

SAMANTEKT Á EIGINLEIKUM LYFS

1. HEITI LYFS

Sertral 50 mg filmuhúðaðar töflur.
Sertral 100 mg filmuhúðaðar töflur.

2. INNIHALDSLÝSING

Hver tafla inniheldur virka efnið sertralínhydróklóríð, samsvarandi 50 mg eða 100 mg af sertralíni.

Hjálparefni með þekkta verkun
Laktósaeinhýdrat.

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

3. LYFJAFORM

Filmuhúðaðar töflur.

Útlit Sertral:

Sertral 50 mg filmuhúðaðar töflur: Hvítar, ílangar, tvíkúptar, 10 x 5 mm filmuhúðaðar töflur, deiliskora á öðrum fleti, „L“ merking á hinum fletinum.
Sertral 100 mg filmuhúðaðar töflur: Hvítar, kringlóttar, tvíkúptar, 10 mm filmuhúðaðar töflur, deiliskora á öðrum fleti, „C“ merking á hinum fletinum.

4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

4.1 Ábendingar

Sertralín er ætlað til meðferðar á:

Alvarlegum þunglyndisköstum og til að fyrirbyggja endurkomu alvarlegs þunglyndis.
Felmtursröskun (ofsahræðsla (panic disorder)), með eða án víðáttufælni (agoraphobia).
Þráhyggju-árátturöskun (obsessive compulsive disorder (OCD)) hjá fullorðnum og börnum og unglingum á aldrinum 6-17 ára.
Félagslegri kvíðaröskun (social anxiety disorder).
Áfallastreituröskun (post-traumatic stress disorder (PTSD)).

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.

Skammtaaðlögun

Punglyndi, 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 þar sem 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.

Punglyndi

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 gefinn er við yfirstandandi kasti. Sjúklinga 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, þar sem ekki hefur verið sýnt fram á árangur af meðferð til að fyrirbyggja bakslag þessara sjúkdóma.

Aldraðir

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

Skert lifrarstarfsemi

Gæta skal varúðar við notkun sertralíns hjá sjúklingum með lifrarsjúkdóm. Nota á minni skammta eða láta lengri tíma líða á milli lyfjagjafa hjá sjúklingum með skerta lifrarstarfsemi (sjá kafla 4.4). Ekki á að gefa sjúklingum með alvarlega skerta lifrarstarfsemi sertralín, þar sem 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 unglingar 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 síðan 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 kvöldi.

Töfluna má taka með eða án matar.

Fráhvarfseinkenni þegar notkun sertralíns er hætt

Forðast skal að hætta töku lyfsins skyndilega. Þegar meðferð 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 lækningin 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 afturkræfa mónóamínóoxidasahemla (MAO-hemla) samhliða sertralíni vegna hættu á serótónínheilkenni með einkennum eins og uppnámi, skjálfta og ofurhita. Sertralín má ekki nota í a.m.k. 14 daga eftir að meðferð með afturkræfum MAO-hemlum hefur verið hætt. Meðferð með sertralíni skal hætt a.m.k. 7 dögum áður en meðferð með afturkræfum MAO-hemlum hefst (sjá kafla 4.5).
- Samhliðanotkun pímozíðs (sjá kafla 4.5).

4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun

Serótónínheilkenni (Serotonin Syndrome) eða illkynja sefunarheilkenni (Neuroleptic Malignant Syndrome)

Greint hefur verið frá hugsanlega lífshættulegum tilfellum, eins og serótónínheilkenni eða illkynja sefunarheilkenni við notkun sérhæfðra serótónínendurupptökuhemla, þ.á.m. sertralín.

Hættan á að fá serótónínheilkenni eða illkynja sefunarheilkenni eykst við samhliðanotkun annarra serótónírvirkra lyfja (þ.á.m. annarra serótónírvirkra þunglyndislyfja, amfetamína og triptana), lyfja sem minnka umbrot serótóníns (þ.á.m. MAO-hemla, t.d. metýlenblátt), geðrofslyfja og annarra dópamínhemla og ópíóíða. Fylgjast á með teiknum og einkennum serótónínheilkennis eða illkynja sefunarheilkennis (sjá kafla 4.3).

Skipt frá notkun sérhæfðra serótónínendurupptökuhemla (Selective Serotonin Reuptake Inhibitors (SSRIs)), þunglyndislyfja eða lyfja gegn áráttu hegðun

Takmörkuð reynsla liggur fyrir um hvenær ráðlagt er að skipta frá notkun sérhæfðra serótónínendurupptökuhemla, þunglyndislyfja eða lyfja gegn áráttu hegðun 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 serótónírvirk lyf t.d. tryptófan, fenflúramín og 5-HT örvar

Gæta skal varúðar, og helst ekki nota sertralín samhliða öðrum lyfjum sem auka áhrif serótónírvirkra taugaboðefna, t.d. amfetamínnum, tryptófani, fenflúramíni, 5-HT örvum eða náttúrlyfjum sem innihalda jónsmessurunna/jóhannesarjurt (*hypericum perforatum*) vegna hættu á lyfhrifa milliverkunum.

Lengt QT_c-bil/ Torsades de pointes – (TdP)

Eftir markaðssetningu lyfsins hefur orðið vart við lengingu QT_c-bils og TdP við notkun sertralíns. Meirihluti þessara tilvika kom fram hjá sjúklingum með aðra áhættuþætti fyrir lengingu QT_c-bils/TdP. Áhrif til lengingar á QT_c-bili voru staðfest í ítarlegri QT_c rannsókn hjá heilbrigðum sjálfboðaliðum en tölfraðilega marktæk tengsl á milli útsetningar og svörunar komu fram. Því á að gæta varúðar við notkun sertralíns handa sjúklingum með aðra áhættuþætti fyrir lengingu QT_c-bils svo sem: hjartasjúkdóma, blóðkalíumlækkun eða blóðmagnesíumlækkun, fjölskyldusögu um lengingu QT_c-bils, hægtakt og samhliðanotkun lyfja sem lengja QT_c-bil (sjá kafla 4.5 og 5.1).

Örvun á ólmhug (hypomania) eða oflæti (mania)

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 oflæti/ólmhug. Nákvæmt eftirlit lækis 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 sjúklingar með flogaveiki sem fá viðhlítandi meðferð skulu vera undir nákvæmu eftirliti læknis. 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 hættu er viðvarandi þar til greinilegur bati næst. Þar sem ekki er víst að bati þunglyndis náist fyrstu vikur meðferðar skal fylgjast náið með sjúklingnum þar til árangur sést. Almenn klínísk reynsla sýnir að sjálfsvígshætta getur aukist á fyrstu stigum batans.

Aukin hættu 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. Heildargreining (meta-analysis) í klínískum rannsóknum á þunglyndislyfjum með samanburði við lyfleysu hjá fullorðnum sjúklingum með geðsjúkdóma sýndi aukna hættu á sjálfsvígshegðun hjá fólki yngra en 25 ára sem tók þunglyndislyf samanbórið við lyfleysu.

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

Kynlífstruflun

Sérhæfðir serótónínendurupptökuhæmlar (SSRI) 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 SSRI-lyfja sé hætt.

Börn

Sertralín skal ekki nota sem meðferð hjá börnum og unglingum yngri en 18 ára ef undan er skilin meðferð við þráhyggju-árátturöskun á aldrinum 6-17 ára. Í klínískum rannsóknum, sem börn og unglingar tóku þátt í, kom fram aukin tíðni á sjálfsvígstengdri hegðun (tilraunum til sjálfsvíga og sjálfsvígshugsanir) og fjandsamlegri hegðun (fyrst og fremst árásgirni, mótþrói og reiði) hjá þeim sem fengu þunglyndislyf samanbórið við lyfleysu. Ef samt sem áður er ákveðið, út frá meðferðarþörf, að meðhöndla börn og unglinga með sertralíni skal fylgjast sérstaklega vel með sjálfsvígstengdri hegðun sjúklingsins, einkum snemma í meðferðinni. Langtímaöryggi varðandi vitsmunapróska, tilfinningapróska, líkamlegan þroska og kynþroska hjá börnum og unglingum á aldrinum 6 til 16 ára hefur verið metið í langtíma áhorfsrannsókn í allt að 3 ár (sjá kafla 5.1). Eftir markaðssetningu lyfsins hafa sést einstök tilvik um skertan vöxt og seinkað upphaf kynþroska. Klínísk þýðing þess og orsakasambandi eru enn ekki ljós (sjá kafla 5.3). Læknirinn skal fylgjast vel með börnum og unglingum í langtíameðferð með tilliti til óeðlilegs vaxtar og þroska.

Óeðlileg blæðing/blæðing

Við meðferð með SSRI hafa komið fram óeðlilegar blæðingar, þ.m.t. blæðingar í húð (flekklæðing og purpuri) og aðrar blæðingar eins og blæðingar í meltingarvegi eða í kynfærum kvenna, þ.m.t. lífshættulegar blæðingar. Serótónín endurupptökuhæmlar (SSRI)/serótónín-noradrenalín endurupptökuhæmlar (SNRI) geta aukið hættu á blæðingum eftir fæðingu (sjá kafla 4.6 og 4.8). Gæta skal varúðar hjá sjúklingum sem nota sertralín samhliða lyfjum með þekkta virkni á starfsemi

blóðflagna (t.d. segavarnarlyf, óhefðbundin geðrofslyf og fenótíazín, flest þríhringlaga þunglyndislyf, acetýlsalicýlsýra og bólgueyðandi gígtarlyf sem ekki eru sterar (NSAID)), svo og hjá sjúklingum með sögu um blæðingartruflanir (sjá kafla 4.5).

Blóðnatríumlækkun

Blóðnatríumlækkun getur komið fram við meðferð með SSRI eða SNRI, þ.á.m. sertralíni. Í mörgum tilfellum kemur blóðnatríumlækkun fram vegna truflunar á seytingu á þvagstemma vaka (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 SSRI og SNRI.

Einnig eru sjúklingar sem nota þvagresilyf eða þjást af vökvaskorti í meiri hættu (sjá Notkun handa 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 jafnvægisskortur sem getur valdið því að fólk dettur.

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 meðferð með sertralíni fengu 23% sjúklinga sem hættu meðferð með sertralíni fráhvarfseinkenni samanborið við 12% þeirra sem héldu áfram meðferð með sertralíni.

Hætta 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 (akathisia) 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 lyfjahlöfðum eftir endurtekna skammta hjá sjúklingum með væga en stöðuga skorpulífur kom í ljós að helmingunartími brotthvarfs var lengri og gildi AUC og C_{max} voru um þrefalt hærra 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 rannsóknum á 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 (kreatínín úthreinsun 10-29 ml/mín.) var ekki marktækur munur á lyfjahlöfðum (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 yngra fólki.

Hins vegar hefur verið sýnt fram á tengsl SSRI og SNRI, þ.á.m. sertralín 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 SSRI 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

SSRI-lyf, þ.m.t. sertralín, geta haft áhrif á ljósopsstærð og leitt til ljósopsvíkkunar. Víkkun ljósops getur þrenget sjónhorn 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 Sertral er notað handa sjúklingum með þrönghornsgláku eða sögu um gláku.

Hjálparefni

Taflan inniheldur hjálparefnið laktósa (sjá kafla 6.1).

Sjúklingar með arfgengt galaktósaóþol, algjöran laktasaskort eða glúkósa-galaktósa vanfrásog, sem er mjög sjaldgæft, skulu ekki nota lyfið.

4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir

Frábendingar

Mónóaminoxídasahemlar

Óafturkræfir mónóaminoxídasahemlar (MAOI) (t.d. selegilín)

Sertralín skal ekki nota samhliða óafturkræfum MAO-hemlum, t.d. selegilíni. Sertralín má ekki nota í 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 mónóaminoxídasahemlar (MAOI) (móklóbemíði)

Vegna hættu á serótónínheilkenni 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 mónóamínóvíðsýðingseinhliðar (MAOI) (línézólíð)

Sýklalyfið línézólíð 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 (t.d. metýlenbláu) 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, vöðvakykkjakrampi (myoclonus), svitnun, ógleði, uppköst, roði, sundl ásamt ofhitnun með einkennum sem líkjast illkynja sefunarheilkenni, krampaköst og dauði.

Pímósíð

Sýnt hefur verið fram á um hækkun 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 pímósíðgildi. Þar sem verkunarháttur þessarar milliverkunar er ekki þekktur er samhliðanotkun þessara lyfja frábending þar sem pímósíð hefur svo þröngt lækningarfræðilegt 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, halóperidóls 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 ópíóíða [t.d. fentanýls (notað í almennri svæfingu eða til meðferðar við langvinnum verkjum)] og annarra serótónínvirkra lyfja (þ.m.t. annarra serótónínvirkra þunglyndislyfja, amfetamína og triptana).

Sérstakar varúðarreglur

Lyf sem lengja QT_c-bil

Hætta á lengingu QT_c-bils og/eða sleglasláttartruflunum (t.d. *Torsade de Pointes*) getur verið aukin við samhliðanotkun lyfja sem lengja QT_c-bil (t.d. tiltekinna geðlyfja og sýklalyfja) (sjá kafla 4.4 og 5.1).

Lítíum

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

Fenýtóín

Samanburðarrannsókn með lyfleysu, sem gerð var á heilbrigðum sjálfboðaliðum, bendir til þess að stöðug notkun 200 mg af sertralíni á sólarhring valdi ekki hömlun á umbrotum fenýtóíns þannig að það skipti máli klínískt. Engu að síður, þar sem greint hefur verið frá nokkrum tilfellum um mikla útsetningu fyrir fenýtóíni 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 samhliðagjöf fenýtóíns, sem vitað er að örvar CYP3A4, og sertralíns valdið lækun sertralíngildis í plasma.

Metamizól

Gjöf sertralíns samhliða metamizóli, sem örvar umbrotsensím, þ.m.t. CYP2B6 og CYP3A4, getur valdið minnkun á þéttni sertralíns í plasma og hugsanlega minnkun á klínískri verkun. Því er ráðlagt að gæta varúðar ef metamizól og sertralín eru gefin samtímis; fylgjast á með klínískri svörun og/eða lyfþéttni eftir því sem við á.

Triptan lyf

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 samþæfingu (incoordination), rugli, kvíða og geðæsingi. Serótónínheilkenni geta einnig komið fram við notkun annarra lyfja af sama flokki (triptan lyf). Sé samhliða meðferð með sertralíni og triptan lyfi réttlætánleg, 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 tölfraðilega marktækrar lengingar á prótrombín tíma. Þetta getur, í örfáum tilfellum, valdið ójafnvægi á INR gildum. Því skal fylgjast náið með prótrombín tíma 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 á starfsemi blóðflagna

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

Vöðvaslakandi lyf (Neuromuscular Blockers)

SSRI lyf 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 lítillsháttar hækkun (að meðaltali 23%-37%) á stöðugum plasmagildum desipramíns (mæling á virkni CYP 2D6 ísóensíms). Klínískt mikilvæg tengsl geta orðið við önnur CYP 2D6 hvarfefni með þröngan lækningalegan stuðul eins og hjartsláttarstillandi lyf af flokki 1C, svo sem própafenón og flecaíníð, þríhringlaga þunglyndislyf og dæmigerð geðrofslyf, 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 milliverkanarannsóknunum *in vivo* með CYP3A4 hvarfefni (innrænt cortisol, karbamazepín, terfenadín, alprazolam), CYP2C19 hvarfefnið diazepam og CYP2C9 hvarfefnin tolbutamíð, glíbenklamíð og fenýtóín. Rannsóknir *in vitro* benda til þess að sertralín hamli CYP 1A2 í mjög litlum eða engum mæli.

Í víxlrannsókn hjá átta heilbrigðum japönskum einstaklingum jók neysla þriggja glasa af greipsafa á sólarhring gildi sertralíns í plasma um u.þ.b. 100%. Því er ráðlagt að forðast neyslu greipsafa samhliða meðferð með sertralíni (sjá kafla 4.4).

Byggt á rannsóknunum á greipsafa, er ekki hægt að útiloka að samhliðanotkun sertralíns og öflugra CYP3A4 hemla, s.s. próteasahemla, ketókónazóls, ítrakónazóls, posakónazóls, vorikónazóls, klaritromýsíns, telitromýsíns og nefazódóns muni valda mikilli hækkun á þétni sertralíns í plasma. Þetta á einnig við um miðlungs öflugra CYP3A4 hemla, s.s. aprepitant, erýtromýsín, flúkónazól, verapamíl og diltiazem. Forðast skal notkun öflugra CYP3A4 hemla meðan á meðferð með sertralíni stendur.

Ekki er hægt að útiloka að aðrir CYP3A4 virkjar, t.d. fenobarbital, karbamazepín, jóhannesarjurt og rífampisín geti valdið lækkun sertralínsgildis í plasma.

Gildi sertralíns í plasma er u.þ.b. 50% hærri hjá einstaklingum þar sem CYP2C19 umbrot eru hæg en hjá einstaklingum þar sem þessi umbrot eru hröð (sjá kafla 5.2). Ekki er hægt að útiloka milliverkun við öfluga CYP2C19 hemla, t.d. ómeprazol, lansoprazól, pantoprazól, rabeprazol, flúoxetín, flúvoxamín.

4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstgjöf

Meðganga

Engar samanburðarrannsóknir hafa verið gerðar á 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 á fóstrið (sjá kafla 5.3).

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

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 og 4.8).

Rannsaka skal nýbura ef móðir hefur notað sertralín á síðari hluta meðgöngu, einkum á síðasta þriðjung. Eftirfarandi einkenni geta komið fram hjá nýburum ef sertralín er notað á síðari hluta meðgöngunnar: andnaud, blámi, öndunarstopp, krampar, óstöðugur líkamshiti, erfiðleikar við að nærast, uppköst, blóðsykursfall, ofstæling, ofviðbrögð (hyperreflexia), skjálfti, taugaspenna, píringur, svefnhöfgi, látlaus grátur, syfja eða svefnerfiðleikar. Þessi einkenni gætu annað hvort verið vegna serótónískra áhrifa eða fráhrarfseinkenna. 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 (persistent pulmonary hypertension in the newborn (PPHN)). Áhættan var u.þ.b. 5-föld fyrir hverjar 1.000 þunganir. Hjá almennu þýði er um að ræða 1 til 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 umbrotsefnis þess N-desmetýlsertralíns er seynt 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. Í aukaverkanatilkynningum er varða notkun vissra serótónínendurupptökuhemla hefur verið skýrt frá því að áhrif 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 rannsóknum á meðferð við félagslegri kvíðaröskun kom truflun í kynlífi (brestur á sáðláti) fram hjá 14% karlanna eftir töku sertralíns samanborið við 0% eftir töku lyfleysu. Aukaverkanirnar eru skammtaháðar og ganga venjulega til baka við áframhaldandi meðferð.

Þær aukaverkanir sem oft komu fram í tvíblindum, samanburðarrannsóknum með lyfleysu, sem gerðar voru á sjúklingum með þráhyggju-árátturöskun, felmtursröskun (ofsahræðslu), áfallastreituröskun og félagslega kvíðaröskun, voru svipaðar þeim sem komu fram í klínískum rannsóknum hjá sjúklingum með þunglyndi.

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

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

Tafla 1: Aukaverkanir

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

Mjög algengar (≥1/10)	Algengar (≥1/100 til <1/10)	Sjaldgæfar (≥1/1.000 til <1/100)	Mjög sjaldgæfar (≥1/10.000 til <1/1.000)	Koma örsjaldan fyrir (<1/10.000)	Tíðni ekki þekkt
<i>Sýkingar af völdum sýkla og snikjudýra</i>					
	Sýkingar í efri öndunarvegi, kokbólga, nefbólga	Maga- og garnabólga, hljóðholsbólga	Sarpbólga [§]		
<i>Æxli, góðkynja, illkynja og ótilgreind (einnig blöðrur og separ)</i>					
		Æxli†			
<i>Blóð og eitlar</i>					
			Eitlastækkun, blóðflagnafæð ^{*§} , hvítfrumnafæð ^{*§}		
<i>Ónæmiskerfi</i>					
		Ofnæmi [*] , árstíðabundið ofnæmi	Óþolsviðbrögð [*]		
<i>Innkirtlar</i>					
		Vanstarfsemi skjaldkirtils [*]	Óeðlilega mikið prólaktín í blóði ^{*§} , ónóg seyting þvagstimmuvaka ^{*§}		
<i>Efnaskipti og næring</i>					
	Minnkuð matarlyst, aukin matarlyst [*]		Aukið kólesterólmagn í blóði [*] , sykursýki [*] , blóðsykurslækkun ^{*§} , blóðsykurshækkun ^{*§} , blóðnatríumlækkun [*]		
<i>Geðræn vandamál</i>					

Svefnleysi	Kvíði*, þunglyndi*, æsingur*, minnkuð kynhvöt*, taugaóstyrkur, sjálfshvarf, martraðir, tannagnístran*	Sjálfsvígshugsanir og sjálfsvígshögðun, geðtruflanir*, óeðlilegar hugsanir, sinnuleysi, ofskynjanir*, árásarhneigð*, vellíðunartilfinning*, ofsóknaræði	Hugbrigðaröskun (conversion disorder)*§, sjúklegar draumfarir (paroniria)*§, ávanabinding, svefnganga, ótímabært sáðlát		
<i>Taugakerfi</i>					
Sundl, höfuð- verkur*, syfja	Skjálfti, hreyfitruflanir (þ.m.t. utanstrýtueinkenni eins og ofhreyfni, ofstæling, vöðvaspennutruflun, gnístran tanna eða óeðlilegt göngulag), náladofi*, ofstæling*, athyglisbrestur, truflun á bragðskyni	Minnisleysi, minnkað snertiskyn*, ósjálfráðir vöðvakippir*, yfirlíð*, ofhreyfni, migreni*, krampar*, réttstöðusundl, ósamhæfing hreyfinga, talörðugleikar	Dá*, hvíldaróþol (sjá kafla 4.4), ranghreyfingar, aukið snertiskyn, krampar í heilaeðum (þ.m.t. afturkræft heilaeðasamdráttar-heilkenni (reversible cerebral vasoconstriction syndrome) og Call-Fleming heilkenni)*§, skynhreyfiórói (sjá kafla 4.4)*§, skyntruflanir, fettur og brettur (choreoathetosis)§. Einnig hefur verið greint frá teiknum og einkennum tengdum serótónínheilkenni* og illkynja sefunarheilkenni: Við samhliðanotkun serótónvirkra lyfja hefur í nokkrum tilfellum verið greint frá æsingi, rugli, svita, niðurgangi, hita, háþrýstingi, stirðleika, hraðtakti§.		
<i>Augu</i>					
	Sjóntruflanir*	Víkkað ljósop*	Sjónsviðseyða, gláka, tvísýni, ljósfælni, framhólfslæðing*§, misstór sjáöldur*§, óeðlileg sjón*§, táraflóð		Sjónudepilskvilli (maculopathy)
<i>Eyru og völundarhús</i>					
	Eyrnasuð*	Eyrnaverkir*			
<i>Hjarta</i>					
	Hjartsláttarónot*	Hraðtaktur*, hjartasjúkdómur	Hjartadrep*§, Torsade de Pointes*§		

			(sjá kafla 4.4, 4.5 og 5.1), hægtaktur, lengt QT _c -bil* (sjá kafla 4.4, 4.5 og 5.1)		
<i>Æðar</i>					
	Hitasteypur*	Óeðlileg blæðing (t.d. magablæðing)*, háþrýstingur*, roði, blóðmiga*	Blóðþurrð í útlægum æðum		
<i>Öndunarfæri, brjósthol og miðmæti</i>					
	Geispi*	Andnauð, blóðnasir*, berkjukrampar*	Oföndun (hyperventilation), millivefslungna-sjúkdómur*§, raddbandakrampi, raddtruflun, sog (stridor)*§, grunnöndun (hypoventilation), hiksti		
<i>Meltingarfæri</i>					
Ógleði, niðurgangur, munnþurrkur	Meltingartruflanir, hægðatregða*, kviðverkir*, uppköst*, vindgangur	Sortusaur, sjúkdómur í tönnum, bakflæði, tungubólga, gyllinæð, aukin munnvatnsmyndun, kyngingartregða, ropi, tungukvilli	Sár í munni, brisbólga*§, blóðugar hægðir, sár á tungu, munnbólga		Smásæ ristilbólga
<i>Lifur og gall</i>					
			Óeðlileg lifrarsarfsemi, alvarlegir lifrarsjúkdómar (þ.m.t. lifrabólga, gula og lifrabilun)		
<i>Húð og undirhúð</i>					
	Ofsvitnun, útbrot*	Bjúgur umhverfis augu*, ofsakláði*, hármisir*, kláði*, purpuri*, húðbólga, húðþurrkur, bjúgur í andliti, kaldur sviti	Einstaka tilvik alvarlegra húðviðbragða t.d. Stevens-Johnson heilkenni* og eitrunardreplos húðþekju*§, húðviðbrögð*§, ljósnæmi§, ofnæmisbjúgur, óeðlileg áferð hársins, óeðlileg húðlykt, blöðruhúðbólga, útbrot tengd háarsekkjum		
<i>Stoðkerfi og stoðvefur</i>					

	Bakverkir, liðverkir*, vöðvaverkir	Slitgigt, vöðvakippir, vöðvakrampar*, vöðvamáttleysi	Rákvöðvalýsa*§, beinvandamál		Kjálkastjarfi*, Röskun sem líkist skorti á fjölþættum asýl- kóensím A dehýdrógenasa (MADD)*
<i>Nýru og þvagfæri</i>					
		Óeðlilega tíð þvaglát, vandamál við þvaglát, þvagtrekða, þvagleki*, ofsamiga, nætúrþvaglát	Erfiðleikar við að hefja þvaglát, þvagþurrð		
<i>Æxlunarfæri og brjóst</i>					
Truflun á sáðláti	Tíðatruflanir*, rtruflun	Kynlífstruflun (sjá kafla 4.4), asatíðir (menorrhagia), leggangablæðing, kynlífstruflun hjá konum (sjá kafla 4.4)	Mjólkurflæði*, rýrnunar skapa- og leggangabólga, útferð, húfu- og forhúðarbólga*§, brjóstastækkun hjá karlmönnum*, standpína*		Blæðingar eftir fæðingu*†
<i>Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað</i>					
Þreyta*	Slappleiki*, brjóstverkir*, þróttleysi*, sóttthiti*	Bjúgur á útlimum*, kuldahrollur, erfiðleikar með gang*, þorsti	Kviðslit, minnkað lyfjapól		
<i>Rannsóknaniðurstöður</i>					
	Þyngdaraukning*	Hækkun í alanín amínó-transferasa (ALAT)*, hækkun í aspartat amínó-transferasa (ASAT)*, þyngdartap*	Hækkað kólesteról í blóði*, óeðlilegar rannsóknarniðurstöð ur, óeðlilegt sæði, truflun á starfsemi blóðflagna*§		
<i>Áverkar, eitranir og fylgikvillar aðgerðar</i>					
	Áverkar				
<i>Skurðaðgerðir og aðrar aðgerðir</i>					
			Æðavíkkun		
*Aukaverkun sem komið hefur fram eftir markaðssetningu. Tíðni aukaverkunar er ákvörðuð út frá efri mörkum 95% öryggisbils með hjálp þrenningarreglu (rule of 3). †Þessi aukaverkun hefur verið tilkynnt eftir notkun SSRI-/SNRI-lyfja (sjá kafla 4.4 og 4.6).					

Fráhvarfseinkenni þegar notkun sertralíns er hætt

Fráhvarfseinkenni koma yfirleitt fram þegar notkun sertralíns er hætt (einkum ef notkun er hætt skyndilega). Algengustu aukaverkanirnar sem greint hefur verið frá eru sundl, skyntruflanir (þ.á.m. 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 til meðalsvæsin og tímabundin; en hjá sumum sjúklingum geta þau verið alvarleg og/eða langvarandi. Því er ráðlagt, þegar ekki er lengur þörf á sertralínmeðferð, að hætta lyfjagjöf með því að minnka skammta smám saman (sjá kafla 4.2 og 4.4).

Aldraðir

Sýnt hefur verið fram á tengsl SSRI og SNRI, þ.á m. 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 aukaverkanirnar yfirleitt svipaðar aukaverkunum sem komu fram í rannsóknum hjá fullorðnum einstaklingum. Greint var frá eftirfarandi aukaverkunum í samanburðarrannsóknum (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, sóthiti, uppköst, lystarleysi, geðsveiflur, árásarhneigð, geðæsing, taugaveiklun, athyglisbrestur, sundl, sjúkleg hreyfipörf, mígreni, syfja, skjálfti, sjóntruflanir, munnþurrkur, meltingartruflanir, martraðir, þreyta, þvagleki, útbrot, unglingsbólur, blóðnasir, vindgangur.

Sjaldgæfar ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$): ECG QT lenging (sjá kafla 4.4, 4.5 og 5.1), sjálfsvígstilraun, krampar, utanstrýtukvilli, breytt húðskyn, þunglyndi, ofskynjanir, purpuri, oföndun, blóðleysi, óeðlileg lifrarstarfsemi, hækkun alanínámínótransferasa (ALAT), blóðrubólga, frunsa, hlustarbólga, eyrnaverkur, augnverkur, ljósopsvíkkun, vanlíðan, blóðmiga, graftarútbrot, nefkvef, meiðsli, þyngdartap, vöðvakippir, óeðlilegir draumar, tilfinningadeyfð, albúmínmiga (albuminuria), tíð þvagliát, ofsamiga, brjóstverkur, tíðatruflanir, hárlas, húðbólga, húðvandamál, óeðlileg húðlykt, ofsakláði, tannagnístran, roði.

Tíðni ekki þekkt: Ósjálfráð þvagliát.

Áhrif á mismunandi þjóðfélagshópa

Faraldsfræðilegar rannsóknir, sem einkum náðu til sjúklinga >50 ára, benda til að aukin hættu sé á beinbrotum hjá sjúklingum sem fengu meðferð með sérhæfðum serótónínendurupptökuhæmum og þríhringlaga þunglyndislyfjum. Hvaða verkunarmáti liggur að baki þessari áhættu er óþekktur.

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.

4.9 Ofskömmun

Eitrun

Öryggisstuðull sertralíns ræðst af sjúklingahópnum og/eða samhliðanotkun annarra lyfja. Greint hefur verið frá dauðsföllum af völdum ofskömmunar sertralíns eins sér eða þegar það hefur verið notað samhliða öðrum lyfjum og/eða áfengi. Því á að meðhöndla öll tilvik ofskömmunar af fullri alvöru.

Einkenni

Einkenni ofskömmunar eru eins og aukaverkanir af völdum serótóníns svo sem: syfja, meltingartruflanir (t.d. ógleði og uppköst), hraðtaktur, skjálfti, geðæsing og sundl. Sjaldnar hefur verið skýrt frá dáí.

Lengt QTc-bil/*Torsade de Pointes* hefur sést eftir ofskömmun sertralíns. Því er ráðlagt að taka alltaf hjartarafrit við ofskömmun (sjá kafla 4.4, 4.5 og 5.1).

Meðferð

Ekkert sértækt mót efni er til við sertralíni. Ráðlagt er að halda öndunarvegi opnum og gefa súrefni og veita öndunaraðstoð ef þörf krefur. Nota má virk lyfjakol ásamt hægðalosandi lyfjum sem getur verið jafn árangursríkt eða árangursríkara en magaskolun, og á að íhuga að beita þeirri meðferð við ofskömmun. Ekki er mælt með því að framkalla uppköst. Mælt er með því að fylgst sé með

hjartastarfsemi (t.d. með hjartarafriti) og lífsmörkum ásamt því að veita almenna meðferð við einkennum og stuðningsmeðferð. Vegna hins mikla dreifingarrúmmáls sertralíns er ólíklegt að aukin þvagræsing, himnuskilun, blóðskilun og blóðskipti séu til bóta.

5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

5.1 Lyfhrif

Flokkun eftir verkun: Sérhæfðir serótónín endurupptökuhemlar (SSRI). ATC-flokkur: N 06 AB 06.

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 taugar. Í lækningalegum skömmtum hemur sertralín endurupptöku serótóníns í blóðflögum í mönnum. Sertralín hefur hvorki örvandi, róandi né andkólínvirk áhrif og hefur ekki eiturverkanir á hjarta í dýrum. Í samanburðarránsóknum á heilbrigðum sjálfboðaliðum hafði sertralín hvorki róandi áhrif né áhrif á viðbragðsflyti (psychomotor performance). Í samræmi við hina sértæku hömlun á 5-HT upptöku eykur sertralín ekki katekolamínvirkni. Sertralín hefur hvorki sækni í múskarín- (kólínvirka), serótónínvirka, dópamínvirka, adrenvirka, histamínvirka, GABA né benzodíazepín viðtaka. Langtímanotkun sertralíns í dýrum veldur fækkun á noradrenvirkum viðtökum í heila. Þetta sést einnig eftir önnur klínískt virk þunglyndislyf og lyf gegn árátu hegðun.

Ekki hefur komið fram sem bendir til þess að mögulegt sé að misnota sertralín. Í tvíblindri, slembaðri samanburðarránsókn með lyfleysu þar sem bornir voru saman eiginleikar sertralíns, alprazolams og d-amfetamíns með tilliti til misnotkunar hjá mönnum, sýndi sertralín ekki jákvæð einstaklingsbundin áhrif sem bentu til hugsanlegrar misnotkunar. Aftur á móti töldu einstaklingarnir sem tóku þátt í ránsókninni bæði alprazolam og d-amfetamín valda marktækt meiri lyfjatengdri sælutilfinningu og vera líklegra til misnotkunar, en lyfleysa. Sertralín olli hvorki þeirri örvun og kvíða sem tengist d-amfetamíni, né þeirri slævingu og skerðingu á viðbragðsflyti sem tengist alprazolami. Sertralín verkar ekki sem jákvæð styrking hjá rhesus öpum sem þjálfaðir eru til að gefa sér sjálfir kókaín, né heldur til að greina á milli örvandi áhrifa d-amfetamíns eða fenóbarbitals hjá rhesus öpum.

Verkun og öryggi

Alvarleg þunglyndisröskun

Gerð var ránsókn sem tók til þunglyndra göngudeildarsjúklinga sem sýndu svörun við 50-200 mg/sólarhring af sertralíni í lok 8 vikna opins meðferðarfasa sem gerður var í byrjun. Þessum sjúklingum (n=295) var slembiraðað í tvíblindri ránsókn á áframhaldandi 44 vikna meðferð í hópa sem fengu annað hvort sertralín 50-200 mg/sólarhring eða lyfleysu. Tíðni versunar var tölfræðilega marktækt lægri hjá sjúklingum sem fengu sertralín samanborið við þá sem fengu lyfleysu. Meðalskammtur hjá þeim sem luku ránsókninni var 70 mg/sólarhring. 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

Samkvæmt sameinuðum niðurstöðum úr þremur ránsóknum á áfallastreituröskun hjá almenningi var svörunarhlutfall lægra meðal karla samanborið við konur.

Í tveimur jákvæðum ránsóknum á almenningi var svarhlutfall 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 þýðisránsókninni í heild var fjöldi karla 184 og kvenna 420 og þ.a.l. höfðu niðurstöður kvennanna meira vægi og hjá körlunum voru meiri breytingar frá upphafi ránsóknar (baseline) (meiri misnotkun lyfja, lengri tími, orsök áverka) o.s.frv. sem tengdust minni verkun lyfsins.

Raflifeðlisfræði hjartans

Í ítarlegri QT_c-ránsókn sem var gerð hjá heilbrigðum sjálfboðaliðum með stöðuga þéttni eftir skammta sem voru stærri en meðferðarskammtar (400 mg/sólarhring, tvöfaldan hæsta ráðlagðan sólarhringsskammt), voru efri mörk tvíhliða 90% öryggisbils fyrir mismun meðaltals minnstu fervika á

QT_cF milli sertralíns og lyfleysu (11,666 msek.) hærri en fyrirfram skilgreindi þröskuldurinn, 10 msek., 4 klst. eftir skömmtun. Greining á skammti og svörun gaf til kynna lítillaga jákvæð tengsl á milli QT_cF og plasmabéttni sertralíns [0,036 msek./ng/ml; p<0,0001]. Samkvæmt þessu líkani fyrir skammt og svörun, er þröskuldurinn fyrir klínískt mikilvæga lengingu á QT_cF (þ.e. að 90% öryggisbil færi yfir 10 msek.) að minnsta kosti 2,6 sinnum hærri en meðalgildi fyrir C_{max} (86 ng/ml) eftir stærsta ráðlagða skammtinn af sertralíni (200 mg/sólarhring).

Þráhyggju-árátturöskun (obsessive-compulsive disorder) hjá börnum

Öryggi og ávinningur af notkun sertralíns (50-200 mg/sólarhring) voru rannsökuð við meðferð á börnum sem ekki höfðu þunglyndi (6-12 ára) og unglingum (13-17 ára) á göngudeild með þráhyggju-árátturöskun. Eftir eins vikna einblinda aðlögun með lyfleysu var sjúklingum slembiraðað á tólf vikna meðferð með breytilegum skömmtum sertralíns eða lyfleysu. 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 batakvarðanum (p=0,002). Að auki var tilhneiging til meiri bata hjá sjúklingum sem fengu sertralín samanborið við lyfleysuhópinn samkvæmt CGI alvarleika mælikvarðanum (p=0,089). Samkvæmt CY-BOCS mælikvarða var meðalgildi við upphaf rannsóknar 22,25 ± 6,15 og breyting frá upphafi fyrir lyfleysuhóp -3,4 ± 0,82, og meðalgildi við upphaf rannsóknar fyrir sertralínhóp var 23,36 ± 4,56 og breyting frá upphafi -6,8 ± 0,87.

Sjúklingar sem sýndu svörun, skilgreint sem sjúklingar með 25% eða meiri lækun í CY-BOC (aðalmælikvarði verkunar) frá upphafi rannsóknar til rannsóknarloka, voru 53% þeirra sem fengu sertralínmeðferð samanborið við 37% sjúklinga sem fengu meðferð með lyfleysu (p=0,03) í eftirágreiningu.

Ekki hafa verið gerðar langtíma klínískar rannsóknir til að meta verkun hjá þessum hópi barna.

Börn

Engin gögn liggja fyrir um meðferð barna yngri en 6 ára.

SPRITES-rannsóknin á öryggi eftir markaðssetningu lyfsins

Eftir að lyfið fékk markaðsleyfi var gerð áhorfsrannsókn á 941 sjúklingi á aldrinum 6 til 16 ára, til að meta langtímaöryggi við meðferð með sertralíni (með eða án sálfræðimeðferðar) í samanburði við sálfræðimeðferð eina sér, varðandi áhrif á vitsmunapróska, tilfinningapróska, líkamlegan þroska og kynþroska í allt að 3 ár. Rannsóknin var gerð við klínískar aðstæður á börnum og unglingum með frumgreininguna þráhyggjuröskun (obsessive compulsive disorder), þunglyndi eða aðrar kvíðaraskanir og lagði mat á skilning [metinn með Trails B prófi og Metacognition Index hluta BRIEF-kvarðans (Behaviour Rating Inventory of Executive Function)], atferlis- og tilfinningastjórn (metin með Behavioural Regulation Index hluta BRIEF-kvarðans) og líkamsþroska/kynþroska (metinn með staðlaðri mælingu á líkamshæð/líkamsþyngd/líkamsþyngdarstuðli (BMI) og Tanner stigun). Sertralín er samþykkt til notkunar handa börnum 6 ára og eldri með þráhyggjuröskun (sjá kafla 4.1). Stöðlun helstu niðurstaðna eftir kyni og aldri sýndi að heildarniðurstöður voru í samræmi við eðlilegan þroska. Enginn tölfraðilega marktækur munur sást á helstu niðurstöðum að líkamsþyngd undanskilinni. Tölfraðilega marktækur munur sást á staðlaðri líkamsþyngd í samanburðargreiningum; en breyting á líkamsþyngd var lítil [meðalbreyting (SD) á stöðluðum z-gildum <0,5 SD]. Samband var milli skammtastærðar og aukningar á líkamsþyngd.

5.2 Lyfjahvörf

Frásög

Eftir 50-200 mg skammt til inntöku einu sinni á sólarhring í 14 daga hjá mönnum, kemur hámarksþéttni í plasma fram 4,5 til 8,4 klst. eftir inntöku. Fæða hefur ekki marktæk áhrif á aðgengi sertralín úr töflum.

Dreifing

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

Umbrot

Umbrot sertralíns fara að mestu leyti fram við fyrstu umferð í lifur.

Byggt á klínískum og *in vitro* upplýsingum, má álykta að umbrot sertralíns eigi sér stað eftir mörgum ferlum, þ.á m. CYP3A4, CYP2C19 (sjá kafla 4.5) og CYP2B6.

Sertralín og aðalumbrotsefni þess, desmetýlsertralín, eru einnig hvarfefni P-glýkópróteins *in vitro*.

Brotthvarf

Meðalhelmingunartími sertralíns er u.þ.b. 26 klukkustundir (á bilinu 22-36 klukkustundir). Í samræmi við endanlegan helmingunartíma verður u.þ.b. tvöföld uppsöfnun þar til stöðugri (steady state) blóðþéttni er náð, en hún næst á einni viku þegar gefinn er einn skammtur á dag. Helmingunartími N-desmetýlsertralíns er á bilinu 62 til 104 klst. Sertralín og N-desmetýlsertralín umbrotna bæði að mestu leyti hjá mönnum og umbrotsefnin skiljast út að jöfnu með hægðum og þvagi. Aðeins lítið magn (<0,2%) skilst óbreytt út í þvagi.

Línulegt/ólínulegt samband

Lyfjahlvörf sertralíns eru skammtaháð á skammtabilinu 50-200 mg.

Lyfjahlvörf hjá sérstökum sjúklingahópum

Börn með þráhyggju- árátturöskun

Lyfjahlvörf sertralíns voru rannsökuð hjá 29 börnum á aldrinum 6-12 ára og 32 unglíngum á aldrinum 13-17 ára. Skammtur sjúklinganna var smám saman aukinn í 200 mg á sólarhring innan 32 daga, ýmist með 25 mg upphafsskammti og síðan stigvaxandi skammtaaukningu eða með 50 mg upphafsskammti og stigvaxandi skammtaaukningu. 25 mg skammtaauðferðin og 50 mg skammtaauðferðin þoldust jafnvel. Stöðug blóðþéttni sertralíns eftir 200 mg skammta hjá 6-12 ára hópnum var u.þ.b. 35% hærrí samanborið við 13-17 ára hópinn og 21% hærrí samanborið við viðmiðunarhóp fullorðinna. Enginn marktækur munur var á útskilnaði hjá stúlkum og drengjum. Því er ráðlagt að nota lítinn upphafsskammt og auka hann um 25 mg smám saman hjá börnum, einkum hjá börnum með lága líkamsþyngd. Skammtar fyrir unglínga eru þeir sömu og fyrir fullorðna.

Unglingar og aldraðir

Lyfjahlvörf hjá unglíngum eða öldruðum eru ekki marktækt frábrugðin lyfjahlvörfum fullorðinna einstaklinga á aldrinum 18 til 65 ára.

Skert lifrarstarfsemi

Helmingunartími sertralíns lengist og AUC er þrefalt hærra hjá sjúklingum með skerta lifrarstarfsemi (sjá kafla 4.2 og 4.4).

Skert nýrnastarfsemi

Engin marktæk uppsöfnun var á sertralíni hjá sjúklingum með meðalskerta nýrnastarfsemi.

Lyfjaerfðafræði

Þéttni sertralíns í plasma var u.þ.b. 50% hærrí hjá einstaklingum þar sem CYP2C19 umbrot eru hægt en hjá einstaklingum þar sem þessi umbrot eru hröð. Klínísk þýðing hvað þetta varðar er óljós og þarf að aðlaga skammta sjúklinga eftir klínískum viðbrögðum.

5.3 Forklínískar upplýsingar

Niðurstöður úr forklínískum rannsóknum benda ekki til neinnar sérstakrar hættu fyrir menn, á grundvelli hefðbundinna rannsókna á lyfjafræðilegu öryggi, eiturverkunum eftir endurtekna skammta, eiturverkunum á erfðaeefni og krabbameinsvaldandi áhrifum. Dýrarannsóknir á eiturverkunum á æxlun sýndu engar vísbendingar um vansköpun eða áhrif á frjósemi karldýra. Eiturverkun á fóstur sem fram kom var líklega vegna eiturverkunar á móður. Lifun ungvíða eftir fæðingu og líkamsþyngd voru minni eingöngu á fyrstu dagana eftir fæðingu. Fram komu vísbendingar um að dánartíðni fljótlega eftir

fæðingu væru vegna útsetningar í legi eftir 15. dag meðgöngu. Seinkun þroska eftir fæðingu sem fram kom hjá ungvíðum eftir meðferð móður var líklega vegna áhrifa á móðurina og því ekki mikilvægt hjá mönnum.

Upplýsingar úr dýrarannsóknnum sem gerðar hafa verið á nagdýrum og dýrum sem ekki eru nagdýr hafa ekki sýnt nein áhrif á frjósemi.

Dýrarannsóknir á ungvíði

Gerð hefur verið rannsókn á eituráhrifum hjá ungum karl- og kvenkyns rottum sem fengu sertralín til inntöku á degi 21-56 eftir fæðingu (í skömmtum sem námu 10, 40 eða 80 mg/kg/dag) og var síðan fylgt eftir fram að degi 196 eftir fæðingu án frekari lyfjagjafa. Vart varð við seinkun kynþroska hjá karl- og kvenkyns rottum við mismunandi skammta (hjá karldýrum við 80 mg/kg og hjá kvendýrum við ≥ 10 mg/kg). Þrátt fyrir þetta sást ekki áhrif á æxlun hjá karl- eða kvenkyns rottum sem tengdust sertralíni. Að auki sást ofþornun, lituð útferð úr nefi og minnkuð meðalaukning líkamspýngdar á tímabilinu frá degi 21 til 56.

Öll þessi sertralíntengdu áhrif gengu til baka á lyfjalausa eftirfylgnitímanum. Ekki hefur verið gengið úr skugga um klíniska þýðingu þessara niðurstaðna hjá rottum sem fengu sertralín.

6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

6.1 Hjálparefni

Laktósi einhýdrat, örkristallaður sellulósi, póvídón, kroskarmellósi, magnesíumsterat, hýprómellósi, própýlenglýkól, talkúm og títantvíoxíð (E171).

6.2 Ósamrýmanleiki

Á ekki við.

6.3 Geymsluþol

3 ár.

6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu

Lyfið á að geyma í lokuðum umbúðum.

6.5 Gerð fláts og innihald

Hvít tölflugas úr plasti með innsigliðu, hvítu plastloki eða þynnupakkning. Inniheldur 28 stk. eða 98 stk. af Sertral 50 mg eða 100 mg filmuhúðuðum töflum.

6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun

Engin sérstök fyrirmæli.

7. MARKAÐSLEYFISHAFI

Teva B.V.
Swensweg 5
2031 GA Haarlem
Holland

8. MARKAÐSLEYFISNÚMER

50 mg: 990132 (IS).
100 mg: IS/1/02/121/01.

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

50 mg: 8. september 2000/3. október 2007.
100 mg: 21. júní 2002/3. október 2007.

10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS

27. ágúst 2025..