

|  |  |           |  |
|--|--|-----------|--|
| Sertraline 100 Ranbaxy, filmomhulde tabletten 50 mg        |  | RVG 30288 | Module 1   |
| Sertralinehydrochloride overeenkomend met 50 mg sertraline |  |           | Administrative Information and Prescribing Information |
| <b>1.3.1 Summary of Product Characteristics</b>            |  |           | <b>1.3.1-1</b>   |

## Samenvatting van de Productkenmerken

### 1. Naam van het geneesmiddel

Sertraline 50 Ranbaxy, filmomhulde tabletten 50 mg

### 2. Kwalitatieve en kwantitatieve samenstelling

Een filmomhulde tablet bevat sertralinehydrochloride overeenkomend met 50 mg sertraline.

Voor een volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

### 3. Farmaceutische vorm

Filmomhulde tablet

Witte, filmomhulde ovale tablet met aan de ene zijde in reliëf "50" en een breukstreep aan de andere zijde.

### 4. Klinische gegevens

#### 4.1 Therapeutische indicaties

Sertraline is geïndiceerd voor de behandeling van:

Episoden van depressie in engere zin. Preventie van heroptreden van depressieve episodes.

Paniekstoornis, met of zonder pleinvrees.

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, 's morgens of 's avonds, met voldoende vloeistof.

Sertraline tabletten kunnen zowel met als zonder voedsel 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*

|  |               |  |  |        |  |
|--|---------------|--|--|--------|--|
|  | Date: 11-2010 |  |  | Rev. 8 |  |
|--|---------------|--|--|--------|--|

|  |  |           |  |
|--|--|-----------|--|
| Sertraline 50 Ranbaxy, filmomhulde tabletten 50 mg         |  | RVG 30288 | Module 1   |
| Sertralinehydrochloride overeenkomend met 50 mg sertraline |  |           | Administrative Information and Prescribing Information |
| <b>1.3.1 Summary of Product Characteristics</b>            |  |           | <b>1.3.1-2</b>   |

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

#### *Titratie*

##### *Depressie, OCS, paniekstoornis, sociale angststoornis en PTSS*

Patiënten die niet reageren op een dosis van 50 mg kunnen baat hebben bij dosisverhogingen. Dosisveranderingen dienen te worden doorgevoerd in stappen van 50 mg met intervallen van 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 hieropvolgende doses indien nodig worden verhoogd in stappen van 50 mg gedurende een aantal weken. De maximale dosering is 200 mg per dag.**

**Bij het verhogen van de dosis van 50 mg dient echter rekening gehouden te worden met het over het algemeen lagere lichaamsgewicht van kinderen in vergelijking met dat van volwassenen. Dosisveranderingen dienen niet te worden doorgevoerd met intervallen van minder dan één week.**

De werkzaamheid bij een pediatrische depressieve stoornis is niet aangetoond.

|  |               |  |  |        |  |
|--|---------------|--|--|--------|--|
|  | Date: 11-2010 |  |  | Rev. 8 |  |
|--|---------------|--|--|--------|--|

|  |  |           |  |
|--|--|-----------|--|
| Sertraline 50 Ranbaxy, filmomhulde tabletten 50 mg         |  | RVG 30288 | Module 1   |
| Sertralinehydrochloride overeenkomend met 50 mg sertraline |  |           | Administrative Information and Prescribing Information |
| <b>1.3.1 Summary of Product Characteristics</b>            |  |           | <b>1.3.1-3</b>   |

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 patiënten 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 hulpstoffen.
- Gelijktijdig gebruik van irreversibele monoamine-oxidase remmers (MAO-remmers) is gecontra-indiceerd vanwege het risico op het serotoninesyndroom met symptomen zoals agitatie, tremor en hyperthermie. De behandeling met sertraline dient niet gestart te worden gedurende 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 Speciale waarschuwingen en bijzondere voorzorgen bij gebruik**

#### *Serotonine syndroom of Maligne neuroleptisch syndroom (MNS)*

De ontwikkeling van potentieel levensbedreigende syndromen zoals het Serotonine syndroom (SS) of Maligne neuroleptisch syndroom (MNS) zijn gerapporteerd bij SSRI's, inclusief de behandeling met sertraline. Het risico op SS of MNS met SSRI's is verhoogd bij gelijktijdig gebruik van serotonerge middelen (inclusief tryptanen), middelen die het metabolisme van serotonine aantasten (inclusief MAO's), antipsychotica en andere dopamine-antagonisten. Patiënten zouden gevolgd moeten worden op het optreden van signalen en symptomen van SS of MNS (zie rubriek 4.3).

#### *Overschakelen van selectieve serotonine-heropnameremmers (SSRIs), antidepressiva of antiobsessieve geneesmiddelen*

|  |               |  |  |        |  |
|--|---------------|--|--|--------|--|
|  | Date: 11-2010 |  |  | Rev. 8 |  |
|--|---------------|--|--|--------|--|

|  |  |           |  |
|--|--|-----------|--|
| Sertraline 50 Ranbaxy, filmomhulde tabletten 50 mg         |  | RVG 30288 | Module 1   |
| Sertralinehydrochloride overeenkomend met 50 mg sertraline |  |           | Administrative Information and Prescribing Information |
| <b>1.3.1 Summary of Product Characteristics</b>            |  |           | <b>1.3.1-4</b>   |

Er is beperkte ervaring uit gecontroleerd onderzoek betreffende de optimale timing bij het overschakelen van SSRIs, antidepressiva of anti-obsessieve geneesmiddelen op sertraline. Oplettendheid en zorgvuldige medische beoordeling dienen te worden toegepast bij het overschakelen, vooral van langwerkende middelen zoals fluoxetine.

*Andere serotonerge geneesmiddelen bijv. tryptofaan, fenfluramine en 5-HT agonisten*

Toediening van sertraline samen met andere geneesmiddelen die de effecten van serotonerge neurotransmissie verhogen zoals tryptofaan of fenfluramine of 5-HT agonisten, of het kruidenpreparaat St. Janskruid (*hypericum perforatum*) dient met voorzichtigheid te worden uitgevoerd en indien mogelijk te worden vermeden vanwege de mogelijkheid van een farmacodynamische interactie.

*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.

Suicide/suïcidale gedachten of verergering van de aandoening

Depressie wordt geassocieerd met een verhoogd risico op suïcidale gedachten, zelfverwonding en suicide (suicide 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 suicide 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 suicide 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 suicide 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

|  |               |  |  |        |  |
|--|---------------|--|--|--------|--|
|  | Date: 11-2010 |  |  | Rev. 8 |  |
|--|---------------|--|--|--------|--|

|  |  |           |   |
|--|--|-----------|---|
| Sertraline 50 Ranbaxy, filmomhulde tabletten 50 mg         |  | RVG 30288 | Module 1<br>Administrative Information<br>and Prescribing Information |
| Sertralinehydrochloride overeenkomend met 50 mg sertraline |  |           |   |
| <b>1.3.1 Summary of Product Characteristics</b>            |  |           | <b>1.3.1-5</b>  |

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.

#### Bloedingen:

Er zijn gevallen gemeld van afwijkingen met cutane bloedingen zoals ecchymoses en purpura, tijdens het gebruik van SSRI's.

Voorzichtigheid dient te worden betracht bij patiënten met SSRI's, met name bij gelijktijdig gebruik van anticoagulantia, middelen waarvan bekend is dat ze invloed hebben op de functie van de bloedplaatjes (bijvoorbeeld atypische antipsychotica en fenothiazines, de meeste tricyclische antidepressiva, acetylsalicylzuur, niet-steroïdale anti-inflammatoire geneesmiddelen (NSAID's)) alsook bij patiënten met een voorgeschiedenis van bloedingen (zie ook rubriek 4.5).

#### *Hyponatriëmie*

Hyponatriëmie kan optreden als gevolg van behandeling met SSRIs of SNRIs waaronder sertraline. In veel gevallen blijkt hyponatriëmie het gevolg te zijn van een syndroom van onaangepaste antidiuretisch hormoonafgifte (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 SSRIs en SNRIs. 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. Teken en symptomen van hyponatriëmie zijn onder andere hoofdpijn, concentratieproblemen, verslechterd geheugen, verwardheid, zwakte en wankelen, mogelijk leidend tot vallen. Teken en symptomen die geassocieerd worden met ernstigere en/of acute gevallen waren onder andere hallucinatie, syncope, insulten, coma, ademhalingsstilstand en sterfte.

#### Onttrekkingsverschijnselen die waargenomen zijn na stoppen van behandeling met sertraline

|  |               |  |  |        |  |
|--|---------------|--|--|--------|--|
|  | Date: 11-2010 |  |  | Rev. 8 |  |
|--|---------------|--|--|--------|--|

|  |  |           |  |
|--|--|-----------|--|
| Sertraline 50 Ranbaxy, filmomhulde tabletten 50 mg         |  | RVG 30288 | Module 1   |
| Sertralinehydrochloride overeenkomend met 50 mg sertraline |  |           | Administrative Information and Prescribing Information |
| <b>1.3.1 Summary of Product Characteristics</b>            |  |           | <b>1.3.1-6</b>   |

Onttrekingsverschijnselen na het afbreken van de behandeling komen vaak voor, vooral bij abrupte beëindiging (zie rubriek 4.8).

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

#### Acathisie/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.

#### Vermindere leverfunctie:

Sertraline wordt grotendeels door de lever gemetaboliseerd. Een farmacokinetische studie van herhaalde doses bij patiënten met een milde en stabiele cirrose liet een verlengde eliminatiehalfwaardetijd zien en een ongeveer 3 keer grotere AUC en  $C_{max}$  vergeleken met patiënten met een normale leverfunctie. Er werd geen significant verschil in plasma eiwitbinding vastgesteld tussen beide groepen.

Sertraline dient niet te worden gebruikt bij patiënten met een ernstige leverfunctiestoornis (*sertraline bij patiënten met een verminderde leverfunctie*, zie rubriek 4.2).

#### Verminderde nierfunctie:

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<sub>0-24</sub> 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.

#### 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.

SSRIs of SNRIs 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).

|  |               |  |  |        |  |
|--|---------------|--|--|--------|--|
|  | Date: 11-2010 |  |  | Rev. 8 |  |
|--|---------------|--|--|--------|--|

|  |  |           |  |
|--|--|-----------|--|
| Sertraline 50 Ranbaxy, filmomhulde tabletten 50 mg         |  | RVG 30288 | Module 1   |
| Sertralinehydrochloride overeenkomend met 50 mg sertraline |  |           | Administrative Information and Prescribing Information |
| <b>1.3.1 Summary of Product Characteristics</b>            |  |           | <b>1.3.1-7</b>   |

Diabetes:

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

Elektroconvulsieve therapie (ECT):

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

**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 tenminste 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 sertraline tenminste 7 dagen voor het starten van de behandeling met een reversibele MAO-remmer te beëindigen (zie rubriek 4.3).

*Reversibele, niet-selectieve MAO-remmer (linezolid)*

Het antibioticum linezolid is een zwakke reversibele en niet-selectieve MAO-remmer en dient niet gegeven te worden aan 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

|  |               |  |  |        |  |
|--|---------------|--|--|--------|--|
|  | Date: 11-2010 |  |  | Rev. 8 |  |
|--|---------------|--|--|--------|--|

|  |  |           |  |
|--|--|-----------|--|
| Sertraline 50 Ranbaxy, filmomhulde tabletten 50 mg         |  | RVG 30288 | Module 1   |
| Sertralinehydrochloride overeenkomend met 50 mg sertraline |  |           | Administrative Information and Prescribing Information |
| <b>1.3.1 Summary of Product Characteristics</b>            |  |           | <b>1.3.1-8</b>   |

sertraline en pimozide gecontra-indiceerd vanwege de nauwe therapeutische index van pimozide (zie rubriek 4.3).

Gelijktijdige toediening 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 psychomotore prestaties bij gezonde personen niet; gelijktijdig gebruik van sertraline en alcohol wordt echter niet aanbevolen.

*Overige serotonerge geneesmiddelen*

Zie rubriek 4.4.

Bijzondere voorzorgen:

Lithium:

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

Fenytoïne:

Een placebogecontroleerde studie onder gezonde vrijwilligers suggereert dat chronische toediening van 200 mg/dag sertraline geen klinisch belangrijke remming van het fenytoïenmetabolisme 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 prothrombintijd, waardoor in enkele zeldzame gevallen de INR waarde verstoord kan worden. Daarom dient de prothrombintijd nauwkeurig gecontroleerd te worden als de sertralinebehandeling wordt gestart of gestopt.

*Overige geneesmiddelinteracties, digoxine, atenolol, cimetidine*

|  |               |  |  |        |  |
|--|---------------|--|--|--------|--|
|  | Date: 11-2010 |  |  | Rev. 8 |  |
|--|---------------|--|--|--------|--|

|  |  |           |  |
|--|--|-----------|--|
| Sertraline 50 Ranbaxy, filmomhulde tabletten 50 mg         |  | RVG 30288 | Module 1   |
| Sertralinehydrochloride overeenkomend met 50 mg sertraline |  |           | Administrative Information and Prescribing Information |
| <b>1.3.1 Summary of Product Characteristics</b>            |  |           | <b>1.3.1-9</b>   |

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 de werking van bloedplaatjes beïnvloeden*

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

#### *Geneesmiddelen die gemetaboliseerd worden door cytochroom P450*

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

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

## **4.6 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

|  |               |  |  |        |  |
|--|---------------|--|--|--------|--|
|  | Date: 11-2010 |  |  | Rev. 8 |  |
|--|---------------|--|--|--------|--|

|  |  |           |  |
|--|--|-----------|--|
| Sertraline 50 Ranbaxy, filmomhulde tabletten 50 mg         |  | RVG 30288 | Module 1   |
| Sertralinehydrochloride overeenkomend met 50 mg sertraline |  |           | Administrative Information and Prescribing Information |
| <b>1.3.1 Summary of Product Characteristics</b>            |  |           | <b>1.3.1-10</b>  |

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 hebben gesuggereerd dat het gebruik van SSRI's tijdens de zwangerschap, vooral op het einde van de zwangerschap, het risico op persisterende pulmonale hypertensie van de pasgeborene (PPHN, Persistent Pulmonary Hypertension in the Newborn) kan verhogen. Het waargenomen risico was ongeveer 5 gevallen per 1000 zwangerschappen. In de complete bevolking komen 1 tot 2 gevallen van persisterende pulmonale hypertensie van de pasgeborene 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 psychomotorische prestaties. Echter, aangezien psychotrope geneesmiddelen de mentale of fysieke vermogens die nodig zijn voor het uitvoeren van mogelijk gevaarlijke taken zoals autorijden of het bedienen van machines kunnen verslechteren, dient de patiënt dienovereenkomstig gewaarschuwd te worden.

### **4.8 Bijwerkingen**

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

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

Tabel 1 toont bijwerkingen die zijn waargenomen tijdens postmarketing ervaring (frequentie niet bekend) en placebogecontroleerde klinische studies (met in totaal 2542 patiënten op sertraline en 2145 op placebo) bij depressie, OCS, paniekstoornis, PTSS en sociale angststoornis.

Enkele bijwerkingen die in Tabel 1 staan, kunnen afnemen in intensiteit en frequentie bij voortgezet gebruik en leiden in het algemeen niet tot stopzetten van de behandeling.

Tabel 1: Bijwerkingen

|  |                      |  |  |               |  |
|--|----------------------|--|--|---------------|--|
|  | <b>Date:</b> 11-2010 |  |  | <b>Rev. 8</b> |  |
|--|----------------------|--|--|---------------|--|

|  |  |           |  |
|--|--|-----------|--|
| Sertraline 50 Ranbaxy, filmomhulde tabletten 50 mg         |  | RVG 30288 | Module 1   |
| Sertralinehydrochloride overeenkomend met 50 mg sertraline |  |           | Administrative Information and Prescribing Information |
| <b>1.3.1 Summary of Product Characteristics</b>            |  |           | <b>1.3.1-11</b>  |

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).

| <b>Zeer vaak</b><br>(≥1/10)   | <b>Vaak</b><br>(≥1/100,<br><1/10)  | <b>Soms</b><br>(≥1/1.000,<br><1/100)                              | <b>Zelden</b><br>(≥1/10.000,<br><1/1.000)  | <b>Zeer zelden</b><br>(<1/10.000)   | <b>Frequentie niet bekend</b>                              |
|---|--|---|--|---|--|
| <i>Infecties en parasitaire aandoeningen</i>                        |  |   |  |   |  |
|   | Faryngitis   | Infectie van bovenste luchtwegen, Rhinitis                        | Diverticulitis, Gastroenteritis, Otitis Media  |   |  |
| <i>Neoplasмата, benigne, maligne (inclusief cysten en poliepen)</i> |  |   |  |   |  |
|   |  |   | Neoplasma†   |   |  |
| <i>Bloed- en lymfestelselaandoeningen</i>                           |  |   |  |   |  |
|   |  |   | Lymfadenopathie  |   | Lymfadenopathie<br>Leucopenie,<br>Thrombocytopenie         |
| <i>Immuunsysteemaandoeningen</i>                                    |  |   |  |   |  |
|   |  |   |  |   | Anafylactoïde reactie,<br>Allergische reactie,<br>Allergie |
| <i>Endocriene aandoeningen</i>                                      |  |   |  |   |  |
|   |  |   |  | Hyperprolactinemie,<br>Hypothyroidisme en syndroom van onaangepaste ADH afgifte |  |
| <i>Voedings- en stofwisselingsstoornissen</i>                       |  |   |  |   |  |
|   | Anorexia, Toegenomen eetlust*  |   | Hypercholesterolemie,<br>Hypoglycemie  |   | Hyponatriëmie  |
| <i>Psychische stoornissen</i>                                       |  |   |  |   |  |
| Insomnia (19%)  | Depressie*, Depersonalisatie, Nachtmeries, Angst*, Agitatie*, Nervositeit, Verminder | Hallucinatie*, Euforische stemming*, Apathie, Abnormale gedachten | Conversiestoornis, Geneesmiddelenafhankelijkheid, Psychotische stoornis*, Agressie*, Paranoia, Suïcidale ideevorming, Slaapwandelen, |   | Paroniria, Suïcidale ideevorming/gedrag***                 |

|  |                      |  |  |               |  |
|--|----------------------|--|--|---------------|--|
|  | <b>Date:</b> 11-2010 |  |  | <b>Rev.</b> 8 |  |
|--|----------------------|--|--|---------------|--|

|  |  |           |  |
|--|--|-----------|--|
| Sertraline 50 Ranbaxy, filmomhulde tabletten 50 mg         |  | RVG 30288 | Module 1   |
| Sertralinehydrochloride overeenkomend met 50 mg sertraline |  |           | Administrative Information and Prescribing Information |
| <b>1.3.1 Summary of Product Characteristics</b>            |  |           | <b>1.3.1-12</b>  |

|  |  |   |  |  |   |
|--|--|---|--|--|---|
|  | d libido*,<br>Bruxisme   |   | Voortijdige<br>ejaculatie  |  |   |
| <i>Zenuwstelselaandoeningen</i>                                |  |   |  |  |   |
| Duizeligheid (11%),<br>Slaperigheid (13%),<br>Hoofdpijn (21%)* | Paresthesiën*,<br>Tremor,<br>Hypertonie,<br>Dysgeusie,<br>Concentratie<br>iestoornis | Convulsie*,<br>Onvrijwillige<br>spiertrekking<br>en*,<br>Abnormale<br>coördinatie,<br>Hyperkinesie,<br>Amnesie,<br>Hypoesthesie*,<br>Sprakstoornis,<br>Duizeligheid<br>afhankelijk van<br>houding,<br>Migraine* | Coma*,<br>Choreoathetose,<br>Dyskinesie,<br>Hyperesthesie,<br>Zintuiglijke<br>stoornis |  | Bewegingsstoornis (waaronder extrapyramidale symptomen zoals hyperkinesie, hypertonie, tandenknarsen of wankelend lopen), Syncope. Tevens zijn tekenen en symptomen gemeld die geassocieerd worden met het serotoninesyndroom:<br>In enkele gevallen geassocieerd met gelijktijdig gebruik van serotonerge geneesmiddelen waaronder agitatie, verwardheid, diaforese, diarree, koorts, hypertensie, stijfheid en tachycardie.<br><br>Acathisie en psychomotore rusteloosheid (zie rubriek 4.4). |
| <i>Oogaandoeningen</i>   |  |   |  |  |   |
|  | Visuele  |   | Glaucoom,  |  | Abnormale   |

|  |                      |  |  |               |  |
|--|----------------------|--|--|---------------|--|
|  | <b>Date:</b> 11-2010 |  |  | <b>Rev. 8</b> |  |
|--|----------------------|--|--|---------------|--|

|  |  |           |  |
|--|--|-----------|--|
| Sertraline 50 Ranbaxy, filmomhulde tabletten 50 mg         |  | RVG 30288 | Module 1   |
| Sertralinehydrochloride overeenkomend met 50 mg sertraline |  |           | Administrative Information and Prescribing Information |
| <b>1.3.1 Summary of Product Characteristics</b>            |  |           | <b>1.3.1-13</b>  |

|  |   |   |  |  |   |
|--|---|---|--|--|---|
|  | stoornis  |   | Afwijking aan traanklier, Scotoma, Diplopie, Fotofobie, Hyfemie, Mydriasis*        |  | 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, gastrointestinale bloeding of hematurie)   |
| <i>Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen</i> |   |   |  |  |   |
|  | Geeuwen*  | Bronchospasme*, Dyspneu, Epistaxis  | Laryngospasme, Hyperventilatie, Hypoventilatie, Stridor, Dysfonie, Hik             |  |   |
| <i>Maagdarmstelselaandoeningen</i>                               |   |   |  |  |   |
| Diarree (18%), Misselijkheid (24%), Droge mond (14%)             | Abdominale pijn*, Braken*, Constipatie*, Dyspepsie, Flatulentie | Oesofagitis, Dysfagie, Aambeien, Hypersecretie van speeksel, Tongafwijking, Eructatie | Melena, Hematochezie, Stomatitis, Tongzweren, Tandafwijking, Glossitis, Mondzweren |  | Pancreatitis  |
| <i>Lever- en galaandoeningen</i>                                 |   |   |  |  |   |
|  |   |   | Abnormale werking van de lever   |  | Ernstige leverfunctiestoornissen (inclusief hepatitis, geelzucht en leverfalen) |
| <i>Huid- en onderhuidaandoeningen</i>                            |   |   |  |  |   |
|  | Rash*, Hyperhidrose   | Peri-orbitaal oedeem*, Purpura*   | Dermatitis, Bulleuze dermatitis,   |  | Zeldzame meldingen van ernstige   |

|  |               |  |  |        |  |
|--|---------------|--|--|--------|--|
|  | Date: 11-2010 |  |  | Rev. 8 |  |
|--|---------------|--|--|--------|--|

|  |  |           |  |
|--|--|-----------|--|
| Sertraline 50 Ranbaxy, filmomhulde tabletten 50 mg         |  | RVG 30288 | Module 1   |
| Sertralinehydrochloride overeenkomend met 50 mg sertraline |  |           | Administrative Information and Prescribing Information |
| <b>1.3.1 Summary of Product Characteristics</b>            |  |           | <b>1.3.1-14</b>  |

|  |  |   |   |  |  |
|--|--|---|---|--|--|
|  |  | Alopecia*,<br>Koud zweet,<br>Droge huid,<br>Urticaria*                      | Folliculaire rash,<br>Abnormale<br>haartextuur,<br>Abnormale geur<br>van de huid  |  | bijwerkingen<br>op de huid:<br>bijv. Stevens-<br>Johnson<br>syndroom en<br>epidermale<br>necrolyse<br>Angio-oedeem,<br>Gezichtsoedeem,<br>Fotosensitiviteit,<br>Huidreactie,<br>Pruritus |
| <i>Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen</i>        |  |   |   |  |  |
|  | Myalgie  | Osteoarthritis,<br>Spierzwakte,<br>Rugpijn,<br>Spiertrekking                | Botafwijking  |  | Arthralgie,<br>Spierkrampen<br>Botfracturen**<br>**  |
| <i>Nier- en urinewegaandoeningen</i>                         |  |   |   |  |  |
|  |  | Nocturie,<br>Urineretentie*,<br>Polyurie,<br>Pollakiurie,<br>Mictiestoornis | Oligurie,<br>Urineincontinentie*,<br>Aarzeling om<br>te plassen   |  |  |
| <i>Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen**</i>         |  |   |   |  |  |
| Ejaculatiestoornis<br>(14%)                                  | Seksuele<br>dysfunctie,<br>Erectiele<br>dysfunctie | Vaginale<br>bloeding,<br>Seksuele<br>dysfunctie bij<br>vrouwen              | Menorrhagie,<br>Atrofische<br>vulvovaginitis,<br>Balanoposthitis,<br>Genitale<br>afscheiding,<br>Priapisme*,<br>Galactorroe*                                    |  | Gynaecomastie,<br>Menstruele<br>onregelmatigheden  |
| <i>Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen</i> |  |   |   |  |  |
| Vermoeidheid (10%)*  | Borstpijn*   | Malaise*,<br>Rillingen,<br>Pyrexie*,<br>Asthenie*,<br>Dorst                 | Hernia, Fibrose<br>bij<br>toedieningsplaats,<br>Verminderde<br>verdraagzaamheid voor<br>geneesmiddelen,<br>Verstoorde gang,<br>Niet te evalueren<br>gebeurtenis |  | Perifeer<br>oedeem   |
| <i>Onderzoeken</i>   |  |   |   |  |  |

|  |               |  |  |        |  |
|--|---------------|--|--|--------|--|
|  | Date: 11-2010 |  |  | Rev. 8 |  |
|--|---------------|--|--|--------|--|

|  |  |           |  |
|--|--|-----------|--|
| Sertraline 50 Ranbaxy, filmomhulde tabletten 50 mg         |  | RVG 30288 | Module 1   |
| Sertralinehydrochloride overeenkomend met 50 mg sertraline |  |           | Administrative Information and Prescribing Information |
| <b>1.3.1 Summary of Product Characteristics</b>            |  |           | <b>1.3.1-15</b>  |

|   |  |                                       |   |                |   |
|---|--|---------------------------------------|---|----------------|---|
|   |  | Gewichtsverlies*,<br>Gewichtstoename* | Verhoogd alanine aminotransferase,<br>Verhoogd aspartaat aminotransferase*,<br>Abnormaal sperma |                | Abnormale klinische laboratoriumwaarden,<br>Veranderde bloedplaatjesfunctie,<br>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 geïnclassificeerd naar de lichaamsterm uit depressiestudies.</i></p> <p>† Eén geval van neoplasma werd gemeld bij één patiënt die sertraline kreeg vergeleken met geen enkel geval in de placebo-arm.</p> <p>* deze bijwerkingen deden zich ook voor tijdens postmarketing ervaring</p> <p>** de noemer vermeldt het gecombineerde aantal patienten in de betreffende geslachtsgroep: sertraline (1118 mannen, 1424 vrouwen), placebo (926 mannen, 1219 vrouwen)</p> <p>Voor OCS, alleen kortdurende, 1-12 weekse studie</p> <p>*** Gevallen van suïcidale ideevorming en suïcidaal gedrag zijn gemeld tijdens behandeling met sertraline of kort na beëindiging van de behandeling (zie rubriek 4.4)</p> <p>**** Klasse effecten: Epidemiologische studies, voornamelijk gedaan bij patiënten van 50 jaar en ouder, laten een verhoogd risico op botfracturen zien bij patiënten die behandeld worden met SSRIs en TCAs. Het mechanisme wat dit veroorzaakt is onbekend.</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*

SSRIs of SNRIs 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*

|  |               |  |  |        |  |
|--|---------------|--|--|--------|--|
|  | Date: 11-2010 |  |  | Rev. 8 |  |
|--|---------------|--|--|--------|--|

|  |  |           |  |
|--|--|-----------|--|
| Sertraline 50 Ranbaxy, filmomhulde tabletten 50 mg         |  | RVG 30288 | Module 1   |
| Sertralinehydrochloride overeenkomend met 50 mg sertraline |  |           | Administrative Information and Prescribing Information |
| <b>1.3.1 Summary of Product Characteristics</b>            |  |           | <b>1.3.1-16</b>  |

Bij meer dan 600 pediatrische 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* ( $\geq 1/10$ ): Hoofdpijn (22%), insomnie (21%), diarree (11%) en misselijkheid (15%).

*Vaak* ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ): Borstpijn, manie, pyrexie, braken, anorexia, affectieve labiliteit, agressie, nervositeit, concentratiestoornis, duizeligheid, hyperkinesie, migraine, slaperigheid, tremor, visuele stoornis, droge mond, dyspepsie, nachtmerries, vermoeidheid, urine-incontinentie, rash, acne, epistaxis, flatulentie.

*Soms* ( $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ ): verlengd ECG QT, zelfmoordpoging, convulsie, extrapyramidale stoornis, paresthesiën, depressie, hallucinatie, purpura, hyperventilatie, anemie, abnormale werking van de lever, verhoogd alanine aminotransferase, cystitis, herpes simplex, otitis externa, oorpijn, oogpijn, mydriasis, malaise, hematurie, pustuleuze rash, rhinitis, letsel, gewichtsafname, spiertrekking, abnormale dromen, apathie, albuminurie, pollakiurie, polyurie, pijn aan de borsten, menstruele stoornis, alopecia, dermatitis, huidafwijking, abnormale geur van de huid, urticaria, bruxisme, flushing.

*Frequentie niet bekend*: enuresis

## 4.9 Overdosering

### *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 rigoureuus medisch behandeld te worden.

### *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.

### *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.

## 5. Farmacologische gegevens

### 5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische groep: Selectieve serotonine heropname remmer

|  |               |  |  |        |  |
|--|---------------|--|--|--------|--|
|  | Date: 11-2010 |  |  | Rev. 8 |  |
|--|---------------|--|--|--------|--|

|  |  |           |  |
|--|--|-----------|--|
| Sertraline 50 Ranbaxy, filmomhulde tabletten 50 mg         |  | RVG 30288 | Module 1   |
| Sertralinehydrochloride overeenkomend met 50 mg sertraline |  |           | Administrative Information and Prescribing Information |
| <b>1.3.1 Summary of Product Characteristics</b>            |  |           | <b>1.3.1-17</b>  |

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 psychomotorische stoornis geassocieerd met alprazolam. Sertraline werkt niet als een positieve reinforcer bij rhesus apen die getraind zijn om zichzelf cocaïne toe te dienen, en geldt niet als discriminerende stimulus in de plaats van 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.

#### *Pediatrische OCS*

|  |               |  |  |        |  |
|--|---------------|--|--|--------|--|
|  | Date: 11-2010 |  |  | Rev. 8 |  |
|--|---------------|--|--|--------|--|

|  |  |           |  |
|--|--|-----------|--|
| Sertraline 50 Ranbaxy, filmomhulde tabletten 50 mg         |  | RVG 30288 | Module 1   |
| Sertralinehydrochloride overeenkomend met 50 mg sertraline |  |           | Administrative Information and Prescribing Information |
| <b>1.3.1 Summary of Product Characteristics</b>            |  |           | <b>1.3.1-18</b>  |

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 pediatrische 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.

### 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

|  |               |  |  |        |  |
|--|---------------|--|--|--------|--|
|  | Date: 11-2010 |  |  | Rev. 8 |  |
|--|---------------|--|--|--------|--|

|  |  |           |  |
|--|--|-----------|--|
| Sertraline 50 Ranbaxy, filmomhulde tabletten 50 mg         |  | RVG 30288 | Module 1   |
| Sertralinehydrochloride overeenkomend met 50 mg sertraline |  |           | Administrative Information and Prescribing Information |
| <b>1.3.1 Summary of Product Characteristics</b>            |  |           | <b>1.3.1-19</b>  |

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

##### Pediatrische patiënten met OCS

De farmacokinetiek van sertraline is bestudeerd bij 29 pediatrische patiënten in de leeftijd van 6-12 jaar en bij 32 adolescente patiënten in de leeftijd van 13-17 jaar. De patiënten werden geleidelijk opgetitreerd naar een dagelijkse dosis van 200 mg binnen 32 dagen, 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 farmacokinetisch profiel van sertraline bij oudere patiënten is niet significant verschillend van dat van jongere patiënten.

##### Verslechterde leverfunctie

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

##### Verslechterde nierfunctie

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

### **5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek**

Niet-klinische gegevens duiden niet op een speciaal risico voor mensen. Deze gegevens zijn afkomstig van conventioneel onderzoek op het gebied van veiligheidsfarmacologie, toxiciteit bij herhaalde dosering, genotoxiciteit en carcinogeen potentieel. Onderzoek naar reproductietoxiciteit bij dieren liet geen bewijs zien voor teratogeniteit of negatieve effecten op de mannelijke vruchtbaarheid. De geobserveerde foetotoxiciteit was waarschijnlijk gerelateerd aan toxiciteit voor de moeder. Postnatale overleving en lichaamsgewicht van de jongen waren alleen afgenomen tijdens de eerste dagen na de geboorte. Er is bewijs gevonden voor het toeschrijven van de vroege postnatale mortaliteit aan in-utero blootstelling na dag 15 van de zwangerschap. De vertraging van de postnatale ontwikkeling die gezien werd in jongen van behandelde moederdieren werd waarschijnlijk veroorzaakt door effecten op de moederdieren en is daarom niet relevant voor het humane risico.

## **6. Farmaceutische gegevens**

### **6.1 Lijst van hulpstoffen**

#### Tablet kern:

microkristallijne cellulose,

|  |               |  |  |        |  |
|--|---------------|--|--|--------|--|
|  | Date: 11-2010 |  |  | Rev. 8 |  |
|--|---------------|--|--|--------|--|

|  |  |           |  |
|--|--|-----------|--|
| Sertraline 50 Ranbaxy, filmomhulde tabletten 50 mg         |  | RVG 30288 | Module 1   |
| Sertralinehydrochloride overeenkomend met 50 mg sertraline |  |           | Administrative Information and Prescribing Information |
| <b>1.3.1 Summary of Product Characteristics</b>            |  |           | <b>1.3.1-20</b>  |

calciumwaterstoffosfaatdihydraat,  
natriumzetmeelglycollaat (type A),  
hydroxypropylcellulose,  
magnesiumstearaat.

Tablet omhulling:

hypromellose,  
titaniumdioxide (E 171),  
macrogol,  
talk.

**6.2 Gevallen van onverenigbaarheid**

Niet van toepassing.

**6.3 Houdbaarheid**

3 jaar

**6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren**

Bewaren beneden 25 °C. In de oorspronkelijke verpakking bewaren.

**6.5 Aard en inhoud van de verpakking**

Blisterverpakking bestaande uit: ondoorzichtige witte PVC laag met een PVdC coating aan de binnenkant en een achterkant van aluminium folie gecoat met een lak.

Verpakking bevat: 20, 28, 30, 50, 98 of 100 filmomhulde tabletten.  
Ziekenhuisverpakking: 300 (10 x 30) stuks.

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

**6.6 Instructies voor gebruik en verwerking**

Geen speciale vereisten.

**7. Houder van de vergunning voor het in de handel brengen**

Ranbaxy (UK) Limited  
Building 4, Chiswick Park  
566 Chiswick High Road,  
London, W4 5YE  
Verenigd Koninkrijk

|  |               |  |  |        |  |
|--|---------------|--|--|--------|--|
|  | Date: 11-2010 |  |  | Rev. 8 |  |
|--|---------------|--|--|--------|--|

|  |           |   |
|--|-----------|---|
|  |           | Module 1  |
| Sertraline 50 Ranbaxy, filmomhulde tabletten 50 mg         | RVG 30288 | Administrative Information<br>and Prescribing Information |
| Sertralinehydrochloride overeenkomend met 50 mg sertraline |           |   |
| <b>1.3.1 Summary of Product Characteristics</b>            |           | <b>1.3.1-21</b>   |

**8. Nummer van de vergunning voor het in de handel brengen**

RVG 30288

**9. Datum van goedkeuring/vernieuwing van de vergunning**

11 april 2005

**10. Datum van herziening van de samenvatting**

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft rubriek 7: 27 juli 2011.

|  |               |  |  |        |  |
|--|---------------|--|--|--------|--|
|  | Date: 11-2010 |  |  | Rev. 8 |  |
|--|---------------|--|--|--------|--|