

## SAMANTEKT Á EIGINLEIKUM LYFS

### 1. HEITI LYFS

Sertralin WH 50 mg filmuhúðaðar töflur  
Sertralin WH 100 mg filmuhúðaðar töflur

### 2. INNIHALDSLÝSING

Sertralin WH 50 mg filmuhúðaðar töflur  
Hver tafla inniheldur sertralin (sem hýdróklóríð) sem jafngildir 50 mg af sertralini.

Sertralin WH 100 mg filmuhúðaðar töflur  
Hver tafla inniheldur sertralin (sem hýdróklóríð) sem jafngildir 100 mg af sertralini.

Hjálparefni með þekkta verkun:

Sertralin WH 50 mg:

Natríum – 0,25 mg í hverri töflu (sem karboximetylamíðnatríum)

Sertralin WH 100 mg:

Natríum – 0,50 mg í hverri töflu (sem karboximetylamíðnatríum)

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

### 3. LYFJAFORM

Filmuhúðuð tafla.

Hvítar, kringlóttar, kúptar töflur með beinni deiliskoru.

### 4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

#### 4.1 Ábendingar

Sertralín er ætlað til meðferðar á:

Alvarlegum þunglyndisköstum. Fyrirbyggjandi gegn endurkomu alvarlegs þunglyndis.

Felmtursröskun, með eða án víðáttufælni.

Þráhyggju-árátturöskun hjá fullorðnum og börnum á aldrinum 6-17 ára.

Félagslegri kvíðaröskun.

Áfallastreituröskun.

#### 4.2 Skammtar og lyfjagjöf

Skammtar

Upphafsméðferð

Þunglyndi og þráhyggju-árátturöskun

Í upphafi meðferðar skal gefa 50 mg á sólarhring.

Felmtursröskun (ofsahræðsla), áfallastreituröskun og félagsleg kvíðaröskun  
Upphafsskammtur er 25 mg á sólarhring. Eftir eina viku er skammturinn aukinn í 50 mg einu sinni á sólarhring. Sýnt hefur verið fram á að þessi skammtaáætlun dregur úr tíðni aukaverkana sem koma fram í upphafi meðferðar og eru einkennandi fyrir felmtursröskun.

#### Skammtaáðlögun

Þunglyndi, þráhyggju-árátturöskun, felmtursröskun (ofsahræðsla), félagsleg kvíðaröskun og áfallastreituröskun  
Sjúklingar sem ekki svara meðferð með 50 mg skammti gætu haft gagn af stærri skammti. Skömmtum á að breyta smátt og smátt með að minnsta kosti einnar viku millibili, um 50 mg í einu, í allt að 200 mg á sólarhring. Ekki á að breyta skömmtum oftar en einu sinni í viku vegna þess að helmingunartími sertralíns er 24 klst.

Verkun getur komið í ljós innan 7 daga. Hins vegar þarf yfirleitt lengri tíma til að ná fram verkun, einkum við þráhyggju-árátturöskun.

#### Viðhaldsskammtar

Við langtímameðferð skal nota eins litla virka skammta og hægt er, en breyta þeim eftir því sem með þarf í samræmi við svörun.

#### Þunglyndi

Langtímameðferð getur einnig verið nauðsynleg til að fyrirbyggja endurkomu alvarlegra þunglyndiskasta. Í flestum tilvikum er ráðlagður skammtur til að fyrirbyggja endurkomu alvarlegra þunglyndiskasta sá sami og gefin er á yfirstandandi kasti. Sjúklingar með þunglyndi skal meðhöndla í nægilega langan tíma, a.m.k. 6 mánuði til að tryggja að þeir séu einkennalausir.

#### Felmtursröskun og þráhyggju-árátturöskun

Meta skal áframhaldandi meðferð á felmtursröskun og þráhyggju-árátturöskun reglulega vegna þess að ekki hefur verið sýnt fram á árangur af meðferð til að fyrirbyggja bakslag þessara sjúkdóma.

#### Aldraðir sjúklingar

Gæta skal varúðar þegar lyfið er gefið öldruðum, því aldraðir geta verið í meiri hættu á blóðnatríumlökkun (sjá kafla 4.4).

#### Sjúklingar með skerta lifrarstarfsemi

Gæta skal varúðar við notkun sertralíns hjá sjúklingum með lifrarsjúkdóm. Nota á minni skammta eða láta lengri tíma líða milli lyfjagjafa hjá sjúklingum með skerta lifrarstarfsemi (sjá kafla 4.4). Ekki á að gefa sjúklingum með alvarlega skerta lifrarstarfsemi sertralín, vegna þess að engin klínísk gögn liggja fyrir (sjá kafla 4.4).

#### Skert nýrnastarfsemi

Ekki er nauðsynlegt að breyta skömmtum hjá sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi (sjá kafla 4.4).

#### Börn

##### Börn og unglíngar með þráhyggju-árátturöskun:

13-17 ára: Meðferð skal hefja með 50 mg skammti einu sinni á sólarhring.

6-12 ára: Meðferð skal hefja með 25 mg skammti einu sinni á sólarhring. Eftir eina viku má auka skammtinn í 50 mg einu sinni á sólarhring.

Ef tilætluð svörun næst ekki með 50 mg á sólarhring, má auka skammtinn eftir þörfum um 50 mg á nokkrum vikum. Hámarksskammtur er 200 mg á sólarhring. Þegar verið er að auka skammt úr 50 mg, á engu að síður að taka tillit til þess að líkamspýngd barna er almennt lægri en fullorðinna. Breyta skal skömmtum með a.m.k. viku millibili.

Ekki hefur verið sýnt fram á verkun við alvarlegu þunglyndi hjá börnum og unglingum.

Engin gögn liggja fyrir um meðferð barna yngri en 6 ára (sjá kafla 4.4).

Lyfjagjöf

Sertralín á að taka einu sinni á sólarhring, annað hvort að morgni eða að kvöldi.

Taka má sertralín töflur með eða án matar.

Fráhvarfseinkenni þegar notkun sertralíns er hætt

Forðast skal að hætta töku lyfsins skyndilega. Þegar töku lyfsins er hætt skal minnka skammta smám saman á a.m.k. einni til tveimur vikum til að minnka hættuna á fráhvarfseinkennum (sjá kafla 4.4 og 4.8). Ef óásættanleg einkenni koma fram eftir minnkun skammta eða eftir að töku lyfsins er hætt má íhuga að gefa aftur þann skammt sem var ávísað í upphafi. Eftir það getur læknirinn minnkað skammta, en hægar.

### 4.3 Frábendingar

Ofnæmi fyrir virka efninu eða einhverju hjálparefnum sem talin eru upp í kafla 6.1.

Ekki má nota óafturkræfa mónóamínóxídasá-hemla (MAO-hemla) samhliða sertralíni vegna hættu serótónínheilkenni með einkennum eins og uppnámi, skjálfta og ofurhita.

Sertralín má ekki nota í a.m.k. 14 daga eftir að meðferð með óafturkræfum MAO-hemlum hefur verið hætt. Meðferð með sertralíni skal hætt a.m.k. 7 dögum áður en meðferð með óafturkræfum MAO-hemlum hefst (sjá kafla 4.5).

Samhliðanotkun pímosíðs er frábending (sjá kafla 4.5).

### 4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun

#### Serótónínheilkenni eða illkynja sefunarheilkenni

Greint hefur verið frá hugsanlega lífshættulegum tilfellum, eins og serótónínheilkenni eða illkynja sefunarheilkenni, við notkun sérhæfðra serótónínendurupptökuhemla þ.á m. sertralíns. Hættan á að fá serótónínheilkenni eða illkynja sefunarheilkenni eykst við samhliðanotkun annarra serótónínvirkra lyfja (þ.á m. triptana), lyfja sem minnka umbrot serótóníns (þ.á m. MAO-hemla), sefandi lyfja og annarra dópamínhemla. Fylgjast á með teiknum og einkennum serótónínheilkennis eða illkynja sefunarheilkennis (sjá kafla 4.3 Frábendingar).

Skipt frá notkun sérhæfðra serótónínendurupptökuhemla, þunglyndislyfja eða lyfja gegn árátтуhegðun Takmörkuð reynsla liggur fyrir um hvenær ráðlagt er að skipta frá notkun sérhæfðra serótónínendurupptökuhemla, þunglyndislyfja eða lyfja gegn árátтуhegðun yfir í notkun sertralíns. Gæta skal varúðar og viðhafa faglegt læknisfræðilegt mat þegar skipt er, sérstaklega þegar skipt er úr langverkandi lyfjum t.d. flúoxetíni.

Önnur serótónínvirk lyf, t.d. tryptópan, fenfluramín og 5-HT örvar

Gæta skal varúðar, og helst ekki nota sertralín samhliða öðrum lyfjum sem auka áhrif serótónvirkra taugaboðefna, t.d. tryptópani, fenfluramíni, 5-HT örvum eða náttúruylifynu jóhannesarjurt (*hypericum perforatum*) vegna hættu á lyfhrifa milliverkunum.

#### Lengt QT-bil/*Torsade de Pointes* (TdP)

Eftir markaðssetningu lyfsins hefur orðið vart við lengingu QT-bils og *Torsade de Pointes* (TdP) við notkun sertralíns.

Meirihluti þessara tilvika kom fram hjá sjúklingum með aðra áhættuþætti fyrir lengingu QTc-bils/TdP. Því á að gæta varúðar við notkun sertralíns handa sjúklingum í áhættuhópum vegna lengingar QTc-bils.

## Örvun á ólmhug eða oflæti

Greint hefur verið frá oflæti/ólmhug hjá litlum hluta sjúklinga í meðferð með þunglyndislyfjum og lyfjum gegn áráttu hegðun sem eru á markaði, þ.á m. sertralíni. Því skal gæta varúðar við notkun sertralíns hjá sjúklingum með sögu um ólmhug/oflæti. Nákvæmt eftirlit læknis er nauðsynlegt. Hætta skal meðferð hjá sjúklingum sem fá oflæti.

## Geðklofi

Geðrofseinkenni geta aukist hjá sjúklingum með geðklofa.

## Krampar

Krampar geta komið fram hjá sjúklingum á sertralínmeðferð: forðast skal notkun sertralíns hjá sjúklingum með óstöðuga flogaveiki og fylgjast náið með flogaveikum sjúklingum sem fá viðhlítandi meðferð. Notkun sertralíns skal hætt hjá öllum sjúklingum sem fá krampa.

## Sjálfsvíg/sjálfsvígshugsanir/sjálfsvígstilraunir eða versnun einkenna

Þunglyndi tengist aukinni hættu á sjálfsvígshugsunum, sjálfsskaðandi hegðun og sjálfsvígi (sjálfsvígstengdum athöfnum). Sú hætta er viðvarandi þar til greinilegur bati næst. Vegna þess að ekki er víst að bati þunglyndis náist fyrstu vikur meðferðar skal fylgjast náið með sjúklingum þar til árangur sést. Almenn klínísk reynsla sýnir að sjálfsvígshætta getur aukist á fyrstu stigum batans.

Aukin hætta á sjálfsvígstengdum athöfnum getur einnig fylgt öðrum geðrænum sjúkdómum sem meðhöndlaðir eru með sertralíni. Einnig geta þessir sjúkdómar verið samverkandi þættir í tengslum við alvarlegt þunglyndi. Því gilda sömu varúðarreglur við meðferð sjúklinga með aðra geðræna sjúkdóma og gilda hjá sjúklingum með alvarlegt þunglyndi.

Meðan á meðferð stendur skal fylgjast náið með sjúklingum sem hafa sögu um sjálfsvígstengdar athafnir, og þeim sem hafa verulegar sjálfsvígshugsanir eða hafa gert tilraun til sjálfsvígs áður en meðferð hófst, þar sem þeir eru í meiri hættu á að fá sjálfsvígshugsanir eða gera tilraun til sjálfsvígs. Safngreining á klínískum samanburðarrannsóknum á þunglyndislyfjum með lyfleysu hjá fullorðnum sjúklingum með geðsjúkdóma sýndi aukna hættu á sjálfsvígshögðun hjá fólki yngra en 25 ára sem tók þunglyndislyf samanborið við lyfleysu.

Fylgjast skal náið með sjúklingum, einkum þeim sjúklingum sem eru í áhættuhópi, meðan á lyfjameðferð stendur, einkum í upphafi meðferðar og þegar skömmtum er breytt. Sjúklingar (og umönnunaraðilar) skulu upplýstir um nauðsyn þess að fylgjast með versnun einkenna, hvort sjálfsvígshögðun eða sjálfsvígshugsanir komi fram og hvort óeðlileg breyting verði á hegðun sjúklings og að tafarlaust sé leitað til læknis ef slík einkenni koma fram.

## Börn

Sertralín skal ekki nota sem meðferð hjá börnum og unglíngum yngri en 18 ára ef undan er skilin meðferð við þráhyggju-árátturöskun hjá sjúklingum 6-17 ára. Í klínískum rannsóknum, sem börn og unglíngar tóku þátt í, kom fram aukin tíðni á sjálfsvígstengdri hegðun (tilraunir til sjálfsvíga og sjálfsvígshugsanir) og fjandsamlegri hegðun (fyrst og fremst árásargirni, mótþrói og reiði) hjá þeim sem fengu þunglyndislyf samanborið við lyfleysu. Ef samt sem áður er ákveðið, út frá meðferðarþörf, að meðhöndla börn og unglíngar með sertralíni skal fylgjast sérstaklega vel með sjálfsvígstengdri hegðun sjúklingsins.

Auk þess eru aðeins fyrirbyggjandi takmarkaðar klínískar upplýsingar um öryggi langtímanotkunar hjá börnum og unglíngum, þ.m.t. áhrif á vöxt, kynþroska, vitsmuna-, og hegðunarþroska.

Eftir markaðssetningu lyfsins hafa sést einstök tilvik um skertan vöxt og seinkað upphaf kynþroska. Klínísk þýðing þess og orsakasamhengi eru enn ekki ljós (sjá tilheyrandi forklínískar upplýsingar í kafla 5.3). Læknirinn skal fylgjast vel með börnum og unglíngum í langtíma meðferð með tilliti til óeðlilegs vaxtar og þroska.

### Óeðlileg blæðing/blæðing

Greint hefur verið frá óeðlilegum blæðingum í húð, svo sem flekkblæðingu og purpura og öðrum blæðingum svo sem í meltingarvegi eða kynfærum kvenna, við meðferð með sérhæfðum serótónínendurupptökuhemlum. Gæta skal varúðar hjá sjúklingum sem nota sérhæfða serótónínendurupptökuhemla, sérstaklega þegar lyf sem hafa áhrif á starfsemi blóðflagna (t.d. segavarnarlyf, óhefðbundin sefandi lyf og fenótiazín, flest þríhringlaga þunglyndislyf, asetýlsalisýlsýra og bólgueyðandi gigtarlyf) eru notuð samhliða, sem og hjá sjúklingum með sögu um blæðingartruflanir (sjá kafla 4.5).

Serótónín endurupptökuhemlar (SSRI)/serótónín-noradrenalín endurupptökuhemlar (SNRI) geta aukið hættu á blæðingum eftir fæðingu (sjá kafla 4.6, 4.8).

### Blóðnatríumlækkun

Blóðnatríumlækkun getur komið fram við meðferð með sérhæfðum serótónínendurupptökuhemlum eða sérhæfðum noradrenalínendurupptökuhemlum, þ.á m. sertralíni. Í mörgum tilfellum kemur blóðnatríumlækkun fram vegna truflunar á seytingu þvagstemmaþvaka (SIADH). Greint hefur verið frá natríumgildum í sermi undir 110 mmól/l.

Aldraðir sjúklingar eru í meiri hættu á að fá blóðnatríumlækkun við meðferð með sérhæfðum serótónínendurupptökuhemlum eða sérhæfðum noradrenalínendurupptökuhemlum. Einnig eru sjúklingar sem nota þvagræsilyf eða með vessapurð í meiri hættu (sjá Notkun hjá öldruðum). Ef sjúklingur fær einkenni blóðnatríumlækkunar skal íhuga að hætta meðferð með sertralíni og veita viðeigandi lækni meðferð. Teikn og einkenni blóðnatríumlækkunar eru höfuðverkur, einbeitingarörðugleikar, minnisleysi, rugl, slappleiki og skert jafnvægi sem getur valdið föllum. Teikn og einkenni um alvarleg eða bráð tilfelli hafa falið í sér ofskynjanir, yfirlið, krampa, dá, öndunarstopp og dauða.

Fráhvarfseinkenni þegar notkun sertralíns er hætt

Algengt er að fráhvarfseinkenni komi fram þegar meðferð er hætt, sérstaklega þegar notkun er hætt skyndilega (sjá kafla 4.8). Í klínískum rannsóknum á sjúklingum á meðferð með sertralíni fengu 23% sjúklinga sem hættu meðferð með sertralíni fráhvarfseinkenni samanborið við 12% þeirra sem héldu áfram meðferð með sertralíni.

Hættan á fráhvarfseinkennum er háð nokkrum þáttum þ.á m. meðferðarlengd og meðferðarskammti og hversu hratt skammtar eru minnkaðir. Algengustu einkennin sem greint hefur verið frá eru sundl, skyntruflanir (t.d. óeðlilegt húðskyn), svefntruflanir (þ.á m. svefnleysi og miklar draumfarir), geðæsingur eða kvíði, ógleði og/eða uppköst, skjálfti og höfuðverkur. Hjá flestum sjúklingum eru þessi einkenni væg eða meðalsvæsin en hjá sumum sjúklingum geta þau verið alvarleg. Einkennin koma venjulega fram fyrstu dagana eftir að meðferð er hætt, en þau koma örsjaldan fram hjá sjúklingum sem hafa óviljandi sleppt einum skammti. Einkennin eru yfirleitt tímabundin og ganga venjulega yfir á 2 vikum en í einstaka tilfellum geta þau varað lengur (2-3 mánuði eða lengur). Því er ráðlagt að hætta meðferð smám saman með því að minnka skammta á nokkrum vikum eða mánuðum allt eftir þörfum sjúklingsins (sjá kafla 4.2).

Hvíldaróþol (akathisia)/skynhreyfiórói (psychomotor restlessness)

Notkun sertralíns er tengd þróun á hvíldaróþoli sem einkennist af óeirðartilfinningu og óróleika svo sem minnkaðri hæfni til að sitja eða standa kyrr, yfirleitt í tengslum við innri óróleika.

Slíkt er líklegast til að gerast á fyrstu vikum meðferðar. Stækkun skammta getur verið skaðleg þeim sjúklingum sem fá slík einkenni.

Skert lifrarstarfsemi

Sertralín umbrotnar að verulegu leyti í lifur. Í fjölskammta rannsókn á lyfjahvörfum eftir endurtekna skammta hjá sjúklingum með væga en stöðuga skorpulífur kom í ljós að helmingunartími útskilnaðar var lengdur og gildi fyrir  $AUC_{0-24}$  og  $C_{max}$  voru um þrefalt hærrí í samanburði við heilbrigða einstaklinga. Enginn marktækur munur sást á próteinbindingu í plasma hjá þessum tveimur hópum. Gæta skal varúðar við notkun sertralíns hjá sjúklingum með lifrarsjúkdóm. Íhuga skal að nota minni skammta eða láta lengri tíma líða milli lyfjagjafa ef sertralín er gefið sjúklingum með skerta

lifrarstarfsemi. Sertralín má ekki nota handa sjúklingum með alvarlega skerta lifrarstarfsemi (sjá kafla 4.2).

#### Skert nýrnastarfsemi

Sertralín umbrotnar að verulegu leyti í lifur og er útskilnaður lyfsins á óbreyttu formi með þvagi sáralítill. Í rannsókn hjá sjúklingum með væga til í meðallagi mikið skerta nýrnastarfsemi (kreatínín-úthreinsun 30-60 ml/mín.) eða sjúklingum með í meðallagi mikið skerta til alvarlega skerta nýrnastarfsemi (kreatínínúthreinsun 10-29 ml/mín.) var ekki marktækur munur á lyfjahvörfum ( $AUC_{0-24}$  eða  $C_{max}$ ) eftir endurtekna skammta hjá þessum sjúklingum samanborið við sjúklinga með eðlilega nýrnastarfsemi. Ekki þarf að breyta skömmtum sertralíns með tilliti til hve mikil skerðing er á nýrnastarfsemi.

#### Notkun hjá öldruðum

Yfir 700 aldraðir sjúklingar (eldri en 65 ára) tóku þátt í klínískri rannsókn. Aukaverkanirnar og tíðni þeirra reyndust svipaðar þeim sem koma fram hjá yngri fólki.

Hins vegar hefur verið sýnt fram á tengsl sérhæfðra serótónínendurupptökuhemla og sérhæfðra noradrenalinendurupptökuhemla, þ.á m. sertralíns, við blóðnatríumlækkun hjá öldruðum sjúklingum og eru þeir í meiri hættu á að fá slíka aukaverkun (sjá blóðnatríumlækkun í kafla 4.4).

#### Sykursýki

Meðferð með sérhæfðum serótónínendurupptökuhemlum getur haft áhrif á blóðsykursstjórn hjá sjúklingum með sykursýki. Nauðsynlegt getur verið að breyta skömmtum insúlíns og/eða blóðsykurslækkandi lyfja til inntöku.

#### Raflostsmeðferð (ECT: electroconvulsive therapy)

Engar klínískar niðurstöður liggja fyrir um áhættu og ávinning raflostsmeðferðar og notkunar sertralíns.

#### Greipsafi

Ekki er ráðlagt að taka sertralín ásamt greipsafa (sjá kafla 4.5).

#### Truflanir við skimun þvagsýna

Fram hafa komið falskar jákvæðar niðurstöður úr skimun fyrir benzódíazepínunum með mótefnamælingu í þvagi hjá sjúklingum sem fengu sertralín. Það gerist vegna þess að skimunarprófin eru ekki nægilega sértæk. Búast má við fölskum jákvæðum niðurstöðum í nokkra daga eftir að meðferð með sertralíni hefur verið hætt. Hægt er að greina sertralín frá benzódíazepínunum með því að nota aðrar greiningaraðferðir til staðfestingar, svo sem gasgreiningu eða massagreiningu.

#### Þrönghornsgláka

Sérhæfðir serótónínendurupptökuhemlar, þ.m.t. sertralín, geta haft áhrif á ljósopsstærð og leitt til ljósopsvíkkunar. Víkkun ljósops getur þrengt sjónarhorn og leitt til hækkunar á augnþrýstingi og þrönghornsgláku, einkum hjá sjúklingum sem eru í hættu á að fá slíka kvilla. Því ber að gæta varúðar þegar sertralín er notað handa sjúklingum með þrönghornsgláku eða sögu um gláku.

#### Kynlífstruflun

Sértækir serótónín-endurupptökuhemlar/serótónín noradrenalin-endurupptökuhemlar geta valdið einkennum kynlífstruflunar (sjá kafla 4.8). Borist hafa tilkynningar um langvarandi kynlífstruflun þar sem einkennin eru enn til staðar þrátt fyrir að notkun sértækra serótónín-endurupptökuhemla/serótónín noradrenalin-endurupptökuhemla sé hætt.

#### Hjálparefni

Lyfið inniheldur minna en 1 mmól (23 mg) af natríum í hverri töflu, þ.e.a.s. er sem næst natríumlaust.

### 4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir

## Frábendingar

### Mónóamínóxíðasa-hemlar

Óafturkræfir mónóamínóxíðasa-hemlar (MAOI) (t.d. selegilín)

Sertralín skal ekki nota samhliða óafturkræfum MAO-hemlum, t.d. selegilíni. Sertralín má ekki nota í a.m.k. 14 daga frá því að meðferð með óafturkræfum MAO-hemlum er hætt. Að sama skapi skal meðferð með sertralíni hætt a.m.k. 7 dögum áður en meðferð með óafturkræfum MAO-hemlum hefst (sjá kafla 4.3).

Afturkræfir sértækir mónóamínóxíðasa-hemlar (MAOI) (móklóbemíð)

Vegna hættu á serótónínheilkennum má ekki nota sertralín samhliða afturkræfum og sértækum MAO-hemlum eins og t.d. móklóbemíði. Hefja má meðferð með sertralíni innan 14 sólarhringa frá því að meðferð með afturkræfum MAO-hemlum er hætt. Ráðlagt er að hefja ekki meðferð með afturkræfum MAO-hemlum fyrr en 7 dögum eftir að meðferð með sertralíni er hætt (sjá kafla 4.3).

Afturkræfir, ósértækir mónóamínóxíðasa-hemlar (MAOI) (línezólíð)

Sýklalyfið línezólíð er veikur afturkræfur og ósértækur MAO-hemill sem ekki má nota samhliða sertralíni (sjá kafla 4.3).

Greint hefur verið frá alvarlegum aukaverkunum hjá sjúklingum sem nýlega hafa hætt meðferð með MAO-hemli og byrjað á meðferð með sertralíni, eða hafa nýlega hætt á meðferð með sertralíni og hafið meðferð með MAO-hemli. Þessar aukaverkanir eru m.a. skjálfti, vöðvarykkjakrampi (myoclonus), svitnun, ógleði, uppköst, roði, sundl ásamt ofhitnun með einkennum sem líkjast illkynja sefunarheilkenni, krampaköst og dauði.

### Pímósíð

Sýnt hefur verið fram á hækkuð gildi pímósíðs um u.þ.b. 35% í klínískri rannsókn þar sem lítill stakur skammtur af pímósíði (2 mg) var gefinn samhliða sertralíni. Ekki komu fram neinar breytingar á hjartarafriti (EKG) við þessa hækkun á pímósíðgildum. Þar sem verkunarháttur þessarar milliverkunar er ekki þekktur er samhliðanotkun þessara lyfja frábending þar sem pímósíð hefur svo þröngt lækni-fræðilegt virknibil (sjá kafla 4.3).

Samhliðagjöf sertralíns er ekki ráðlögð

Lyf sem bæla miðtaugakerfið og áfengi

Samhliðanotkun 200 mg af sertralíni á sólarhring jók ekki áhrif áfengis, karbamazepíns, halóperídóls eða fenýtóíns á vitræna hæfni og skynhreyfingu heilbrigðra einstaklinga. Engu að síður er ekki mælt með samhliðanotkun áfengis og sertralíns.

Önnur serótónínvirk lyf

Sjá kafla 4.4.

Ráðlagt er að gæta einnig varúðar við notkun fentanýls (notað í almennri svæfingu eða til meðferðar á langvinnum verkjum), annarra serótónínvirkra lyfja (þ.m.t. annarra serótónínvirkra þunglyndislyfja, amfetamína og triptana) og annarra ópíóíða.

Sérstakar varúðarreglur

Lyf sem lengja QT -bil

Hætta á lengingu QT -bils og/eða sleglasláttartruflunum (t.d. *Torsade de Pointes*) getur verið aukin við samhliðanotkun lyfja sem lengja QT-bil (t.d. tiltekinna sefandi lyfja og sýklalyfja) (sjá kafla 4.4).

Lítíum

Í samanburðarrannsókn með lyfleysu, sem gerð var hjá heilbrigðum sjálfboðaliðum, breyttust lyfjahvörf litíums ekki marktækt við samhliðanotkun sertralíns og litíums. Þó kom skjálfti oftast fram hjá þeim sem fengu sertralín samanborið við þá sem fengu lyfleysu, sem bendir til hugsanlegrar lyfhrifamilliverkunar. Þegar sertralín er gefið samhliða litíum skal fylgjast náið með sjúklingnum.

### Fenýtóín

Samanburðarrannsókn með lyfleysu, sem gerð var hjá heilbrigðum sjálfboðaliðum, bendir til þess að stöðug notkun 200 mg af sertralíni á sólarhring valdi ekki klínískt mikilvægri hömlun á umbrotum fenýtóíns. Engu að síður, þar sem greint hefur verið frá nokkrum tilfellum um mikla útsetningu fenýtóíns hjá sjúklingum sem nota sertralín, er mælt með því að fylgst sé með þéttni fenýtóíns í plasma þegar meðferð með sertralíni hefst og skal þá breyta fenýtóínskammti ef með þarf. Að auki getur samhliðagið fenýtóíns og sertralíns valdið lækkun sertralíngilda í plasma.

### Triptön

Eftir að lyfið var sett á markað hefur í örfáum tilvikum verið greint frá sjúklingum sem hafa í kjölfar notkunar sertralíns og súmatriptans fundið fyrir slappleika, ofviðbrögðum, skorti á samhæfingu (incoordination), rugli, kvíða og geðæsingi. Serótónínheilkenni geta einnig komið fram við notkun annarra lyfja af sama flokki (triptan). Sé samhliðameðferð með sertralíni og triptani réttlæt看leg, er ráðlagt að fylgst sé vel með sjúklingnum (sjá kafla 4.4).

### Warfarín

Samhliðanotkun 200 mg af sertralíni á sólarhring og warfaríns leiddi til lítills háttar en tölfræðilega marktækrar lengingar á prótombíntíma. Þetta getur, í örfáum tilfellum, valdið ójafnvægi á INR-gildum. Því skal fylgjast náið með prótombíntíma þegar meðferð með sertralíni er hafin eða henni hætt.

### Aðrar milliverkanir við lyf, digoxín, atenólól, címetidín

Samhliðanotkun með címetidíni leiddi til umtalsverðrar lækkunar á útskilnaði sertralíns. Ekki er vitað hvaða máli þessar breytingar skipta klínískt. Sertralín hafði engin áhrif á beta-adrenvirka hömlun atenólóls. Engar milliverkanir komu í ljós þegar 200 mg af sertralíni á sólarhring voru gefin samhliða digoxíni.

### Lyf sem hafa áhrif starfsemi blóðflagna

Hætta á blæðingu eykst þegar lyf sem hafa áhrif á starfsemi blóðflagna (t.d. bólgueyðandi gigtarlyf, asetýlsalisýlsýra og ticlopidín) eða önnur lyf sem geta aukið blæðingarhættu eru gefin samhliða sérhæfðum serótónínendurupptökuhemlum, þ.á m. sertralíni (sjá kafla 4.4).

### Vöðvaslakandi lyf

Sérhæfðir serótónínendurupptökuhemlar geta dregið úr virkni kólínesterasa í plasma og framlengt þannig vöðvaslakandi áhrif mivakúríums og annarra vöðvaslakandi lyfja.

### Lyf sem umbrotna fyrir tilstilli cýtókróm P450

Sertralín getur verkað sem lítill eða meðalmikill hemill á CYP 2D6. Þegar 50 mg sertralíns á sólarhring var gefið til langs tíma kom fram lítilsháttar hækkun (að meðaltali 23% - 37%) á stöðugum plasmagildum desípramíns (mæling á virkni CYP 2D6 ísóensíms). Klínískt mikilvæg tengsl geta orðið við önnur CYP 2D6 með þröngan lækningalegan stuðul eins og hjartsláttarstillandi lyf af flokki 1C, svo sem próafenón og flecaíníð, þríhringlaga þunglyndislyf og dæmigerð geðlyf, einkum við háa skammta sertralíns.

Sertralín verkar ekki sem hemill á CYP 3A4, CYP 2C9, CYP 2C19 og CYP 1A2 þannig að það skipti máli klínískt. Þetta hefur fengist staðfest með milliverkanarannsóknum *in vivo* með CYP3A4 hvarfefni (innrænt cortisol, karbamazepín, terfenadín, alprazolam), CYP2C19 hvarfefnið diazepam og CYP2C9 hvarfefnin tolbutamíð, glíbenklamíð og fenýtoín. Rannsóknir *in vitro* benda til þess að sertralín hamli CYP 1A2 í mjög litlum eða engum mæli.

Í víxlunarrannsókn á átta heilbrigðum japönskum einstaklingum jók neysla þriggja glasa af greipsafa á sólarhring gildum sertralíns í plasma um u.þ.b. 100%. Milliverkun við aðra CYP3A4 hemla hefur ekki verið staðfest. Því er ráðlagt að forðast neyslu greipsafa samhliða meðferð með sertralíni (sjá kafla 4.4).

Byggt á rannsóknum á greipsafa, er ekki hægt að útiloka að samhliðanotkun sertralíns og öflugra CYP3A4 hemla, s.s. próteasahemla, ketókónazól, itrakónazól, posakónazól, vorikónazól, klaritrómýsín, telitrómýsín og nefazódon muni valda mikilli hækkun á þéttni sertralíns í plasma. Þetta á einnig við um miðlungs öfluga CYP3A4 hemla, s.s. aprepitant, erytrómýsín, fluconazól, verapamil og diltiazem. Forðast skal notkun öflugra CYP3A4 hemla meðan á meðferð með sertralíni stendur.

Gildi sertralíns í plasma eru u.þ.b. 50% hærri hjá slökum umbrjótum (poor metabolizers) CYP2C19 en hjá hröðum umbrjótum (rapid metabolizers) (sjá kafla 5.2). Ekki er hægt að útiloka milliverkun við öfluga CYP2C19 hemla.

#### 4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstgjöf

Gögn fengin úr áhorfsrannsókn benda til aukinnar hættu (minna en tvöfalt meiri hættu) á blæðingum eftir fæðingu við notkun SSRI-/SNRI-lyfja í síðasta mánuði fyrir fæðingu (sjá kafla 4.4, 4.8).

##### Meðganga

Engar samanburðarrannsóknir hafa verið gerðar hjá barnshafandi konum. Hins vegar hefur töluvert magn gagna ekki sýnt fram á að sertralín valdi meðfæddri vansköpun. Dýrarannsóknir sýndu fram á áhrif á æxlun, líklega vegna meðgöngueitrunar vegna lyfhrifa lyfsins og/eða beinna lyfhrifa lyfsins á fóstrið (sjá kafla 5.3).

Greint hefur verið frá einkennum, svipuðum fráhrvarfseinkennum, hjá einstaka nýburum eftir að mæður þeirra notuðu sertralín á meðgöngu. Slíkt hefur einnig komið fram við notkun annarra þunglyndislyfja sem eru sértækir serótónínendurupptökuhemlar. Sertralín skal ekki nota á meðgöngu nema klínískt ástand móðurinnar sé slíkt að ávinningur meðferðar vegi hugsanlega þyngra en hugsanleg áhætta.

Rannsaka skal nýbura ef móðir hefur notað sertralín á síðari hluta meðgöngu, einkum á síðasta þriðjungi. Eftirfarandi einkenni geta komið fram hjá nýburum ef sertralín er notað á síðari hluta meðgöngunnar: andnað, blámi, öndunarstopp, krampar, óstöðugur líkamshiti, erfiðleikar við að nærast, uppköst, blóðsykursfall, ofstæling, vöðvaslaki, ofviðbrögð, skjálfti, taugaspenna, píringur, svefnhöfði, látlaus grátur, syfja eða svefnerfiðleikar. Þessi einkenni gætu annað hvort verið vegna serótónískra áhrifa eða fráhrvarfseinkenna. Í flestum tilfellum koma einkennin strax fram eða fljótlega eftir fæðingu (<24 klst.).

Gögn frá faraldsfræðilegum rannsóknum benda til að notkun sérhæfðra serótónínendurupptökuhemla hjá þunguðum konum, sérstaklega á seinni hluta meðgöngunnar, geti aukið hættuna á viðvarandi lungnaháþrýstingi hjá nýburum. Áhættan var u.þ.b. 5-föld fyrir hverjar 1.000 þunganir. Hjá almenningi er um að ræða 1-2 tilfelli af viðvarandi lungnaháþrýstingi hjá nýburum fyrir hverjar 1.000 þunganir.

##### Brjóstgjöf

Birtar rannsóknaniðurstöður á sertralíngildum í brjóstamjólk sýna að lítið magn sertralíns og umbrotsefni þess N-desmethýlsertralín er seytt í mjólkina. Almenn mælast minniháttar eða ómælanleg gildi í sermi nýbura fyrir utan eitt tilfelli þar sem það var um 50% þess sem mældist í sermi móður (en án sjáanlegra áhrifa á nýburann). Fram til þessa hefur ekki verið greint frá aukaverkunum á nýbura eftir brjóstgjöf móður sem notar sertralín meðan á brjóstgjöf stendur en ekki er hægt að útiloka áhættuna. Ekki er ráðlagt að nota sertralín meðan á brjóstgjöf stendur nema læknir meti að ávinningur vegi þyngra en áhættan.

##### Frjósemi

Upplýsingar frá dýrarannsóknum hafa ekki sýnt fram á að sertralín hafi áhrif á frjósemi (sjá kafla 5.3). Aukaverkanatilkynningar er varðar notkun vissra serótónínendurupptökuhemla hefur verið skýrt frá því að áhrifin á gæði sæðis eru afturkræf (sjá kafla 5.3.). Hingað til hefur ekki verið sýnt fram á áhrif á frjósemi hjá mönnum.

#### 4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla

Klínískar rannsóknir á lyfhrifum hafa leitt í ljós að sertralín hefur engin áhrif á skynhreyfihegðun. Hins vegar er sjúklingum ráðlagt að gæta varúðar þar sem geðlyf geta dregið úr andlegri og líkamlegri hæfni sem þarf til að framkvæma störf sem krefjast athygli, t.d. akstur og notkun véla.

#### 4.8 Aukaverkanir

Algengasta aukaverkunin er ógleði. Í klínískum rannsóknnum á meðferð við félagslegri kvíðaröskun kom truflun á kynlífi (brestur á sáðláti) fram hjá 14% karlmanna eftir töku sertralíns samanborið við 0% eftir töku lyfleysu. Aukaverkanirnar eru skammtaháðar og ganga yfirleitt til baka með áframhaldandi meðferð.

Þær aukaverkanir sem oft komu fram í tvíblindum, samanburðarrannsóknnum með lyfleysu, sem gerðar voru á sjúklingum með þráhyggju-árátturöskun, felmtursröskun, áfallastreituröskun og félagslegri kvíðaröskun, voru svipaðar þeim sem komu fram í klínískum rannsóknnum hjá sjúklingum með þunglyndi.

Tafla 1 sýnir aukaverkanir sem komu fram eftir markaðssetningu (tíðni ekki þekkt) og í klínískum samanburðarrannsóknnum með lyfleysu (sem samanstóðu af 2542 sjúklingum sem fengu sertralín og 2145 sem fengu lyfleysu) sem gerðar voru á sjúklingum með þunglyndi, þráhyggju-árátturöskun, felmtursröskun, áfallastreituröskun og félagslega kvíðaröskun.

Sumar aukaverkanir í töflu 1 geta verið vægari og sjaldgæfari við áframhaldandi meðferð og leiða almennt ekki til stöðvunar á meðferð.

Tafla 1: Aukaverkanir

Tíðni aukaverkana í klínískri samanburðarrannsókn með lyfleysu á sjúklingum með þunglyndi, þráhyggju-árátturöskun, felmtursröskun, áfallastreituröskun og félagslega kvíðaröskun. Samantektargreining og reynsla eftir markaðssetningu (tíðni ekki þekkt).

Mjög algengar (≥1/10)	Algengar (≥1/100 til <1/10)	Sjaldgæfar (≥1/1000 til <1/100)	Mjög sjaldgæfar (≥1/10000 til <1/1000)	Koma örsjaldan fyrir (<1/10000)	Tíðni ekki þekkt
Sýkingar af völdum sýkla og sníkjudýra					
	Kokbólga	Sýkingar í efri öndunarvegi, nefbólga	Sarpbólga, maga- og garnabólga, miðeyrabólga		
Æxli, góðkynja og illkynja (einnig blöðrur og separ)					
			Æxli†		
Blóð og eitlar					
			Eitlakvilli		Hvítkornafæð, blóðflagnafæð
Ónæmiskerfi					
		Ofurnæmi	Ópolsviðbrögð		Ofnæmi
Innkirtlar					
		Vanstarfsemi skjaldkirtils			Aukið prólaktínmagn í

Mjög algengar (≥1/10)	Algengar (≥1/100 til <1/10)	Sjaldgæfar (≥1/1000 til <1/100)	Mjög sjaldgæfar (≥1/10000 til <1/1000)	Koma örsjaldan fyrir (<1/10000)	Tíðni ekki þekkt
					blóði, óeðlileg seyting þvagstemmuvaka
Efnaskipti og næring					
	Minnkuð matarlyst, aukin matarlyst*		Sykursýki, aukið kólesterólmagn í blóði, blóðsykursfall		Blóðnatríumlækun, blóðsykurs-hækkun
Geðræn vandamál					
Svefnleysi (19%)	Þunglyndi*, sjálfshvarf, martraðir, kvíði, órósemi, taugaveiklun, minnkuð kynhvöt*, tanngnístran	Ofskynjanir*, árásgirni*, vellíðunartilfinning*, sinnuleysi, óeðlileg hugsun	Hugbrigðaröskun, ávanabinding, geðtruflun*, ofsóknaræði, sjálfsvígshugsanir/sjálfs vígshögðun***, svefnganga, ótímabært sáðlát		Sjúklegar draumfarir (paroniria)
Taugakerfi					
Sundl (11%), svefnhöfgr (13%), höfuðverkur (21%)*	Náladofi*, skjálfti, ofstæling, truflun á bragðskyni, athyglisbrestur	Krampar*, ósjálfráðir vöðvakippir*, ósamhæfing hreyfinga, ofhreyfni, minnisleysi, tilfinningavannæmi*, talörðugleikar, réttstöðusundl, mígreni*	Dá*, fettu- og brettuástand, hreyfibilun, aukið skynnæmi, skyntuflanir		Hreyfitruflanir (þ.m.t. utanstrýtu-einkenni svo sem ofhreyfni, ofspenna, vöðvaspennu-truflun, tanngnístran eða göngutruflanir), yfirlíð.  Einnig hefur verið greint frá teiknum og einkennum sem tengjast serótónínheilkenni eða illkynja sefunarheilkenni: í sumum tilvikum tengt samhliðanotkun serótónínegra lyfja sem voru m.a. æsing, ringlun, svitnun,

Mjög algengar ( $\geq 1/10$ )	Algengar ( $\geq 1/100$ til $< 1/10$ )	Sjaldgæfar ( $\geq 1/1000$ til $< 1/100$ )	Mjög sjaldgæfar ( $\geq 1/10000$ til $< 1/1000$ )	Koma örsjaldan fyrir ( $< 1/10000$ )	Tíðni ekki þekkt
					niðurgangur, sötthiti, háþrýstingur, stífni og hraðsláttur.  Hvildaróþol og skynhreyfiórói (sjá kafla 4.4), krampi í heilaæðum (þ.m.t. afturkræft heilaæða-samdráttar-heilkenni og Call- Fleming heilkenni).
Augu					
	Sjóntruflanir	Víkkað ljósop*	Gláka, táratruflun, blinduflekkur, tvísýni, ljósnæmi, framhólfsblæðing,		Óeðlileg sjón, misstór sjáöldur, sjónudepilskvilli (maculopathy)
Eyru og vöfundarhús					
	Eyrnasuð*	Eyrnaverkur			
Hjarta					
	Hjartsláttartruflanir *	Hraðtaktur	Hjartadrep, hægsláttur, hjartasjúkdómur		Lengt QT-bil, Torsade de Pointes
Æðar					
	Hitasteypur*	Háþrýstingur*, andslitsroði	Blóðþurrð í útlægum æðum, blóðmiga		Óeðlileg blæðing (svo sem magablæðing)
Öndunarfæri, brjósthol og miðmæti					
	Geispi*	Berkjukrampi*, andnauð, blóðnasir	Raddbandakrampi, oföndun, vanöndun, sog, raddtruflun, hiksti		Millivefslungna-sjúkdómur

Mjög algengar (≥1/10)	Algengar (≥1/100 til <1/10)	Sjaldgæfar (≥1/1000 til <1/100)	Mjög sjaldgæfar (≥1/10000 til <1/1000)	Koma örsjaldan fyrir (<1/10000)	Tíðni ekki þekkt
Meltingarfæri					
Niðurgangur (18%), ógleði (24%), munnþurrkur (14%)	Kviðverkur* uppköst*, hægðatregða* meltingartruflanir, vindgangur	Vélindabólga, kyngingartregða, gyllinæð, ofseyting munnvatns, tungukvilli, ropi	Sortusaur, blóðhægðir, munnbólga, sár á tungu, sjúkdómur í tönnum, tungubólga, sár í munni		Brisbólga, Smásæ ristilbólga
Lifur og gall					
			Óeðlileg lifrarstarfsemi		Alvarlegir lifrarsjúkdómar (þ.m.t. lifrabólga, gula og lifrabilun)
Húð og undirhúð					
	Útbrot*, ofsvitnun	Bjúgur umhverfis augu*, bjúgur í andliti, purpuri*, hármisur*, kaldsviti, þurr húð, ofsakláði* útbrot	Húðbólga, blöðruhúðbólga, útbrot í hársökkjum, óeðlileg áferð hárs, óeðlileg húðlykt		Mjög sjaldgæf tilvik alvarlegra húðviðbragða: t.d. Stevens- Johnson heilkenni og eitrunardreplos húðþekju, ofnæmisbjúgur (angioedema), andlitsbjúgur, ljósnæmi, húðviðbrögð
Stoðkerfi og bandvefur					
	Liðverkir, vöðvaverkir	Slitgigt, vöðvaslappleiki, bakverkur, vöðvakippir	Sjúkdómar í beinum		Vöðvakrampar, Röskun sem líkist skorti á fjölpættum asýl- kóensím A dehýdrógenasa (MADD)*
Nýru og þvafæri					
		Næturþvagliát, þvagtregða*, ofsamiga, Óeðlilega tíð þvagliát, vandamál við	Þvagþurrð, erfiðleikar við þvagliát		

Mjög algengar ( $\geq 1/10$ )	Algengar ( $\geq 1/100$ til $< 1/10$ )	Sjaldgæfar ( $\geq 1/1000$ til $< 1/100$ )	Mjög sjaldgæfar ( $\geq 1/10000$ til $< 1/1000$ )	Koma örsjaldan fyrir ( $< 1/10000$ )	Tíðni ekki þekkt
		þvaglát, þvagleki*			
Æxlunarfæri og brjóst**					
Truflun á sáðláti (14%)	Ristruflun	Blæðing úr leggöngum, kynlífsrangstarfsemi hjá konum, óreglulegar blæðingar	Asatíðir, rýrnunar skapa- og leggangabólga, reðurhúfu- og forhúðarbólga, útferð úr kynfærum, standpína*, mjólkurflæði*		Brjóstastækkun hjá karlmönnum Æxlunarfæri og brjóst: blæðingar eftir fæðingu****
Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað					
Þreyta (10%)*	Brjóstverkur*, lasleiki	Bjúgur á útlimum, kuldahrollur, sótthiti*, þróttleysi, þorsti	Kviðslit, minnkað lyfjapól, erfiðleikar með gang		
Rannsóknarniðurstöður					
		Auking á alanínámínótransferasa*, aukning á aspartatamínótransferasa*, þyngdartap*, þyngdaraukning*	Óeðlilegt sæði, aukið kólesteról í sermi		Óeðlilegar rannsóknarniðurstöður, truflun á starfsemi blóðflagna
Áverkar og eitranir					
			Áverkar		
Skurðaðgerðir og aðrar aðgerðir					
			Æðavíkkunaraðgerð		
<p>Ef aukaverkanir komu fram hjá sjúklingum með þunglyndi, þráhyggju- og áráturöskun, felmtursöskun, áfallastreituröskun og félagslega kvíðaröskun voru staðalheitin endurflokkuð í samræmi við staðalheitin í þunglyndis rannsóknunum</p> <p>† Tilkynnt var um eitt tilfelli æxlis hjá sjúklingi sem fékk sertralín en ekkert æxli kom fram í lyfleysuhópnum.</p> <p>* þessar aukaverkanir komu einnig fram eftir markaðssetningu</p> <p>** nefnarinn er heildarföldi sjúklinga af því kyni sem við á hverju sinni: sertralín (1.118 karlar, 1.424 konur) lyfleysa (926 karlar, 1.219 konur).</p> <p>Á einungis við um þráhyggju-áráturöskun, stutt tímabil, eingöngu 1-12 vikna rannsóknir</p> <p>*** Tilkynnt hefur verið um tilfelli sjálfsvígshugsana og sjálfsvígshögðunar við meðferð með sertralíni eða fljótlega eftir að meðferð er hætt. (sjá kafla 4.4).</p> <p>**** Þessi aukaverkun hefur verið tilkynnt eftir notkun SSRI-/SNRI—lyfja (sjá kafla 4.4, 4.6).</p>					

Fráhvarfseinkenni þegar notkun sertralíns er hætt  
Fráhvarfseinkenni koma yfirleitt fram þegar notkun sertralíns er hætt (einkum ef notkun er hætt snögglega). Algengustu fráhvarfseinkennin eru sundl, skyntruflanir (þ.m.t. náladofi), svefntruflanir (þ.m.t. svefnleysi og ákafar draumfarir), æsingur eða kvíði, ógleði og/eða uppköst, skjálfti og höfuðverkur. Þessi einkenni eru yfirleitt væg til miðlungi mikil og hverfa yfirleitt af sjálfu sér, en hjá sumum sjúklingum geta þau verið mikil og/eða langvarandi.  
Því er ráðlagt, þegar ekki er lengur þörf á meðferð með sertralíni, að hætta lyfjagjöf með því að minnka skammt smám saman (sjá kafla 4.2 og 4.4).

#### Aldraðir

Sýnt hefur verið fram á tengsl sérhæfðra serótónínendurupptökuhemla og sérhæfðra noradrenalinendurupptökuhemla, þ.m.t. sertralíns, við blóðnatríumlækkun hjá öldruðum sjúklingum sem geta verið í meiri hættu á slíkri aukaverkun (sjá kafla 4.4).

#### Börn

Hjá meira en 600 börnum sem fengu meðferð með sertralíni voru aukaverkanir yfirleitt svipaðar aukaverkunum sem sáust í rannsóknum hjá fullorðnum. Tilkynt var um eftirfarandi aukaverkanir í stýrðum rannsóknum (n=281 sjúklingur meðhöndlaður með sertralíni):  
Mjög algengar ( $\geq 1/10$ ): Höfuðverkur (22%), svefnleysi (21%), niðurgangur (11%) og ógleði (15%).  
Algengar ( $\geq 1/100$  til  $< 1/10$ ): Brjóstverkur, oflæti, sótthiti, uppköst, lystarleysi, geðsveiflur, árásarhneigð, æsingur, taugaóstyrkur, athyglisbrestur, sundl, sjúkleg hreyfiþörf, migreni, svefnhöfði, skjálfti, sjóntruflanir, munnþurrkur, meltingartruflanir, martraðir, þreyta, þvagleki, útbrot, graftarbólur, blóðnasir, vindgangur.  
Sjaldgæfar ( $\geq 1/1.000$  til  $< 1/100$ ): Lenging á QT-bili á hjartalínuriti, sjálfsvígstílaun, krampar, utanstrýtukvilli, náladofi, þunglyndi, ofskynjanir, purpuri, oföndun, blóðleysi, óeðlileg lifrarstarfsemi, aukning á alanín-amínótransferasa, blöðrubólga, áblástur, hlustarbólga, eyrnaverkur, augnverkur, ljósopsvíkkun, lasleiki, blóðmiga, graftarútbrot, nefslímubólga, meiðsli, þyngdartap, vöðvakippir, óeðlilegir draumar, sinnuleysi, albúmínmiga, tíð þvaglát, ofsamiga, brjóstverkur, tíðatruflanir, hárlós, húðbólga, húðvandamál, óeðlileg húðlykt, ofsakláði, tannagnístran, andlitsroði.  
Tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni útfrá fyrirliggjandi gögnum): Ósjálfráð þvaglát.

#### Áhrif tengd lyfjaflokki

Faraldsfræðilegar rannsóknir, sem einkum voru gerðar hjá sjúklingum 50 ára og eldri, sýndu aukna hættu á beinbrotum hjá sjúklingum sem fengu sérhæfðra serótónínendurupptökuhemla og þríhringlaga þunglyndislyf. Verkunarhátturinn á bak við þessa áhættu er ekki þekktur.

#### Tilkynning aukaverkana sem grunur er um að tengist lyfinu

Eftir að lyf hefur fengið markaðsleyfi er mikilvægt að tilkynna aukaverkanir sem grunur er um að tengist því. Þannig er hægt að fylgjast stöðugt með sambandinu milli ávinnings og áhættu af notkun lyfsins. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu til Lyfjastofnunar, [www.lyfjastofnun.is](http://www.lyfjastofnun.is).

## 4.9 Ofskömmtun

#### Eitrun

Öryggismörk sertralíns eru háð sjúklingahópnum og/eða samhliðanotkun annarra lyfja. Tilkynt hefur verið um dauðsföll af völdum ofskömmtunar sertralíns, eins sér eða í samsetningu með öðrum lyfjum og/eða áfengi. Því ætti að meðhöndla öll tilvik ofskömmtunar af mikilli alvöru.

#### Einkenni

Einkenni ofskömmtunar eru þau sömu og aukaverkanir af völdum serótóníns, s.s. syfja, meltingartruflanir (s.s. ógleði og uppköst), hraðtaktur, skjálfti, æsingur og sundl. Tilkynt hefur verið um dá, en þó sjaldnar.  
Tilkynt hefur verið um lengingu á QT-bili/*Torsades de Pointes* í kjölfar ofskömmtunar sertralíns; því er ráðlagt að taka alltaf hjartalínurit þegar um ofskömmtun er að ræða.

## Meðferð

Engin sértæk mót efni eru til við sertralíni. Opna skal öndunarveg og halda honum opnum og tryggja nægilegt súrefnismagn og öndunaraðstoð ef þörf krefur. Nota má virk lyfjakol ásamt úthreinsun og getur það verið jafn árangursríkt eða árangursríkara en magaskolon og því ætti að íhuga að beita þeirri meðferð við ofskömmtnun. Ekki er ráðlagt að framkalla uppköst.

Einnig er ráðlagt að fylgst sé með hjartastarfsemi og lífsmörkum ásamt því að veita almenna meðferð við einkennum og stuðningsmeðferð. Vegna mikils dreifingarrúmmáls sertralíns er ólíklegt að aukin þvagræsing, skilun, blóðskilun og blóðskipti séu til bóta.

## 5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

### 5.1 Lyfhrif

Flokkun eftir verkun: Geðlyf, þunglyndislyf, ATC-flokkur: N06AB06.

#### Verkunarháttur

*In vitro* er sertralín öflugur og sértækur hemill á endurupptöku serótóníns (5-HT) í taugum, sem leiðir til aukinna áhrifa 5-HT í dýrum. Sertralín hefur einungis mjög væg áhrif á endurupptöku noradrenalíns og dópamíns í taugum. Í lækningalegum skömmtnum hamlar sertralín endurupptöku serótóníns í blóðflögum hjá mönnum. Sertralín hefur hvorki örvandi, róandi né andkólínvirk áhrif og hefur ekki eiturverkun á hjarta í dýrum. Í samanburðarrannsóknum hjá heilbrigðum sjálfbodaliðum hafði sertralín hvorki róandi áhrif né áhrif á viðbragðsflýti (psychomotor performance). Í samræmi við hina sértæku hömlun á upptöku 5-HT eykur sertralín ekki katekólámínvirkni. Sertralín hefur ekki sækni í múskarín- (kólínvirka), serótónvirka, dópamínvirka, adrenvirka, histamínvirka, GABA eða benzódíazepínviðtaka. Langvarandi gjöf sertralíns hjá dýrum var tengd við fækkun á noradrenvirkum viðtökum í heila líkt og sést hefur með öðrum klínískt virkum þunglyndislyfjum og lyfjum gegn árátтуhegðun.

Ekkert hefur komið fram sem bendir til þess að mögulegt sé að misnota sertralín. Í tvíblindri, slembiraðaðri rannsókn með samanburði við lyfleysu, þar sem eiginleikar sertralíns, alprazoláms og d-amfetamíns voru bornir saman m.t.t. misnotkunar hjá mönnum, olli sertralín ekki jákvæðum huglægum áhrifum sem bentu til mögulegrar misnotkunar. Aftur á móti töldu einstaklingarnir sem tóku þátt í rannsókninni bæði alprazolám og damfetamín valda marktækt meiri lyfjatengdri sælutilfinningu og vera líklegri til misnotkunar en lyfleysa. Sertralín olli hvorki þeirri örvun og kvíða sem tengist damfetamíni né þeirri slævingu og skerðingu á viðbragðsflýti sem tengist alprazolámi. Sertralín verkar hvorki sem hvati (positive reinforcer) hjá rhesus-öpum sem þjálfaðir eru til að gefa sér sjálfir kókaín né kemur í stað kennslaáreitis (discriminative stimulus) fyrir annaðhvort damfetamín eða fenóbarbital hjá rhesus-öpum.

#### Klínískar rannsóknir

##### Alvarlegt þunglyndi

Gerð var rannsókn sem tók til þunglyndra göngudeildarsjúklinga sem sýndu svörun við 50-200 mg/dag af sertralíni í lok 8 vikna opins meðferðarfasa. Þessum sjúklingum (n=295) var síðan slembiraðað í tvíblinda hópa sem fengu annaðhvort sertralín 50-200 mg/dag eða lyfleysu í 44 vikur til viðbótar. Tíðni versnunar var tölfræðilega marktækt lægri hjá sjúklingunum sem fengu sertralín samanborið við hjá þeim sem fengu lyfleysu. Skammtur hjá þeim sem luku rannsókninni var að meðaltali 70 mg/dag. Hlutfall þeirra sem sýndu svörun (skilgreint sem sjúklingar sem sýndu ekki versnun) var 83,4% hjá þeim sem fengu sertralín og 60,8% hjá þeim sem fengu lyfleysu.

## Áfallastreituröskun (PTSD)

Samkvæmt sameinuðum niðurstöðum úr þremur rannsóknum á áfallastreituröskun hjá almenningi var svörunarhlutfall lægra hjá körlum samanborið við hjá konum. Í tveimur jákvæðu rannsóknum hjá almenningi var svörunarhlutfall svipað hjá körlum og konum sem fengu sertralín samanborið við lyfleysu (konur: 57,2% á móti 34,5%; karlar: 53,9% á móti 38,2%). Í samantektargreiningu úr þýðisrannsóknunum (pooled general population trials) var fjöldi karla 184 og fjöldi kvenna 430, og því voru niðurstöður hjá konum meira afgerandi en niðurstöður hjá körlunum tengdust öðrum grunnbreytum (meiri misnotkun lyfja, lengri tími, orsök áverka o.s.frv.) sem tengdust minni verkun lyfsins.

## Þráhyggju-árátturöskun hjá börnum

Öryggi og verkun sertralíns (50-200 mg/dag) var rannsakað í meðferð á göngudeild hjá börnum (6-12 ára) og unglíngum (13-17 ára) með þráhyggju-árátturöskun en ekki þunglyndi. Eftir eins vikna einblinda aðlögun með lyfleysu var sjúklingum slembiraðað á tólf vikna meðferð með sertralíni eða lyfleysu í breytilegum skömmtum. Börn (6-12 ára) fengu 25 mg upphafsskammt. Sjúklingar sem fengu sertralín sýndu marktækt meiri bata en þeir sem fengu lyfleysu samkvæmt Children's Yale-Brown þráhyggju-árátturöskunar mælikvarðanum CY-BOCS ( $p=0,005$ ), NIMH Global þráhyggju-árátturöskunar mælikvarðanum ( $p=0,019$ ) og CGI bata mælikvarðanum ( $p=0,002$ ). Að auki var tilhneiging til meiri bata hjá hópnum sem fékk sertralín samanborið við hjá lyfleysuhópnum samkvæmt CGI alvarleika mælikvarðanum ( $p=0,089$ ). Samkvæmt CY-BOCS mælikvarða var meðalgildi lyfleysuhóps  $22,25 \pm 6,15$  við upphaf rannsóknar og breyting frá upphafsgildi  $-3,4 \pm 0,82$ , meðalgildi sertralínhóps var  $23,36 \pm 4,56$  við upphaf rannsóknar og breyting frá upphafsgildi  $-6,8 \pm 0,87$ . Í eftirágreiningu (post-hoc analysis) sýndu 53% sjúklinga sem fengu meðferð með sertralíni svörun, skilgreint sem sjúklingar með 25% eða meiri lækkun á CY-BOC (aðalmælikvarði verkunar) frá upphafi rannsóknar til loka rannsóknar, samanborið við 37% sjúklinga sem fengu meðferð með lyfleysu ( $p=0,03$ ).

Ekki eru fyrirliggjandi gögn um langtíma öryggi og ávinning hjá þessum börnum.

## Börn

Engin gögn eru fyrirliggjandi um meðferð barna yngri en 6 ára.

## 5.2 Lyfjahvörf

### Frásög

Lyfjahvörf sertralíns eru skammtaháð á bilinu 50 til 200 mg. Hjá mönnum næst hámarksþéttni í plasma 4,5-8,4 klst. eftir inntöku 50 til 200 mg skammts einu sinni á dag í 14 daga. Fæða hefur ekki marktæk áhrif á aðgengi sertralín tafna.

### Dreifing

U.þ.b. 98% af lyfinu í blóði er bundið plasmapróteinum.

### Umbrot

Sertralín er að mestu leyti umbrotið með fyrstu umferð í lifur.

Byggt á klínískum og *in vitro* upplýsingum, má draga þá ályktun að umbrot sertralíns verði með mörgum ferlum, þ.m.t. CYP3A4, CYP2C19 (sjá kafla 4.5) og CYP2B6. Sertralín og aðalumbrotsefni þess, desmethýlsertralín, eru einnig hvarfefni P-glýkópróteins *in vitro*.

### Brotthvarf

Meðalhelmingunartími sertralíns er u.þ.b. 26 klst. (á bilinu 22-36 klst.). Í samræmi við helmingunartíma verður u.þ.b. tvöföld uppsöfnun þar til blóðþéttni nær jafnvægi (steady state), en það næst eftir eina viku af daglegri skömmtun. Helmingunartími N-desmethýlsertralíns er á bilinu 62 til 104 klst. Sertralín og N-desmethýlsertralín eru bæði mikið umbrotin hjá mönnum og umbrotsefnin eru skilin út í jafnmiklu magni með hægðum og þvagi. Aðeins lítið magn sertralíns (<0,2%) er skilið óbreytt út í þvagi.

Línulegt/ólínulegt samband  
Lyfjahlvörf sertralíns eru skammtaháð á bilinu 50 til 200 mg.

Lyfjahlvörf hjá sérstökum sjúklingahópum

Börn með þráhyggju- og áráturöskun

Lyfjahlvörf sertralíns voru rannsökuð hjá 29 börnum á aldrinum 6-12 ára og 32 unglíngum á aldrinum 13-17 ára. Skammtur sjúklinganna var aukinn smám saman í 200 mg á dag innan 32 daga, ýmist með 25 mg upphafsskammti og síðan stigvaxandi skammtaaukningu eða með 50 mg upphafsskammti og stigvaxandi skammtaaukningu. 25 mg skammtaáætlunin og 50 mg skammtaáætlunin þoldust jafnvel. Eftir 200 mg skammt voru plasmagildi sertralíns við jafnvægi u.þ.b. 35% hærri hjá 6-12 ára hópnum samanborið við 13-17 ára hópinn og 21% hærri samanborið við viðmiðunarhóp fullorðinna. Enginn marktækur munur var á útskilnaði hjá stúlkum og drengjum. Því er ráðlagt að nota lítinn upphafsskammt hjá börnum og auka hann smám saman um 25 mg í einu, einkum hjá börnum með litla líkamsþyngd.

Skammtar fyrir unglíngum eru þeir sömu og fyrir fullorðna.

Unglíngar og aldraðir

Lyfjahlvörf eru ekki marktækt frábrugðin hjá unglíngum eða öldruðum samanborið við hjá fullorðnum einstaklingum á aldrinum 18 til 65 ára.

Skert lifrarstarfsemi

Hjá sjúklingum með skerta lifrarstarfsemi lengist helmingunartími sertralíns og AUC er þrefalt stærra (sjá kafla 4.2 og 4.4).

Skert nýrnastarfsemi

Engin marktæk uppsöfnun var á sertralíni hjá sjúklingum með miðlungi mikið skerta nýrnastarfsemi.

Lyfjaerfðafræði

Plasmagildi sertralíns voru u.þ.b. 50% hærri hjá slökum CYP2C19 umbrjótum en hjá hröðum umbrjótum. Klínísk þýðing þessa er óljós og aðlaga þarf skammt hjá sjúklingum byggt á klínískum viðbrögðum.

### 5.3 Forklínískar upplýsingar

Forklínískar upplýsingar benda ekki til neinnar sérstakrar hættu fyrir menn, á grundvelli hefðbundinna rannsókna á lyfjafræðilegu öryggi, eiturverkunum eftir endurtekna skammta, eiturverkunum á erfðaefni eða krabbameinsvaldandi áhrifum. Dýrarannsóknir á eiturverkun á æxlun sýndu engar vísbendingar um vansköpun eða áhrif á frjósemi karldýra. Eiturverkun á fóstur sem fram kom var líklega vegna eiturverkunar á móðurdýr. Lífun ungvíðis eftir got og líkamsþyngd var eingöngu minnkuð fyrstu dagana eftir got. Fram komu vísbendingar um að eftirburðardánartíðni fljótlega eftir got væri vegna útsetningar í legi eftir 15. dag meðgöngu. Seinkun þroska eftir got sem fram kom hjá ungvíði eftir meðferð móðurdýrs var líklega vegna áhrifa á móðurdýrið og hefur því ekki þýðingu hvað varðar áhættu hjá mönnum.

Upplýsingar úr dýrarannsóknum sem gerðar hafa verið á nagdýrum og öðrum dýrum hafa ekki sýnt nein áhrif á frjósemi.

Dýrarannsóknir á ungvíði

Gerð var rannsókn á eiturverkunum hjá ungum karlkyns og kvenkyns rottum sem gefið var sertralín um munn á degi 21-56 eftir got (í skömmtum sem voru 10, 40 eða 80 mg/kg/dag) og var síðan fylgt eftir fram að degi 196 eftir got án frekari lyfjagjafar. Vart varð við seinkun kynþroska hjá karldýrum og kvendýrum við mismunandi skammta (hjá karldýrum við 80 mg/kg og hjá kvendýrum við  $\geq 10$  mg/kg), en þrátt fyrir þetta sást engin áhrif á æxlun sem tengdust sertralíni, hvorki hjá karldýrum né kvendýrum. Til viðbótar sást ofþornun, lituð útferð úr nefi og minnkuð meðalaukning líkamsþyngdar á tímabilinu frá degi 21 til 56 eftir got.

Öll fyrrnefnd áhrif sem tengdust gjöf sertralíns gengu til baka á lyfjalausa eftirfylgnitímanum. Klínískt mikilvægi þessara niðurstaðna hjá rottum sem fengu sertralín hefur ekki verið staðfest.

## **6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR**

### **6.1 Hjálparefni**

Töflukjarni:  
Kalsíumvetnisfosfathýdrat  
Örkristallaður sellulósi 102  
Natríumsterkjuglýkólat  
Vatnsfrí kísilkvoða  
Magnesíumsterat

Filmuhúð:  
Pólývínýlalkóhól  
Títantvíoxíð (E171)  
Makrógól 300  
Talkúm

### **6.2 Ósamrýmanleiki**

Á ekki við.

### **6.3 Geymsluþol**

3 ár.

### **6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu**

Engin sérstök fyrirmæli eru um geymsluaðstæður lyfsins.  
Geymið í upprunalegum umbúðum.

### **6.5 Gerð fláts og innihald**

Töflurnar eru fáanlegar í gegnsæjum PVC/Álþynnupakkingum sem innihalda 10, 14, 28, 30, 56, 60 og 100 töflur.

Ekki er víst að allar pakkingastærðir séu markaðssettar.

### **6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun**

Engin sérstök fyrirmæli.

## **7. MARKAÐSLEYFISHAFI**

Williams & Halls ehf  
Reykjavíkurvegi 62  
220 Hafnarfjörður  
Ísland

## **8. MARKAÐSLEYFISNÚMER**

IS/1/18/122/01-02

**9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS / ENDURNÝJUNAR  
MARKAÐSLEYFIS**

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis: 17. desember 2018.  
Nýjasta dagsetning endurnýjunar markaðsleyfis:

**10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS**

11. nóvember 2025.