkninger, der er anført i tabel 1, og det vil som regel ikke føre til seponering af behandlingen.

Tabel 1: Bivirkninger

Frekvensen af bivirkninger observeret fra placebo-kontrollerede kliniske forsøg med depression, OCD, panikangst, PTSD og socialangst. Poolede analyser og efter markedsføring.

System organklasse	Meget almindelig ($\geq 1/10$)	Almindelig ($\geq 1/100$ til $\leq 1/10$)	Ikke almindelig ($\geq 1/1000$ til $\leq 1/100$)	Sjælden ($\geq 1/10.000$ til $\leq 1/1000$)	Frekvens ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenvær ende data)
Infektioner og parasitære sygdomme		Øvre luftvejsinfektioner , faryngitis, rhinitis	Gastroenteritis, otitis media	Diverticulitis [§]	
Benigne, maligne og uspecificerede tumorer (inkl. cyster og polypper)			Neoplasma		
Blod- og lymfesystemet				Lymfadenopati, trombocytopeni [§] , leukopeni [§]	
Immun- systemet			Hypersensitivitet*, sæsonbetinget allergi*	Anafylaktiode reaktioner*	
Endokrine system			Hypothyreose*	Hyperprolakti- næmi [§] , utilstrækkelig sekretion af antidiuretisk hormon [§]	
Metabolisme og ernæring		Nedsat appetit, øget appetit*		Hyperkolestero- læmi*, diabetes mellitus*, hypo- glykæmi*, hyper- glykæmi [§] , hyponatriæmi [§]	
Psykelige forstyrrelser	Insomni	Angst*, depression*, agitation*, nedsat libido*, nervøsitet, depersonalisation, angstfyldte drømme, bruxismus*	Selv mordstanker og -adfærd, psykotiske lidelser*, abnorm tankegang, apati, hallucinationer*, aggression*, eufori*, paranoia	Konversionsfor- styrrelser [§] , paroniria [§] , afhængighed, søvngængerier, præmatur ejakulation	

System organklasse	Meget almindelig ($\geq 1/10$)	Almindelig ($\geq 1/100$ til $\leq 1/10$)	Ikke almindelig ($\geq 1/1000$ til $\leq 1/100$)	Sjælden ($\geq 1/10.000$ til $\leq 1/1000$)	Frekvens ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenvær ende data)
Nervesystemet	Svimmelhed, hovedpine*, døsighed	Tremor, bevægelsesforstyrrelser (herunder ekstrapyramidale symptomer som hyperkinesi, hypertoni, dystoni. skæren tænder eller abnorm gangart), paræstesi*, hypertoni*, forstyrrelser i opmærksomhed, dysgeusi	Amnesi, hypæstesi*, ufrivillige muskelsammentrækninger*, synkope*, hyperkinesi*, migræne*, kramper*, ortostatisk svimmelhed, koordinationsforstyrrelser, taleforstyrrelser	Koma*, akatisi (se pkt. 4.4), dyskinesi, hyperæstesi, cere-brovaskulære kramper (herunder reversibel cerebral vasokonstriktion syndrom og Call-Fleming syndrom)*§, psykomotorisk rastløshed (se pkt. 4.4)*§, sensorisk forstyrrelse, koreoatose§. Der er også rapporteret tegn og symptomer forbundet med serotonin syndrom* og malignt neuroleptikasyndrom: Ved samtidig anvendelse af serotonerge lægemidler, er der i nogle tilfælde set agitation, konfusion, diaforese, diarré, feber, hypertension, stivhed, takykardi§.	
Øjne		Synsforstyrrelser*	Mydriasis*	Synsfeltdefekt, glaukom, diplopi, fotofobi, hyfæma*§,	Makulopati

System organklasse	Meget almindelig (≥1/10)	Almindelig (≥1/100 til ≤1/10)	Ikke almindelig (≥1/1000 til ≤1/100)	Sjælden (≥1/10.000 til ≤1/1000)	Frekvens ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenvær ende data)
				anisokori ^{*§} , unormalt syn [§] , tåreflåd	
Øre og labyrint		Tinnitus [*]	Øresmerter		
Hjerte		Palpitationer [*]	Takykardi [*] , hjerterforstyrrelser	Myokardiein- farkt ^{*§} , Torsade de Pointes ^{*§} (se pkt. 4.4, 4.5 og 5.1), bradykardi, for- længet QT _c - interval [*] (se pkt. 4.4, 4.5 og 5.1)	
Vaskulære sygdomme		Hedetur [*]	Abnorm blødning (fx gastrointestinal blødning) [*] , hyper- tension [*] , rødmen, hæmaturi [*]	Perifer iskæmi	
Luftveje, thorax og mediastinum		Gaben [*]	Dyspnø, epistaxis [*] , bronkospasmer [*]	Hyperventilatio n, interstitiel lunget sygdom ^{*§} , laryngospasme dysfoni, stridor ^{*§} , hypoventilation, hikke	
Mave- tarmkanalen	Kvalme, diarré, mundtør-hed	Dyspepsi, obstipation [*] , abdominal- smerter [*] , opkast- ning [*] , flatulens	Melæna, tandsygdom, øsofagitis, glossitis, hæmorider, øget spytsekretion, dysfagi, sygdom i tungen	Mundsår, pancreatitis ^{*§} , blodig afføring, sår på tungen, stomatitis	
Lever og galdeveje				Abnorm leverfunktion, alvorlige leverpåvirkning er (herunder hepatitis, icterus og leverinsufficien s)	
Hud og subkutane væv		Hyperhidrose, udslæt [*]	Periorbitalt ødem [*] , urticaria [*] , alopeci [*] , pruritus [*] , purpura [*] , dermatitis, tør hud,	Sjældne rapporter om alvorlige kutanreaktioner	

System organklasse	Meget almindelig ($\geq 1/10$)	Almindelig ($\geq 1/100$ til $\leq 1/10$)	Ikke almindelig ($\geq 1/1000$ til $\leq 1/100$)	Sjælden ($\geq 1/10.000$ til $\leq 1/1000$)	Frekvens ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenvær ende data)
			ansigtsødem, koldsved	(SCAR): fx Stevens- Johnsons syndrom* og epidermal nekrolyse* [§] , hudreaktion* [§] , lysfølsomhed [§] , angioødem, abnorm hårstruktur, abnorm hudlugt, bulløs dermati- tis, follikulært udslæt	
Knogler, led, muskler og bindevæv		Rygsmærter, arthralgi*, myalgi	Osteoarthritis, muskelsammentrækning er, muskelkramper*, muskelsvaghed	Rhabdomyolyse * [§] , knogleprobleme r	Trismus*
Nyrer og urinveje			Pollakisuri, vandladningsproblemer, urinretention*, urin- inkontinens*, polyuri, nokturi	Forsinket påbegyndelse af vandladning*, oliguri	
Det reproduktive system og mammar	Ejakulations- svigt	Menstruations- forstyrrelser*, erektile dysfunktion	Seksuel dysfunktion (se pkt. 4.4), menoragi, vaginalblødning, seksuel dysfunktion hos kvinder (se pkt. 4.4)	Galaktorré*, atrofisk vulvovaginitis, genital udflåd, balanopostit* [§] , gynækomasti*, priapisme*	
Almene symptomer og reaktioner på administrations stedet	Træthed*	Utilpashed*, bryst- smerter*, asteni*, pyreksi*	Perifert ødem*, kulde- rystelser, gangforstyrrelser*, tørst	Hernia, nedsat lægemiddel- tolerans	
Undersøgelser		Vægtøgning*	Stigning i alaninamino- transferase*, stigning i aspartataminotrans- ferase*, vægttab*	Forhøjet kolesterol i blodet*, abnorme kliniske undersøgelses- resultater, unor- mal sæd,	

System organklasse	Meget almindelig ($\geq 1/10$)	Almindelig ($\geq 1/100$ til $\leq 1/10$)	Ikke almindelig ($\geq 1/1000$ til $\leq 1/100$)	Sjælden ($\geq 1/10.000$ til $\leq 1/1000$)	Frekvens ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenvær ende data)
				påvirket trombocytfunkti on ^{*§}	
Traumer, forgiftninger og behandlingsko mplikationer		Traumer			
Kirurgiske og medicinske procedurer				Induceret vasodilation	
* Bivirkning er set efter markedsføring. § Bivirkningsfrekvens er bestemt ud fra øvre grænse af 95% konfidensinterval ved hjælp af "The Rule of 3".					

Symptomer ved seponering af sertralin

Seponering af sertralin (især brat seponering) medfører ofte seponeringssymptomer. De hyppigst rapporterede er svimmelhed, sensoriske forstyrrelser (herunder paræstesi), søvnforstyrrelser (herunder insomni og intense drømme), agitation eller angst, kvalme og/eller opkastning, tremor og hovedpine. Hos de fleste patienter er disse symptomer milde til moderate og forbigående, men hos nogle patienter kan de være svære og/eller langvarige. Det anbefales derfor, når sertralinbehandling ikke længere er påkrævet, at seponere medicinen gradvist ved nedtrapning af dosis (se pkt. 4.2 og 4.4).

Ældre

SSRI og SNRI herunder sertralin er forbundet med tilfælde af klinisk betydende hyponatriæmi hos ældre. Disse patienter har en større risiko for at udvikle denne bivirkning (se pkt. 4.4).

Børn

Den samlede bivirkningsprofil, der er set hos mere end 600 børn behandlet med sertralin, svarede til den, der er set i kliniske forsøg hos voksne. Følgende bivirkninger er rapporteret i kliniske kontrollerede forsøg (n=281 patienter behandlet med sertralin):

Meget almindelig ($\geq 1/10$): Hovedpine (22 %), insomni (21 %), diarré (11 %) og kvalme (15 %).

Almindelig ($\geq 1/100$ til $< 1/10$): Bryst smerter, mani, pyreksi, opkastning, appetitløshed, påvirket labilitet, aggression, agitation, nervøsitet, opmærksomhedsforstyrrelse, svimmelhed, hyperkinesi, migræne, søvnighed, tremor, synsforstyrrelser, mundtørhed, dyspepsi, mareridt, utilpashed, urininkontinens, udslæt, akne, epistaxis, flatulens.

Ikke almindelig ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$): EKG QT-forlængelse (se pkt. 4.4, 4.5 og 5.1), selvmordsforsøg, kramper, ekstrapyramidale forstyrrelser, paræstesi, depression, hallucinationer, purpura, hyperventilation, anæmi, abnorm leverfunktion, stigning i alaninaminotransferase, cystitis, herpes simplex, otitis externa, øresmerter, øjensmerter, mydriasis, utilpashed, hæmaturi, pustuløst udslæt, rhinitis, traumer, vægttab, muskelsammentrækninger, drømmeforstyrrelser, apati, albuminuri, pollakisuri, polyuri,

smerter i bryst, menstruationsforstyrrelser, alopeci, dermatitis, hudlidelser, abnorm hudlugt, urticaria, bruxismus, rødmen.

Frekvens ikke kendt: Enuresis.

Klasseeffekt

Epidemiologiske studier, der hovedsagelig inkluderede patienter ≥ 50 år, viser en forøget risiko for knoglebrud hos patienter, der blev behandlet med SSRI og TCA. Mekanismen bag denne risiko kendes ikke.

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Læger og sundhedspersonale anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via:

Lægemiddelstyrelsen

Axel Heides Gade 1

2300 København S

Websted: www.meldenbivirkning.dk

4.9 Overdosering

Toksicitet

Sertralins sikkerhedsmargin afhænger af patientpopulation og/eller øvrigt medicinindtag. Dødsfald er blevet rapporteret i forbindelse med overdosering af sertralin alene eller i kombination med andre lægemidler og/eller alkohol. Enhver overdosering bør derfor behandles aggressivt.

Symptomer

Symptomer ved overdosering er bl.a. serotonin-medierede bivirkninger såsom sovetrang, gastrointestinale forstyrrelser (fx kvalme og opkastning), takykardi, tremor, agitation og svimmelhed. Koma er rapporteret mindre hyppigt

Forlænget QT_c-interval/Torsade de Pointes er set efter overdosering af sertralin. Det anbefales derfor, at der foretages EKG-måling i forbindelse med alle overdoseringer (se pkt. 4.4, 4.5 og 5.1).

Behandling

Der findes ingen specifik antidot til sertralin. Det anbefales, at luftveje holdes frie og, om nødvendigt, at der gives ilt og ventileres. Aktivt kul, som kan anvendes sammen med et afføringsmiddel, kan være ligeså effektivt, eller mere, end ventrikeltømning, og denne mulighed bør overvejes ved behandling af overdosering. Induktion af emesis frarådes. Overvågning af hjertefunktion (fx EKG) og vitale funktioner tilrådes også samtidig med almindelig symptomatisk behandling og understøttende forholdsregler. Da sertralin har et stort distributionsvolumen er forceret diurese, dialyse, hæmoperfusion og udskiftningstransfusion sandsynligvis uden effekt.

4.10 Udlevering

B

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

5.0 Terapeutisk klassifikation

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Virkningsmekanisme

Sertralin er en potent, specifik neuronal serotonin (5-HT)-genoptagshæmmer *in vitro*, hvilket resulterer i en potentiering af effekten af 5-HT i dyr. Sertralin har kun meget svag effekt på den neuronale genoptagelse af noradrenalin og dopamin. I kliniske doser blokerer sertralin genoptagelse af serotonin i humane blodplader. Sertralin har ingen stimulerende, sedativ eller antikolinerg aktivitet og er ikke kardiotoxisk i dyr. I kontrollerede forsøg med raske forsøgspersoner, havde sertralin ingen sederende virkning og påvirkede ikke den psykomotoriske adfærd. I overensstemmelse med den selektive hæmning af 5-HT genoptagelse, forstærker sertralin ikke den katekolaminerge aktivitet. Sertralin har ikke affinitet til muskarine (kolinerge), serotonerge, dopaminerge, adrenerge, histaminerge, GABA eller benzodiazepinerge receptorer. Kronisk indgift af sertralin i dyr bevirkede nedregulering af ikke-adrenerge receptorer i hjernen. Dette er også set efter andre klinisk effektive antidepressiva og antiobsessive lægemidler.

Der er ikke set fysisk eller psykisk afhængighed af sertralin. I et placebo-kontrolleret, dobbeltblindt, randomiseret forsøg, der skulle vise den komparative tilbøjelighed for afhængighed af sertralin, alprazolam og d-amfetamin hos mennesker, fremkaldte sertralin ikke positive, subjektive virkninger, der tyder på afhængighed. Forsøgspersonerne bedømte derimod både alprazolam og d-amfetamin signifikant højere end placebo, hvad angår medicinlignende eufori og potentiale for afhængighed. Sertralin fremkaldte hverken den stimulering eller angst, der er associeret med d-amfetamin eller sedation og psykomotorisk svækkelse associeret med alprazolam. Sertralin fungerer ikke som en positiv forstærker i rhesusaber, der er trænet til selv at anvende kokain, ej heller som substitut for en karakteristisk stimulans for hverken d-amfetamin eller pentobarbital i rhesusaber.

Klinisk virkning og sikkerhed

Depression

Et klinisk forsøg blev udført på de ambulante deprimerede patienter, der ved slutningen af en initial 8 ugers åben behandlingsfase havde responderet på sertralin 50-200 mg dagligt. Disse patienter (n=295) blev randomiseret til at fortsætte yderligere 44 uger på dobbeltblindt sertralin 50-200 mg dagligt eller placebo. Der blev observeret en statistisk signifikant lavere tilbagefaldsfrekvens hos patienter, der fik sertralin sammenlignet med dem, der fik placebo. Den gennemsnitlige dosis for dem, der fuldførte var 70 mg dagligt. Procentdelen af respondere (defineret som de patienter, der ikke fik tilbagefald) var 83,4 % for sertralin og 60,8 % for placebogruppen.

Posttraumatisk belastningsreaktion (PTSD)

Der er fundet en lavere responsrate hos mænd sammenlignet med kvinder i den almindelige population i de kombinerede data fra 3 PTSD-forsøg. I de 2 positive almindelige populationsforsøg var responderraterne ens for mænd og kvinder, der fik sertralin sammenlignet med placebo (kvinder: 57,2 % vs. 34,5 %; mænd: 53,9 % vs. 38,2). Antallet af mænd og kvinder i det poolede almindelige populationsforsøg var henholdsvis 184 og 430. Resultaterne hos kvinderne var derfor mere stærke og hos mændene var resultaterne forbundet med andre baseline-variable (mere stofafhængig, længere varighed, kilde til traume osv.), hvilket er korreleret med aftagende effekt.

Kardiel elektrofysiologi

I en grundig undersøgelse af QT_c udført ved *steady-state* ved supratherapeutiske doser hos raske, frivillige forsøgspersoner (400 mg/dag, det dobbelte af daglig anbefalet dosis), var de øvre værdier af det to-sidede 90% konfidensinterval for *Least Square* gennemsnitlige forskel i QT_c-værdien mellem sertralin og placebo (11,666 millisekunder) større end den

prædefinerede tærskel på 10 millisekunder 4 timer efter indgivelse af dosis. Dosis-responsanalyser indikerede et positivt forhold mellem QT_cF og sertralin plasmakoncentrationer [0,036 millisekunder/(ng/ml); $p < 0,0001$]. På baggrund af denne dosis-responsmodel, var grænsen for klinisk signifikant forlængelse af QT_cF (dvs. 90% konfidensinterval overstiger 10 millisekunder) mindst 2,6 gange større end gennemsnitlig C_{max} (86 ng/ml) ved den højest anbefalede sertralindosis (200 mg/dag) (se pkt. 4.4, 4.5, 4.8 og 4.9).

Obsessiv-kompulsiv sygdom (OCD) hos børn

Sikkerhed og effekt af sertralin (50-200 mg dagligt) blev undersøgt ved ambulant behandling af ikke-deprimerede børn (6-12 år) og unge (13-17 år) med obsessiv-kompulsiv sygdom (OCD). Efter en uges indkøring med enkeltblind placebobehandling, blev patienterne randomiseret til en 12 ugers fleksibel dosering med enten sertralin eller placebo. Børn (6-12 år) fik en initialdosis på 25 mg. Efter Children's Yale-Brown Obsessive Compulsive Scale CY-BOCS ($p=0,005$), the NIMH Global Obsessive Compulsive Scale ($p=0,0019$) og the CGI Improvement ($p=0,002$) viste de patienter, der blev randomiseret til sertralin en større forbedring end dem, der blev randomiseret til placebo. Derudover sås en tendens til en større forbedring i sertralingruppen end i placebogruppen vurderet ud fra CGI Severity Scale ($p=0,089$). Efter CY-BOCs var den gennemsnitlige baseline- og ændring fra baseline-score for placebogruppen henholdsvis $22,25 \pm 6,15$ og $-3,4 \pm 0,82$. For sertralingruppen var den gennemsnitlige baseline og ændring fra baseline-score henholdsvis $23,36 \pm 4,56$ og $-6,8 \pm 0,87$. I en post-hoc analyse var respondere, der er defineret som patienter med et 25 % eller større fald i CY-BOCs (det primære effektmål) fra baseline til endepunkt, 53 % for sertralin-behandlede patienter sammenlignet med 37 % for placebo-behandlede patienter ($p=0,03$).

Længerevarende sikkerheds- og effektdata mangler for denne pædiatriske population.

Pædiatrisk population

Der er ingen tilgængelige data for børn under 6 år.

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

Absorption:

Efter 14 dages oral dosis på 50-200 mg 1 gang dagligt blev den maksimale plasmakoncentration af sertralin opnået hos mennesker 4,5-8,4 timer efter den daglige indgift. Samtidig indtagelse af føde ændrer ikke biotilgængeligheden af sertralin tabletter signifikant.

Fordeling:

Ca. 98 % af det cirkulerende stof er bundet til plasmaproteiner.

Biotransformation:

Sertralin har udpræget first-pass levermetabolisme.

På baggrund af kliniske og *in-vitro*-data kan det konkluderes, at sertralin metaboliseres gennem flere forskellige mekanismer herunder CYP3A4, CYP2C19 (se pkt. 4.5) og CYP2B6. Sertralin og den primære metabolit desmethylsertralin er også substrater for P-glycoprotein *in-vitro*.

Elimination:

Den gennemsnitlige halveringstid af sertralin er ca. 26 timer (22-36 timer). I overensstemmelse hermed er der ca. én dobbelt akkumulering op til steady state-koncentrationerne, som opnås efter en daglig dosis i en uge.

Halveringstiden for N-desmethylsertralin ligger i området 62-104 timer. Sertralin og N-desmethylsertralin metaboliseres begge i vid udstrækning hos mennesker, og de fremkomne metabolitter udskilles i faeces og urin i lige store mængder. Kun en lille mængde uændret sertralin (under 0,2 %) udskilles i urinen.

Linearitet/non-linearitet

Sertralins farmakokinetiske profil er proportional med dosis i området 50-200 mg.

Farmakokinetik i særlige patientgrupper:

Pædiatrisk population med OCD

Sertralins farmakokinetik er undersøgt hos 29 børn i alderen 6-12 år og 32 unge i alderen 13-17 år. I løbet af 32 dage blev patienterne gradvist optitreret til en daglig dosis på 200 mg. De fik enten en startdosis på 25 mg og derpå trinvis stigning i dosis, eller en startdosis på 50 mg og trinvis stigning i dosis. Både 25 mg-behandlingsregimen og 50 mg-behandlingsregimen blev tolereret i lige høj grad. I steady state for 200 mg dosis var sertralins plasmakonzentration hos de 6-12 årige ca. 35 % højere sammenlignet med de 13-17 årige, og 21 % højere sammenlignet med den voksne referencegruppe. Der var ingen signifikant forskel mellem drenge og piger med hensyn til clearance. Derfor anbefales en lav startdosis og trinvis øgning af dosis med 25 mg ad gangen hos børn, især hos børn med lav legemsvægt. Unge kan doseres som voksne.

Unge og ældre

Den farmakokinetiske profil hos unge eller ældre er ikke signifikant forskellig fra den hos voksne mellem 18 og 65 år.

Nedsat leverfunktion

Hos patienter med leverbeskadigelse forlænges sertralins halveringstid, og AUC øges tre gange (se pkt. 4.2 og 4.4).

Nedsat nyrefunktion

Der er ingen signifikant akkumulering af sertralin hos patienter med moderat til svært nedsat nyrefunktion.

Farmakogenetik

Sertralins plasmakonzentrationerne var ca. 50 % højere hos dårlige omsættere af CYP2C19 sammenlignet med hurtige omsættere. Den kliniske betydning af dette er uklar og patienter skal titreres på grundlag af klinisk respons.

5.3 Prækliniske sikkerhedsdata

De prækliniske data viser ingen særlig risiko for mennesker vurderet ud fra konventionelle forsøg af sikkerhedsfarmakologi og toksicitet efter gentagne doser, genotoksicitet og karcinogenicitet. Reproduktionstoksicitetsforsøg med dyr viste ingen tegn på teratogenicitet eller påvirkning af handyrenes fertilitet. Den observerede fototoksicitet var sandsynligvis relateret til toksicitet i moderdyret. Kun i de første par dage efter fødslen faldt det postnatale afkoms overlevelse og kropsvægt. Der er fundet bevis for, at den tidlige, postnatale mortalitet skyldtes in-utero eksponering efter dag 15 i drægtigheden. Forsinkelse i den postnatale udvikling blev fundet i afkom fra behandlede moderdyr, og det skyldtes sandsynligvis virkningen på moderdyret, og det er derfor ikke relevant for risikoen hos mennesker.

Data fra dyrestudier i gnavere og ikke-gnavere har ikke vist effekter på fertiliteten.

Dyrestudier med juvenile dyr

Der er udført et toksicitetsforsøg med unge han- og hunrotter, der fik orale sertralindoser på dag 21-56 efter fødslen (i doser på 10, 40 eller 80 mg/kg/dag) med en doseringsfri opfølgingsfase til dag 196 efter fødslen. Der blev observeret forsinket kønsmodning hos han- og hunrotter ved forskellige doser (hanner ved 80 mg/kg og hunner ved ≥ 10 mg/kg). På trods af disse fund blev der ved endepunkterne ikke set sertralin-relateret påvirkning af hverken han- eller hunrotters reproduktivitet. Desuden blev der mellem dag 21 og 56 set dehydrering,

pigmenteret næseflåd og nedsat gennemsnitlig øgning af legemsvægten. Alle disse sertralin-relaterede virkninger var reversible under den doseringsfrie opfølgingsfase. Den kliniske relevans af disse fund hos rotter, der fik sertralin, er ikke fastslået.

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Hjælpestoffer

Calciumhydrogenphosphatdihydrat (E341)
Cellulose, mikrokrySTALLINSK (E460)
Hydroxypropylcellulose (E463)
Natriumstivelsesglycolat type A
Magnesiumstearat (E572)

Filmovertæk:

Opadry White, indeholdende:

Titandioxid (E 171)
Hypromellose 2910, 3 cP (E464)
Hypromellose 2910, 5 cP (E464)
Macrogol 400 (E1521)
Polysorbat 80 (E433)

Opadry Clear, indeholdende:

Hypromellose 2910, 5 cP (E464)
Macrogol 400 (E1521)
Macrogol 6000 (E1521)

6.2 Uforlideligheder

Ikke relevant.

6.3 Opbevaringstid

5 år.

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Må ikke opbevares ved temperaturer over 30°C.

6.5 Emballagetyper og pakningsstørrelser

Zolof 25 mg filmovertrukne tabletter:

Aluminiumsfolie/PVC-blister i pakninger med 7, 28, 30 eller 98 tabletter.

Zolof 50 mg filmovertrukne tabletter:

Aluminiumsfolie/PVC-blister i pakninger med 10, 14, 15, 20, 28, 30, 50, 56, 60, 84, 98, 100, 200, 294, 300 eller 500 tabletter.

Aluminiumsfolie/PVC-blister med 30×1 tabletter.

Zolof 100 mg filmovertrukne tabletter:

Aluminiumsfolie/PVC-blister i pakninger med 10, 14, 15, 20, 28, 30, 50, 56, 60, 84, 98, 100, 200, 294, 300 eller 500 tabletter.

Aluminiumsfolie/PVC-blister med 30×1 tabletter.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

6.6 Regler for destruktion og anden håndtering

Ingen særlige forholdsregler.

- 7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**
Pfizer ApS
Lautrupvang 8
2750 Ballerup
- 8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)**
25 mg: 32146
50 mg: 13471
100 mg: 13472
- 9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE**
2. juli 1993
- 10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN**
10. februar 2020