

BILAG I

**FORTEGNELSE OVER LÆGEMIDLERNES NAVNE, LÆGEMIDDELFORMER,
STYRKER, INDGIVELSESVÆJE, INDEHAVERE AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSER
I MEDLEMSSTATERNE**

<u>Medlemsstat</u> <u>EU/EEA</u>	<u>Indehaver af</u> <u>markedsføringstilladelse</u>	<u>Særnavn</u>	<u>Styrke</u>	<u>Lægemiddelform</u>	<u>Indgivelsesvej</u>	<u>Indhold</u> <u>(koncentration)</u>
Østrig	Pfizer Corporation Austria GmbH Floridsdorfer Hauptstr 1, 1210 Wien	Tresleen 50 mg – Filmtabletten	50 mg	Filmovertrukne tabletter	Oral anvendelse	
Belgien	PFIZER S.A. Boulevard de la Plaine, 17 1050 Brussels	Serlain	50 mg 100 mg	Filmovertrukne tabletter	Oral anvendelse	
Belgien	PFIZER S.A. Boulevard de la Plaine, 17 1050 Brussels	Serlain	20 mg/ml	Koncentrat til oral opløsning	Oral anvendelse	20 mg/ml
Bulgarien	PFIZER EUROPE MA EEIG Ramsgate Road Sandwich Kent CT13 9NJ	Zoloft	50 mg	Filmovertrukne tabletter	Oral anvendelse	50 mg
Cypern	Pfizer Hellas A.E., 243 Messoghion Ave., 154 51 N. Psychiko, Athens Grækenland	Zoloft	50 mg, 100 mg	Filmovertrukne tabletter	Oral anvendelse	
Tjekkiet	Pfizer s.r.o., Stroupežnického 17 150 00 Praha 5 Tjekkiet	Zoloft 50 mg Zoloft 100 mg	50 mg 100 mg	Filmovertrukne tabletter	Oral anvendelse	
Danmark	Pfizer ApS Lautrupvang 8 DK-2750 Ballerup	Zoloft	25 mg, 50 mg, 100 mg	Filmovertrukne tabletter	Oral anvendelse	
Danmark	Pfizer ApS Lautrupvang 8 DK-2750 Ballerup	Zoloft	20 mg/ml	Koncentrat til oral opløsning	Oral anvendelse	20 mg/ml
Estland	Pfizer Europe MA EEIG Ramsgate Road Sandwich	Zoloft	50 mg	Filmovertrukne tabletter	Oral anvendelse	

<u>Medlemsstat</u> <u>EU/EEA</u>	<u>Indehaver af</u> <u>markedsføringstilladelse</u>	<u>Særnavn</u>	<u>Styrke</u>	<u>Lægemiddelform</u>	<u>Indgivelsesvej</u>	<u>Indhold</u> <u>(koncentration)</u>
	Kent CT13 9NJ Storbritannien					
Finland	Pfizer Oy Tietokuja 4 00330 Helsinki	Zoloft	50 mg, 100 mg	Filmovertrukne tabletter	Oral anvendelse	
Finland	Pfizer Oy Tietokuja 4 00330 Helsinki	Zoloft	20 mg/ml	Koncentrat til oral opløsning	Oral anvendelse	20 mg/ml
Frankrig	Pfizer Holding France 23-25 avenue du Dr Lannelongue 75014 PARIS	ZOLOFT	25 mg, 50 mg 100 mg	Hårde kapsler	Oral anvendelse	
Frankrig	Pfizer Holding France 23-25 avenue du Dr Lannelongue 75014 PARIS	ZOLOFT	20 mg/ml	Koncentrat til oral opløsning	Oral anvendelse	20 mg/ml
Frankrig	Pfizer Holding France 23-25 avenue du Dr Lannelongue 75014 PARIS	SERTRALINE PFIZER	25 mg, 50 mg,	Hårde kapsler	Oral anvendelse	
Frankrig	Pfizer Holding France 23-25 avenue du Dr Lannelongue 75014 PARIS	SERTRALINE BERAL	100 mg	Hårde kapsler	Oral anvendelse	
Frankrig	Pfizer Holding France 23-25 avenue du Dr Lannelongue 75014 PARIS	SERTRALINE BERAL	20 mg/ml	Koncentrat til oral opløsning	Oral anvendelse	20 mg/ml
Tyskland	Pfizer Pharma GmbH Linkstr. 10 10785 Berlin	Zoloft 50 mg Zoloft 100 mg	50 mg. 100 mg	Filmovertrukne tabletter	Oral anvendelse	
Tyskland	Pfizer Pharma GmbH Linkstr. 10 10785 Berlin	Zoloft Lösungskonzentrat	20 mg/ml	Koncentrat til oral opløsning	Oral anvendelse	20 mg/ml
Grækenland	Pfizer Hellas A.E., 243 Messoghion Ave.,	Zoloft	50 mg, 100 mg	Filmovertrukne tabletter	Oral anvendelse	

<u>Medlemsstat EU/EEA</u>	<u>Indehaver af markedsføringstilladelse</u>	<u>Særnavn</u>	<u>Styrke</u>	<u>Lægemiddelform</u>	<u>Indgivelsesvej</u>	<u>Indhold (koncentration)</u>
	154 51 N. Psychiko Athens Grækenland					
Ungarn	Pfizer Kft. 1123 Budapest Alkotás u. 53. MOM Park F Épület	Zoloft 50 mg film tabletta	50 mg	Filmovertrukne tabletter	Oral anvendelse	
Ungarn	Pfizer Kft. 1123 Budapest Alkotás u. 53. MOM Park F Épület	Zoloft 20 mg/ml oldat	20 mg/ml	Koncentrat til oral opløsning	Oral anvendelse	20 mg/ml
Island	Pfizer ApS Lautrupvang 8 DK-2750 Ballerup	Zoloft	25 mg, 50 mg, 100 mg	Filmovertrukne tabletter	Oral anvendelse	
Island	Pfizer ApS Lautrupvang 8 DK-2750 Ballerup	Zoloft	20 mg/ml	Koncentrat til oral opløsning	Oral anvendelse	20 mg/ml
Irland	Pfizer Healthcare Ireland 9 Riverwalk National Digital Park Citywest Business Campus Dublin 24 Irland	Lustral	50 mg, 100 mg	Filmovertrukne tabletter	Oral anvendelse	
Italien	Pfizer Italia S.r.l. S.S. 156, Km 50 04010 Borgo San Michele (LT)	ZOLOFT	25 mg, 50 mg 100 mg	Filmovertrukne tabletter	Oral anvendelse	
Italien	Pfizer Italia S.r.l. S.S. 156, Km 50 04010 Borgo San Michele (LT)	ZOLOFT	50 mg	Hårde kapsler	Oral anvendelse	
Italien	Pfizer Italia S.r.l. S.S. 156, Km 50	ZOLOFT	20 mg/ml	Koncentrat til oral opløsning	Oral anvendelse	20 mg/ml

<u>Medlemsstat</u> <u>EU/EEA</u>	<u>Indehaver af</u> <u>markedsføringstilladelse</u>	<u>Særnavn</u>	<u>Styrke</u>	<u>Lægemiddelform</u>	<u>Indgivelsesvej</u>	<u>Indhold</u> <u>(koncentration)</u>
	04010 Borgo San Michele (LT)					
Italien	Bioindustria Farmaceutici S.r.l. S.S. 156, Km 50 04010 Borgo San Michele (LT)	TATIG	50 mg 100 mg	Filmovertrukne tabletter	Oral anvendelse	
Italien	Bioindustria Farmaceutici S.r.l. S.S. 156, Km 50 04010 Borgo San Michele (LT)	TATIG	50 mg	Hårde kapsler	Oral anvendelse	
Italien	Bioindustria Farmaceutici S.r.l. S.S. 156, Km 50 04010 Borgo San Michele (LT)	TATIG	20 mg/ml	Koncentrat til oral opløsning	Oral anvendelse	20 mg/ml
Letland	Pfizer Limited Ramsgate Road Sandwich Kent CT13 9NJ Storbritannien	ZOLOFT	50 mg	Filmovertrukne tabletter	Oral anvendelse	
Litauen	Pfizer Limited, UK, Ramsgate Road, Sandwich Kent CT13 9NJ Storbritannien	Zoloft	50 mg	Filmovertrukne tabletter	Oral anvendelse	
Luxembourg	PFIZER S.A Boulevard de la Plaine, 17 1050 Brussels	Serlain	50 mg 100 mg	Filmovertrukne tabletter	Oral anvendelse	
Luxembourg	PFIZER S.A. Boulevard de la Plaine, 17 1050 Brussels	Serlain	20 mg/ml	Koncentrat til oral opløsning	Oral anvendelse	20 mg/ml
Malta	Pfizer Hellas A.E., 243 Messoghion Ave., 154 51 N. Psychiko Athens Grækenland	Lustral	50 mg, 100 mg	Filmovertrukne tabletter	Oral anvendelse	

<u>Medlemsstat EU/EEA</u>	<u>Indehaver af markedsføringstilladelse</u>	<u>Særnavn</u>	<u>Styrke</u>	<u>Lægemiddelform</u>	<u>Indgivelsesvej</u>	<u>Indhold (koncentration)</u>
Holland	Pfizer bv Rivium Westlaan 142 2909 LD Capelle a/d IJssel	Zoloft 50	50 mg	Filmovertrukne tabletter	Oral anvendelse	
Holland	Pfizer bv Rivium Westlaan 142 2909 LD Capelle a/d IJssel	Zoloft 20 mg/ml	20 mg/ml	Koncentrat til oral opløsning	Oral anvendelse	20 mg/ml
Norge	Pfizer AS POBox 3 1324 Lysaker Norge	Zoloft	25 mg, 50 mg, 100 mg	Filmovertrukne tabletter	Oral anvendelse	
Norge	Pfizer AS POBox 3 1324 Lysaker Norge	Zoloft	20 mg/ml	Koncentrat til oral opløsning	Oral anvendelse	20 mg/ml
Polen	Pfizer Europe MA EEIG Ramsgate Road Sandwich Kent CT13 9NJ Storbritannien	Zoloft	50 mg, 100 mg	Filmovertrukne tabletter	Oral anvendelse	
Polen	Pfizer Europe MA EEIG Ramsgate Road Sandwich Kent CT13 9 NJ Storbritannien	Zoloft	20 mg/ml	Koncentrat til oral opløsning	Oral anvendelse	20 mg/ml
Portugal	Laboratórios Pfizer Lda. Lagoas Park Edificio 10 2740-271 Porto Salvo Portugal	Zoloft	50 mg 100 mg	Filmovertrukne tabletter	Oral anvendelse	

<u>Medlemsstat EU/EEA</u>	<u>Indehaver af markedsføringstilladelse</u>	<u>Særnavn</u>	<u>Styrke</u>	<u>Lægemiddelform</u>	<u>Indgivelsesvej</u>	<u>Indhold (koncentration)</u>
Portugal	Laboratórios Pfizer Lda. Lagoas Park Edificio 10 2740-271 Porto Salvo Portugal	Zoloft	20 mg/ml	Koncentrat til oral opløsning	Oral anvendelse	20 mg/ml
Romanien	Pfizer Europe MA EEIG Ramsgate Road Sandwich Kent CT13 9 NJ Storbritannien	Zoloft 50 mg Zoloft 100 mg	50 mg, 100 mg	Filmovertrukne tabletter	Oral anvendelse	
Romanien	Pfizer Europe MA EEIG Ramsgate Road Sandwich Kent CT13 9 NJ Storbritannien	Zoloft	20 mg/ml	Koncentrat til oral opløsning	Oral anvendelse	20 mg/ml
Slovakiet	Pfizer Europe MA EEIG Ramsgate Road Sandwich Kent CT13 9NJ Storbritannien	Zoloft	50 mg 100 mg	Filmovertrukne tabletter	Oral anvendelse	
Slovakiet	Pfizer Europe MA EEIG Ramsgate Road Sandwich Kent CT13 9NJ Storbritannien	Zoloft OC	20 mg/ml	Koncentrat til oral opløsning	Oral anvendelse	20 mg/ml
Slovenien	Pfizer Luxembourg SARL Rond-Point du Kirchberg 51 Avenue J.F. Kennedy L-1855 Luxembourg	Zoloft	50 mg 100 mg	Filmovertrukne tabletter	Oral anvendelse	
Slovenien	Pfizer Luxembourg SARL Rond-Point du Kirchberg 51	Zoloft	20 mg/ml	Koncentrat til oral opløsning	Oral anvendelse	20 mg/ml

<u>Medlemsstat</u> <u>EU/EEA</u>	<u>Indehaver af</u> <u>markedsføringstilladelse</u>	<u>Særnavn</u>	<u>Styrke</u>	<u>Lægemiddelform</u>	<u>Indgivelsesvej</u>	<u>Indhold</u> <u>(koncentration)</u>
	Avenue J.F. Kennedy L-1855 Luxembourg					
Spanien	Pfizer S.A. Avda. de Europa, 20 B Parque Empresarial La Moraleja 28108 Alcobendas (Madrid) Spanien	Besitran	50 mg, 100 mg	Filmovertrukne tabletter	Oral anvendelse	
Spanien	Pfizer S.A. Avda. de Europa, 20 B Parque Empresarial La Moraleja 28108 Alcobendas (Madrid) Spanien	Besitran	20 mg/ml	Koncentrat til oral opløsning	Oral anvendelse	20 mg/ml
Spanien	Pfizer S.A. Avda. de Europa, 20 B Parque Empresarial La Moraleja 28108 Alcobendas (Madrid) Spanien	Sertralina Pfizer	50 mg, 100 mg	Filmovertrukne tabletter	Oral anvendelse	
Sverige	Pfizer AB Vetenskapsvägen 10 191 90 Sollentuna Sverige	Zoloft	25 mg 50 mg 100 mg 25 + 50 mg (initiation pack)	Filmovertrukne tabletter	Oral anvendelse	
Sverige	Pfizer AB Vetenskapsvägen 10 191 90 Sollentuna Sverige	Zoloft	20 mg/ml	Koncentrat til oral opløsning	Oral anvendelse	20 mg/ml
Storbritannien	Pfizer Ltd Ramsgate Road Sandwich Kent CT13 9NJ Storbritannien	Lustral	50 mg, 100 mg	Filmovertrukne tabletter	Oral anvendelse	

BILAG II

**FAGLIGE KONKLUSIONER OG BEGRUNDELSER FOR ÆNDRING AF
PRODUKTRESUMÉERNE, ETIKETTERINGEN OG INDLÆGSSEDLEN FREMLAGT AF
EMEA**

FAGLIGE KONKLUSIONER

SAMLET RESUMÉ AF DEN FAGLIGE VURDERING AF ZOLOFT OG TILKNYTTED E NAVNE (SE BILAG I)

Det aktive stof i Zoloft og tilknyttede navne er sertralin, en selektiv serotoningenoptagelseshæmmer (SSRI). Sertralin er godkendt til behandling af depression. I visse medlemsstater er produktet desuden godkendt til behandling af socialangst, panikangst (med eller uden agorafobi), posttraumatisk belastningsreaktion (PTSD) og obsessiv-kompulsiv tilstand (OCD). I visse medlemsstater er det også indiceret til OCD hos børn og unge (6-17 år). Zoloft stod på den liste over produkter, for hvilke produktresuméerne skulle harmoniseres, som CMD(h) havde udarbejdet i henhold til artikel 30, stk. 2, i direktiv 2001/83/EF med senere ændringer.

Afsnit 4.1 – Indikationer: panikangst med eller uden agorafobi

Indehaveren af markedsføringstilladelsen udleverede oplysninger om det kliniske program som dokumentation for denne indikation, som bestod af fire dobbeltblindede, placebokontrollerede, kliniske multicenterundersøgelser samt en randomiseret seponeringsundersøgelse. Den primære effektvariabel var defineret baseret på det gennemsnitlige antal panikanfald i løbet af de sidste to behandlingsuger. Resultaterne indikerede, at hvad det primære effektendepunkt angik, påviste tre af undersøgelserne statistisk signifikante forbedringer af panikangst sammenlignet med placebo, mens den fjerde undersøgelse ikke gjorde. Til den randomiserede seponeringsundersøgelse blev der rekrutteret patienter fra de ovenfor beskrevne kortvarige undersøgelser samt fra en anden 10-ugers undersøgelse. Det primære endepunkt var andelen af patienter med tilbagefald. De offentliggjorte resultater indikerede, at kun 6 patienter fik tilbagefald i løbet af undersøgelsens seponeringsfase, 6 % fra placebogruppen og 1 % fra sertralingroupen. Den lave forekomst af tilbagefald i denne undersøgelse tyder på, at tilbagefaldsforebyggelse muligvis ikke er nødvendig efter 1 års behandling, men undersøgelsen leverede ikke oplysninger vedrørende behovet for tilbagefaldsforebyggelse efter akut behandling (12 uger).

CHMP konkluderede, at den kortsigtede effekt er påvist, men at der fortsat er betænkeligheder ved mangelen på evidens vedrørende tilbagefaldsforebyggelse. Undersøgelsen af tilbagefaldsforebyggelse gav desuden ingen evidens vedrørende behovet for fortsættelse af behandlingen efter en akut behandlingsfase (på ca. 10-12 uger). Det vurderes derfor, at der blev givet utilstrækkelig evidens som dokumentation for varigheden af behandlingen af panikangst.

Sikkerhedsprofilen for sertralin er acceptabel, og CHMP konkluderede, at den samlede anbefaling er at tillade en indikation for behandling af panikangst med følgende formulering:

"Sertralin er indiceret til behandling af panikangst med eller uden agorafobi".

CHMP implementerede følgende tekst i afsnit 4.2 af produktresuméet for at angive, at behovet for fortsat behandling skal vurderes regelmæssigt:

"Fortsat behandling af panikangst og OCD skal vurderes regelmæssigt, da der ikke er påvist tilbagefaldsforebyggelse for disse lidelser".

Afsnit 4.1 – Indikationer: posttraumatisk belastningsreaktion (PTSD)

Indehaveren af markedsføringstilladelsen indsendte data fra det kliniske program for indikationen PTSD bestående af fire kortvarige, dobbeltblindede, placebokontrollerede kliniske undersøgelser samt to langvarige effekt- og sikkerhedsundersøgelser. De fire kortvarige placebokontrollerede undersøgelser blev foretaget på patienter med PTSD og bestod af 1/2 ugers enkeltblindet, placebokontrolleret indkøring efterfulgt af 12 ugers dobbeltblindet behandling. Til en af undersøgelserne blev der rekrutteret mandlige soldater, hvor den primære årsag til PTSD

hovedsageligt var krigsrelateret, og som havde haft PTSD i længere tid. I de øvrige tre kortvarige undersøgelser var de fleste patienter kvinder, der led af PTSD på grund af hustruvold eller seksuelle/fysiske overgreb. Den primære effektvariabel var den samlede sværhedsscore på CAPS-2 (Clinician-Administered PTSD Scale). Resultaterne viser, at kun to af de fire undersøgelser påviste en effekt, mens de resterende to undersøgelser var negative. I forbindelse med påvisningen af sertralins effekt vurderede CHMP, at resultaterne af undersøgelsen af krigsveteraner (en behandlingsresistent population) blev forklaret, men at årsagen til den negative effekt i den anden undersøgelse ikke blev forklaret, selv om den sandsynligvis var forbundet med de uventede gode resultater i placebogruppen. Desuden mente CHMP, at sertralins effekt på PTSD til dels skyldes dets effekt på depression (HAMD). Der blev ikke påvist nogen direkte effekt på PTSD, hvor der var taget højde for effekten på depression. De opnåede effekter i de kortvarige undersøgelser synes begrænset til kvinder, mens der ikke kunne påvises nogen effekt hos mænd, og CHMP vurderede, at dette skyldtes forskellige baseline-variabler hos mænd og kvinder. Der er desuden betænkeligheder vedrørende effekten på depression og kronicitetseffekten, da de undersøgte undergrupper var defineret ud fra mindre eller mere end 5 års kronicitet, mens kronisk PTSD ifølge DSM's kriterier begynder ved en varighed på over 3 måneder. Det er derfor stadig ikke klart, om effektresultaterne kan ekstrapoleres til patienter med nyere tilfælde, akut PTSD (< 3 måneder) eller kronisk PTSD (> 3 måneder).

Hvad sikkerheden angår, ligger forekomsten af bivirkninger i PTSD-dossieret inden for det område, der er rapporteret i undersøgelser for andre indikationer, og alvorlige bivirkninger blev ikke vurderet som relateret til undersøgelsesmedicinen. Der forekom ét selvmordsforsøg, og der blev rapporteret om ét tilfælde af sertralinoverdosering, men der skete ingen dødsfald i løbet af undersøgelserne. CHMP var enig i, at sikkerheden af sertralin ved behandling af PTSD svarer til sikkerheden ved behandling af svær depression (MDD) og ikke giver anledning til nye problemstillinger.

Fraværet af en ensartet effekt og den ukendte årsag til den lave respons i den negative undersøgelse giver således anledning til betænkeligheder. Påvirkningen fra depressionssymptomer og deres effekt på PTSD giver stadig anledning til betænkeligheder, fordi der ikke er taget tilstrækkelig højde for dette. CHMP vurderede dog, at de to positive undersøgelser muliggjorde en konklusion om effekten og vedtog følgende indikation:

"Sertralin er indiceret til behandling af posttraumatisk belastningsreaktion (PTSD)",

under forudsætning af, at følgende tekst om PTSD indsættes i afsnit 5.1:

"De samlede data fra de 3 undersøgelser af PTSD i den generelle population viste en lavere responsrate hos mænd end hos kvinder. I de to positive undersøgelser i den generelle population lignede responsraterne i henholdsvis sertralin- og placebogruppen hos mænd og kvinder hinanden (kvinder: 57,2 % og 34,5 %; mænd: 53,9 % og 38,2 %). Antallet af mandlige og kvindelige patienter i de samlede undersøgelser af den generelle population var henholdsvis 184 og 430. Resultaterne for kvinderne er derfor mere pålidelige, mens resultaterne for mændene var forbundet med andre baseline-variabler (hyppigere stofmisbrug, længere varighed, kilde til traume etc.), som er korreleret med en mindsket effekt."

Afsnit 4.1 – Indikationer: socialangst

Det kliniske program for indikationen socialangst bestod af to kortvarige, dobbeltblindede, randomiserede, placebokontrollerede kliniske undersøgelser samt to langvarige effekt- og sikkerhedsundersøgelser. De to kortvarige placebokontrollerede undersøgelser blev foretaget med patienter med socialangst. De primære effektvariabler i de forskellige undersøgelser var LSAS (Liebowitz Social anxiety Symptom Scale) og BSPS (Duke Brief Social Anxiety disorder Scale). De offentliggjorte resultater viste, at forbedringen af den primære resultatvariabel statistisk set var signifikant større i sertralingrouppen end i placebogruppen. De offentliggjorte resultater indikerer desuden, at tilbagefaldsraterne i sertralin/sertralingrouppen er signifikant lavere end i sertralin/placebo- og placebo/placebo-grupperne. De positive resultater, der i to af undersøgelserne blev opnået, hvad angår gennemsnitlige forbedringer på skalaer for socialangst og set i forhold til responderende

patienter, synes at være tilstrækkeligt pålidelige til at dokumentere den kortsigtede effekt. Vurderingen af evidensen for den langsigtede effekt samt tilbagefaldsforebyggelse blev ikke udført i henhold til retningslinjerne, og skønt den langvarige undersøgelse (24 uger) indikerer, at langtidsbehandling har en effekt, inddrager den også eksponeringsbehandlingsgrupper, der kan have påvirket fortolkningen af resultaterne. Samlet set tyder resultaterne af de to undersøgelser på, at effekten bevares på langt sigt.

Hvad sikkerheden angår, ligger forekomsten af samtlige bivirkninger inden for det område, der er rapporteret for anvendelse af sertralin til svær depression, og erfaringerne efter markedsføring indikerer ingen bivirkninger, der kræver særlig opmærksomhed eller giver anledning til særlige betænkeligheder ved anvendelse til denne indikation. De samlede resultater af sertralinundersøgelserne dokumenterer dermed den kort- og langsigtede effekt, og da der ikke opstod uventede sikkerhedsproblemer i forhold til den kendte sikkerhedsprofil for sertralin ved behandling af depression, vurderede CHMP, at benefit/risk-forholdet for indikationen socialangst er positivt, og godkendte følgende indikation:

"Sertralin er indiceret til behandling af socialangst".

Afsnit 4.1 – Indikationer: obsessiv-kompulsiv tilstand (OCD) (hos voksne)

Indehaveren af markedsføringstilladelsen indsendte data fra det kliniske program for indikationen OCD bestående af fem kortvarige, dobbeltblindede, placebokontrollerede kliniske undersøgelser, én kortvarigt, dobbeltblindet, ikke-placebokontrolleret undersøgelse med et aktivt sammenligningsstof samt to langvarige effekt- og sikkerhedsundersøgelser. Samtlige undersøgelser inkluderede patienter med obsessiv-kompulsiv tilstand (OCD) i henhold til DSM-III eller III-R. Resultaterne af de kortvarige undersøgelser viser, at 3 af de 5 placebokontrollerede undersøgelser påviste statistisk signifikante resultater, og at disse dokumenteres af en analyse af responderende patienter, som indikerede en større andel af responderende patienter i de aktive grupper sammenlignet med placebo. De øvrige 2 undersøgelser var negative. CHMP var af den opfattelse, at der samlet set blev påvist en moderat kortsigtet effekt i disse undersøgelser. I forbindelse med tidligere ansøgninger havde indehaveren af markedsføringstilladelsen indsendt data fra en placebokontrolleret seponeringsundersøgelse (undersøgelse af tilbagefaldsforebyggelse), hvor de responderende patienter fra en 1-årig åben behandling blev randomiseret til behandling med sertralin eller placebo i en periode på 28 uger, hvorefter resultaterne blev vurderet. CHMP var af den opfattelse, at den anden definition af tilbagefald, der blev anvendt i denne undersøgelse og som udelukkende var baseret på investigatorernes vurdering og ikke på objektive definitioner af OCD, ikke kan betragtes som en acceptabel definition af tilbagefald, eftersom den ikke er objektiv og ikke nødvendigvis er baseret på symptomer, der er specifikke for denne lidelse. CHMP vurderede derfor, at den langsigtede effekt (vedligeholdelse af effekt) ikke er blevet påvist.

CHMP var således af den opfattelse, at der er påvist en moderat kortsigtet effekt af sertralin, og at sikkerheden forekommer acceptabel. Der er dog stadig betænkeligheder ved mangelen på evidens vedrørende tilbagefaldsforebyggelse. De to langsigtede undersøgelser var ikke udformet til at vurdere tilbagefaldsforebyggelsen, og de signifikante resultater, der blev opnået, gjaldt en subjektiv definition af tilbagefald, hvilket ikke er acceptabelt. CHMP vurderer derfor, at der blev givet utilstrækkelig evidens som dokumentation for varigheden af behandlingen af OCD. Den anbefaling, der kan afledes af evidensen vedrørende effekten og sikkerheden, er at tillade følgende indikation til behandling af OCD:

"Sertralin er indiceret til behandling af obsessiv-kompulsiv tilstand (OCD) hos voksne",

under forudsætning af, at mangelen på resultater om langsigtet effekt afspejles i produktresuméets afsnit 4.2, hvor behovet for regelmæssig vurdering af fortsættelse af behandlingen skal indikeres med følgende formulering:

"Fortsat behandling af panikangst og OCD skal vurderes regelmæssigt, da der ikke er påvist tilbageslagsforebyggelse for disse lidelser".

Afsnit 4.1 – Indikationer: obsessiv-kompulsiv tilstand (hos børn)

Der blev indsendt én undersøgelse som dokumentation for indikationen til børn, en 12-ugers randomiseret dobbeltblindet undersøgelse med en sertralin- og en placebo gruppe. Undersøgelsen inkluderede børn og unge på 6-17 år. To tidligere forlængede åbne undersøgelser (der ikke blev indsendt i forbindelse med dette dossier) viste alvorlige bivirkninger, hvoraf nogle muligvis var relateret til undersøgelsesmedicinen, herunder meget aggressive reaktioner, nervøsitet og paranoide reaktioner, to alvorlige grand mal-anfald, overdrevne selvmordstanker og drabstanker. Hvad angår sikkerheden, blev der endvidere ikke indsendt data om endokrine parametre, effekter på kognition og andre vækstparametre. Effekt og sikkerhed blev ikke undersøgt med henblik på langsigtet sikkerhed, langsigtet effekt på endokrine parametre, på seksuel, kognitiv og følelsesmæssig udvikling samt andre vækstparametre. CHMP vurderede, at mangelen på evidens som dokumentation for en forskel på børn og voksne ikke er ensbetydende med, at lidelsen er identisk i de to grupper. Der er væsentlige ligheder mellem OCD hos børn og voksne, men også væsentlige forskelle. Den indsendte dobbeltblindede 12-ugers undersøgelse af 187 børn (6-17 år) dokumenterer effekten af sertralin, men giver ingen begrundelse for dosis til børn. Resultaternes kliniske relevans er heller ikke påvist. CHMP vurderede, at åbne undersøgelser ikke er egnede til at påvise langsigtet effekt i lovgivningsøjemed, og at en enkelt undersøgelse ikke kan betragtes som tilstrækkelig dokumentation for en indikation til børn.

CHMP vurderede, at eftersom der ikke blev brugt en placebo gruppe, er det svært at sætte de observerede bivirkninger i perspektiv. Hvad dosis angår, er der ikke grund til at tro, at dosisresponseeffekter skulle være tydelige hos børn og unge for herefter at forsvinde hos voksne, og CHMP vurderede, at der ikke er nogen evidens som dokumentation for den mindste effektive dosis til børn og unge. For at tilvejebringe evidens for langsigtet sikkerhed foreslog indehaveren af markedsføringstilladelsen at forbedre den nuværende DCA (Data Capture Aid), overvåge alle rapporterede bivirkninger hos børn og unge (under 18 år) i lægemiddelovervågningsdatabasen og søge mere indgående efter bivirkninger af interesse i disse tilfælde. CHMP konkluderede, at sikkerheden hos børn og unge ikke er tilstrækkeligt påvist, og at der er behov for yderligere tiltag til undersøgelse af sikkerheden for pædiatriske patienter.

Indehaveren af markedsføringstilladelsen forpligtede sig derfor til at foretage en undersøgelse af langsigtet sikkerhed, der skulle se på aspekter af vækst, seksuel modning samt kognitiv og følelsesmæssig udvikling og indsendte en synopsis for undersøgelsen til vurdering hos CHMP. CHMP accepterede de generelle aspekter af den foreslåede undersøgelse, men anmodede om, at der blev inddraget en kontrolgruppe, eksempelvis bestående af patienter, der ikke havde fået behandling med SSRI'er eller udelukkende havde fået behandling med psykoterapi. Indehaveren af markedsføringstilladelsen indsendte en revideret synopsis for undersøgelsen, nu med en kontrolgruppe, der ikke havde fået sertralin, og efter vurdering af denne synopsis blev forslaget til undersøgelsen godkendt. CHMP var af den opfattelse, at baseret på den foregående diskussion med udvalget og under hensyntagen til den reviderede synopsis, som indehaveren af markedsføringstilladelsen havde indsendt, betragtes OCD-indikationen hos pædiatriske patienter nu også som acceptabel, og følgende indikation blev derfor vedtaget:

"Sertralin er indiceret til behandling af obsessiv-kompulsiv tilstand (OCD) hos voksne samt hos børn på 6-17 år."

Dette sker under forudsætning af, at følgende tekst indsættes i produktresuméets afsnit 5.1:

"Der mangler data om langsigtet effekt for denne pædiatriske population. Der er imidlertid foretaget kliniske undersøgelser på op til 64 uger, hvor sikkerhedsprofilen svarer til profilen for voksne. Der er ingen tilgængelige data for børn under 6 år".

Dette sker under forudsætning af, at indehaveren af markedsføringstilladelsen accepterer følgende forpligtelse:

"Indehaveren af markedsføringstilladelsen har forpligtet sig til at foretage en langsigtet undersøgelse af sikkerhed, der fokuserer på aspekter af vækst, seksuel modning samt kognitiv og følelsesmæssig udvikling som dokumentation for indikationen for OCD hos pædiatriske patienter på 6-17 år. Undersøgelsen inkluderer en kontrolgruppe bestående af pædiatriske patienter, der udelukkende får psykoterapi."

Afsnit 4.1 – Indikationer: depression (MDD)

I alt blev der foretaget 13 kortvarige randomiserede kontrollerede undersøgelser som dokumentation for indikationen for MDD samt én randomiseret seponeringsundersøgelse og flere andre langvarige undersøgelser. Resultaterne af disse undersøgelser indikerer et positivt benefit/risk-forhold for MDD. Evidensen til dokumentation for indikationen for MDD blev vurderet som acceptabel, og CHMP fokuserede på at vurdere evidensen til dokumentation for den tilhørende indikation "*inklusive depression ledsaget af symptomer på angst hos patienter med eller uden fortilfælde af mani*". En gennemgang af undersøgelseerne i dette dossier indikerede, at der var to undersøgelser af patienter med bipolar sygdom og én af patienter med depression ledsaget af symptomer på angst. CHMP var af den opfattelse, at resultaterne af disse tre undersøgelser ikke dokumenterer tilføjelsen af "*inklusive depression ledsaget af symptomer på angst hos patienter med eller uden fortilfælde af mani*" til indikationen for MDD. De data, der blev indsendt som dokumentation for den ekstra indikation til angstbehandling, indehaveren af markedsføringstilladelsen havde fremsat, bestod af forskellige undersøgelser, der viste, at sertralingrouperne konsekvent udviste en større reduktion af Ham-D-faktoren for angst og somatisering end placebogruppen. CHMP vurderede, at eftersom angst er en grundlæggende del af depression, kan en mindskelse af Hamilton-angst ikke vurderes separat, da der er mulighed for interaktion med forbedring af depressionen. Effekten på angst betragtes som en del af den antidepressive effekt, og indikationen kan derfor ikke tillades. Desuden er de forbedringer af angst, som indehaveren af markedsføringstilladelsen har præsenteret, langt fra imponerende og ikke signifikante. Indehaveren af markedsføringstilladelsen fremsatte ikke initialt en anmodning om tilbagefaldsforebyggelse, men stillede forslag om dette under CHMP's vurdering. CHMP noterede, at MDD betragtes som en kronisk eller kronisk tilbagevendende lidelse, hvor behandlingen sigter mod forbedring og, hvor det er muligt, afbrydelse af episodens naturlige forløb, og vurderede, at det var unødvendigt at acceptere denne separate indikation. Undersøgelsen af tilbagevenden er således den første undersøgelse af forebyggelse af tilbagevenden i en undersøgelse med depressive patienter, der havde oplevet mindst tre dokumenterede episoder af svær depression inden for de seneste 4 år. Undersøgelsens udformning er i det væsentlige adækvat, men fordi undersøgelsen blev udført på patienter med tilbagevendende depressive episoder, skal formuleringen i produktresuméets afsnit 5.1 inkludere en beskrivelse af patientpopulationer og foregående episoder. CHMP vedtog således følgende harmoniserede formulering:

"Sertralin er indiceret til behandling af svær depression. Forebyggelse af tilbagevenden af svær depression".

Afsnit 4.2 - Dosering og indgivelsesmåde

Ifølge indehaveren af markedsføringstilladelsen er forskellene under dette punkt relateret til forskellene mellem de godkendte formuleringer. Indehaveren af markedsføringstilladelsen indsendte data fra flere undersøgelser som dokumentation for den harmoniserede tekst i dette punkt. Generelt vurderede CHMP, at de foreslåede formuleringer fra indehaveren af markedsføringstilladelsen var acceptable. Vedrørende dosering til pædiatriske patienter med OCD krævede CHMP, at der blev indsat en advarsel i afsnit 4.4, og vedtog følgende formulering:

"Hvis responsen er mindre end ønsket, kan de efterfølgende doser efter behov øges med 50 mg ad gangen over en periode på nogle uger. Maksimumdosen er 200 mg dagligt. Ved øgning af dosis fra

50 mg bør der dog tages højde for, at børns kropsvægt generelt er lavere end voksnes. Dosis bør ikke ændres med mindre end en uges mellemrum."

Angående brug af sertralin ved nedsat leverfunktion og nedsat nyrefunktion erklærede CHMP sig enig i den formulering, indehaveren af markedsføringstilladelsen havde foreslået til harmonisering.

Afsnit 4.3 - Kontraindikationer

CHMP accepterede generelt den harmoniserede formulering, som indehaveren af markedsføringstilladelsen havde foreslået. Angående pimozid erklærede CHMP sig enig i forslaget fra indehaveren af markedsføringstilladelsen: "*Samtidig indtagelse af pimozid er kontraindiceret (se afsnit 4.5)*", og angående nedsat leverfunktion vurderede CHMP, at patienter med signifikant nedsat leverfunktion ikke er strengt kontraindicerede med sertralin, og at afsnit 4.2 og 4.4 i det foreslåede harmoniserede produktresumé indeholder passende advarsler om den anbefalede brug af sertralin til patienter med nedsat leverfunktion. Under begge punkter anbefales det at udvise forsigtighed og bruge en lavere og mindre hyppig dosis til patienter med nedsat leverfunktion.

Indehaveren af markedsføringstilladelsen foreslog desuden harmoniserede formuleringer til afsnit 4.4, 4.5, 4.6, 4.7, 4.8 og 4.9 samt afsnit 5.1, 5.2 og 5.3. CHMP accepterede generelt de tekster, der blev foreslået af indehaveren af markedsføringstilladelsen, med stedvise mindre ændringer. Der blev også fremsat bemærkninger til de resterende punkter i produktresuméet, og etiketten og indlægssedlen blev revideret for samtlige punkter.

BEGRUNDELSER FOR ÆNDRING AF PRODUKTRESUMÉERNE, ETIKETTERINGEN OG INDLÆGGSSEDLEN

Ud fra følgende betragtninger:

- formålet med indbringelsen af sagen var at harmonisere produktresuméerne, etiketteringen og indlægssedlen

- produktresuméerne, etiketteringen og indlægssedlen, som indehaveren af markedsføringstilladelsen har foreslået, er blevet vurderet på baggrund af den indsendte dokumentation og udvalgets faglige drøftelse

- forpligtelser *"til at foretage en langsigtet undersøgelse af sikkerhed, der fokuserer på aspekter af vækst, seksuel modning samt kognitiv og følelsesmæssig udvikling som dokumentation for indikationen for OCD hos pædiatriske patienter på 6-17 år. Undersøgelsen inkluderer en kontrolgruppe bestående af pædiatriske patienter, der udelukkende får psykoterapi"* og desuden *"til at levere relevante, offentligt tilgængelige, ikke-kliniske toksicitetsdata om dyreunger for at begrunde, hvorfor der ikke behøver at blive udarbejdet yderligere data på dette område"* blev indhentet fra indehaveren af markedsføringstilladelsen

har CHMP anbefalet ændringen af markedsføringstilladelse(r), for hvilke(n) produktresuméet, etiketteringen og indlægssedlen fremgår af bilag III for Zoloft og tilknyttede navne (se bilag I).

BILAG III

**PRODUKTRESUME,
ETIKETTERING OG INDLÆGSSEDDEL**

PRODUKTRESUME

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Zoloft og tilhørende navne (Se bilag I) 25 mg filmovertrukne tabletter
Zoloft og tilhørende navne (Se bilag I) 50 mg filmovertrukne tabletter
Zoloft og tilhørende navne (Se bilag I) 100 mg filmovertrukne tabletter

Zoloft og tilhørende navne (Se bilag I) 25 mg hårde kapsler
Zoloft og tilhørende navne (Se bilag I) 50 mg hårde kapsler
Zoloft og tilhørende navne (Se bilag I) 100 mg hårde kapsler

Zoloft og tilhørende navne (Se bilag I) 20 mg/ml koncentrat til oral opløsning

[Se bilag I - Udfyldes nationalt]

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

[Udfyldes nationalt]

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

3. LÆGEMIDDELFORM

[Udfyldes nationalt]

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer

Sertralin er indiceret til behandling af:

Depressive episoder. Forebyggelse af tilbagevendende depressive episoder.
Panikangst med eller uden agorafobi.
Obsessiv-kompulsiv sygdom (OCD) hos voksne og hos børn og unge i alderen 6-17 år.
Socialangst.
Posttraumatisk belastningsreaktion (PTSD).

4.2 Dosering og indgivelsesmåde

Sertralin bør indtages én gang dagligt enten morgen eller aften.
Sertralin tabletter kan tages med eller uden føde.
Sertralin kapsler bør indtages med føde.
Sertralin koncentrat til oral opløsning kan tages med eller uden føde.
Sertralin koncentrat til oral opløsning skal altid fortyndes inden brug (se pkt. 6.6).

Initialbehandling

Depression og obsessiv-kompulsiv sygdom (OCD)
Sertralinbehandling bør startes med en dosis på 50 mg 1 gang dagligt.

Panikangst, posttraumatisk belastningsreaktion (PTSD) og socialangst

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

Titring

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

Patienter, der ikke responderer på 50 mg 1 gang dagligt, kan have gavn af en dosisøgning. Dosisændringer bør foretages trinvist med 50 mg ad gangen i intervaller på mindst en uge, op til en maksimal dosis på 200 mg dagligt. Dosisændringer bør ikke ske hyppigere end én gang pr. uge af hensyn til sertralins halveringstid på 24 timer.

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

Vedligeholdelse af dosis

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

Depression

Længerevarende behandling kan være hensigtsmæssig til forebyggelse af tilbagevendende depressive episoder (MDE). I de fleste tilfælde er den anbefalede dosis til forebyggelse af tilbagevendende depressive episoder, den samme som anvendes under den aktuelle episode. Patienter med depression bør behandles i en periode på mindst 6 måneder for at sikre, at de er symptomfri.

Panikangst og OCD

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

Børn

Børn og unge med OCD

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

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

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

Der er ikke vist effekt hos børn med depression.

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

Ældre patienter

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

Leverinsufficiens

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

Nyreinsufficiens

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

Symptomer ved seponering af sertralin

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

4.3 Kontraindikationer

Overfølsomhed over for det aktive stof eller et eller flere af hjælpestofferne.

Samtidig behandling med irreversible monoaminoxidasehæmmere (MAO-hæmmere) er kontraindiceret på grund af risiko for udvikling af serotonin syndrom med symptomer som f.eks. agitation, tremor og hypertermi. Sertralin må ikke anvendes inden for 14 dage efter seponering af en irreversibel MAO-hæmmer. Tilsvarende bør behandling med en irreversibel MAO-hæmmer tidligst indledes 7 dage efter seponering af sertralin (se pkt. 4.5).

Samtidig brug hos patienter, der tager pimoqid er kontraindiceret (se pkt. 4.5).

Sertralin koncentrat til oral opløsning er kontraindiceret ved samtidig behandling med disulfiram på grund af alkoholindholdet i koncentratet (se pkt. 4.4 og 4.5).

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

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

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

Andre serotonerge lægemidler, f.eks. tryptophan, fenfluramin og 5-HT-agonister

Samtidig behandling med sertralin og andre lægemidler, der øger effekten af serotonerg neurotransmission, f.eks. tryptophan, fenfluramin, 5-HT-agonister eller naturlægemidler, som indeholder perikon (*hypericum perforatum*) bør gives med forsigtighed og helt undgås, så vidt det er muligt, på grund af risikoen for farmakodynamisk interaktion.

Aktivering af hypomani eller mani

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

Skizofreni

Psykotiske symptomer kan tiltage hos skizofrene patienter.

Kramper

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

Selv mord/selv mordstanker/selv mordsforsøg eller klinisk forværring

Depression er forbundet med en øget risiko for selvmordstanker, selvdestruktive handlinger og selvmord (selvmordsrelaterede hændelser). Denne risiko varer ved, indtil der er sket en signifikant remission af sygdommen. Eftersom en forbedring af depressionen måske ikke ses før efter flere ugers

behandling, bør patienten følges tæt, indtil en forbedring ses. Generel klinisk erfaring viser, at selvmordsrisikoen kan stige i de tidlige helbredelsesstadier.

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

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

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

Anvendelse til børn og unge under 18 år

Sertralin bør ikke anvendes til behandling af børn og unge under 18 år, undtagen børn og unge i alderen 6-17 år med obsessiv-kompulsiv sygdom. Selvmordsrelateret adfærd (selvmordsforsøg og selvmordstanker) og fjendtlighed (fortrinsvis aggressioner, oppositionel adfærd og vrede) blev observeret hyppigere i kliniske forsøg blandt børn og unge behandlet med antidepressiva i forhold til gruppen behandlet med placebo. Hvis det under hensyntagen til kliniske behov alligevel beslutes at behandle patienter i denne gruppe, bør disse overvåges omhyggeligt for selvmordssymptomer. Derudover mangler der langtidsdata om sikkerhed hos børn og unge med hensyn til vækst, modning og kognitiv og adfærdsmæssig udvikling. Læger skal kontrollere børn for abnormiteter i kroppen, hvis de er i langtidsbehandling.

Abnorm blødning/hæmorragi

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

Hyponatriæmi

Hyponatriæmi kan forekomme i forbindelse med behandling med SSRI eller SNRI, herunder sertralin. I mange tilfælde forekommer hyponatriæmi som et resultat af uhensigtsmæssig produktion af antidiuretisk hormon (SIADH). Der er rapporteret tilfælde af serum-natriumniveau under 110 mmol/l. Ældre har en større risiko for udvikling af hyponatriæmi i forbindelse med behandling med SSRI eller SNRI. Patienter, der tager diuretika eller som på anden måde er volumendepleterede har også en større risiko (se under Ældre). Seponering af behandling bør overvejes hos patienter med symptomatisk hyponatriæmi, og egnet medicinsk intervention bør indledes. Tegn og symptomer på hyponatriæmi omfatter hovedpine, koncentrationsbesvær, hukommelsesbesvær, konfusion, svaghed og usikkerhed, som kan føre til faldulykker. Tegn og symptomer forbundet med sværere og/eller akutte tilfælde omfatter hallucinationer, synkope, kramper, koma, respirationsstop og død.

Symptomer ved seponering af sertralin

Seponeringssymptomer forekommer almindeligvis ved stop af behandling, især hvis der er tale om brat seponering (se pkt. 4.8). Blandt de patienter, der i kliniske forsøg blev behandlet med sertralin,

var hyppigheden af rapporterede seponeringssymptomer 23 % hos dem, der afbrød behandlingen sammenlignet med 12 % hos dem, der fortsatte behandlingen.

Risikoen for seponeringssymptomer kan afhænge af flere faktorer, f. eks. behandlingsvarighed og dosis samt hastigheden af dosisreduktion. De mest almindelige rapporterede reaktioner er svimmelhed, sensoriske forstyrrelser (herunder paræstesi), søvnforstyrrelser (herunder søvnmangel og intense drømme), agitation eller angst, kvalme og/eller opkastning, tremor og hovedpine. Hos de fleste patienter er disse symptomer milde til moderate, men hos nogle patienter kan de være svære. De indtræder normalt inden for de første dage efter seponering af behandlingen, men symptomerne er i meget sjældne tilfælde rapporteret hos patienter, der uforvarende har sprunget en dosis over. Symptomerne er generelt forbigående og forsvinder normalt inden for to uger, mens de hos enkelte kan være længerevarende (2-3 måneder eller mere). Det anbefales derfor at seponere behandlingen gradvist ved nedtrapning af dosis over en periode på flere uger eller måneder alt efter patientens behov (se "Symptomer ved seponering af sertralin" i pkt. 4.2).

Akatisi/psykomotorisk rastløshed

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

Nedsat leverfunktion

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

Nedsat nyrefunktion

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

Ældre

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

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

Diabetes

Hos patienter med diabetes kan behandling med en SSRI muligvis ændre den glykæmiske kontrol på grund af forbedring af de depressive symptomer. Glykæmisk kontrol bør monitoreres omhyggeligt hos patienter, der anvender sertralin. Det kan være nødvendigt at justere dosis af insulin og/eller oral hypoglykæmisk dosering.

Elektrochokbehandling (ECT)

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

Lægemidler, der indeholder lactose

Kapslen indeholder lactose (se pkt. 6.1) og bør derfor ikke anvendes til patienter med arvelig galactoseintolerans, en særlig form af hereditær lactasemangel (Lapp Lactase deficiency) eller glucose/galactosemalabsorption.

Sertralin koncentrat til oral opløsning

Sertralin koncentrat til oral opløsning indeholder 12 % ethanol (alkohol) (se pkt. 4.3 og 4.5), glycerol og butylhydroxytoluen.

Ethanol: Der bør tages højde for alkoholindholdet, når behandling gives til patienter med nedsat leverfunktion, alkoholmisbrug, epilepsi, hjernetraume eller -sygdom *gravide kvinder og børn*.

Butylhydroxytoluen: Kan give irritation af øjne, hud og slimhinder.

Glycerol: Kan ved høje doser give hovedpine, mavebesvær og diarré.

4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

Kontraindiceret

Monoaminoxidasehæmmere

Irreversible (ikke-selektive) MAO-hæmmere (selegilin)

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

Reversibel, selektiv MAO-A-hæmmer (moclobemid)

På grund af risiko for serotonin syndrom kan samtidig behandling med sertralin og en reversibel og selektiv MAO-hæmmer, som f.eks. moclobemid ikke anbefales. Sertralin kan anvendes inden for en kortere periode på 14 dage efter seponering af en reversibel MAO-hæmmer. Det anbefales, at behandling med en reversibel MAO-hæmmer tidligst indledes 7 dage efter seponering af sertralin (se pkt. 4.3).

Reversibel, ikke-selektiv MAO-hæmmer (linezolid)

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

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

Pimozid

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

Samtidig administration med sertralin anbefales ikke

CNS-depressiva og alkohol

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

Andre serotonerge lægemidler

Se pkt 4.4.

Særlige forsigtighedsregler

Lithium

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

Phenytoin

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

Triptaner

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

Warfarin

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

Øvrige lægemiddelinteraktioner, digoxin, atenolol, cimetidin

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

Lægemidler, der påvirker trombocytfunktionen

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

Lægemidler, der metaboliseres af cytokrom P450

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

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

Sertralin koncentrat til oral opløsning og disulfiram

Koncentrat til oral opløsning indeholder en lille mængde alkohol. Så længe serumniveauet af disulfiram vedvarer, eller aktiviteten af acetaldehydehydrogenase er formindsket, vil ethanolindtagelse resultere i

en bivirkning. Afhængigt af leverfunktion kan denne effekt vedvare i op til 2 uger efter indtagelse af den sidste dosis disulfiram, selv om det normalt er 1 uge ved standarddosering. Sertralin koncentrat til oral opløsning bør derfor ikke anvendes samtidigt med disulfiram eller inden for 14 dage efter behandling med disulfiram er seponeret (se pkt. 4.3 og 4.4).

4.6 Graviditet og amning

Graviditet

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

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

Nyfødte bør observeres, hvis maternal brug af sertralin fortsætter ind i et af de senere trin af graviditeten, især i tredje trimester. Følgende symptomer kan opstå hos nyfødte efter maternal brug af sertralin i et senere trin af graviditeten: respirationsbesvær, cyanose, apnø, krampeanfald, ustabil temperatur, vanskelighed ved fødeindtagelse, opkastning, hypoglykæmi, hypertoni, hypotoni, hyperrefleksi, rysten, sitren, irritabilitet, sløvhed, konstant grædende, døsigthed og svært ved at sove. Disse symptomer kan enten skyldes den serotonerge effekt eller seponeringssymptomer. I de fleste tilfælde indtræder komplikationerne straks eller inden for 24 timer efter fødslen.

Amning

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

4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner

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

4.8 Bivirkninger

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

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

Tabel 1 viser bivirkninger set efter markedsføring (frekvens ikke kendt) og placebo-kontrollerede forsøg (omfatter i alt 2.542 patienter, der fik sertralin og 2.145 patienter, der fik placebo) hos patienter med OCD, panikangst, PTSD og socialangst.

Intensitet og frekvens kan falde ved fortsat behandling for nogle af de bivirkninger, der er anført i tabel 1, og det vil som regel ikke føre til seponering af behandlingen.

Tabel 1: Bivirkninger

Frekvensen af bivirkninger observeret fra placebo-kontrollerede kliniske forsøg med OCD, panikangst, PTSD og socialangst. Poolede analyser og efter markedsføring (frekvens ikke kendt).

Meget almindelig ($\geq 1/10$)	Almindelig ($\geq 1/100$ til $< 1/10$)	Ikke almindelig ($\geq 1/1000$ til $\leq 1/100$)	Sjælden ($\geq 1/10.000$ til $\leq 1/1000$)	Meget sjældent ($< 1/10000$)	Frekvens ikke kendt
<i>Infektioner og parasitære sygdomme</i>					
	Faryngitis	Øvre luftvejsinfektioner, rhinitis	Diverticulitis, gastroenteritis, otitis media		
<i>Benigne, maligne og uspecificerede tumorer (inkl. cyster og polypper)</i>					
			Neoplasma†		
<i>Blod- og lymfesystemet</i>					
			Lymfadenopati		Leukopeni, trombocytopeni
<i>Immunsystemet</i>					
					Anafylaktoide reaktioner, allergiske reaktioner, allergi
<i>Endokrine system</i>					
					Hyperprolaktinæmi, hypothyreose og syndrom med uhensigtsmæssig sekretion af ADH
<i>Metabolisme og ernæring</i>					
	Appetitløshed, øget appetit*		Hyperkolesterolæmi, hypoglykæmi		Hyponatriæmi
<i>Psykiske forstyrrelser</i>					
Insomni	Depression*,	Hallucinationer*, eufori*,	Konversionsforstyrrelser, afhængighed,		Mareridt, selvmordstanker

Meget almindelig (≥1/10)	Almindelig (≥1/100 til <1/10)	Ikke almindelig (≥1/1000 til ≤1/100)	Sjælden (≥1/10.000 til ≤1/1000)	Meget sjældent (<1/10000)	Frekvens ikke kendt
(19%)	depersonalisation, angstfyldte drømme, angst*, agitation*, nervøsitet, nedsat libido*, bruxismus	apati, abnorm tankegang	psykotiske lidelser*, aggressive reaktioner*, paranoia, selvmordstanker, søvngænger, præmatur ejakulation		eller - adfærd***
<i>Nervesystemet</i>					
Svimmelhed (11%), døsigthed (13%), hovedpine (21%)*	Paræstesier*, tremor, hypertoni, dysgeusi, forstyrrelser i opmærksomhed	Kramper*, ufrivillige muskelsammen- trækninger*, abnorm koordination, abnorm hyperkinesi, amnesi, hypæstesi*, taleforstyrrelser, ortostatisk svimmelhed, migræne*	Koma*, koreoatose, dyskinesi, hyperæstesi, sensorisk forstyrrelse		Bevægelsesforstyrrelser (herunder ekstrapyramidale symptomer som hyperkinesi, hypertoni, skæren tænder eller abnorm gangart), synkope. Der er rapporteret tegn og symptomer forbundet med serotoninergt syndrom: Ved samtidig anvendelse af serotoninerge lægemidler, er der i nogle tilfælde set agitation, konfusion, diaforese, diarré, feber, hypertension, stivhed, takykardi. Akatisi og psykomotorisk rastløshed (se pkt. 4.4).
<i>Øjne</i>					
	Synsforstyrrelser		Glaukom, tåreflåd, synsfeltdefekt, diplopi, fotofobi, hyfæma, mydriasis*		Unormalt syn
<i>Øre og labyrint</i>					

Meget almindelig (≥1/10)	Almindelig (≥1/100 til <1/10)	Ikke almindelig (≥1/1000 til ≤1/100)	Sjælden (≥1/10.000 til ≤1/1000)	Meget sjældent (<1/10000)	Frekvens ikke kendt
	Tinnitus*	Øresmerter			
<i>Hjerte</i>					
	Palpitationer*	Takykardi*	Myokardieinfarkt, bradykardi, hjerteforstyrrelser		
<i>Vaskulære sygdomme</i>					
	Hedeture*	Hypertension*, rødmen	Perifer iskæmi		Abnorm blødning (f.eks. epistaxis, gastrointestinal blødning eller hæmaturi)
<i>Luftveje, thorax og mediastinum</i>					
	Gaben*	Bronkospasmer*, dyspnø, epistaxis	Laryngospasme, hyperventilation, hypoventilation, stridor, dysfoni, hikke		
<i>Mave-tarmkanalen</i>					
Diarré (18%), kvalme (24%), mundtørhed (14%)	Abdominalsmerter* opkastning*, obstipation* dyspepsi, flatulens	Øsofagitis, dysfagi, hæmorerider, øget spytksekretion, sygdom i tungen, opstød	Melæna, blodig afføring, stomatitis, sår på tunge, tandsygdom, glossitis, mundsår		Pancreatitis
<i>Lever og galdeveje</i>					
			Abnorm leverfunktion		Alvorlige leverpåvirkninger (herunder hepatitis, icterus og leverinsufficiens)
<i>Hud og subkutant væv</i>					
	Udslæt*, hyperhidrose	Periorbital ødem*, purpura*, alopeci*, koldsved, tør hud, urticaria*	Dermatitis, bulløs dermatitis, follikulært udslæt, abnorm hårstruktur, abnorm hudlugt		Sjældne rapporter om alvorlige kutanreaktioner (SCAR): f.eks. Stevens-Johnson syndrom og epidermal nekrolyse, angioødem, ansigtsødem, lysfølsomhed, hudreaktion, kløe

Meget almindelig (≥1/10)	Almindelig (≥1/100 til <1/10)	Ikke almindelig (≥1/1000 til ≤1/100)	Sjælden (≥1/10.000 til ≤1/1000)	Meget sjældent (<1/10000)	Frekvens ikke kendt
<i>Knogler, led, muskler og bindevæv</i>					
	Myalgi	Osteoarthritis, muskelsvaghed, rygsmerte, muskelsammen-trækninger	Knogleproblemer		Arthralgi, muskelkramper
<i>Nyrer og urinveje</i>					
		Nokturi, urinretention*, polyuri, pollakisura, vandladningsproblemer	Oliguri, urininkontinens*, forsinket påbegyndelse af vandladning		
<i>Det reproduktive system og mammae**</i>					
Ejakulationssvigt (14%)	Seksuel dysfunktion, erektil dysfunktion	Vaginalblødning, seksuel dysfunktion hos kvinder,	Menoragi, atrofisk vulvovaginitis, balanopostit, genital udflåd, priapisme*, galaktorré*		Gynækomasti, menstruationsforstyrrelser
<i>Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet</i>					
Træthed (10%)*	Brystsmerter*	Utilpashed*, kulderystelser, pyreksi*, asteni*, tørst	Hernia, fibrose på injektionsstedet, nedsat lægemiddeltolerans, gangforstyrrelser, hændelse kan ikke vurderes		Perifert ødem
<i>Undersøgelser</i>					
		Vægttab*, vægtøgning*	Forhøjelse af alaninaminotransferase, forhøjelse af aspartataminotransferase, abnorm sæd		Abnorme kliniske undersøgelsesresultater, påvirket trombocytfunktion, forhøjet serumkolesterol
<i>Traumer, forgiftninger og behandlingskomplikationer</i>					
			Traumer		
<i>Kirurgiske og medicinske procedurer</i>					
			Induceret vasodilation		
<p><i>Hvis bivirkningerne optrådte i forsøgene med depression, OCD, panikangst, PTSD og socialangst er terminologien genklassificeret til den terminologi, der blev anvendt for depressionsforsøgene.</i></p> <p>† Et tilfælde af neoplasma er rapporteret hos én patient, der fik sertralin sammenlignet med ingen tilfælde i placebogruppen.</p>					

Meget almindelig ($\geq 1/10$)	Almindelig ($\geq 1/100$ til $< 1/10$)	Ikke almindelig ($\geq 1/1000$ til $\leq 1/100$)	Sjælden ($\geq 1/10.000$ til $\leq 1/1000$)	Meget sjældent ($< 1/10000$)	Frekvens ikke kendt
<p>* Disse bivirkninger er også set efter markedsføring. ** Denominatorer bruger antallet af patienter i den kombinerede gruppe med begge køn: sertralin (1118 mænd, 1424 kvinders) placebo (926 mænd, 1219 kvinder) For OCD, korttidsbehandling, kun 1-12 ugers forsøg *** Tilfælde af selvmordstanker og selvmordsadfærd er rapporteret under behandling med sertralin eller kort efter behandlingsophør (se pkt. 4.4).</p>					

Symptomer ved seponering af sertralin

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

Ældre

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

Børn

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

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

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

Ikke almindelig ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$): EKG QT-forlængelse, selvmordsforsøg, kramper, ekstrapyramidale forstyrrelser, paræstesi, depression, hallucinationer, purpura, hyperventilation, anæmi, abnorm leverfunktion, stigning i alaninaminotransferase, cystitis, herpes simplex, otitis externa, øresmerter, øjensmerter, mydriasis, utilpashed, hæmaturi, pustuløst udslæt, rhinitis, traumer, væggtab, muskelsammentrækninger, drømmeforstyrrelser, apati, albuminuri, pollakisuria, polyuri, brystmerter, menstruationsforstyrrelser, alopeci, dermatitis, hudlidelser, abnorm hudlugt, urticaria, bruxismus, rødmen.

4.9 Overdosering

Toksicitet

På baggrund af den tilgængelige dokumentation har sertralin en bred margin af sikkerhed ved overdosering. Der er rapporteret om overdosering af sertralin alene i doser op til 13,5 g. Dødsfald er blevet rapporteret i forbindelse med overdosering af sertralin, primært i kombination med andre lægemidler og/eller alkohol. Enhver overdosering bør derfor behandles aggressivt.

Symptomer

Symptomer på overdosering er bl.a. serotonin-medierede bivirkninger såsom døsighed, gastrointestinale forstyrrelser (f.eks. kvalme og opkastning), takykardi, tremor, agitation og svimmelhed. Der er mindre hyppigt rapporteret om koma.

Behandling

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

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Farmakoterapeutisk klassifikation: – selektive serotonin-genoptagelseshæmmere (SSRI), ATC kode: N06 AB06

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

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

Kliniske forsøg

Depression

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

Posttraumatisk belastningsreaktion (PTSD)

Der er fundet en lavere responsrate hos mænd sammenlignet med kvinder i den almindelige population i de kombinerede data fra 3 PTSD-forsøg. I de 2 positive almindelige populationsforsøg var responderraterne ens for mænd og kvinder, der fik sertralin sammenlignet med placebo (kvinder: 57,2 % vs. 34,5 %; mænd: 53,9 % vs. 38,2). Antallet af mænd og kvinder i det poolede almindelige

populationsforsøg var henholdsvis 184 og 430. Resultaterne hos kvinderne var derfor mere stærke og hos mændene var resultaterne forbundet med andre baseline-variable (mere stofafhængig, længere varighed, kilde til traume ovs.), hvilket er korreleret med aftagende effekt.

Obsessiv-kompulsiv sygdom (OCD) hos børn

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

Længerevarende sikkerheds- og effektdata mangler for denne pædiatriske population.

Der er ingen tilgængelige data for børn under 6 år.

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

Absorption

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

Det anbefales, at sertralin kapsler indtages sammen med føde, da biotilgængeligheden af sertralin kapsler stiger, når der er føde tilstede.

Samtidig indtagelse af føde ændrer ikke biotilgængeligheden af sertralin koncentrat til oral opløsning signifikant.

Fordeling

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

Metabolisme

Sertralin har udpræget first-pass levermetabolisme.

Elimination

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

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

Farmakokinetik i specielle patientgrupper

Pædiatriske OCD-patienter

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

Unge og ældre

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

Nedsat leverfunktion

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

Nedsat nyrefunktion

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

5.3 Prækliniske sikkerhedsdata

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

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Hjælpemidler

[Udfyldes nationalt]

6.2 Uforlideligheder

[Udfyldes nationalt]

6.3 Opbevaringstid

[Udfyldes nationalt]

6.4 Særlige opbevaringsforhold

[Udfyldes nationalt]

6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser

[Udfyldes nationalt]

6.6 Regler for destruktion og anden håndtering

Ingen særlige forholdsregler.

Sertralin koncentrat til oral opløsning indeholder 20 mg sertralin/ml. Koncentratet skal altid fortyndes inden brug. Brug pipetten til at afmåle den ønskede mængde koncentrat og fortynd med ca. 120 ml (1 glas) vand, ginger ale, mineralvand med brus og med eller uden citrus, lemonade eller appelsinjuice. Bland ikke koncentratet med andre væsker end de her anførte. Den fremstillede opløsning skal drikkes med det samme og ikke forberedes i forvejen. Fortyndingen kan nogle gange blive uklar, men det er helt normalt.

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

[Se bilag I - Udfyldes nationalt]>

{Navn og adresse}

<{tlf}>

<{fa{Navn}}>

<{email}>

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)

[Udfyldes nationalt]

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN

[Udfyldes nationalt]

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

[Udfyldes nationalt]

ETIKETERING

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE

YDRE KARTON

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Zoloft og tilhørende navne (se bilag I) 25 mg filmovertrukne tabletter
Zoloft og tilhørende navne (Se bilag I) 50 mg filmovertrukne tabletter
Zoloft og tilhørende navne (Se bilag I) 100 mg filmovertrukne tabletter

Zoloft og tilhørende navne (Se bilag I) 25 mg hårde kapsler
Zoloft og tilhørende navne (Se bilag I) 50 mg hårde kapsler
Zoloft og tilhørende navne (Se bilag I) 100 mg hårde kapsler

Zoloft og tilhørende navne (Se bilag I) 20 mg/ml koncentrat til oral opløsning

[Se bilag I - Udfyldes nationalt]

Sertralin

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

[Udfyldes nationalt]

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

[Udfyldes nationalt]

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLDSMÆNGDE (PAKNINGSSTØRRELSE)

[Udfyldes nationalt]

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Læs indlægssedlen inden brug.

6. ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES UTILGÆNGELIGT FOR BØRN

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

8. UDLØBSDATO

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

[Udfyldes nationalt]

**10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF
UBRUGTE LÆGEMIDLER ELLER AFFALD FRA SÅDANNE**

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

[Se bilag I - Udfyldes nationalt]

{Navn og adresse}

<{tlf}>

<{fax}>

<{email}>

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)

[Udfyldes nationalt]

13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

Receptpligtigt lægemiddel.

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

[Udfyldes nationalt]

16. INFORMATION I BRAILLE-SKRIFT

[Udfyldes nationalt]

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ BLISTERKORT

BLISTERKORT

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Zoloft og tilhørende navne (se bilag I) 25 mg filmovertrukne tabletter
Zoloft og tilhørende navne (Se bilag I) 50 mg filmovertrukne tabletter
Zoloft og tilhørende navne (Se bilag I) 100 mg filmovertrukne tabletter

Zoloft og tilhørende navne (Se bilag I) 25 mg hårde kapsler
Zoloft og tilhørende navne (Se bilag I) 50 mg hårde kapsler
Zoloft og tilhørende navne (Se bilag I) 100 mg hårde kapsler

[Se bilag I - Udfyldes nationalt]sertralin

Sertralin

2. NAVN PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

[Se bilag I - Udfyldes nationalt]

3. UDLØBSDATO

4. BATCHNUMMER

5. ANDET

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ SMÅ INDRE EMBALLAGER

POLYETHYLENFLASKE

1. LÆGEMIDLETS NAVN, STYRKE OG/ELLER ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Zoloft og tilhørende navne (se bilag I) 25 mg filmovertrukne tabletter
Zoloft og tilhørende navne (Se bilag I) 50 mg filmovertrukne tabletter
Zoloft og tilhørende navne (Se bilag I) 100 mg filmovertrukne tabletter

Zoloft og tilhørende navne (Se bilag I) 25 mg hårde kapsler
Zoloft og tilhørende navne (Se bilag I) 50 mg hårde kapsler
Zoloft og tilhørende navne (Se bilag I) 100 mg hårde kapsler

[Se bilag I - Udfyldes nationalt]

Sertralin

Oral anvendelse

2. ANVENDELSESMÅDE

3. UDLØBSDATO

4. BATCHNUMMER

5. INDHOLDSMÆNGDE ANGIVET SOM VÆGT, VOLUMEN ELLER ANTAL DOSER

[Udfyldes nationalt]

6. ANDET

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ SMÅ INDRE EMBALLAGER

BRUN FLASKE

1. LÆGEMIDLETS NAVN, STYRKE OG/ELLER ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Zoloft og tilhørende navne (se bilag I) 20 mg/ml koncentrat til oral opløsning

[Se bilag I - Udfyldes nationalt]

Sertralin

Oral anvendelse

2. ANVENDELSESMÅDE

3. UDLØBSDATO

4. BATCHNUMMER

5. INDHOLDSMÆNGDE ANGIVET SOM VÆGT, VOLUMEN ELLER ANTAL DOSER

[Udfyldes nationalt]

6. ANDET

INDLÆGSSEDDEL

INDLÆGSSEDDEL: INFORMATION TIL BRUGEREN

Zoloft og tilhørende navne (se bilag I) 25 mg filmovertrukne tabletter
Zoloft og tilhørende navne (Se bilag I) 50 mg filmovertrukne tabletter
Zoloft og tilhørende navne (Se bilag I) 100 mg filmovertrukne tabletter

Zoloft og tilhørende navne (Se bilag I) 25 mg hårde kapsler
Zoloft og tilhørende navne (Se bilag I) 50 mg hårde kapsler
Zoloft og tilhørende navne (Se bilag I) 100 mg hårde kapsler

Zoloft og tilhørende navne (Se bilag I) 20 mg/ml koncentrat til oral opløsning

[Se bilag I - Udfyldes nationalt]

Sertralin

Læs denne indlægsseddel grundigt, inden De begynder at tage medicinen.

- Gem indlægssedlen. De kan få brug for at læse den igen.
- Spørg lægen eller på apoteket, hvis der er mere, De vil vide.
- Lægen har ordineret Zoloft til Dem personligt. Lad derfor være med at give det til andre. Det kan være skadeligt for andre, selv om de har de samme symptomer, som De har.
- Tal med lægen eller apoteket, hvis en bivirkning bliver værre, eller De får bivirkninger, som ikke er nævnt her.

Oversigt over indlægssedlen:

1. Virkning og anvendelse
2. Det skal De vide, før De begynder at tage Zoloft
3. Sådan skal De tage Zoloft
4. Bivirkninger
5. Opbevaring
6. Yderligere oplysninger

1. VIRKNING OG ANVENDELSE

Zoloft indeholder det aktive stof sertralin. Sertralin tilhører gruppen af antidepressive midler, som kaldes SSRI (selektive serotoningenoptagshæmmere). Denne medicin bruges til at behandle depression og/eller angst.

De kan bruge Zoloft til behandling af

- Depression og forebyggelse af tilbagevendende depression (hos voksne).
- Socialangst (hos voksne).
- Posttraumatisk belastningsreaktion (PTSD) (hos voksne).
- Panikangst (hos voksne).
- Tvangstanker og tvangshandlinger (OCD) (hos voksne og børn og unge i alderen 6-17 år).

Depression er en klinisk sygdom med symptomer, som f.eks. kan være tristhed, besvær med at sove eller at nyde livet.

OCD og panikangst er sygdomme, der er forbundet med angst. De kan have symptomer, som f.eks. kan være konstante tvangstanker (vedvarende ideer) og tvangshandlinger (gentager ritualer).

PTSD er en tilstand, som kan opstå efter meget voldsomme oplevelser, og som har de samme symptomer, som depression og angst. Socialangst (socialfobi) er en sygdom, der er forbundet med angst. Den er karakteriseret ved en følelse af intens angst eller bekymring i en social situation (f.eks.

tale med fremmede, tale foran en stor forsamling, spise eller drikke foran andre personer eller være bange for, at De måske opfører Dem på en pinlig måde).

Lægen har besluttet, at denne medicin er passende til behandling af Deres sygdom.

Tal med lægen, hvis De er i tvivl om, hvorfor De har fået Zoloft.

2. DET SKAL DE VIDE, FØR DE BEGYNDER AT TAGE ZOLOFT

Tag ikke Zoloft

- hvis De er overfølsom (allergisk) over for sertralin eller et af de øvrige indholdsstoffer.
- hvis De er i behandling med eller har fået en anden medicin mod depression (MAO-hæmmere f.eks. selegilin, moclobemid) eller MAO-hæmmer-lignende medicin (f.eks. linezolid). Hvis De afbryder behandlingen med sertralin, skal der gå mindst 1 uge, før De må starte i behandling med en MAO-hæmmer. Hvis De afbryder behandlingen med MAO-hæmmer, skal der gå mindst 2 uger, før De må starte i behandling med sertralin.
- hvis De er i behandling med medicin mod sindslidelser (anden medicin kaldet Pimozid).
- Hvis De tager eller har taget disulfiram inden for de sidste 2 uger. Sertralin koncentrat til oral opløsning bør ikke anvendes sammen med disulfiram eller inden for 2 uger efter afbrydelse af disulfiram.

Vær ekstra forsigtig med at tage Zoloft

Medicin er ikke altid passende for enhver. Tal med lægen inden De tager Zoloft, hvis en af følgende tilstande gælder for Dem:

- De lider af eller har lidt af serotonergt syndrom. I sjældne tilfælde optræder dette syndrom, når De tager visse typer medicin på samme tid som sertralin. (Information om symptomer kan ses i afsnit 4. Bivirkninger). Lægen vil fortælle Dem, hvis De har haft dette før.
- De har eller har haft et lavt natriumindhold i blodet, da dette kan opstå ved behandling med Zoloft. Fortæl det til lægen, hvis De får medicin mod for højt blodtryk, da denne medicin kan ændre natriumindholdet i blodet.
- Hvis De er ældre, skal De være ekstra forsigtig, da De måske har risiko for at have lavt indhold af natrium i blodet (se ovenfor).
- De lider af eller har lidt af dårlig lever. Deres læge vil måske beslutte, at De skal have en lavere dosis.
- De lider af eller har lidt af diabetes. Deres blodglucose kan måske ændres på grund af Zoloft, og Deres diabetes-medicin skal måske justeres.
- De lider af eller har lidt af epilepsi eller krampeanfald. Kontakt straks lægen, hvis De får et krampeanfald
- De har eller har haft en maniodepressiv sygdom (bipolar sygdom) eller skizofreni. Kontakt straks lægen, hvis De får en manisk episode.
- De har eller har haft selvmordstanker (se nedenfor under ”Selvmordstanker og forværring af Deres depression eller angst”).
- De lider eller har lidt af blødningsforstyrrelser eller har taget blodfortyndende medicin (f.eks. acetylsalicylsyre eller warfarin), eller måske har en øget risiko for blødning.
- De er barn eller ung under 18 år. Zoloft må kun anvendes til at behandle børn og unge i alderen 6-17 år, som lider af tvangstanker eller tvangshandlinger. Hvis De bliver behandlet for denne lidelse, vil Deres læge kontrollere Dem regelmæssigt (se under ”Anvendelse til børn og unge under 18 år”).
- De får eller har fået elektrochok (ECT).

Rastløshed/akatisi

Brug af sertralin kan være forbundet med rastløshed, rokkende, vridende bevægelser, især i benene, ofte problemer med at sidde eller stå stille (akatisi). Dette opstår oftest i løbet af de første par uger af behandlingen. Hvis disse symptomer opstår, kan en dosisøgning være uhensigtsmæssig for patienten.

Abstinenssymptomer

Hvis De pludselig stopper behandlingen, kan De få en række særdeles ubehagelige abstinenssymptomer (se afsnit 4 Bivirkninger). Risikoen for at få disse abstinenssymptomer afhænger af, hvor længe De er blevet behandlet, og hvor hurtigt dosis bliver nedsat. Generelt er disse symptomer milde til moderate. Hos nogle patienter kan disse abstinenssymptomer blive alvorlige. De opstår normalt inden for de første par dage efter behandlingen er stoppet. Som regel forsvinder sådanne symptomer af sig selv og er væk inden for 2 uger. Hos nogle patienter kan det tage længere tid (2-3 måneder eller mere). Afhængig af patientens behov, tilrådes det at nedsætte dosis langsomt over en periode på adskillige uger eller måneder, når sertralinbehandlingen skal stoppes.

Selvmodstanker og forværring af Deres depression eller angst

Hvis De er deprimeret og/eller lider af angst, kan De sommetider have selvmordstanker eller tanker om at gøre skade på Dem selv. Disse tanker kan forstærkes, når De starter med at tage antidepressiv medicin, fordi medicinen er et stykke tid om at virke, ofte omkring 14 dage, men nogle gange længere tid.

De kan have øget risiko for sådanne tanker:

- hvis De tidligere har haft selvmordstanker eller tanker om at gøre skade på Dem selv.
- hvis De er ung. Information fra kliniske studier har vist, at der var en øget risiko for selvmordsadfærd hos voksne under 25 år med psykiatriske lidelser, der blev behandlet med antidepressiv medicin.

Hvis De på noget tidspunkt får tanker om selvmord eller tanker om at gøre skade på Dem selv, skal De straks kontakte Deres læge eller hospitalet.

Det kan måske være en hjælp at tale med en ven eller pårørende om, at De er deprimeret eller angst, og bede dem om at læse denne indlægsseddel. De kan eventuelt bede dem om at fortælle Dem, hvis De synes, at Deres depression eller angst bliver værre, eller hvis de bliver bekymrede over ændringer i Deres opførsel.

Anvendelse til børn og unge under 18 år

Sertralin bør normalt ikke anvendes til børn og unge under 18 år undtagen til patienter med tvangstanker/tvangshandlinger. Desuden gøres opmærksom på, at patienter under 18 år har en øget risiko for bivirkninger som f.eks. selvmordsforsøg, selvmordstanker og fjendtlighed (fortrinsvis aggression, trodsig adfærd og vrede), når de behandles med denne type medicin. Trods dette kan Deres læge ordinere Zoloft til patienter under 18 år, hvis han/hun beslutter, at det er i patientens bedste interesse. Hvis lægen har ordineret Zoloft til en patient under 18 år, og De ønsker at drøfte dette, skal De henvende Dem til lægen.

De bør underrette Deres læge, hvis nogle af de ovennævnte symptomer opstår eller forværres, når patienter under 18 år indtager Zoloft.

Derudover foreligger der ikke langtidsdata om sikkerhed af Zoloft med hensyn til vækst og kognitiv, modning og adfærdsmæssig udvikling i denne aldersgruppe.

Brug af anden medicin

Fortæl det altid til lægen eller på apoteket, hvis De bruger anden medicin eller har brugt det for nylig. Det gælder også for medicin, som ikke er købt på recept.

Anden medicin kan påvirke Zolofts virkning, og Zoloft kan påvirke virkningen af anden medicin.

Brug af Zoloft sammen med følgende medicin kan give alvorlige bivirkninger:

- Medicin mod depression (MAO-hæmmere, f.eks. moclobemid) og medicin mod Parkinsons sygdom (selegilin) og linozid (et antibiotikum). De må ikke tage Zoloft sammen med MAO-hæmmere.

- Medicin mod sindslidelser (pimozid). De må ikke tage Zoloft sammen med pimozid.
- De må ikke tage Zoloft sammen med disulfiram.

Tal med lægen, hvis De tager følgende medicin:

- Naturmedicin, der indeholder perikon (*Hypericum perforatum*). Virkningen af perikon kan vare 1-2 uger. Tal med lægen.
- Visse proteindrikke mod nedsat appetit eller kosttilskud, som indeholder aminosyren tryptophan.
- Medicin mod stærke smerter (f.eks. tramadol).
- Medicin mod migræne (f.eks. sumatriptan).
- Blodfortyndende medicin (warfarin).
- Medicin mod smerter/gigt (NSAID, f.eks. ibuprofen, acetylsalicylsyre).
- Beroligende medicin (diazepam).
- Vanddrivende medicin.
- Medicin mod epilepsi (phenytoin).
- Medicin mod diabetes (tolbutamid).
- Medicin mod for meget mavesyre og mavesår (cimetidin).
- Medicin mod mani og depression (lithium).
- Anden medicin mod depression (f.eks. amitriptylin, nortriptylin).
- Medicin mod skizofreni og andre sindslidelser (f.eks. perphenazin, levomepromazin og olanzapin).

Brug af Zoloft sammen med mad og drikke

De kan tage Zoloft tabletter i forbindelse med et måltid, men det er ikke nødvendigt.

De bør tage Zoloft kapsler sammen med et måltid.

De kan tage Zoloft koncentrat til oral opløsning i forbindelse med et måltid, men det er ikke nødvendigt.

De bør ikke indtage alkohol, medens De får sertralin.

Graviditet og amning

Spørg Deres læge eller apoteket til råds, før De tager nogen form for medicin.

Sertralins sikkerhed er ikke fuldt ud undersøgt hos gravide kvinder. Hvis De er gravid, må De kun tage sertralin, hvis lægen skønner, at fordele for moderen er større end risikoen for fosteret. Kvinder i den fødedygtige alder bør anvende sikre svangerskabsforebyggende midler.

Der er bevis for, at sertralin udskilles i modermælk. Hvis De ammer, må De kun tage Zoloft, hvis lægen skønner, at fordelene for moderen er større end risikoen for barnet.

Trafik- og arbejdssikkerhed

Sertralin kan som anden medicin af denne type påvirke arbejdssikkerheden og evnen til at færdes sikkert i trafikken. De bør derfor ikke føre motorkøretøj eller arbejde med maskiner, før De ved, hvordan De reagerer på behandlingen.

Vigtig information om nogle af de øvrige indholdsstoffer i Zoloft

Kontakt lægen, før De tager denne medicin, hvis lægen har fortalt, at De ikke tåler visse sukkerarter. Denne medicin indeholder 12% alkohol, og skal fortyndes før brug. 1 ml oral opløsning indeholder 150,7 mg alkohol. Sertralin er skadelig for alkoholikere. De må kun tage denne medicin efter aftale med lægen, hvis De er gravid eller ammende, barn og i højriskogruppe som patienter med leversygdomme eller epilepsi.

Denne medicin indeholder butylhydroxytoluen, som kan give irritation i øjne, hud og slimhinder. Den indeholder også glycerol. Glycerol kan i høje doser give hovedpine, mavebesvær og diarré.

3. SÅDAN SKAL DE TAGE ZOLOFT

Tag altid Zoloft nøjagtigt efter lægens anvisning.

Zoloft tabletter kan tages med eller uden mad.

Zoloft kapsler bør tages sammen med mad.

Zoloft koncentrat til oral opløsning kan tages med eller uden mad.

Tag medicinen 1 gang dagligt, enten morgen eller aften.

Er De i tvivl så spørg lægen eller på apoteket.

Den sædvanlige dosis er

Voksne:

Depression og tvangstanker/tvangshandlinger:

Den sædvanlige effektive dosis er (2,5 ml)50 mg 1 gang dagligt. Den daglige dosis må øges med (2,5 ml)50 mg ad gangen i intervaller på mindst 1 uge og over en periode på et par uger.

De må højst tage (10 ml)200 mg dagligt.

Panikangst, socialangst og posttraumatisk belastningsreaktion:

Startdosis er (1,25 ml)25 mg 1 gang dagligt. Dosis øges normalt til (2,5 ml)50 mg dagligt efter en uge.

Den daglige dosis må derefter øges med (2,5 ml)50 mg efter 1 uge. Den daglige dosis må derefter øges med (2,5 ml)50 mg ad gangen over en periode på et par uger. De må højst tage (10 ml)200 mg dagligt.

Børn og unge:

Zoloft må kun bruges til behandling af børn og unge med tvangstanker og tvangshandlinger i alderen 6-17 år.

Tvangstanker/tvangshandlinger:

Børn i alderen 6-12 år: Den anbefalede startdosis er (1,25 ml)25 mg 1 gang dagligt. Dosis øges normalt til (2,5 ml)50 mg dagligt efter 1 uge. De må højst få (10 ml)200 mg dagligt.

Unge i alderen 13-17 år: Den anbefalede startdosis er (2,5 ml)50 mg 1 gang dagligt. De må højst få (10 ml)200 mg dagligt.

Hvis de har lever- eller nyreproblemer skal De følge lægens anvisning.

Lægen vil fortælle dem, hvor længe De skal tage denne medicin. Dette vil afhænge af Deres tilstand, og hvordan De reagerer på behandlingen. Det kan tage flere uger, før Deres symptomer kan blive forbedret.

Brugsvejledning

Fortynd altid koncentratet inden indtagelse. Drik aldrig koncentratet uforyndet.

Første gang De åbner flasken med koncentratet, skal De sætte pipetten på flasken således:

1. Skru låget af flasken ved at presse låget hårdt ned og drej samtidigt til venstre (mod uret).
Smid låget ud.
2. Sæt pipetten på flasken, og skru den godt fast. Pipetten ligger i kartonen.
3. Når De senere skal åbne flasken, pres da pipetten hårdt ned og drej samtidigt til venstre (mod uret).
4. Sæt pipetten tilbage på flasken efter brug.

Afmåling af dosis:

Brug pipetten til at afmåle den dosis, som lægen har foreskrevet.

Bland den afmålte dosis med 120 ml (et glas) væske. Væsken kan være vand, ginger ale, mineralvand med eller uden citrus, lemonade eller appelsinjuice.

Bland ikke koncentratet med andre væsker end dem, som er nævnt her. Drik opløsningen med det samme. Opløsningen kan blive lidt uklar, men dette er helt normalt.

Hvis De har taget for meget Zoloft

Kontakt lægen, skadestuen eller apoteket, hvis De har taget for meget Zoloft eller mere end lægen har foreskrevet. Tag altid emballagen med.

Symptomer på overdosering kan være døsighed, kvalme og opkastning, hurtig puls, rysten, uro, svimmelhed og i sjældne tilfælde bevidstløshed.

Hvis De har glemt at tage Zoloft

Hvis De har glemt en dosis, skal De ikke tage den manglende dosis. De skal blot tage den næste dosis, når det er tid til næste dosis. Tag aldrig dobbeltdosis, hvis De har glemt at tage en dosis.

Hvis De holder op med at tage Zoloft

De må kun stoppe behandlingen efter aftale med lægen. Skal De have en mindre dosis, skal ændringen af dosis ske langsomt. Hvis De stopper behandlingen pludseligt, kan De få en række særdeles ubehagelige symptomer som f.eks. svimmelhed, følelsesløshed, søvnforstyrrelser, blive urolig eller angst, få hovedpine, kvalme, kaste op og ryste. Tal med lægen, hvis De oplever disse eller andre bivirkninger, når De holder op med at tage Zoloft.

Tal med lægen eller apoteket, hvis De har yderligere spørgsmål om denne medicin.

4. BIVIRKNINGER

Zoloft kan som al anden medicin give bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger.

Tal med lægen eller apoteket, hvis en bivirkning bliver værre, eller De får bivirkninger, som ikke er nævnt her.

Kvalme er den hyppigste bivirkning. Bivirkningerne afhænger af dosis og er ofte forbigående ved fortsat behandling.

Kontakt straks lægen:

Hvis De oplever en af følgende et af følgende symptomer efter at have taget denne medicin, skal De straks kontakte lægen, da disse symptomer kan være alvorlige.

- Hvis de får alvorligt blæreformet udslæt (erythema multiforme) især omkring munden og tungen. Dette kan være tegn på Stevens-Johnsons syndrom eller toksisk epidermal nekrolyse. Lægen vil stoppe behandlingen i disse tilfælde.
- Allergiske reaktioner eller allergi, f.eks. kløende hududslæt, åndedrætsbesvær, hvæsende vejrtrækning, hævelse af øjenlåg, ansigt eller læber.
- Hvis De oplever rastløs uro, forvirring, diarré, høj feber og højt blodtryk, svedtendens og hurtig puls. Disse symptomer er tegn på serotoninerg syndrom. Dette syndrom kan i sjældne tilfælde opstå, når De tager visse typer anden medicin samtidigt med sertralín. Deres læge kan stoppe behandlingen.
- Hvis De udvikler gulfarvning af hud og det hvide i øjnene. Dette kan være tegn på alvorlige leverpåvirkninger.
- Hvis De får depressive symptomer med selvmordstanker.
- Hvis De begynder at blive rastløs, og ikke er i stand til at sidde eller stå stille, efter De er begyndt at tage Zoloft. Kontakt lægen.

Følgende bivirkninger er set i kliniske forsøg hos voksne.

Meget almindelige bivirkninger (det forekommer hos flere end 1 ud af 10 patienter):

Søvnløshed, svimmelhed, søvnighed, hovedpine, diarré, kvalme, mundtørhed, manglende udløsning, træthed.

Almindelige bivirkninger (det forekommer hos mellem 1 og 10 ud af 100 patienter):

Halsbetændelse, appetitmangel, øget appetit, depression, føle sig fremmed, mareridt, angst, rastløs uro, nervøsitet, nedsat sexlyst, skæren tænder, følelsesløshed og prikkende og stikkende fornemmelse i huden, skælven, muskelspænding, forandringer i smagen, manglende opmærksomhed, synsforstyrrelser, susen for ørerne (tinnitus), hjertebanken, hedeture, gaben, mavesmerter, opkastning, forstoppelse, fordøjelsesbesvær, luftafgang fra tarmen, udslæt, øget svedtendens, muskelsmerter, seksuelle problemer, impotens, brystsmertter.

Ikke almindelige bivirkninger (det forekommer hos mellem 1 og 10 ud af 1.000 patienter)

Infektion i de øvre luftveje, snue, hallucinationer, følelse af opstemthed, ligegyldighed, unormal tankegang, kramper, ufrivillige muskelsammentrækninger, bevægelsesforstyrrelser, ufrivillige bevægelser, hukommelsestab (amnesi), nedsat følelse ved berøring, taleforstyrrelser, svimmelhed, når De rejser Dem op, migræne, øresmerter, hurtig puls, højt blodtryk, rødmen, vejrtrækningsbesvær, muligvis hvæsende vejrtrækning, åndenød, næseblod, spiserørsproblemer, synkebesvær, hæmorider, øget sputsekretion, sygdom i tungen, opstød, hævelse omkring øjnene, mindre blødning i hud og slimhinder (purpura), hårtab, koldsved, tør hud, nældefeber, knogle-, brusk- og ledbetændelse, muskelsvaghed, rygsmertter, muskelsammentrækninger, natlig vandladning, besvær med at lade vandet evt. vandladningsstop, forøget urinmængde, hyppig vandladning, vandladningsproblemer, vaginale blødninger, nedsat sexlyst hos kvinder, utilpashed, kulderystelser, feber, kraftesløshed og svaghed, tørst, væggtab, vægtstigning.

Sjældne bivirkninger (det forekommer hos mellem 1 og 10 ud af 10.000 patienter):

Tarmproblemer, øreinfektion, kræft, hævede kirtler, forhøjet kolesterol, lavt blodglucose, psykiske problemer på grund af stress eller stemningsændring, afhængighed, sindssygdom, truende, evt. voldelig adfærd, paranoid, selvmordstanker, søvngænger, for tidlig udløsning, dyb bevidstløshed (koma), unormale bevægelser, vanskeligheder med at bevæge sig, øget følsomhed ved berøring, føleforstyrrelser, grøn stær, tåreflåd, mørk plet i synsfeltet, dobbeltsyn, lysfølsomme øjne, blødning i øjet, store pupiller, blodprop i hjertet, langsom puls, hjerteproblemer, dårligt blodomløb i arme og ben, tillukning af svælg med vejrtrækningsbesvær, hurtig vejrtrækning, langsom vejrtrækning, talebesvær, hikke, blod i afføringen, mundbetændelse, sår på tunge, tandsygdom, tungeproblemer, mundsår, påvirkning af leverens funktion, hudproblemer med blærer, betændelse i hårsække, unormal hårstruktur, unormal hudlugt, knogleproblemer, nedsat vandladning, ufrivillig vandladning, forsinket påbegyndelse af vandladning, usædvanlig stor vaginalblødning, tørhed i skeden, rød, smertefuld penis og forhud, udflåd, vedvarende, smertefuld rejsning af penis, mælkeflåd, brok, ar på injektionsstedet, nedsat lægemiddeltolerans, besvær med at gå, unormale laboratorieprøver, unormal sædkvalitet, traume, fremkalder afslapning af karene.

Følgende bivirkninger er set efter markedsføring:

Forandringer i blodet (fald i antallet af hvide blodlegemer og blodplader), nedsat funktion af skjoldbruskkirtel, uhensigtsmæssig produktion af visse hormoner, for lavt natriumindhold i blodet, mareridt, selvmordsadfærd, bevægelsesforstyrrelser (f.eks. ufrivillige bevægelser, øget muskelspænding eller besvær med at gå), besvimelse, unormalt syn, blødningsproblemer (f.eks. næseblod, maveblødninger eller blod i urinen), betændelse i bugspytkirtlen, alvorlige leverpåvirkninger, gulsot, væskeansamling i huden, hudirritation ved stærkt sollys, kløe, ledsmerter, muskelkramper, udvikling af bryster hos mænd, menstruationsforstyrrelser, hævede ben, problemer med at blodet kan størkne og alvorlige allergiske reaktioner.

Bivirkninger hos børn og unge

I kliniske forsøg hos børn og unge er der set de samme bivirkninger som hos voksne (se ovenfor). De mest almindelige bivirkninger hos børn og unge er hovedpine, søvnløshed, diarré og kvalme.

5. OPBEVARING

Opbevares utilgængeligt for børn.

Brug ikke Zoloft efter den udløbsdato, der står på pakningen. Udløbsdatoen er den sidste dag i den nævnte måned.

[Udfyldes nationalt]

Spørg på apoteket hvordan De skal aflevere medicinrester. Af hensyn til miljøet må De ikke smide medicinrester i afløbet, toilettet eller skraldespanden.

6. YDERLIGERE OPLYSNINGER

Zoloft indeholder:

[Udfyldes nationalt]

Udseende og pakningstørrelser

[Udfyldes nationalt]

Indehaveren af markedsføringstilladelsen og fremstiller

[Se bilag I - Udfyldes nationalt]

{Navn og adresse}

<{tlf}>

<{fa{Navn}}>

<{email}>

Dette lægemiddel er godkendt i EEAs medlemslande under følgende navne:

<{Medlemslandets navn}> <{Lægemidlets navn}>

<{Medlemslandets navn}> <{Lægemidlets navn}>

[Se bilag I - Udfyldes nationalt]

Denne indlægsseddel blev senest godkendt den { MM/ÅÅÅÅ }

[Udfyldes nationalt]

BILAG IV

BETINGELSER FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSERNE

De nationale kompetente myndigheder, koordineret af referencemedlemsstaten, skal sikre, at følgende betingelser opfyldes af indehaverne af markedsføringstilladelsen:

"Indehaveren af markedsføringstilladelsen har forpligtet sig til:

at levere relevante, offentligt tilgængelige, ikke-kliniske toksicitetsdata om dyreunger for at begrunde, hvorfor der ikke behøver at blive udarbejdet yderligere data på dette område

at foretage en langsigtet undersøgelse af sikkerhed, der fokuserer på aspekter af vækst, seksuel modning samt kognitiv og følelsesmæssig udvikling som dokumentation for indikationen for OCD hos pædiatriske patienter på 6-17 år. Undersøgelsen inkluderer en kontrolgruppe bestående af pædiatriske patienter, der udelukkende får psykoterapi."