

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Sertraline Bluefish 50 mg, filmomhulde tabletten
Sertraline Bluefish 100 mg, filmomhulde tabletten

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Sertraline Bluefish 50 mg filmomhulde tabletten:

Elke filmomhulde tablet bevat sertralinehydrochloride, overeenkomend met 50 mg sertraline

Sertraline Bluefish 100 mg filmomhulde tabletten:

Elke filmomhulde tablet bevat sertralinehydrochloride, overeenkomend met 100 mg sertraline

Voor een volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1

3. FARMACEUTISCHE VORM

Filmomhulde tablet.

Sertraline Bluefish 50 mg filmomhulde tabletten:

Witte, capsulevormige, filmomhulde tabletten, met aan één zijde de aanduiding "A" ingedrukt en aan de andere zijde een breuklijn tussen een "8" en een "1".

De breukstreep is alleen om het breken te vereenvoudigen zodat het inslikken makkelijker gaat en niet voor de verdeling in gelijke doses.

Sertraline Bluefish 100 mg filmomhulde tabletten:

Witte, capsulevormige, filmomhulde tabletten, met aan één zijde de aanduiding "A" ingedrukt en aan de andere zijde "82".

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Sertraline is geïndiceerd voor de behandeling van:

- Depressieve episodes.
- Preventie van heroptreden van depressieve episodes.
- Paniekstoornis, met of zonder agorafobie.
- Obsessieve compulsieve stoornis (OCS) bij volwassenen en pediatrische patiënten in de leeftijd van 6-17 jaar.
- Sociale angststoornis.
- Posttraumatische stressstoornis (PTSS)..

4.2 Dosering en wijze van toediening

Sertraline dient éénmaal daags worden toegediend, dan wel 's morgens, dan wel 's avonds.
Sertraline tabletten kunnen zowel met als zonder voedsel worden toegediend.
Sertraline harde capsules dienen met voedsel te worden toegediend.

Aanvangsbehandeling

Depressie en OCS

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

Paniekstoornis, PTSS en sociale angststoornis

De behandeling dient te worden gestart met 25 mg/dag. Na één week dient de dosis te worden verhoogd tot 50 mg eenmaal daags. Dit doseringsschema blijkt de frequentie van bijwerkingen die kort na aanvang van de behandeling optreden en karakteristiek zijn voor een paniekstoornis, te verminderen.

Titreering

Depressie, OCS, paniekstoornis, sociale angststoornis en PTSS

Patiënten die niet reageren op een dosis van 50 mg kunnen baat hebben bij dosisverhogingen. Dosisveranderingen dienen te worden doorgevoerd in stappen van 50 mg met intervallen van tenminste 1 week, tot een maximum van 200 mg/dag. Veranderingen in dosis mogen niet vaker dan eenmaal per week doorgevoerd worden vanwege de eliminatiehalfwaardetijd van 24 uur van sertraline.

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

Onderhoud

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

Depressie

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

Paniekstoornis en OCS

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

Pediatrische patiënten

Kinderen en adolescenten met een obsessieve compulsieve stoornis

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

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

In het geval de respons minder is dan gewenst, kunnen hierop volgende doses indien nodig worden verhoogd in stappen van 50 mg gedurende een aantal weken. De maximale dosering is 200 mg per dag.

Bij het verhogen van de dosis van 50 mg dient echter rekening gehouden te worden met het over het algemeen lagere lichaamsgewicht van kinderen in vergelijking met dat van volwassenen.

Dosisveranderingen dienen niet te worden doorgevoerd met intervallen van minder dan één week.

De werkzaamheid bij een pediatrische depressieve stoornis is niet aangetoond.

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

Gebruik bij ouderen

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

Gebruik bij leverinsufficiëntie

Het gebruik van sertraline bij patiënten met leveraandoeningen dient voorzichtig te geschieden. Bij patiënten met leverfunctiestoornissen dient een lagere of minder frequente dosis te worden gebruikt (zie rubriek 4.4).

Sertraline dient niet gebruikt te worden in geval van ernstige leverfunctiestoornis aangezien hiervoor geen klinische gegevens beschikbaar zijn (zie rubriek 4.4).

Gebruik bij nierinsufficiëntie

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

Onttrekkingsverschijnselen die waargenomen zijn na stoppen met sertraline

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

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor het werkzame bestanddeel of voor één van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.

Gelijktijdig gebruik van irreversibele monoamine-oxidase remmers (MAO remmers) is gecontraïndiceerd vanwege het risico op het serotoninesyndroom met symptomen zoals agitatie, tremor en hyperthermie. De behandeling met sertraline dient niet gestart te worden gedurende tenminste 14 dagen na beëindiging van de behandeling met een irreversibele MAO remmer. De behandeling met sertraline dient tenminste 7 dagen voor het starten van de behandeling met een irreversibele MAO remmer beëindigd te worden (zie rubriek 4.5).

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

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Overschakelen van selectieve serotonine-heropnameremmers (SSRI's), antidepressiva of antiobsessieve geneesmiddelen

Er is beperkte ervaring uit gecontroleerd onderzoek betreffende de optimale timing bij het overschakelen van SSRI's, antidepressiva of anti-obsessieve geneesmiddelen op sertraline.

Oplettendheid en zorgvuldige medische beoordeling dienen te worden toegepast bij het overschakelen, vooral van langwerkende middelen zoals fluoxetine.

Andere serotonerge geneesmiddelen bijvoorbeeld tryptofaan, fenfluramine en 5-HT agonisten

Toediening van sertraline samen met andere geneesmiddelen die de effecten van serotonerge

neurotransmissie verhogen zoals tryptofaan of fenfluramine of 5-HT agonisten, of het kruidenpreparaat Sint-Janskruid (*hypericum perforatum*) dient met voorzichtigheid te worden uitgevoerd en indien mogelijk te worden vermeden vanwege de mogelijkheid van een farmacodynamische interactie.

Serotoninesyndroom (SS) of maligne neurolepticasyndroom (MNS)

Het ontwikkelen van potentieel levensbedreigende syndromen zoals het serotoninesyndroom (SS) of het maligne neurolepticasyndroom (MNS) is gemeld bij gebruik van SSRIs, waaronder behandeling met sertraline. Het risico op SS of MNS bij SSRIs neemt toe bij gelijktijdig gebruik van serotonerge geneesmiddelen (waaronder triptanen), met geneesmiddelen die het metabolisme van serotonine nadelig beïnvloeden (waaronder MAOIs), antipsychotica en andere dopamine-antagonisten. Patiënten moeten worden gecontroleerd op het optreden van voortekenen en symptomen van het SS of MNS syndroom (zie rubriek 4.3 – Contra-indicaties).

Activering van hypomanie of manie

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

Schizofrenie

Bij schizofrene patiënten kunnen psychotische symptomen verergeren.

Insulten

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

Suïcide/suïcidale gedachten of verergering van de aandoening

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

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

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

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

ongewone gedragsveranderingen en de noodzaak om onmiddellijk medisch advies in te winnen als deze symptomen zich voordoen.

Gebruik bij kinderen en adolescenten jonger dan 18 jaar

Sertraline dient niet te worden gebruikt bij de behandeling van kinderen en adolescenten jonger dan 18 jaar, behalve bij patiënten met obsessieve compulsieve stoornis in de leeftijd van 6-17 jaar. In klinische studies werden suïcidaal gedrag (zelfmoordpogingen en zelfmoordgedachten) en vijandigheid (voornamelijk agressie, oppositioneel gedrag en woede) vaker waargenomen bij kinderen en adolescenten die behandeld werden met antidepressiva dan bij degenen die behandeld werden met placebo. Indien, op grond van een klinische noodzaak, toch een besluit wordt genomen om te behandelen, dan dient de patiënt zorgvuldig gecontroleerd te worden op het optreden van suïcidale symptomen. Daarnaast ontbreken langetermijn veiligheidsgegevens bij kinderen en adolescenten over groei, maturatie en cognitieve en gedragsontwikkeling. Artsen dienen pediatrie patiënten die langdurig behandeld worden te controleren op afwijkingen van die lichaamssystemen.

Abnormale bloeding/hemorragie

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

Hyponatriëmie

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

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

Acathisie/psychomotore rusteloosheid

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

Onttrekingsverschijnselen die waargenomen zijn na stoppen van behandeling met sertraline

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

Het risico op onttrekingsverschijnselen kan afhankelijk zijn van meerdere factoren waaronder de therapeutische duur en dosering en het tempo van de dosisverlaging. Duizeligheid, zintuiglijke stoornissen (waaronder paresthesieën), slaapstoornissen (waaronder insomnia en levendige dromen), agitatie of angst, misselijkheid en/of braken, tremor en hoofdpijn zijn de meest gerapporteerde reacties.

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

Leverinsufficiëntie

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

Nierinsufficiëntie

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

Gebruik bij ouderen

Meer dan 700 oudere patiënten (> 65 jaar) hebben deelgenomen aan klinische studies. Het patroon en de incidentie van de bijwerkingen bij ouderen waren vergelijkbaar met die bij jongere patiënten. SSRI's of SNRI's waaronder sertraline zijn echter geassocieerd met gevallen van klinisch significante hyponatriëmie bij oudere patiënten, die mogelijk een hoger risico lopen op deze bijwerking (zie hyponatriëmie in rubriek 4.4).

Diabetes

Bij patiënten met diabetes kan behandeling met een SSRI de glycemische regulering veranderen, mogelijk door verbetering van depressieve symptomen. Glycemische regulering dient zorgvuldig te worden gecontroleerd bij patiënten die sertraline krijgen en de dosering van insuline en/of gelijktijdig toegediende orale hypoglycemische geneesmiddelen moet mogelijk worden aangepast.

Electroconvulsieve therapie

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

Grapefruitsap

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

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Gecontra-indiceerd

Monoamine-oxidase remmers

Irreversibele (niet-selectieve) MAO-remmers (selegiline)

Sertraline dient niet in combinatie met irreversibele (niet-selectieve) MAO-remmers zoals selegiline

gebruikt te worden. De behandeling met sertraline dient niet gestart te worden gedurende tenminste 14 dagen na beëindiging van de behandeling met een irreversibele (niet-selectieve) MAO-remmer. De behandeling met sertraline dient ten minste 7 dagen voor het starten van de behandeling met een irreversibele (niet-selectieve) MAO-remmer beëindigd te worden (zie rubriek 4.3).

Reversibele, selectieve MAO-A-remmer (moclobemide)

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

Reversible, niet-selectieve MAO-remmer (linezolid)

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

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

Pimozide

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

Toediening samen met sertraline wordt niet aanbevolen

Middelen die het CZS onderdrukken en alcohol

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

Overige serotonerge geneesmiddelen

Zie rubriek 4.4.

Bijzondere voorzorgen

Geneesmiddelen die de werking van bloedplaatjes beïnvloeden

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

Lithium

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

Fenytoline

Een placebogecontroleerde studie bij normale vrijwilligers suggereert dat chronische toediening van 200 mg/dag sertraline geen klinisch belangrijke remming van het fenytoïnemetabolisme veroorzaakt. Niettemin, aangezien er enkele meldingen waren van hoge blootstelling aan fenytoïne bij patiënten die sertraline gebruikten, wordt het aanbevolen om plasmaconcentraties van fenytoïne te controleren na starten van de sertralinebehandeling, waar nodig met aanpassingen van de fenytoïnedosis. Bovendien kan toediening samen met fenytoïne een afname van de plasmaspiegels van sertraline veroorzaken.

Triptanen

Er zijn zeldzame post-marketing meldingen van patiënten met zwakte, hyperreflexie, incoördinatie, verwarring, angst en agitatie na gebruik van sertraline en sumatriptan. Symptomen van het serotonerge syndroom kunnen zich ook voordoen bij andere producten uit dezelfde klasse (triptanen). Als gelijktijdige behandeling met sertraline en triptanen klinisch verantwoord is, wordt gepaste observatie van de patiënt geadviseerd (zie rubriek 4.4).

Warfarine

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

Overige geneesmiddelinteracties, digoxine, atenolol, cimetidine

Toediening samen met cimetidine veroorzaakte een aanzienlijke afname van de sertralineklaring. De klinische significantie van deze veranderingen is onbekend. Sertraline had geen effect op de bètaadrenerge blokkerende eigenschappen van atenolol.

Er werd geen interactie gezien van dagelijks 200 mg sertraline met digoxine.

Geneesmiddelen die gemetaboliseerd worden door cytochroom P450

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

Sertraline werkt niet in klinisch significante mate als een remmer van CYP 3A4, CYP 2C9, CYP 2C19 en CYP 1A2. Dit is aangetoond in *in vivo*- interactiestudies met CYP3A4 substraten (endogeen cortisol, carbamazepine, terfenadine, alprazolam), CYP2C19 substraat diazepam en CYP2C9 substraten tolbutamide, glibenclamide en fenytoïne. *In vitro*-studies tonen aan dat sertraline weinig tot geen vermogen heeft om CYP 1A2 te remmen.

Dagelijkse inname van 3 glazen grapefruitsap verhoogde de plasmaconcentratie van sertraline met ongeveer 100% in een cross-over studie bij 8 Japanse gezonde proefpersonen. Interactie met andere CYP3A4 remmers is niet vastgesteld. Daarom dient de inname van grapefruitsap vermeden te worden tijdens de behandeling met sertraline (zie rubriek 4.4).

Plasmaconcentraties van sertraline worden verhoogd met ongeveer 50% bij 'poor metabolizers' van CYP2C19 in vergelijking met 'rapid metabolizers' (zie rubriek 5.2). Interactie met sterke CYP2C19-remmers kan niet uitgesloten worden.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Er zijn geen degelijke gecontroleerde studies bij zwangere vrouwen. Echter, een aanzienlijke

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

Er is gemeld dat gebruik van sertraline tijdens de zwangerschap bij enkele pasgeborenen van wie de moeders sertraline gebruikten, symptomen veroorzaakte die overeenkwamen met onttrekkingsverschijnselen. Dit verschijnsel is ook gezien bij andere SSRI antidepressiva. Het gebruik van sertraline tijdens de zwangerschap wordt niet aangeraden, tenzij de klinische toestand van de vrouw zodanig is dat het voordeel van de behandeling naar verwachting opweegt tegen het potentiële risico.

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

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

Borstvoeding

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

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

Klinisch farmacologische studies hebben aangetoond dat sertraline geen effect heeft op psychomotore prestaties. Echter, aangezien psychotrope geneesmiddelen de mentale of fysieke vermogens die nodig zijn voor het uitvoeren van mogelijk gevaarlijke taken zoals autorijden of het bedienen van machines kunnen verslechteren, dient de patiënt dienovereenkomstig gewaarschuwd te worden.

4.8 Bijwerkingen

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

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

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

Tabel 1: Bijwerkingen

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

Ze er vaak (≥1/10)	Vaak (≥1/100, <1/10)	Soms (≥1/1.000, <1/100)	Zelden (≥1/10.000, <1/1.000)	Ze er zelden (<1/10.000)	Frequentie niet bekend
<i>Infecties en parasitaire aandoeningen</i>					
	Faryngitis	Infectie van bovenste luchtwegen, Rhinitis	Diverticulitis, Gastroenteritis, Otitis Media		
<i>Neoplasmata, benigne, maligne (inclusief cysten en poliepen)</i>					
			Neoplasma†		
<i>Bloed- en lymfestelselaandoeningen</i>					
			Lymfadenopathie		Leucopenie, Thrombocytopenie
<i>Immuunsysteemaandoeningen</i>					
					Anafylactoïde reactie, Allergische reactie, Allergie
<i>Endocriene aandoeningen</i>					
					Hyper- prolactinemie, hypothyroïdisme en syndroom van onaangepaste ADH afgifte
<i>Voedings- en stofwisselingsstoornissen</i>					
	Anorexia, Toegenomen eetlust*		Hypercholesterolemie, Hypoglycemie		Hyponatriëmie
<i>Psychische stoornissen</i>					
Insomnia (19%)	Depressie*, Depersonalisatie, Nachtmerries, Angst*, Agitatie*, Nervositeit, Verminderd libido*, Bruxisme	Hallucinaties*, Euforische stemming*, Apathie, Abnormale gedachten	Conversiestoornis, Geneesmiddelafhankelijkheid, Psychotische stoornis*, Agressie*, Paranoia, Suïcidale ideevorming, Slaapwandelen, Voortijdige ejaculatie		Paroniria, Suïcidale ideevorming/ gedrag***
<i>Zenuwstelselaandoeningen</i>					
Duizeligheid (11%), Slaperigheid (13%),	Paresthesieën, Tremor, Hypertonie, Dysgeusie,	Convulsies*, Onvrijwillige spiertrekking en*,	Coma*, Choreo- athetose, Dyskinesie, Hyperesthesie, Zintuiglijke stoornis		Bewegingsstoornis (waaronder extrapyramidale symptomen zoals

Hoofdpijn (21%)*	Concentratie-stoornis	Abnormale coördinatie, Hyperkinesie, Amnesie, Hypo esthesie*, Spraakstoornis, Duizeligheid afhankelijk van houding, Migraine*			hyperkinesie, hypertonie, tandenknarsen of wankelend lopen), Syncope. Tevens zijn tekenen en symptomen gemeld die geassocieerd worden met het serotonine-syndroom: In enkele gevallen geassocieerd met gelijktijdig gebruik van serotonerge geneesmiddelen waaronder agitatie, verwardheid, diaforese, diarree, koorts, hypertensie, stijfheid en tachycardie. Acathisie en psychomotore rusteloosheid (zie rubriek 4.4).
<i>Oogaandoeningen</i>					
	Visuele stoornis		Glaucoom, Afwijking aan traanklier, Scotoma, Diplopie, Fotofobie, Hyfemie, Mydriasis*		Abnormale visus
<i>Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen</i>					
	Tinnitus*	Oorpijn			
<i>Hartaandoeningen</i>					
	Palpitaties*	Tachycardie*	Myocardinfarct, Bradycardie, Hartstoornis		
<i>Bloedvataandoeningen</i>					
	Opvliegers*	Hypertensie*, Flushing	Perifere ischemie		Abnormale bloeding (zoals epistaxis, gastro-intestinale bloeding of hematurie)
<i>Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen</i>					
	Geeuwen*	Bronchospasme*, Dyspneu, Epistaxis	Laryngospasme, Hyperventilatie, Hypoventilatie, Stridor, Dysfonie, Hik		
<i>Maagdarmsstelselaandoeningen</i>					
Diarree	Abdominale	Oesofagitis,	Melena,		Pancreatitis

(18%), Misselijkheid (24%), Droge mond (14%)	pijn*, Braken*, Constipatie*, Dyspepsie, Flatulentie	Dysfagie, Aambeien, Hypersecretie van speeksel, Tongaf- wijking, Eructatie	Hematochezie, Stomatitis, Tongzweren, Tandafwijking, Glossitis, Mondzweren		
<i>Lever- en galaandoeningen</i>					
			Abnormale werking van de lever		Ernstige Leverfunctie- stoornissen (inclusief hepatitis, geelzucht en leverfalen)
<i>Huid- en onderhuidaandoeningen</i>					
	Rash*, Hyperhidrose	Peri-orbitaal oedeem*, Purpura*, Alopecia*, Koud zweet, Droge huid, Urticaria*	Dermatitis, Bulleuze dermatitis, Folliculaire rash, Abnormale haartextuur, Abnormale geur van de huid		Zeldzame meldingen van ernstige bijwerkingen op de huid: bijvoorbeeld Stevens- Johnson syndroom en epidermale necrolyse Angio-oedeem, Gezichtsoedeem, Fotosensitiviteit, Huidreactie, Pruritus
<i>Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen</i>					
	Myalgie	Osteoarthritis , Spierzwakte, Rugpijn, Spiertrekking	Botafwijking		Arthralgie, Spierkrampen
<i>Nier- en urinewegaandoeningen</i>					
		Nocturie, Urineretentie *, Polyurie, Pollakiurie, Mictiestoornis	Oligurie, Urine- incontinentie*, Aarzelings om te plassen		
<i>Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen**</i>					
Ejaculatiestoornis (14%)	Seksuele disfunctie, Erectiele disfunctie	Vaginale bloeding, Seksuele disfunctie bij vrouwen	Menorragie, Atrofische vulvovaginitis, Balanoposthitis, Genitale afscheiding, Priapisme*, Galactorroe*		Gynaecomastie, Menstruele onregelmatigheden
<i>Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen</i>					
Vermoeidheid (10%)*	Borstpijn*	Malaise*, Rillingen, Pyrexie*, Asthenie*, Dorst	Hernia, Fibrose bij toedieningsplaats, Verminderde verdraagzaamheid voor geneesmiddelen, Verstoorde gang, Niet te evalueren		Perifeer oedeem

			gebeurtenis		
<i>Onderzoeken</i>					
		Gewichtsverlies*, Gewichtstoename*	Verhoogd alanine aminotransferase, Verhoogd aspartaat aminotransferase*, Abnormaal sperma		Abnormale klinische laboratoriumwaarden, Veranderde bloedplaatjesfunctie, Verhoogde serumwaarde van cholesterol
<i>Letsels en intoxicaties</i>					
			Letsel		
<i>Chirurgische en medische verrichtingen</i>					
			Vaatverwijding		
<p><i>Als de bijwerking zich voordeed bij depressie, OCS, paniekstoornis, PTSS en sociale angststoornis, werd de lichaamsterm opnieuw geclassificeerd naar de lichaamsterm uit depressiestudies.</i></p> <p>† <i>Eén geval van neoplasma werd gemeld bij één patiënt die sertraline kreeg vergeleken met geen enkel geval in de placebo-arm.</i></p> <p>* <i>deze bijwerkingen deden zich ook voor tijdens postmarketing ervaring</i></p> <p>** <i>de noemer vermeldt het gecombineerde aantal patiënten in de betreffende geslachtsgroep: sertraline (1118 mannen, 1424 vrouwen), placebo (926 mannen, 1219 vrouwen)</i></p> <p><i>Voor OCS, alleen kortdurende, 1-12 weekse studie</i></p> <p>*** <i>Gevallen van suïcidale ideevorming en suïcidaal gedrag zijn gemeld tijdens behandeling met sertraline of kort na beëindiging van de behandeling (zie rubriek 4.4)</i></p>					

Onttrekkingsverschijnselen die waargenomen zijn na stoppen van behandeling met sertraline

Stoppen van behandeling met sertraline (vooral indien abrupt) leidt vaak tot onttrekkingsverschijnselen. Duizeligheid, zintuiglijke stoornissen (waaronder paresthesieën), slaapstoornissen (waaronder insomnia en levendige dromen), agitatie of angst, misselijkheid en/of braken, tremor en hoofdpijn zijn de meest gerapporteerde reacties. In het algemeen zijn deze symptomen mild tot matig in intensiteit en zelflimiterend, echter bij sommige patiënten kunnen ze ernstig en/of langdurig zijn. Het wordt daarom aangeraden om als de sertralinebehandeling niet langer nodig is, de behandeling geleidelijk te beëindigen door stapsgewijze dosisverlaging (zie rubrieken 4.2 en 4.4).

Oudere populatie

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

Pediatrische populatie

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

Zeer vaak: Hoofdpijn (22%), insomnia (21%), diarree (11%) en misselijkheid (15%).

Vaak: Borstpijn, manie, pyrexie, braken, anorexia, affectieve labiliteit, agressie, nervositeit, concentratiestoornis, duizeligheid, hyperkinesie, migraine, slaperigheid, tremor, visuele stoornis, droge mond, dyspepsie, nachtmerries, vermoeidheid, urine-incontinentie, uitslag, acne, epistaxis, flatulentie.

Soms: verlengd ECG QT, zelfmoordpoging, convulsie, extrapyramidale stoornis, paresthesieën, depressie, hallucinatie, purpura, hyperventilatie, anemie, abnormale werking van de lever, verhoogd alanineaminotransferase, cystitis, herpes simplex, otitis externa, oorpijn, oogpijn, mydriasis, malaise, hematurie, pustuleuze rash, rhinitis, letsel, gewichtsafname, spiertrekking, abnormale dromen, apathie, albuminurie, pollakiurie, polyurie, pijn aan de borsten, menstruatie

stoornis, alopecia, dermatitis, huidafwijking, abnormale geur van de huid, urticaria, bruxisme, blozen
Frequentie niet bekend: enuresis

Klasse-effecten

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

4.9 Overdosering

Symptomen

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

Toxiciteit

Op basis van de beschikbare gegevens heeft sertraline een brede veiligheidsmarge in overdosering. Overdoses tot 13,5 g zijn gemeld met alleen sertraline. Sterfte is gemeld met betrekking tot overdoses met sertraline, voornamelijk in combinatie met andere geneesmiddelen en/of alcohol. Daarom dient iedere overdosering rigoreus medisch behandeld te worden.

Behandeling

Er is geen specifiek antidotum tegen sertraline. Maak en houd de luchtweg vrij en zorg voor voldoende oxygenatie en ventilatie, indien nodig. Actieve kool, dat gebruikt kan worden met een laxermiddel, kan net zo effectief of effectiever zijn dan maagspoeling en dient overwogen te worden bij de behandeling van een overdosis. Opwekken van braken wordt niet aanbevolen. Controle van hart en andere vitale tekenen wordt aanbevolen samen met algemene symptomatische en ondersteunende maatregelen. Door het grote verdelingsvolume van sertraline is het onwaarschijnlijk dat opgewekte diurese, dialyse, hemoperfusie en uitwisselingstransfusie van nut zijn.

Overdosering van sertraline kan het QT-interval verlengen. Daarom wordt ECG-monitoring aanbevolen in alle gevallen van sertraline overdosering.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: Selectieve serotonine-heropnameremmer (SSRI), **ATC code: N06AB06**

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

Sertraline heeft geen aanwijzingen voor misbruik laten zien. In een placebogecontroleerde, dubbelblinde gerandomiseerde studie naar het vergelijkende risico van misbruik van sertraline,

alprazolam en d-amfetamine bij de mens, veroorzaakte sertraline geen positieve subjectieve effecten die wijzen op vermogen tot misbruik. In tegendeel, personen scoorden zowel alprazolam als d-amfetamine significant hoger dan placebo op kenmerken als aantrekkingskracht, euforie en vermogen tot misbruik. Sertraline veroorzaakte noch de prikkeling en angst geassocieerd met d-amfetamine, noch de sedatie en psychomotore stoornis geassocieerd met alprazolam. Sertraline werkt niet als een positieve reinforcer bij rhesus apen die getraind zijn om zichzelf cocaïne toe te dienen, en geldt niet als discriminerende stimulus in de plaats van óf d-amfetamine óf fenobarbital bij rhesus apen.

Klinische studies

Depressieve stoornis

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

Posttraumatische stressstoornis (PTSS)

Gecombineerde gegevens van de 3 studies naar PTSS in de algemene populatie toonde een lagere respons in mannen vergeleken met vrouwen aan. In de twee positieve algemene populatie studies waren de sertraline vs. placebo responscijfers bij mannen en vrouwen gelijk (vrouwen: 57,2% vs 34,5%; mannen: 53,9% vs 38,2%). Het aantal mannelijke en vrouwelijke patiënten in de gepoolde algemene populatie studies was respectievelijk 184 en 430. Daarom zijn de resultaten in vrouwen robuuster en werden mannen in verband gebracht met andere variabele uitgangssituaties (meer misbruik van middelen, langere duur, oorzaak van het trauma, etc.) die gecorreleerd zijn met een verminderd effect.

Pediatriese OCS

De veiligheid en werkzaamheid van sertraline (50-200 mg/dag) is getest bij de behandeling van nietdepressieve kinderen (6-12 jaar) en adolescenten (13-17 jaar) die buiten de kliniek behandeld werden voor obsessieve compulsieve stoornis (OCS). Na een inleidende enkelblinde behandeling met placebo van één week, werden patiënten willekeurig ingedeeld bij een behandeling van twaalf weken met een flexibele dosis van óf sertraline óf placebo. Bij kinderen (6-12 jaar) werd in eerste instantie gestart met een dosis van 25 mg. Patiënten die naar sertraline gerandomiseerd waren, lieten een significant grotere verbetering zien dan degenen die naar placebo gerandomiseerd waren op de Children's Yale-Brown Obsessive Compulsive Scale CY-BOCS ($p=0,005$), de NIMH Global Obsessive Compulsive Scale ($p=0,019$) en de CGI Improvement ($p=0,002$) schalen. Bovendien werd ook op de CGI Severity schaal ($p=0,089$) een trend van grotere verbetering in de sertralinegroep dan in de placebogroep gezien. Op de CY-BOCs waren de gemiddelde uitgangssituatie en de verandering vanaf de uitgangswaarden bij de placebogroep respectievelijk $22,25 \pm 6,15$ en $-3,4 \pm 0,82$, terwijl bij de sertralinegroep de gemiddelde uitgangssituatie en de verandering vanaf de uitgangswaarden respectievelijk $23,36 \pm 4,56$ en $-6,8 \pm 0,87$ waren. In een post-hoc analyse werd 53% van de patiënten die reageerden, gedefinieerd als patiënten met een 25% of grotere afname op de CY-BOCS (de primaire maat voor werkzaamheid) van de uitgangssituatie tot het eindpunt, behandeld met sertraline vergeleken met 37% die met placebo behandeld werd ($p=0,03$).

Langetermijngegevens over veiligheid en werkzaamheid ontbreken voor deze pediatriese populatie.

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

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie

Sertraline heeft lineaire farmacokinetische eigenschappen over een doseringsgebied van 50 tot 200 mg. Na orale toediening van eenmaaldaagse dosering van 50 tot 200 mg sertraline aan de mens, ontstaan

maximale plasmaconcentraties van sertraline na 4,5 tot 8,4 uur na de dagelijkse toediening van het geneesmiddel. Voedsel verandert de biologische beschikbaarheid van sertraline tabletten niet significant.

Distributie

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

Biotransformatie

Sertraline ondergaat uitgebreid first-pass levermetabolisme.

Gebaseerd op klinische en op *in vitro* gegevens kan geconcludeerd worden dat sertraline gemetaboliseerd wordt via verschillende wegen, waaronder CYP3A4, CYP2C19 (zie rubriek 4.5) en CYP2B6. Sertraline en zijn belangrijkste metaboliet desmethylsertraline zijn *in vitro* ook substraat van P-glycoproteïne

Eliminatie

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

Farmacokinetiek bij specifieke patiëntengroepen

Pediatrie patiënten met OCS

De farmacokinetiek van sertraline is bestudeerd bij 29 pediatrie patiënten in de leeftijd van 6-12 jaar en bij 32 adolescentie patiënten in de leeftijd van 13-17 jaar. De patiënten werden geleidelijk opgetitreerd naar een dagelijkse dosis van 200 mg binnen 32 dagen, óf met een aanvangsdosis en dosisverhogende stappen van 25 mg, óf met een aanvangsdosis of dosisverhogingen van 50 mg. Het 25 mg regime en het 50 mg regime werden even goed verdragen. Voor de 200 mg dosis waren de sertraline plasmaspiegels in steady state bij de groep 6-12 jarigen ongeveer 35% hoger vergeleken met de groep 13-17 jarigen en 21% hoger vergeleken met de volwassen referentiegroep. Er waren geen significante verschillen in klaring tussen jongens en meisjes. Daarom wordt een lage aanvangsdosis en titratiestappen van 25 mg aanbevolen bij kinderen, vooral bij kinderen met een laag lichaamsgewicht. Adolescenten zouden als volwassenen gedoseerd kunnen worden.

Adolescenten en ouderen

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

Verslechterde leverfunctie

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

Verslechterde nierfunctie

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

Farmacogenomics

Plasmaconcentraties van sertraline waren ongeveer 50% hoger in ‘poor metabolizers’ van CYP2C19 ten opzichte van ‘extensive metabolizers’. De klinische betekenis hiervan is niet duidelijk en patiënten dienen

getitreerd te worden op basis van de klinische respons.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Conventionele preklinische onderzoeken met sertraline hebben geen mutageniciteit of carcinogeniciteit aangetoond. Er zijn geen teratogene effecten waargenomen in onderzoeken naar reproductietoxiciteit bij ratten en konijnen. Er is echter vertraagde ossificatie opgetreden bij foetussen van ratten en konijnen bij doses die 2,5 tot 10 maal zo hoog waren als de maximale therapeutische dosis voor mensen. Toediening van sertraline aan ratten in het laatste trimester van de dracht en tot aan het eind van de zoogperiode, in een dosering die vijf maal hoger was dan de maximale therapeutische dosis voor mensen, leidde tot een stijging van het aantal doodgeboren dieren en een lagere overleving en een lager lichaamsgewicht van de nakomelingen. Er kon worden aangetoond dat het lagere overlevingspercentage van de nakomelingen een gevolg is van de intra-uteriene blootstelling.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Tabletkern:

Calciumwaterstoffosfaatdihydraat
Cellulose, microkristallijn
Hydroxypropylcellulose
Natriumzetmeelglycolaat (type A)
Magnesiumstearaat

Tabletomhulling:

Opadry White OY-S-7355, bestaande uit:
Titaniumdioxide (E171)
Hypromellose
Macrogol 400
Polysorbaat 80

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

3 jaar

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren in de oorspronkelijke verpakking.
Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities wat betreft de temperatuur.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Blisterverpakking van wit opaak PVC - aluminium of wit opaak PVdC - PVC/aluminium in een doos:

10, 14, 20, 28, 30, 42, 50, 56, 84 en 100 filmomhulde tabletten

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Alle ongebruikte producten en afvalstoffen dienen te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

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

Bluefish Pharmaceuticals AB,
Torsgatan 11,
SE-111 23 Stockholm
Zweden.

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

50 mg: RVG 101123
100 mg: RVG 101124

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 2 juli 2009
Datum van laatste hernieuwing : 30 november 2011

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft de rubrieken: 4.1. t/m 4.9, 5.1 ,5.2 en 9: 11 december 2011