

BILAGA I

**FÖRTECKNING ÖVER LÄKEMEDLETS NAMN, LÄKEMEDELSFORMER, STYRKOR,
ADMINISTRERINGSSÄTT AV LÄKEMEDLEN SAMT INNEHAVARE AV
GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING I MEDLEMSSTATERNA**

<u>Medlemsstat</u>	<u>Innehavare av godkännande för försäljning</u>	<u>Läkemedlets namn</u>	<u>Styrka</u>	<u>Läkemedelsform</u>	<u>Administreringsätt</u>	<u>Innehåll (Koncentration)</u>
Belgien	PFIZER S.A. Boulevard de la Plaine, 17 1050 Brussels	Serlain	50 mg 100 mg	Filmdragerade tabletter	Oral användning	
Belgien	PFIZER S.A. Boulevard de la Plaine, 17 1050 Brussels	Serlain	20 mg/ml	Koncentrat till oral lösning	Oral användning	20 mg/ml
Bulgarien	PFIZER EUROPE MA EEIG Ramsgate Road Sandwich Kent CT13 9NJ	Zoloft	50 mg	Filmdragerade tabletter	Oral användning	50 mg
Cypern	Pfizer Hellas A.E., 243 Messoghion Ave., 154 51 N. Psychiko, Athens Grekland	Zoloft	50 mg, 100 mg	Filmdragerade tabletter	Oral användning	
Danmark	Pfizer ApS Lautrupvang 8 DK-2750 Ballerup	Zoloft	25 mg, 50 mg, 100 mg	Filmdragerade tabletter	Oral användning	
Danmark	Pfizer ApS Lautrupvang 8 DK-2750 Ballerup	Zoloft	20 mg/ml	Koncentrat till oral lösning	Oral användning	20 mg/ml
Estland	Pfizer Europe MA EEIG Ramsgate Road Sandwich Kent CT13 9NJ Storbritannien	Zoloft	50 mg	Filmdragerade tabletter	Oral användning	
Finland	Pfizer Oy Tietokuja 4 00330 Helsinki	Zoloft	50 mg, 100 mg	Filmdragerade tabletter	Oral use	
Finland	Pfizer Oy Tietokuja 4	Zoloft	20 mg/ml	Koncentrat till oral lösning	Oral användning	20 mg/ml

<u>Medlemsstat</u>	<u>Innehavare av godkännande för försäljning</u>	<u>Läkemedlets namn</u>	<u>Styrka</u>	<u>Läkemedelsform</u>	<u>Administreringsätt</u>	<u>Innehåll (Koncentration)</u>
	00330 Helsinki					
Frankrike	Pfizer Holding France 23-25 avenue du Dr Lannelongue 75014 PARIS	ZOLOFT	25 mg, 50 mg 100 mg	Kapsel, hård	Oral användning	
Frankrike	Pfizer Holding France 23-25 avenue du Dr Lannelongue 75014 PARIS	ZOLOFT	20 mg/ml	Koncentrat till oral lösning	Oral användning	20 mg/ml
Frankrike	Pfizer Holding France 23-25 avenue du Dr Lannelongue 75014 PARIS	SERTRALINE PFIZER	25 mg, 50 mg,	Kapsel, hård	Oral användning	
Frankrike	Pfizer Holding France 23-25 avenue du Dr Lannelongue 75014 PARIS	SERTRALINE BERAL	100 mg	Kapsel, hård	Oral användning	
Frankrike	Pfizer Holding France 23-25 avenue du Dr Lannelongue 75014 PARIS	SERTRALINE BERAL	20 mg/ml	Koncentrat till oral lösning	Oral användning	20 mg/ml
Grekland	Pfizer Hellas A.E., 243 Messoghion Ave., 154 51 N. Psychiko Athens Grekland	Zoloft	50 mg, 100 mg	Filmdragerade tabletter	Oral användning	
Island	Pfizer ApS Lautrupvang 8 DK-2750 Ballerup	Zoloft	25 mg, 50 mg, 100 mg	Filmdragerade tabletter	Oral användning	
Island	Pfizer ApS Lautrupvang 8 DK-2750 Ballerup	Zoloft	20 mg/ml	Koncentrat till oral lösning	Oral användning	20 mg/ml
Irland	Pfizer Healthcare Ireland 9 Riverwalk National Digital Park Citywest Business Campus	Lustral	50 mg, 100 mg	Filmdragerade tabletter	Oral användning	

<u>Medlemsstat</u>	<u>Innehavare av godkännande för försäljning</u>	<u>Läkemedlets namn</u>	<u>Styrka</u>	<u>Läkemedelsform</u>	<u>Administreringsätt</u>	<u>Innehåll (Koncentration)</u>
	Dublin 24 Irland					
Italien	Pfizer Italia S.r.l. S.S. 156, Km 50 04010 Borgo San Michele (LT)	ZOLOFT	25 mg, 50 mg 100 mg	Filmdragerade tabletter	Oral användning	
Italien	Pfizer Italia S.r.l. S.S. 156, Km 50 04010 Borgo San Michele (LT)	ZOLOFT	50 mg	Kapsel, hård	Oral användning	
Italien	Pfizer Italia S.r.l. S.S. 156, Km 50 04010 Borgo San Michele (LT)	ZOLOFT	20 mg/ml	Koncentrat till oral lösning	Oral användning	20 mg/ml
Italien	Bioindustria Farmaceutici S.r.l. S.S. 156, Km 50 04010 Borgo San Michele (LT)	TATIG	50 mg 100 mg	Filmdragerade tabletter	Oral användning	
Italien	Bioindustria Farmaceutici S.r.l. S.S. 156, Km 50 04010 Borgo San Michele (LT)	TATIG	50 mg	Kapsel, hård	Oral användning	
Italien	Bioindustria Farmaceutici S.r.l. S.S. 156, Km 50 04010 Borgo San Michele (LT)	TATIG	20 mg/ml	Koncentrat till oral lösning	Oral användning	20 mg/ml
Lettland	Pfizer Limited Ramsgate Road Sandwich Kent CT13 9NJ Storbritannien	ZOLOFT	50 mg	Filmdragerade tabletter	Oral användning	
Litauen	Pfizer Limited, UK, Ramsgate Road, Sandwich Kent CT13 9NJ Storbritannien	Zolofit	50 mg	Filmdragerade tabletter	Oral användning	
Luxemburg	PFIZER S.A	Serlain	50 mg	Filmdragerade tabletter	Oral användning	

<u>Medlemsstat</u>	<u>Innehavare av godkännande för försäljning</u>	<u>Läkemedlets namn</u>	<u>Styrka</u>	<u>Läkemedelsform</u>	<u>Administreringsätt</u>	<u>Innehåll (Koncentration)</u>
	Boulevard de la Plaine, 17 1050 Brussels		100 mg			
Luxemburg	PFIZER S.A. Boulevard de la Plaine, 17 1050 Brussels	Serlain	20 mg/ml	Koncentrat till oral lösning	Oral användning	20 mg/ml
Malta	Pfizer Hellas A.E., 243 Messoghion Ave., 154 51 N. Psychiko Athens Grekland	Lustral	50 mg, 100 mg	Filmdragerade tabletter	Oral användning	
Nederländerna	Pfizer bv Rivium Westlaan 142 2909 LD Capelle a/d IJssel	Zoloft 50	50 mg	Filmdragerade tabletter	Oral användning	
Nederländerna	Pfizer bv Rivium Westlaan 142 2909 LD Capelle a/d IJssel	Zoloft 20 mg/ml	20 mg/ml	Koncentrat till oral lösning	Oral användning	20 mg/ml
Norge	Pfizer AS POBox 3 1324 Lysaker Norge	Zoloft	25 mg, 50 mg, 100 mg	Filmdragerade tabletter	Oral användning	
Norge	Pfizer AS POBox 3 1324 Lysaker Norge	Zoloft	20 mg/ml	Koncentrat till oral lösning	Oral användning	20 mg/ml
Polen	Pfizer Europe MA EEIG Ramsgate Road Sandwich Kent CT13 9NJ Storbritannien	Zoloft	50 mg, 100 mg	Filmdragerade tabletter	Oral användning	
Polen	Pfizer Europe MA EEIG Ramsgate Road	Zoloft	20 mg/ml	Koncentrat till oral lösning	Oral användning	20 mg/ml

<u>Medlemsstat</u>	<u>Innehavare av godkännande för försäljning</u>	<u>Läkemedlets namn</u>	<u>Styrka</u>	<u>Läkemedelsform</u>	<u>Administreringsätt</u>	<u>Innehåll (Koncentration)</u>
	Sandwich Kent CT13 9 NJ Storbritannien					
Portugal	Laboratórios Pfizer Lda. Lagoas Park Edificio 10 2740-271 Porto Salvo Portugal	Zoloft	50 mg 100 mg	Filmdragerade tabletter	Oral användning	
Portugal	Laboratórios Pfizer Lda. Lagoas Park Edificio 10 2740-271 Porto Salvo Portugal	Zoloft	20 mg/ml	Koncentrat till oral lösning	Oral användning	20 mg/ml
Rumänien	Pfizer Europe MA EEIG Ramsgate Road Sandwich Kent CT13 9 NJ Storbritannien	Zoloft 50 mg Zoloft 100 mg	50 mg, 100 mg	Filmdragerade tabletter	Oral användning	
Rumänien	Pfizer Europe MA EEIG Ramsgate Road Sandwich Kent CT13 9 NJ Storbritannien	Zoloft	20 mg/ml	Koncentrat till oral lösning	Oral användning	20 mg/ml
Slovakien	Pfizer Europe MA EEIG Ramsgate Road Sandwich Kent CT13 9NJ Storbritannien	Zoloft	50 mg 100 mg	Filmdragerade tabletter	Oral användning	
Slovakien	Pfizer Europe MA EEIG Ramsgate Road Sandwich	Zoloft OC	20 mg/ml	Koncentrat till oral lösning	Oral användning	20 mg/ml

<u>Medlemsstat</u>	<u>Innehavare av godkännande för försäljning</u>	<u>Läkemedlets namn</u>	<u>Styrka</u>	<u>Läkemedelsform</u>	<u>Administreringsätt</u>	<u>Innehåll (Koncentration)</u>
	Kent CT13 9NJ Storbritannien					
Slovenien	Pfizer Luxembourg SARL Rond-Point du Kirchberg 51 Avenue J.F. Kennedy L-1855 Luxembourg	Zoloft	50 mg 100 mg	Filmdragerade tabletter	Oral användning	
Slovenien	Pfizer Luxembourg SARL Rond-Point du Kirchberg 51 Avenue J.F. Kennedy L-1855 Luxembourg	Zoloft	20 mg/ml	Koncentrat till oral lösning	Oral användning	20 mg/ml
Spanien	Pfizer S.A. Avda. de Europa, 20 B Parque Empresarial La Moraleja 28108 Alcobendas (Madrid) SPANIEN	Besitran	50 mg, 100 mg	Filmdragerade tabletter	Oral användning	
Spanien	Pfizer S.A. Avda. de Europa, 20 B Parque Empresarial La Moraleja 28108 Alcobendas (Madrid) SPANIEN	Besitran	20 mg/ml	Koncentrat till oral lösning	Oral användning	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	Filmdragerade tabletter	Oral användning	
Storbritannien	Pfizer Ltd Ramsgate Road Sandwich Kent CT13 9NJ Storbritannien	Lustral	50 mg, 100 mg	Filmdragerade tabletter	Oral användning	
Sverige	Pfizer AB	Zoloft	25 mg	Filmdragerade tabletter	Oral användning	

<u>Medlemsstat</u>	<u>Innehavare av godkännande för försäljning</u>	<u>Läkemedlets namn</u>	<u>Styrka</u>	<u>Läkemedelsform</u>	<u>Administreringsätt</u>	<u>Innehåll (Koncentration)</u>
	Vetenskapsvägen 10 191 90 Sollentuna Sverige		50 mg 100 mg 25 + 50 mg (startpack)			
Sverige	Pfizer AB Vetenskapsvägen 10 191 90 Sollentuna Sverige	Zoloft	20 mg/ml	Koncentrat till oral lösning	Oral användning	20 mg/ml
Tjeckien	Pfizer s.r.o., Stroupežnického 17 150 00 Praha 5 Tjeckien	Zoloft 50 mg Zoloft 100 mg	50 mg 100 mg	Filmdragerade tabletter	Oral användning	
Tyskland	Pfizer Pharma GmbH Linkstr. 10 10785 Berlin	Zoloft 50 mg Zoloft 100 mg	50 mg. 100 mg	Filmdragerade tabletter	Oral användning	
Tyskland	Pfizer Pharma GmbH Linkstr. 10 10785 Berlin	Zoloft Lösungskoncentrat	20 mg/ml	Koncentrat till oral lösning	Oral användning	20 mg/ml
Ungern	Pfizer Kft. 1123 Budapest Alkotás u. 53. MOM Park F Épület	Zoloft 50 mg film tablett	50 mg	Filmdragerade tabletter	Oral användning	
Ungern	Pfizer Kft. 1123 Budapest Alkotás u. 53. MOM Park F Épület	Zoloft 20 mg/ml oldat	20 mg/ml	Koncentrat till oral lösning	Oral användning	20 mg/ml
Österrike	Pfizer Corporation Austria GmbH Floridsdorfer Hauptstr 1, 1210 Wien	Tresleen 50 mg - Filmtabletten	50 mg	Filmdragerade tabletter	Oral användning	

BILAGA II

**EMEA:S VETENSKAPLIGA SLUTSATSER OCH SKÄLEN TILL ÄNDRING AV
PRODUKTRESUMÉERNA, MÄRKNINGEN OCH BIPACKSEDELN**

VETENSKAPLIGA SLUTSATSER

ÖVERGRIPANDE SAMMANFATTNING AV DEN VETENSKAPLIGA UTVÄRDERINGEN AV ZOLOFT MED SYNONYMER (SE BILAGA I)

Den aktiva föreningen i Zoloft med synonymer är sertralin, en selektiv serotoninåterupptagshämmare (SSRI). Sertralin är godkänt för behandling av depression och substansen är dessutom godkänd i vissa medlemsstater för behandling av social fobi, paniksyndrom (med eller utan agorafobi), posttraumatiskt stressyndrom (PTSD) och tvångssyndrom (OCD). I vissa medlemsstater är tvångssyndrom även indicerat för barn och ungdomar (i åldern 6-17 år). Zoloft togs med i förteckningen över läkemedel för vilka harmoniserade produktresuméer bör utarbetas, som färdigställts av CMD(h), i enlighet med artikel 30.2 i direktiv 2001/83/EG i dess ändrade lydelse.

Avsnitt 4.1 – Indikationer: Paniksyndrom med eller utan agorafobi

Innehavaren av godkännandet för försäljning tillhandahöll uppgifter om det kliniska programmet till stöd för denna indikation, bestående av fyra dubbelblinda, placebokontrollerade kliniska multicenterprövningar och en randomiserad utsättningsstudie. Den primära effektvariabeln definierades utifrån det genomsnittliga antalet panikattacker under de senaste två behandlingsveckorna. Avseende primär endpoint för effekt visar resultaten att tre av studierna uppvisade statistiskt signifikanta förbättringar av paniksyndromen jämfört med placebo, medan den fjärde studien inte gjorde detta. Till den randomiserade utsättningsstudien rekryterades patienter från ovanstående kortvariga studier och från en annan 10 veckors studie. Primär endpoint var andelen patienter med återfall. Enligt de inlämnade resultaten fick bara 6 patienter återfall under studiens utsättningsfas, 6 % i studiens placeboarm och 1 % i dess sertralinarm. Den låga andelen återfall i denna studie tyder på att förebyggande av återfall efter 1 års behandling möjligtvis inte är nödvändigt, men studien gav ingen information om behovet av att förebygga återfall efter akut behandling (12 veckor).

CHMP drog slutsatsen att en kortvarig effekt har påvisats men att problem kvarstår avseende bristen på bevis vad gäller förebyggandet av återfall. Studien av förebyggande av återfall gav heller ingen bevisning till stöd för nödvändigheten att fortsätta behandlingen efter en akut behandlingsfas (cirka 10-12 veckor). Det anses därför att otillräcklig bevisning tillhandahållits till stöd för längre behandling vid paniksyndrom.

Säkerhetsprofilen för sertralin är godtagbar och CHMP drog slutsatsen att generellt förorda godkännandet av en indikation för behandling av paniksyndrom med följande ordalydelse:

”Sertralin är indicerat för behandling av paniksyndrom, med eller utan agorafobi”.

CHMP tillade följande text i avsnitt 4.2 i produktresumén för att ange att behovet av fortsatt behandling ska utvärderas regelbundet:

”Fortsatt behandling vid paniksyndrom och tvångssyndrom ska utvärderas regelbundet, eftersom förebyggande av återfall inte påvisats för dessa sjukdomar”.

Avsnitt 4.1 – Indikationer: Posttraumatiskt stressyndrom (PTSD)

Innehavaren av godkännandet för försäljning lämnade in uppgifter från det kliniska programmet för indikationen PTSD, bestående av fyra kortvariga dubbelblinda, placebokontrollerade kliniska prövningar och två långvariga effekt- och säkerhetsstudier. De fyra kortvariga placebokontrollerade studierna utfördes på patienter med PTSD och bestod av en halv veckas enkelblind placeboinkörningsperiod, följt av 12 veckors dubbelblind behandling. I en studie rekryterades manliga militärveteraner, där den primära orsaken till PTSD främst var stridsrelaterad och bestod av långvarig PTSD. I de tre andra kortvariga studierna var de flesta patienter kvinnor med PTSD till följd av våld i hemmet eller sexuellt/fysiskt trauma. Den primära effektvariabeln var total svårighetsgrad enligt CAPS-2 (*Clinician-Administered PTSD scale*). Resultaten visar att endast två av de fyra studierna uppvisade effekt medan de två andra studierna var

negativa. Vad gäller påvisandet av sertralins effekt ansåg CHMP att resultaten av studien på krigsveteraner (kända för att vara en behandlingsresistent population) var förklarliga, men att skälet till den negativa effekten i den andra studien var oförklarad, även om denna troligen var kopplad till placebogrupperns oväntat höga utfall. Dessutom ansåg CHMP att sertralins effekt på PTSD åtminstone delvis är en följd av dess effekt på depression (HAMD). En direkt effekt på PTSD med samtidigt beaktande av effekten på depression påvisades inte. De uppnådda effekterna i de kortvariga studierna verkar vara begränsade till kvinnor medan ingen effekt kunde påvisas i män, vilket CHMP anser beror på skillnader i baslinjevariabler mellan män och kvinnor. Ett annat problem är effekten på depression och kronicitetseffekten, då bara undergrupper som bestämdes av <5 års eller >5 års kronicitet blev undersökta medan kronisk PTSD enligt DSM-kriterierna börjar vid >3 månader. Det är därför fortfarande oklart om effektresultaten kan överföras till patienter med ett senare insjuknande, med akut PTSD (<3 månader) och hos patienter med kronisk PTSD (>3 månader).

Vad gäller säkerheten ligger biverkningsincidensen i PTSD-dokumentationen inom det rapporterade intervallet i studier för andra indikationer, och allvarliga biverkningar ansågs inte vara relaterade till studieläkemedlet. Ett självmordsförsök och ett rapporterat fall av överdosering av sertralin förekom i studierna, men däremot inga dödsfall. CHMP fann att säkerheten för sertralin i behandlingen av PTSD totalt sett liknar den för egentlig depression (MDD) och inte ger upphov till några nya frågor.

Sammanfattningsvis är bristen på oföränderlig effekt och det okända ursprunget till den låga svarsfrekvensen i den negativa studien oroande. Interferensen av depressiva symptom och deras effekt på PTSD är fortfarande ett problem eftersom detta inte har tillräckligt beaktats. CHMP ansåg dock att de två positiva studierna gjorde det möjligt att dra slutsatser om effekten, och antog följande indikation:

”Sertralin är indicerat för behandling av posttraumatiskt stressyndrom (PTSD)”,

förutsatt att följande text om PTSD införs i avsnitt 5.1:

”Kombinerade uppgifter från de 3 studierna om PTSD i den allmänna populationen avslöjade en lägre svarsfrekvens hos män än hos kvinnor. I de två positiva allmänna populationsprövningarna överensstämde de manliga och kvinnliga svarsfrekvenserna vid sertralin med de vid placebo (kvinnor: 57,2 % mot 34,5 %; män: 53,9 % mot 38,2 %). Antalet manliga och kvinnliga patienter i de poolade allmänna populationsprövningarna var 184 respektive 430, där resultaten för kvinnor är stabilare och män förknippas med andra baslinjevariabler (mer substansmissbruk, längre varaktighet, skadeursprung osv.) som står i samband med nedsatt effekt.”

Avsnitt 4.1 – Indikationer: Social fobi

Det kliniska programmet för indikationen social fobi bestod av två kortvariga dubbelblinda, randomiserade, placebokontrollerade kliniska prövningar och två långvariga effekt- och säkerhetsstudier. De två kortvariga placebokontrollerade studierna utfördes med patienter med social fobi. De primära effektvariablerna i de olika studierna var *Liebowitz Social Anxiety Scale* (LSAS) och *Duke Brief Social Anxiety Disorder Scale* (BSPS). Enligt de inlämnade resultaten var förbättringen av den primära resultatvariabeln statistiskt sett signifikant större i studiens sertralinarm jämfört med i dess placeboarm. De tillhandahållna resultaten visade också att återfallsfrekvenserna i studiearmen sertralin/sertralin är signifikant lägre än frekvenserna i studiearmarna sertralin/placebo och placebo/placebo. De positiva resultat som erhöles i två studier avseende genomsnittliga förbättringar på skalor över social fobi och avseende patientsvar verkar tillräckligt stabila för att ge stöd för en kortvarig effekt. Bedömningen av bevisningen för långvarig effekt och förebyggande av återfall visar att studierna inte utfördes strikt enligt riktlinjerna, och den långvariga (24 veckor) studien tyder på en verklig effekt efter långvarig behandling men innefattar exponeringsterapeutiska armar som kan ha interfererat med tolkningen av resultaten. Totalt sett tyder de sammantagna resultaten av de två studierna på en kvarhållen effekt på längre sikt.

Vad gäller säkerheten ligger incidensen för samtliga biverkningar inom det rapporterade intervallet för användning av sertralin vid egentlig depression, och erfarenheten efter godkännande för försäljning tyder inte på några biverkningar som kan kräva särskild uppmärksamhet eller skäl till oro vid användning för denna indikation. De generella resultaten av sertralinstudierna ger därför stöd för en kortvarig och långvarig

effekt och, då inga oväntade säkerhetsproblem uppstod avseende sertralins kända säkerhetsprofil vid behandling av depression, ansåg CHMP att det föreligger ett positivt nytta/risk-förhållande för indikationen social fobi, och godkände följande indikation:

”Sertralin är indicerat för behandling av social fobi”.

Avsnitt 4.1 – Indikationer: Tvångssyndrom (OCD) (hos vuxna)

Innehavaren av godkännandet för försäljning sände in det kliniska programmet för indikationen OCD, bestående av fem kortvariga dubbelblinda, placebokontrollerade kliniska prövningar; en kortvarig dubbelblind icke-placebokontrollerad studie med en aktiv komparator och två långvariga effekt- och säkerhetsstudier. I samtliga studier ingick patienter med tvångssyndrom (OCD) enligt DSM-III eller III-R. Enligt resultaten av de kortvariga studierna visade 3 av de 5 placebokontrollerade studierna statistiskt signifikanta resultat och dessa resultat får stöd av analys av patientsvar som tyder på en högre andel svar i de aktiva studiearmarna jämfört med placebo. De två andra studierna var negativa. CHMP ansåg att det totalt sett påvisades måttlig kortvarig effekt i dessa studier. I tidigare ansökningar har innehavaren av godkännandet för försäljning lämnat in uppgifter från en placebokontrollerad utsättningsstudie (studie av förebyggande av återfall) i vilken patienter som svarade på en 1-årig öppen behandling randomiserades för behandling med sertralin eller placebo under 28 veckor och resultaten från denna studie beaktades. CHMP ansåg att den andra återfallsdefinitionen i denna studie, som bara baseras på provarnas bedömning snarare än utifrån objektiva mått på OCD, inte kan anses vara en godtagbar definition av återfall då den inte är objektiv och inte nödvändigtvis bygger på sjukdomsspecifika symptom. Därför bedömde CHMP att ingen långverkande effekt (kvarhållen effekt) har påvisats.

Sammanfattningsvis ansåg CHMP att sertralin uppvisar en måttlig kortvarig effekt och att säkerheten verkar vara godtagbar. Dock är bristen på bevisning vad gäller förebyggande av återfall fortfarande oroande. De två långverkande studierna hade inte utformats för bedömning av förebyggande av återfall och de signifikanta resultat som uppnåddes gällde subjektivt definierat återfall, vilket inte kan godtas. CHMP drar därför slutsatsen att otillräcklig bevisning tillhandahållits till stöd för behandlingstidens längd vid OCD. Den rekommendation som erhålls ur bevisningen gällande effekt och säkerhet är att följande indikation godkänns för behandling av OCD:

”Sertralin är indicerat för behandling av tvångssyndrom (OCD) hos vuxna”.

förutsatt att avsaknaden av långvariga effektresultat återspeglas i produktresuméns avsnitt 4.1, där behovet av regelbunden bedömning av den fortsatta behandlingen anges med följande ordalydelse:

”Fortsatt behandling vid paniksyndrom och OCD ska utvärderas regelbundet, eftersom förebyggande av återfall inte påvisats för dessa sjukdomar”.

Avsnitt 4.1 – Indikationer: Tvångssyndrom (hos pediatrika patienter)

En enda studie lämnades in till stöd för den pediatrika indikationen, nämligen en 12 veckors randomiserad dubbelblind studie med en sertralinarms respektive en placeboarm. I studien ingick barn och ungdomar i åldern 6-17 år. Två tidigare, extra, öppna extensionsstudier (som inte lämnades in i samband med denna dokumentation) visade på allvarliga biverkningar, av vilka vissa eventuellt var förknippade med studiemedlet, däribland svåra aggressiva reaktioner, nervositet och paranoidea reaktioner, två svåra grand mal-anfall samt förvärrade föreställningar om självmord och mord. Vad gäller säkerheten lämnades dessutom inga uppgifter in om endokrina parametrar, effekter på kognition och andra mognadsparametrar. Effekt och säkerhet undersöktes inte avseende långvarig säkerhet, långvariga effekter på endokrina parametrar, på sexuell, kognitiv och emotionell utveckling eller andra mognadsparametrar. CHMP ansåg att avsaknaden av all bevisning som tyder på en skillnad mellan barn och vuxna inte är liktydigt med att sjukdomen skulle vara identisk i de två grupperna. OCD med pediatrikt insjuknande delar viktiga likheter med den vuxna sjukdomen men uppvisar också viktiga skillnader. Den förevisade dubbelblinda 12-veckorsstudien av 187 barn (6-17 år) ger stöd för sertralins effekt, men det finns inga belägg för dosen hos

barn och den kliniska relevansen av resultaten har inte fastställts. CHMP ansåg att öppna studier inte lämpar sig för att påvisa långvarig effekt i reglerande syften och att en enda studie inte kan vara tillräckligt som stöd för en pediatrik indikation.

CHMP ansåg att avsaknaden av placebo i studien gjorde det svårt att sätta de observerade biverkningarna i rätt perspektiv. Vad gäller doseringen finns det inga skäl att tro att dos-responseffekter skulle uppstå hos barn och ungdomar för att senare försvinna i vuxen ålder, varför CHMP ansåg att det saknas bevisning till stöd för minsta effektiva dosen hos barn och ungdomar. För att ge bevisning för långvarig säkerhet föreslog innehavaren av godkännandet för försäljning att den aktuella *Data Capture Aid* (DCA) skulle förstärkas, att alla rapporterade pediatrika (under 18 år) biverkningar i säkerhetsdatabasen över biverkningsbevakning skulle följas upp och att alla biverkningar av intresse i dessa fall skulle studeras mer ingående. CHMP drog slutsatsen att säkerheten för barn och ungdomar inte är tillräckligt fastställd och att det krävs ytterligare undersökning av säkerheten för pediatrika patienter.

Innehavaren av godkännandet för försäljning har därför förbundit sig att tillhandahålla en långvarig säkerhetsstudie om aspekter av tillväxt, sexuell mognad och kognitiv och emotionell utveckling, och sände in en sammanfattning av studien för utvärdering av CHMP. CHMP godtog de allmänna aspekterna av den föreslagna studien, men begärde att en kontrollgrupp skulle ingå, exempelvis bestående av patienter som inte behandlas med selektiva serotoninåterupptagshämmare eller som bara får psykoterapi. Innehavaren av godkännandet för försäljning sände in en reviderad sammanfattning av studien, vari nu ingick en kontrollgrupp som var oexponerad för sertralin, och efter att denna sammanfattning av studien utvärderats, godkändes den föreslagna studien. Utifrån den tidigare diskussionen inom kommittén och med tanke på den reviderade sammanfattning av studien som innehavaren av godkännandet för försäljning lämnat in ansåg CHMP att OCD-indikationen hos pediatrika patienter nu också var godtagbar, och antog därför följande indikation:

”Sertralin är indicerat för behandling av tvångssyndrom (OCD) hos vuxna och pediatrika patienter i åldern 6-17 år.”

Detta under förutsättning att följande text införs i avsnitt 5.1 i produktresumén:

”Uppgifter om långvarig effekt saknas för denna pediatrika population. Emellertid har kliniska prövningar utförts i upp till 64 veckor och säkerhetsprofilen överensstämmer med den för vuxna. Inga uppgifter finns tillgängliga för barn under 6 år”.

Detta under förutsättning att följande åtagande antas av innehavaren av godkännandet för försäljning:

Innehavaren av godkännandet för försäljning har förbundit sig att utföra en långvarig säkerhetsstudie om aspekter av tillväxt, sexuell mognad och kognitiv och emotionell utveckling till stöd för den pediatrika OCD-indikationen hos pediatrika patienter i åldern 6-17 år. I denna studie ingår en jämförelsegrupp av pediatrika patienter som bara får psykoterapi.”

Avsnitt 4.1 – Indikationer: Depression (MDD)

Sammanlagt utfördes 13 kortvariga randomiserade kontrollerade prövningar till stöd för MDD-indikationen, utöver en randomiserad utsättningsstudie och flera andra långvariga studier. Resultaten av dessa studier visar på ett positivt nytta/risk-förhållande för MDD. Bevisningen till stöd för MDD-indikationen betraktades som godtagbar, varför CHMP inriktade sig på att bedöma bevisningen till stöd för den tillagda indikationen: *”inräknat depression åtföljt av ångestsymptom, hos patienter med eller utan tidigare känd förekomst av mani”*. Vid en granskning av prövningarna i denna dokumentation påträffades två prövningar i vilka ingick patienter med bipolär sjukdom och en med depression åtföljt av ångestsymptom. CHMP ansåg att resultaten av dessa tre prövningar inte ger stöd för tillägget *”inräknat depression åtföljt av ångestsymptom, hos patienter med eller utan tidigare känd förekomst av mani”* till indikationen för egentliga depressionsepisoder (MDD). De uppgifter som sändes in till stöd för den tillagda indikationen för ångestbehandling som föreslagits av innehavaren av godkännandet för försäljning bestod av olika studier

som visade att sertralingrouperna genomgående hade en större minskning av Ham-D-faktor för ångest och somatisering än placebogruppen. CHMP menade att eftersom ångest ingår i tillståndet depression kan en minskning av Hamilton-ångest inte ses som fristående till följd av möjliga interaktioner med förbättring av depressionen. Effekten på ångest betraktas som del av den antidepressiva effekten, varför indikationen inte kan godkännas. Dessutom är de förbättringar av ångest som lagts fram av innehavaren av godkännandet för försäljning långt ifrån imponerande och inte signifikanta. Förebyggande av återfall och recidiv begärdes först inte av innehavaren av godkännandet för försäljning, utan detta föreslogs under bedömningen av CHMP. Med tanke på att MDD anses vara ett kroniskt eller kroniskt intermittent tillstånd där behandlingen inriktas på att förbättra och möjligen avbryta episodens naturliga förlopp, ansåg CHMP inte det nödvändigt att acceptera denna separata indikation. Sammanfattningsvis är recidivstudien den första recidivförebyggande studien i en prövning med depressiva patienter som genomgått minst tre dokumenterade episoder av egentlig depression de senaste 4 åren. Utformningen är i stort sett adekvat men eftersom denna prövning utförs på patienter med recidiverande depressionsepisoder bör beskrivningen av patientpopulationer och tidigare episoder läggas in i produktresuméns avsnitt 5.1. Sammanfattningsvis antog CHMP följande harmoniserade ordalydelse:

”Sertralin är indicerat för behandling av egentliga depressionsepisoder. Förebyggande av recidiv av egentliga depressionsepisoder”.

Avsnitt 4.2 – Dosering och administreringsätt

Enligt innehavaren av godkännandet för försäljning har skillnaderna i detta avsnitt att göra med skillnader i de godkända formuleringarna. Innehavaren av godkännandet för försäljning sände in uppgifter från ett flertal studier till stöd för den föreslagna harmoniserade texten till detta avsnitt. CHMP kunde på det hela taget godta den ordalydelse som föreslagits av innehavaren av godkännandet för försäljning. Vad gäller doseringen för pediatrika patienter med OCD begärde CHMP att en varning förs in i avsnitt 4.4 och antog följande ordalydelse:

”Ifall lägre än önskat svar uppnås kan efterföljande doser ökas efter behov med 50 mg åt gången under en period av några veckor. Den högsta dosen är 200 mg per dag. Hänsyn bör tas till den allmänt lägre kroppsvikten hos barn jämfört med vuxna vid ökning av dosen från 50 mg. Dosändringar bör inte göras tätare än en gång i veckan.”

Vad gäller användningen av sertralin vid leverinsufficiens och njurinsufficiens godkände CHMP den ordalydelse som innehavaren av godkännandet för försäljning föreslog för harmonisering.

Avsnitt 4.3 – Kontraindikationer

CHMP kunde på det hela taget godta den harmoniserade ordalydelse som föreslagits av innehavaren av godkännandet för försäljning. Vad gäller pimoqid samtyckte CHMP till följande förslag från innehavaren av godkännandet för försäljning: *”Samtidigt intag av pimoqid är kontraindicerat (se avsnitt 4.5)”* och vad gäller nedsatt leverfunktion ansåg CHMP att patienter med signifikant nedsatt leverfunktion inte är strikt kontraindicerade med sertralin och att lämpliga varningar om rekommenderad användning av sertralin hos patienter med nedsatt leverfunktion tillhandahålls i avsnitt 4.2 och avsnitt 4.4 i den föreslagna harmoniserade produktresumén. I båda avsnitten ingår försiktighetsanvisningar och anvisningen att en lägre eller mindre frekvent dos ska ges till patienter med nedsatt leverfunktion.

Dessutom föreslog innehavaren av godkännandet för försäljning harmoniserade ordalydelser för avsnitt 4.4, 4.5, 4.6, 4.7, 4.8 och 4.9 liksom för avsnitt 5.1, 5.2 och 5.3. De texter som innehavaren av godkännandet för försäljning föreslagit godtog i stort sett av CHMP, med vissa smärre ändringar. Även de återstående avsnitten i produktresumén diskuterades, och i samtliga avsnitt gjordes motsvarande revideringar av märkning och bipacksedel.

SKÄLEN TILL ÄNDRING AV PRODUKTRESUMÉERNA, MÄRKNINGEN OCH BIPACKSEDELN

CHMP förordar en ändring av godkännandena för försäljning, vars föreslagna produktresuméer, märkning och bipacksedel återfinns i bilaga III till Zoloft med synonymer (se bilaga I) med beaktande av följande:

- Avsikten med det hänskjutna ärendet var att harmonisera produktresuméerna, märkningen och bipacksedeln.
- Produktresuméer, märkning och bipacksedel som föreslagits av innehavaren av godkännandet för försäljning har bedömts utifrån den framlagda dokumentationen och den vetenskapliga diskussionen inom kommittén.
- Åtaganden ”att förbinda sig att utföra en långvarig säkerhetsstudie om aspekter av tillväxt, sexuell mognad och kognitiv och emotionell utveckling till stöd för den pediatrika OCD-indikationen hos pediatrika patienter i åldern 6-17 år. I denna studie ingår en jämförelsegrupp av pediatrika patienter som bara får psykoterapi” och även ”att tillhandahålla de relevanta offentligt tillgängliga icke-kliniska uppgifterna om toxicitet för unga djur, för att motivera varför inga fler uppgifter behöver tas fram på detta område” inhämtades från innehavaren av godkännandet för försäljning,

BILAGA III
**PRODUKTRESUMÉ,
MÄRKNING OCH BIPACKSEDEL**

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Zoloft och associerade namn (se bilaga I) 25 mg filmdragerade tabletter
Zoloft och associerade namn (se bilaga I) 50 mg filmdragerade tabletter
Zoloft och associerade namn (se bilaga I) 100 mg filmdragerade tabletter

Zoloft och associerade namn (se bilaga I) 25 mg hårda kapslar
Zoloft och associerade namn (se bilaga I) 50 mg hårda kapslar
Zoloft och associerade namn (se bilaga I) 100 mg hårda kapslar

Zoloft 20 mg/ml koncentrat till oral lösning

[Kompletteras nationellt]

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

[Se bilaga I – Kompletteras nationellt]

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

[Kompletteras nationellt]

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Sertralin är indicerat för behandling av:

Egentliga depressionsepisoder. Förebyggande av återkommande episoder med egentlig depression.
Paniksyndrom med eller utan agorafobi.
Tvångssyndrom (OCD) hos vuxna och barn/ungdomar i åldrarna 6-17 år.
Social fobi.
Posttraumatiskt stressyndrom (PTSD).

4.2 Dosering och administreringsätt

Sertralin ska tas en gång dagligen, antingen på morgonen eller på kvällen.

Sertralin tabletter kan tas tillsammans med mat eller utan mat.

Sertralin kapslar ska tas med mat.

Sertralin koncentrat till oral lösning kan tas tillsammans med mat eller utan mat.

Sertralin koncentrat till oral lösning måste spädas före användning (se avsnitt 6.6).

Behandlingsstart

Depression och OCD

Sertralinbehandlingen bör initieras med en dos om 50 mg dagligen.

Paniksyndrom, PTSD och social fobi

Initialt bör en dos om 25 mg dagligen ges. Efter en vecka bör dosen ökas till 50 mg en gång dagligen. Denna dosering har visat sig minska de tidiga behandlingsrelaterade biverkningar som är typiska för paniksyndrom.

Titring

Depression, OCD, paniksyndrom, social fobi och PTSD

Hos patienter som inte svarar på en dos om 50 mg kan dosen behöva höjas ytterligare. Dosändringar bör göras stegvis med 50 mg i intervall om minst en vecka, upp till maximalt 200 mg dagligen. Dosen bör inte ändras oftare än en gång per vecka, på grund av att sertralin har en eliminationshalveringstid på 24 timmar.

Behandlingseffekten kan ses inom 7 dagar. I allmänhet behövs dock längre perioder av behandling för att påvisa terapeutisk effekt, särskilt vid OCD.

Underhållsbehandling

Vid långtidsbehandling bör dosen vara lägst möjliga för effekt, med eventuell justering därefter beroende på behandlingssvar.

Depression

Behandling under en längre tid kan också vara lämpligt för att förebygga återkommande episoder med egentlig depression. I de flesta fall rekommenderas samma dos som används vid pågående episod också vid förebyggande av återkommande depressionsepisoder. Patienter med depression bör behandlas under tillräckligt lång tid, åtminstone 6 månader, för att det ska kunna säkerställas att de är symtomfria.

Paniksyndrom och OCD

Fortsatt behandling vid paniksyndrom och OCD bör utvärderas regelbundet då förebyggande effekt mot återfall inte har kunnat säkerställas vid dessa störningar.

Barn och ungdomar

Barn och ungdomar med tvångssyndrom

Åldrarna 13-17 år: Initialt ges 50 mg en gång dagligen.

Åldrarna 6-12 år: Initialt ges 25 mg en gång dagligen. Dosen kan ökas till 50 mg en gång dagligen efter en vecka.

Vid eventuellt otillräckligt svar kan dosen därefter vid behov ökas i steg om 50 mg under en period av några veckor. Den maximala dosen är 200 mg dagligen. Den i allmänhet lägre kroppsvikten hos barn, jämfört med vuxna, bör dock beaktas vid höjning av dosen från 50 mg. Dosen bör inte ändras oftare än en gång i veckan.

Effekt har inte visats hos barn och ungdomar med egentlig depression.

Det finns inga tillgängliga data för barn under 6 år (se även avsnitt 4.4).

Användning hos äldre

Försiktighet ska iakttas vid dosering till äldre, eftersom dessa kan löpa högre risk för hyponatremi (se avsnitt 4.4).

Användning vid leverinsufficiens

Sertralin ska användas med försiktighet till patienter med leversjukdom. En lägre dos eller längre doseringsintervall ska användas till patienter med nedsatt leverfunktion (se avsnitt 4.4). Sertralin bör inte användas vid gravt nedsatt leverfunktion, då inga kliniska data finns för sådana patienter (se avsnitt 4.4).

Användning vid njurinsufficiens

Ingen dosjustering behövs för patienter med njurinsufficiens (se avsnitt 4.4).

Utsättningssymtom vid avbrytande av sertralinbehandling

Hastigt avbrytande av behandlingen bör undvikas. Då behandling med sertralin ska upphöra bör dosen minskas gradvis över en period på minst en till två veckor, för att minska risken för utsättningsreaktioner (se avsnitten 4.4 och 4.8). Om oacceptabla symtom uppstår efter en dosminskning eller i samband med

behandlingens avslutande kan en återgång till den tidigare använda dosen övervägas. Därefter kan läkaren åter minska dosen, i en mer gradvis takt.

4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne.

Samtidig behandling med irreversibla monoaminoxidashämmare (MAO-hämmare) är kontraindicerat på grund av risken för serotonergt syndrom med symtom som agitation, tremor och hypertermi. Sertralin får inte sättas in under åtminstone 14 dagar efter att behandling med en irreversibel MAO-hämmare avslutats. Sertralin måste sättas ut minst 7 dagar före behandling med en irreversibel MAO-hämmare påbörjas (se avsnitt 4.5).

Samtidig behandling med pimozid är kontraindicerat (se avsnitt 4.5).

Sertralin koncentrat till oral lösning är kontraindicerat vid samtidig användning av disulfiram p.g.a. alkoholhalten i det orala koncentratet (se avsnitt 4.4 och 4.5).

4.4 Varningar och försiktighet

Byte från selektiva serotoninåterupptagshämmare (SSRI-läkemedel), antidepressiva läkemedel eller läkemedel mot tvångssyndrom

Det finns begränsad kontrollerad erfarenhet vad gäller val av optimal tidpunkt vid byte från annat SSRI-läkemedel, antidepressiva läkemedel eller läkemedel mot tvångssyndrom till sertralin. Noggrann medicinsk bedömning krävs vid byte av läkemedel, särskilt från långtidsverkande medel som t.ex. fluoxetin.

Andra serotonerga läkemedel, t.ex. tryptofan, fenfluramin och 5-HT-agonister

Samtidig administrering av sertralin och andra läkemedel som förstärker den serotonerga neurotransmissionen såsom tryptofan eller fenfluramin eller 5-HT-agonister eller johannesört (*hypericum perforatum*) ska ske under noggrann kontroll och om möjligt undvikas, på grund av risken för farmakodynamisk interaktion.

Aktivering av hypomani eller mani

Symtom på mani/hypomani har rapporterats hos ett litet antal patienter som behandlats med marknadsförda antidepressiva läkemedel och läkemedel mot tvångssyndrom, inklusive sertralin. Försiktighet ska därför iaktas vid användning av sertralin hos patienter med tidigare mani/hypomani, och behandlingen ska noggrant övervakas av läkare. Sertralin bör utsättas hos patient som går in i manisk fas.

Schizofreni

De psykotiska symtomen kan förvärras hos patienter med schizofreni.

Kramper

Kramper kan uppträda vid behandling med sertralin. Sertralin bör undvikas hos patienter med instabil epilepsi och patienter med kontrollerad epilepsi bör noggrant övervakas. Sertralin bör utsättas hos patienter som utvecklar kramper.

Suicid/suicidtankar/suicidförsök eller klinisk försämring

Depression är associerat med en ökad risk för suicidtankar, självsador och suicid. Denna risk kvarstår tills signifikant förbättring inträtt. Eftersom förbättring kan utebli under de första behandlingsveckorna, eller uppträder ännu senare, bör patienten följas noggrant till dess förbättring sker. Det är en generell klinisk erfarenhet att suicidrisken kan öka under de tidiga förbättringsfaserna.

Andra psykiska tillstånd för vilka sertralin förskrivs kan också vara associerade med ökad risk för suicidalt beteende. Dessa tillstånd kan dessutom vara komorbida med egentlig depression. De försiktighetsmått som iaktas vid behandling av patienter med egentlig depression bör därför också iaktas vid behandling av patienter med andra psykiatriska sjukdomar.

Det är känt att patienter som tidigare uppvisat suicidalitet eller patienter med påtagliga suicidtankar innan behandlingen påbörjas har en ökad risk för suicidtankar eller suicidförsök och bör observeras noga under behandlingen. En meta-analys baserad på placebo-kontrollerade kliniska studier av antidepressiva läkemedel hos vuxna patienter med psykiatriska sjukdomar påvisade en ökad risk för suicidalt beteende under behandling med antidepressiva läkemedel jämfört med placebo hos patienter yngre än 25 år.

Patienter som behandlas med antidepressiva läkemedel, och speciellt sådana som har en hög risk för suicidalt beteende, skall följas noga i de tidiga faserna av behandlingen och vid dosförändringar. Patienter (och vårdgivare) bör uppmanas att vara observanta på tecken till klinisk försämring, suicidalt beteende/suicidtankar eller andra beteendeförändringar och att omgående kontakta läkare om sådana tecken uppkommer.

Användning hos barn och ungdomar under 18 år

Sertralin ska inte användas vid behandling av barn och ungdomar under 18 år, förutom till patienter i åldrarna 6-17 år med tvångssyndrom. I kliniska studier förekom suicidrelaterat beteende (suicidförsök och suicidtankar) och fientlighet (främst aggression, trots och ilska) mer frekvent hos barn och ungdomar som behandlades med antidepressiva läkemedel än hos dem som behandlades med placebo. Om man på grundval av kliniska behov ändå beslutar att behandla en patient, bör patienten noggrant övervakas med avseende på eventuella suicidsymtom. Dessutom saknas uppgifter om säkerhet på lång sikt hos barn och ungdomar beträffande tillväxt och mognad samt kognitiv och beteendemässig utveckling. Läkare måste kontrollera barn och ungdomar under långtidsbehandling med avseende på abnormitet på dessa kroppsfunktioner.

Onormala blödningar/Blödningar

Onormala blödningar från huden, t.ex. ekkymos och purpura, och andra typer av blödningar, t.ex. gastrointestinal eller gynekologisk blödning, har rapporterats vid behandling med SSRI-läkemedel. Försiktighet bör iaktas hos patienter som tar SSRI-läkemedel, särskilt vid samtidig behandling med läkemedel som är kända för att påverka trombocytfunktionen (t.ex. antikoagulantia, atypiska antipsykotika och fentiaziner, de flesta tricykliska antidepressiva läkemedel, acetylsalicylsyra och icke-steroida antiinflammatoriska läkemedel (NSAID)), samt hos patienter som tidigare upplevt blödningar (se avsnitt 4.5).

Hyponatremi

Hyponatremi kan uppstå som en följd av behandling med SSRI- eller SNRI-läkemedel, inklusive sertralin. I många fall tycks hyponatremi orsakas av otillräcklig utsöndring av antidiuretiskt hormon (SIADH). Fall av lägre natriumnivåer i serum än 110 mmol/l har rapporterats.

Äldre patienter kan löpa högre risk för att utveckla hyponatremi med SSRI- och SNRI-läkemedel. Även patienter som tar diuretika eller patienter som av annan orsak har låg blodvolym kan löpa förhöjd risk (se ”Användning hos äldre”). Utsättning av sertralin ska övervägas hos patienter med symptomatisk hyponatremi och lämplig medicinsk behandling insätts. Tecken och symtom på hyponatremi är huvudvärk, koncentrationssvårigheter, försämrat minne, förvirring, svaghet och ostadighet som kan leda till fallolyckor. Tecken och symtom som har setts vid allvarligare och/eller akuta fall har varit hallucinationer, synkope, kramper, koma, andningsstillestånd och dödsfall.

Utsättningssymtom vid avbrytande av sertralinbehandling

Utsättningssymtom vid avbrytande av behandling är vanligt förekommande, särskilt om det har skett abrupt (se avsnitt 4.8). Bland de patienter som behandlats med sertralin i kliniska prövningar rapporterades utsättningsreaktioner hos 23 % av dem som avbröt behandlingen med sertralin, jämfört med 12 % av dem som fortsatte att ta sertralin.

Risken för utsättningssymtom kan bero på flera faktorer, inklusive behandlingens duration och dosering samt hastigheten med vilken dosen reduceras. Yrsel, känselstörningar (inklusive parestesier), sömnstörningar (inklusive insomni och intensiva drömmar), agitation eller ångest, illamående och/eller kräkningar, tremor och huvudvärk är de vanligast rapporterade reaktionerna. Vanligtvis är dessa symtom lätta till måttliga men kan hos vissa patienter vara svåra. De uppträder vanligtvis under de första dagarna efter avbrytande av behandling, men sådana symtom har i mycket sällsynta fall rapporterats hos patienter som av misstag missat en dos. I allmänhet är dessa symtom övergående och upphör vanligtvis inom

2 veckor, även om de hos vissa individer kan vara långvariga (2-3 månader eller mer). Det är därför tillrådligt att sertralin trappas ut gradvis under en period av flera veckor eller månader när behandlingen ska avslutas, beroende på patientens behov (se avsnitt 4.2).

Akatisi/psykomotorisk rastlöshet

Behandling med sertralin har associerats med utveckling av akatisi, som karaktäriseras av en subjektivt obehaglig eller plågsam rastlöshet och behov av att röra sig, ofta i kombination med en oförmåga att sitta eller stå still. Det är mest troligt att detta uppträder inom de första behandlingsveckorna. Hos patienter som utvecklar dessa symtom kan dosökning vara skadlig.

Nedsatt leverfunktion

Sertralin metaboliseras i stor utsträckning i levern. En farmakokinetisk multipeldos-studie på patienter med lätt och stabil cirros visade förlängd eliminationshalveringstid och cirka 3 gånger högre AUC- och C_{max} -värden, jämfört med friska försökspersoner. Det var inga signifikanta skillnader i plasmaproteinbindningen mellan de två grupperna. Sertralin måste användas med försiktighet till patienter med leversjukdom. Om sertralin ges till patienter med nedsatt leverfunktion ska en lägre dos eller längre doseringsintervall övervägas. Sertralin bör inte ges till patienter med gravt nedsatt leverfunktion (se avsnitt 4.2).

Nedsatt njurfunktion

Sertralin metaboliseras i stor utsträckning, och endast en mindre del av oförändrat läkemedel utsöndras via urinen. I studier på patienter med lätt till måttligt nedsatt njurfunktion (kreatininclearance 30-60 ml/min) eller måttligt till svårt nedsatt njurfunktion (kreatininclearance 10-29 ml/min) skiljde sig inte de farmakokinetiska parametrarna (AUC₀₋₂₄ eller C_{max}) vid multipeldosering signifikant från dem hos kontrollgrupperna. Sertralin doseringen behöver inte justeras med hänsyn till graden av nedsatt njurfunktion.

Användning hos äldre

Över 700 äldre patienter (>65 år) har deltagit i kliniska studier. Biverkningsmönstret och förekomsten av biverkningar hos äldre liknade dem hos yngre patienter.

SSRI- eller SNRI-läkemedel, inklusive sertralin har emellertid förknippats med fall av kliniskt signifikant hyponatremi hos äldre patienter, som kan löpa högre risk att få denna biverkning (se "Hyponatremi" i avsnitt 4.4).

Diabetes

Hos patienter med diabetes kan behandling med ett SSRI-läkemedel påverka blodglukoskontrollen, möjligen på grund av förbättring av de depressiva symtomen. Blodglukosnivåerna bör därför kontrolleras noggrant hos patienter som får sertralin och samtidig behandling med insulin och/eller hypoglykemiska orala läkemedel och doseringen av dessa läkemedel kan behöva justeras.

Elektrokonvulsiv behandling (ECT)

Det finns inga kliniska studier som fastställt risk eller nytta av kombinerad behandling med ECT och sertralin.

Läkemedel som innehåller laktos

Kapslarna innehåller laktos som hjälpämne (se avsnitt 6.1). Patienter med något av följande sällsynta ärftliga tillstånd bör inte använda detta läkemedel: galaktosintolerans, total laktasbrist eller glukosgalaktosmalabsorption.

Sertralin koncentrat till oral lösning

Sertralin koncentrat till oral lösning innehåller 12 % etanol (se avsnitten 4.3 och 4.5), glycerol och butylhydroxitoluen.

Etanol: Alkoholhalten ska beaktas hos patienter med nedsatt leverfunktion, alkoholmissbruk, epilepsi, hjärntrauma eller sjukdom samt hos gravida kvinnor och hos barn.

Butylhydroxitoluen: kan vara irriterande för ögon, hud och slemhinnor.

Glycerol: kan i höga doser ge huvudvärk, magont och diarré.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Kontraindicerat

Monoaminoxidashämmare

Irreversibla (icke-selektiva) MAO-hämmare (selegilin)

Sertralin och irreversibla (icke-selektiva) MAO-hämmare, såsom selegilin, får inte användas samtidigt. Sertralin får inte sättas in under åtminstone 14 dagar efter att behandling med en irreversibel (icke-selektiv) MAO-hämmare avslutats. Sertralin måste sättas ut minst 7 dagar före behandling med en irreversibel (icke-selektiv) MAO-hämmare påbörjas (se avsnitt 4.3).

Reversibel, selektiv MAO_A-hämmare (moklobemid)

P.g.a. risken för serotonergt syndrom är kombinationen av sertralin och en reversibel, selektiv MAO-hämmare, såsom moklobemid, inte rekommenderad. Vid behandling med en reversibel MAO-hämmare kan en kortare utsättningsperiod än 14 dagar följas innan behandling med sertralin påbörjas. Det är rekommenderat att sertralin sätts ut åtminstone 7 dagar innan behandling med reversibel MAO-hämmare påbörjas (se avsnitt 4.3).

Reversibel, icke-selektiv MAO-hämmare (linezolid)

Antibiotikumet linezolid är en svag reversibel och icke-selektiv MAO-hämmare och bör inte ges samtidigt som sertralin (se avsnitt 4.3).

Svåra biverkningar har rapporterats hos patienter som nyligen har avslutat behandling med MAO-hämmare och påbörjat behandling med sertralin, eller nyligen har avslutat behandling med sertralin och påbörjat behandling med MAO-hämmare. Sådana reaktioner har inkluderat tremor, myoklonus, diafores, illamående, kräkningar, rodnad, yrsel och hypertermi med karakteristika som liknar malignt neuroleptikumsyndrom, kramper och död.

Pimozid

Ökade pimozidnivåer om cirka 35 % har visats i en studie av en låg engångsdos av pimozid (2 mg). Dessa förhöjda nivåer medförde inte några förändringar av EKG. Eftersom mekanismen för denna interaktion är okänd, på grund av pimozids smala terapeutiska index, är samtidig administrering av sertralin och pimozid kontraindicerat (se avsnitt 4.3).

Samtidig administrering med sertralin rekommenderas inte

CNS-depressiva läkemedel och alkohol

Samtidig administrering med sertralin 200 mg dagligen förstärkte inte effekten av alkohol, karbamazepin, haloperidol eller fenytoin på kognitiva och psykomotoriska funktioner hos friska försökspersoner, men intag av alkohol i samband med sertralinbehandling rekommenderas ändå inte.

Andra serotonerga läkemedel

Se avsnitt 4.4.

Särskilda försiktighetsåtgärder

Litium

I en placebokontrollerad studie med friska frivilliga som behandlades med sertralin och litium visades ingen signifikant ändring av farmakokinetiken för litium. Däremot visades en ökning i tremor jämfört med placebo, vilket indikerar en möjlig farmakodynamisk interaktion. Vid kombinationsbehandling med sertralin och litium bör patienterna monitoreras noggrant.

Fenytoin

I en placebokontrollerad studie på friska frivilliga försökspersoner gav långtidsbehandling med sertralin 200 mg dagligen inte någon kliniskt viktig hämmande effekt på fenytoins metabolism. Likväl bör plasmakoncentrationen för fenytoin kontrolleras efter insättande av sertralin, följt av adekvat justering av

fenytoindosen, eftersom fall av hög fenytoinexponering har rapporterats hos patienter som behandlas med sertralin. Samtidig administrering av fenytoin kan också orsaka en minskning av plasmanivåerna av sertralin.

Triptaner

Vid samtidig behandling med sertralin och sumatriptan har sällsynta rapporter efter marknadsintroduktion beskrivit patienter med kraftlöshet, hyperreflexi, okoordinerat rörelsemönster, förvirring, ångest och agitation. Symtom på serotonergt syndrom kan också uppkomma med andra läkemedel ur samma klass (triptaner). Om samtidig behandling med sertralin och triptaner är kliniskt befogad rekommenderas en noggrann uppföljning av patienten (se avsnitt 4.4).

Warfarin

Samtidig behandling med sertralin 200 mg dagligen och warfarin resulterade i en liten men statistiskt signifikant ökning av protrombintiden, vilket i vissa sällsynta fall kan skapa obalans i INR-värdet. Protrombintiden ska därför kontrolleras noggrant vid in- och utsättning av sertralin.

Andra läkemedelsinteraktioner, digoxin, atenolol, cimetidin

Samtidig administrering med cimetidin orsakade ett väsentligt minskat clearance för sertralin. Den kliniska betydelsen av dessa förändringar är okänd. Sertralin påverkade inte atenolols betablockerande effekt. Ingen interaktion sågs för sertralin 200 mg dagligen vid samtidig administrering av digoxin.

Läkemedel som påverkar trombocytfunktionen

Risken för blödningar kan öka när läkemedel som påverkar trombocytfunktionen (t.ex. NSAID-läkemedel, acetylsalicylsyra och tiklopidin) eller andra läkemedel som kan öka blödningsrisken ges samtidigt med SSRI-läkemedel, inklusive sertralin (se avsnitt 4.4).

Läkemedel som metaboliseras av cytokrom-P450

Sertralin kan ge en lätt till måttlig hämning av CYP 2D6. Långtidsbehandling med sertralin visade på måttligt förhöjd (i medel 23%-37%) steady-state plasmanivåer för desimipramin (en markör för CYP2D6 isoenzym aktivitet). Kliniskt relevanta interaktioner kan förekomma med andra CYP2D6 substrat med ett smalt terapeutiskt index, såsom klass 1C antiarytmika, t.ex. propafenon och flekainid, tricykliska antidepressiva och typiska antipsykotiska läkemedel, speciellt vid högre doser av sertralin.

Sertralin hämmar inte CYP 3A4, CYP 2C9, CYP 2C19 och CYP 1A2 på en kliniskt signifikant nivå. Detta har bekräftats i *in-vivo* studier med CYP3A4 substrat (endogent kortisol, karbamazepin, terfenadin, alprazolam), CYP2C19 substratet diazepam och CYP2C9 substraten tolbutamid, glibenklamid och fenytoin. *In vitro* studier indikerar att sertralin har liten eller ingen potential att inhibera CYP1A2.

Sertralin koncentrat till oral lösning och disulfiram

Det orala koncentratet innehåller små mängder alkohol. Etanolintag leder till en biverkning med disulfiram så länge som serumnivåerna av disulfiram består, eller aktiviteten hos acetaldehyddehydrogenas är försvagad. Beroende på leverfunktionen kan denna effekt kvarstå så länge som två veckor efter sista dosen disulfiram, även om en vecka är en vanligare verkningsduration vid standarddoser. Sertralin koncentrat till oral lösning ska därför inte användas i kombination med disulfiram eller inom 14 dagar efter det att behandlingen med disulfiram avslutats (se avsnitten 4.3 och 4.4).

4.6 Gravitet och amning

Graviditet

Välkontrollerade studier på gravida kvinnor saknas. En stor mängd data har emellertid inte visat att det finns någon tendens till uppkomst av medfödda missbildningar på grund av sertralin. Djurstudier har visat belägg för reproduktionseffekter, förmodligen på grund av modertoxicitet orsakad av substansens farmakodynamiska verkan och/eller direkt farmakodynamisk verkan av substansen på fostret (se avsnitt 5.3).

Användning av sertralin under graviditet har rapporterats ge symtom som överensstämmer med utsättningsreaktioner hos några nyfödda barn vars mödrar behandlats med sertralin. Detta fenomen har också observerats med andra SSRI-antidepressiva. Sertralin rekommenderas inte under graviditet, såvida inte kvinnans kliniska tillstånd är sådant att nyttan av behandlingen förväntas överväga den potentiella risken.

Nyfödda barn ska observeras om modern fortsatt behandlingen med sertralin in i senare stadier av graviditeten, särskilt under tredje trimestern. Följande symtom kan uppträda hos det nyfödda barnet om modern använt sertralin under senare stadier av graviditeten: andnöd, cyanos, apné, kramper, instabil kroppstemperatur, matningssvårigheter, kräkningar, hypoglykemi, hypertoni, hypotoni, hyperreflexi, tremor, skakningar, irritabilitet, letargi, konstant skrikande, somnolens och sömnsvårigheter. Dessa symtom kan bero på antingen serotonerga effekter eller utsättningsymtom. I de flesta fall börjar komplikationerna omedelbart eller strax efter förlossningen (<24 timmar).

Amning

Data som publicerats om sertralinnivåerna i bröstmjolk visar att små kvantiteter av sertralin och dess metabolit N-desmetylsertralin utsöndras i bröstmjolk. Allmänt försumbara till oupptäckbara nivåer har återfunnits i serum hos spädbarn, med undantag av ett barn som visade serumnivåer som låg på 50 % av moderns nivå (men utan märkbar hälsoeffekt hos barnet). Hittills har inga negativa effekter rapporterats avseende hälsan hos barn som ammas av mödrar som använder sertralin, men risken kan inte uteslutas. Användning på ammande mödrar rekommenderas inte, såvida inte läkaren bedömer att nyttan överväger risken.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Kliniska farmakologistudier har visat att sertralin inte har någon effekt på psykomotoriskt beteende. Vid behandling med psykofarmaka kan dock den mentala eller fysiska förmågan nedsättas. Patienterna bör därför informeras om att vara försiktiga vid aktiviteter som kräver skärpt uppmärksamhet, såsom bilkörning och användning av maskiner.

4.8 Biverkningar

Illamående är den vanligast förekommande biverkningen. Vid behandling av social fobi har sexuell dysfunktion (ejakulationssvikt) förekommit hos 14 % av männen som fick sertralin, jämfört med 0 % för placebo. Dessa biverkningar är dosberoende och ofta av övergående natur vid fortsatt behandling.

Den biverkningsprofil som vanligen observerats i dubbelblinda, placebokontrollerade studier på patienter med OCD, paniksyndrom, PTSD och social fobi var likartad den som observerats i kliniska prövningar på patienter med depression.

I *Tabell 1* presenteras de biverkningar som observerats efter godkännandet (Ingen känd frekvens) och i placebokontrollerade kliniska prövningar (inkluderande totalt 2 542 patienter som fick sertralin och 2 145 som fick placebo) av depression, OCD, paniksyndrom, PTSD och social fobi.

Vissa biverkningar som presenteras i *Tabell 1* kan minska i intensitet och frekvens med fortsatt behandling och leder i allmänhet inte till utsättande av behandlingen.

Tabell 1: Biverkningar

Frekvens biverkningar som observerats i placebokontrollerade kliniska prövningar av depression, OCD, paniksyndrom, PTSD och social fobi. Poolad analys och erfarenhet efter godkännandet (Ingen känd frekvens).

Mycket vanliga (≥1/10)	Vanliga (≥1/100, <1/10)	Mindre vanliga (≥1/1 000, <1/100)	Sällsynta (≥1/10 000, <1/1 000)	Mycket sällsynta (<1/10 000)	Ingen känd frekvens
<i>Infektioner och infestationer</i>					
	Faryngit	Övre luftvägsinfektion Rinit	Divertikulit Gastroenterit Otitis media		
<i>Benigna och maligna neoplasier</i>					
			Neoplasm†		
<i>Blodet och lymfsystemet</i>					
			Lymfadenopati		Leukopeni Trombocytopeni
<i>Immunsystemet</i>					
					Anafylaktoid reaktion Allergisk reaktion Allergi
<i>Endokrina systemet</i>					
					Hyperprolaktinemi Hypotyreos Inadekvat insöndring av ADH
<i>Metabolism och nutrition</i>					
	Anorexi Ökad aptit*		Hyperkolesterolemi Hypoglykemi		Hyponatremi
<i>Psykiska störningar</i>					
Insomni (19 %)	Depression* Depersonalisation Mardrömmar Ångest* Agitation* Oro Minskad libido* Bruxism	Hallucinationer* Eufori* Apati Onormala tankar	Konversionsstörning Läkemedelsberoende Psykisk störning* Aggression* Förföljelsemani Suicidtankar Sömngång För tidig utlösning		Paroniri Suicidalt beteende, suicidtankar***
<i>Centrala och perifera nervsystemet</i>					
Yrsel (11 %), Somnolens	Parestesier* Tremor Hypertoni	Konvulsioner* Ofrivilliga muskelkontrak-	Koma*, Koreoatetos Dyskinesi		Rörelsestörningar (inklusive extrapyramidala

Mycket vanliga (≥1/10)	Vanliga (≥1/100, <1/10)	Mindre vanliga (≥1/1 000, <1/100)	Sällsynta (≥1/10 000, <1/1 000)	Mycket sällsynta (<1/10 000)	Ingen känd frekvens
(13 %), Huvudvärk (21 %)*	Dysgeusi Uppmärksamhetsstörning	tioner* Onormal koordination Hyperkinesi Amnesi Hypoestesi* Talstörning Postural yrsel Migrän*	Hyperestesi Sensoriska törningar		symtom såsom hyperkinesi, hypertoni, tandagnisslan eller onormal gång), Synkope Tecken och symtom på serotonergt syndrom har också rapporterats, i vissa fall associerat med samtidig användning av serotonerga läkemedel, såsom agitation, förvirring, diafores, diarré, feber, hypertoni, rigiditet och takykardi. Akatisi och psykomotorisk rastlöshet (se avsnitt 4.4)
<i>Ögon</i>					
	Synstörning		Glaukom Störning i tårflödet Skotom, Diplopi Fotofobi Hyphemi Mydriasis*		Onormal syn
<i>Öron och balansorgan</i>					
	Tinnitus*	Öronvärk			
<i>Hjärtat</i>					
	Palpitationer*	Takykardi*	Hjärtinfarkt Bradykardi Störningar i hjärtfunktionen		
<i>Blodkärl</i>					
	Värmevallningar*	Hypertoni* Vallningar	Perifer ischemi		Onormala blödningar (såsom näsblod,

Mycket vanliga (≥1/10)	Vanliga (≥1/100, <1/10)	Mindre vanliga (≥1/1 000, <1/100)	Sällsynta (≥1/10 000, <1/1 000)	Mycket sällsynta (<1/10 000)	Ingen känd frekvens
					gastrointestinal blödning eller hematuri)
<i>Andningsvägar, bröstorg och mediastinum</i>					
	Gäspningar*	Bronkospasm* Dyspné Näsblod	Laryngospasm Hyperventilation Hypoventilation Stridor Dysfoni Hicka		
<i>Magtarmkanalen</i>					
Diarré (18 %), Illamående (24 %), Muntorrhet (14 %)	Buksmärta* Kräkningar* Förstoppning* Dyspepsi Väderspänning	Esofagit Dysfagi Hemorroider Onormalt hög salivavsöndring Störningar i tungan Rapningar	Melena Hematochezi Stomatit Tungsår Tandproblem Glossit Munsår		Pankreatit
<i>Lever och gallvägar</i>					
			Onormal leverfunktion		Allvarliga leverbiverkningar (inklusive hepatit, gulsot och leversvikt)
<i>Hud och subkutan vävnad</i>					
	Utslag* Hyperhidros	Periorbitalt ödem* Purpura* Alopeci* Kallsvettning Hudtorrhet Urtikaria*	Dermatit Bullös dermatit Follikelutslag Onormal hårstruktur Onormal hudlukt		Sällsynta rapporter om svåra hudreaktioner (SCAR), t.ex. Stevens-Johnsons syndrom och epidermal nekrolys Angioödem Ansiktsödem Fotosensitivitet Hudreaktion Pruritus

<i>Muskuloskeletala systemet och bindväv</i>					
	Myalgi	Osteoartrit Muskelsvaghet Ryggsmärta Muskelryckningar	Bensjukdom		Artralgi Muskelkramper
<i>Njurar och urinvägar</i>					
		Nykturi Urinretention* Polyuri Pollakisuri Miktionsstörning	Oliguri Urininkontinens* Blåstömningssvårigheter		
<i>Reproduktionsorgan och bröstkörtel**</i>					
Ejakulationssvikt (14 %)	Sexuella störningar hos män Erektildysfunktion	Vaginal blödning Kvinnlig sexuell dysfunktion	Menorragi Atrofisk vulvovaginit Balanopostit Genital flytning Priapism* Galaktorré*		Gynekomasti Oregelbundna menstruationer
<i>Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället</i>					
Trötthet (10 %)*	Smärta i bröstkorgen*	Sjukdomskänsla* Frossa Pyrexia* Asteni* Törst	Bråck Fibros på injektionsstället Minskad läkemedelstolerans Gångsvårigheter Obestämbara symtom		Perifert ödem
<i>Undersökningar</i>					
		Viktnedgång* Viktuppgång*	Ökat ALAT* Ökat ASAT* Onormal sperma		Onormala kliniska laboratorieresultat Förändrad trombocytfunktion Ökat serumkolesterol
<i>Skador och förgifningar och behandlingskomplikationer</i>					
			Skada		
<i>Kirurgiska och medicinska åtgärder</i>					
			Kärlutvidgningsoperation		

Om biverkning har inträffat vid depression, OCD, paniksyndrom, PTSD och social fobi har kropps/organtermen omklassificerats till kropps/organtermen för depressionsstudier.

† Ett fall av neoplasm har rapporterats hos en patient som fått sertralin, jämfört med inget fall i placeboarmen.

* Dessa biverkningar har också inträffat efter godkännandet.

** Som nämnare används antalet av respektive kön i kombination: sertralin (1 118 män, 1 424 kvinnor) placebo (926 män, 1 219 kvinnor)

Vid OCD, korttidsstudier, endast 1-12 veckor.

*** Fall av suicidtankar och suicidalt beteende har rapporterats under behandling med sertralin eller direkt efter avslutad behandling (se avsnitt 4.4).

Utsättningssymtom som har setts vid avbrytande av sertralinbehandling

Avbrytande av sertralinbehandling (särskilt när det sker abrupt) medför ofta utsättningssymtom. Yrsel, känselstörningar (inklusive parestesier), sömnstörningar (inklusive insomni och intensiva drömmar), agitation eller ångest, illamående och/eller kräkningar, tremor och huvudvärk är de vanligast rapporterade reaktionerna. I allmänhet är dessa symtom lätta till måttliga och upphör spontant, men hos vissa patienter kan de vara svåra och/eller ha förlängd duration. Därför rekommenderas ett stegvis utsättande genom dosnedtrappning när behandling med sertralin ska avslutas (se avsnitten 4.2 och 4.4).

Äldre

SSRI- eller SNRI-läkemedel, inklusive sertralin har förknippats med fall av kliniskt signifikant hyponatremi hos äldre patienter, som kan löpa högre risk att få denna biverkning (se avsnitt 4.4).

Barn

Hos över 600 barn som behandlats med sertralin var den totala biverkningsprofilen i allmänhet likartad den som har setts i studier på vuxna. Följande biverkningar har rapporterats i kontrollerade studier (n=281 patienter som fick behandling med sertralin):

Mycket vanliga (≥1/10): huvudvärk (22 %), insomni (21 %), diarré (11 %) och illamående (15 %).

Vanliga (≥1/100, <1/10): smärta i bröstkorgen, mani, feber, kräkningar, anorexi, labilitet, aggression, agitation, oro, uppmärksamhetsstörning, yrsel, hyperkinesi, migrän, somnolens, tremor, synstörning, muntorrhet, dyspepsi, mardrömmar, trötthet, urininkontinens, utslag, akne, näsblod, väderspänning.

Mindre vanliga (≥1/1000, <1/100): Förlängd EKG QT, suicidförsök, konvulsioner, extrapyramidala störningar, parestesier, depression, hallucinationer, purpura, hyperventilation, anemi, onormal leverfunktion, ökat ALAT-värde, cystit, herpes simplex, otitis externa, öronvärk, ögonsmärta, mydriasis, sjukdomskänsla, hematuri, utslag med varblåsor, rinit, skada, viktnedgång, muskelryckningar, onormala drömmar, apati, albuminuri, pollakisuri, polyuri, bröstsmärta, menstruationsrubbning, alopeci, dermatit, hudproblem, onormal hudlukt, urtikaria, bruxism, vallningar.

4.9 Överdoser

Toxicitet

Utifrån de belägg som finns har sertralin stor säkerhetsmarginal vid överdosering. Överdoser av enbart sertralin på upp till 13,5 g har rapporterats. Dödsfall har rapporterats i samband med överdosering av sertralin, huvudsakligen i kombination med andra läkemedel och/eller alkohol. Alla fall av överdosering bör därför behandlas aktivt.

Symtom

Symtom på överdosering är serotoninmedierade biverkningar såsom somnolens, gastrointestinala störningar (t.ex. illamående och kräkningar), takykardi, tremor, agitation och yrsel. Koma har rapporterats mindre frekvent.

Behandling

Det finns ingen specifik antidot för sertralin. Kontrollera luftvägarna och säkerställ, om så krävs, adekvat syresättning och ventilation. Aktivt kol, som kan användas tillsammans med laxermedel, kan vara lika eller mer effektivt än ventrikelsköljning och bör övervägas vid behandling av överdosering. Framkallande av kräkning rekommenderas inte. Övervakning av hjärtfunktionen och andra vitala funktioner rekommenderas samt allmän symtomatisk och stödjande behandling. På grund av den stora distributionsvolymen för sertralin gör forcerad diures, dialys, hemoperfusion och utbytestransfusion troligen ingen nytta.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Selektiva serotoninåterupptagshämmare (SSRI), ATC-kod N06A B06.

Sertralin hämmar starkt och selektivt upptaget av serotonin (5-HT) i nervterminalerna *in vitro*. Detta resulterar i potentierad effekt av 5-HT hos djur. Det har endast mycket svag effekt på återupptaget av noradrenalin och dopamin i nervterminalerna. I kliniska doser blockerar sertralin upptaget av serotonin i trombocyterna hos människa. Det har inga stimulerande, sederande, antikolinerga eller kardiotoxiska effekter hos djur. I kontrollerade studier på friska frivilliga var inte sertralin sederande och inverkar inte på den psykomotoriska funktionen. På grund av sin selektiva hämning av 5-HT-upptaget förstärker inte sertralin den katekolaminerga aktiviteten. Sertralin har ingen affinitet till muskarin- (kolinerga), serotonin-, dopamin-, adrenerga, histamin-, GABA- eller bensodiazepinreceptorer. Vid långtidsadministrering av sertralin på djur nedregleras noradrenerga receptorer i hjärnan, vilket också påvisats med andra kliniskt effektiva antidepressiva och läkemedel mot tvångssyndrom.

Sertralin har inte visat på någon missbruksbenägenhet. I en jämförande, placebokontrollerad, dubbelblind, randomiserad studie av missbruksbenägenheten hos sertralin, alprazolam och d-amfetamin hos människa gav inte sertralin några positiva subjektiva effekter som tydde på missbrukspotential. Däremot skattade försökspersonerna både alprazolam och d-amfetamin väsentligt högre än placebo vad gäller läkemedelssympati, eufori och missbrukspotential. Sertralin gav varken den stimulans och ångest som associeras med d-amfetamin eller den sedering och nedsättning av den psykomotoriska funktionen som associeras med alprazolam. Sertralin fungerar inte som en positiv förstärkare på rhesusapor som tränats i att självadministrera kokain. Inte heller ersätter det vare sig d-amfetamin eller pentobarbital som särskild stimulans hos rhesusapor.

Kliniska prövningar

Egentlig depression

En studie har utförts på primärvårdspatienter med depression, som i slutet av en initial 8-veckors, öppen behandlingsfas svarade på sertralin 50-200 mg dagligen. Dessa patienter (n=295) randomiserades till att fortsätta behandlingen i en dubbelblind studie under 44 veckor med sertralin 50-200 mg dagligen eller placebo. Patienter som fick sertralin visade en statistiskt signifikant lägre återfallsfrekvens än placebobehandlade patienter. Den genomsnittliga dosen för dem som fullföljde behandlingen var 70 mg dagligen. Andelen patienter som svarade på behandlingen i sertralin- och placeboarmarna (definierat som antalet patienter som inte fick återfall) var 83,4 % respektive 60,8 %.

Post traumatiskt stressyndrom (PTSD)

Kombinerade data från 3 studier på PTSD i normalpopulationen fann en lägre svarsfrekvens hos män jämfört med kvinnor. I de två positiva normalpopulationsstudierna var svarsfrekvensen för män respektive kvinnor gentemot placebobehandling liknande (kvinnor: 57,2% mot 34,5%, män: 53,9% mot 38,2%). Antalet manliga respektive kvinnliga patienter i de poolade normalpopulationsstudierna var 184 respektive 430 och därför är resultaten från kvinnor mer robusta, och männen associerades med andra variabler vid studiestart (mer substansmissbruk, längre duration och källa till trauma etc.) som har samband med minskad effekt.

OCD hos barn

Säkerheten och effekten av sertralin (50-200 mg dagligen) har undersökts vid öppenvårdsbehandling av icke-deprimerade barn (6-12 år) och ungdomar (13-17 år) med tvångssyndrom (OCD). Efter en veckas enkelblind inledande behandling med placebo tilldelades patienterna slumpvis behandling under 12 veckor med en flexibel dos av antingen sertralin eller placebo. Barn (6-12 år) fick en initialdos på 25 mg. De patienter som randomiserades till sertralin visade signifikant större förbättring än dem som randomiserades till placebo enligt Yale-Browns OCD-skala för barn (CY-BOCs) ($p=0,005$), den globala OCD-skalan NIMH ($p=0,019$) och CGI-skalan för förbättring ($p=0,002$). En trend mot större förbättring i sertralingruppen än i placebogruppen sågs också enligt CGI-skalan för svårighetsgrad ($p=0,089$). På CY-BOCs var medelvärde vid studiestart och förändring från studiestart för placebogruppen $22,25 \pm 6,15$ respektive $-3,4 \pm 0,82$. För sertralingruppen var medelvärde vid studiestart och förändring från studiestart $23,36 \pm 4,56$ respektive $-6,8 \pm 0,87$. I en post-hoc analys var andelen patienter som svarade på behandlingen (definierades som en minskning enligt CY-BOCs-skalan om 25 % eller mer (primärt effektmått) från studiestart till studieslut), 53 % av de sertralinbehandlade patienterna, jämfört med 37 % av de placebobehandlade patienterna ($p=0,03$).

Data avseende säkerhet och effekt över lång tid saknas för barn och ungdomar.

Inga data finns tillgängliga för barn under 6 år.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Absorption

Sertralins farmakokinetik är dosproportionell inom området 50-200 mg. Efter en oral dos om 50-200 mg, givet en gång dagligen i 14 dagar till människa, återfinns maximala plasmakoncentrationer av sertralin 4,5-8,4 timmar efter den dagliga administreringen av läkemedlet. Intag av föda förändrar inte signifikant biotillgängligheten hos sertralin tabletter.

Eftersom biotillgängligheten ökar då sertralin kapslar intas tillsammans med mat rekommenderas att sertralin kapslar tas tillsammans med mat.

Intag av föda förändrar inte signifikant biotillgängligheten hos sertralin koncentrat till oral lösning.

Distribution

Cirka 98 % av cirkulerande läkemedel binds till plasmaproteiner.

Biotransformering

Sertralin genomgår omfattande första passage-metabolism i levern.

Eliminering

Den genomsnittliga halveringstiden för sertralin är cirka 26 timmar (inom området 22-36 timmar). I överensstämmelse med den terminala elimineringshalveringstiden är ackumuleringen ungefär tvåfaldig upp till steady state-koncentrationerna, som uppnås efter en vecka vid dosering en gång om dagen. Halveringstiden för N-desmetylsertralin är inom området 62-104 timmar. Sertralin och N-desmetylsertralin genomgår båda omfattande metabolism hos människa, och de därav följande metaboliterna utsöndras i feces och urinen i lika mängd. Endast en liten mängd (<0,2 %) av oförändrat sertralin utsöndras i urinen.

Farmakokinetiken hos särskilda patientgrupper

Barn med OCD

Sertralins farmakokinetik har studerats hos 29 barn i åldrarna 6-12 år och 32 ungdomar i åldrarna 13-17 år. Patienterna titrerades gradvis upp till en daglig dos om 200 mg inom 32 dagar, antingen med startdos om 25 mg och därefter stegvisa ökningar eller med startdos om 50 mg och ökningar. Båda regimerna, om 25 mg respektive 50 mg, tolererades lika väl. Vid steady state av dosen 200 mg var plasmanivåerna av sertralin hos åldersgruppen 6-12 år cirka 35 % högre än hos åldersgruppen 13-17 år och 21 % högre än hos referensgruppen med vuxna patienter. Det fanns inga signifikanta skillnader mellan pojkar och flickor vad

avser clearance. En låg startdos och stegvis upptitrering med 25 mg i taget rekommenderas därför för barn, särskilt barn med låg kroppsvikt. Till ungdomar kan samma dos som till vuxna ges.

Ungdomar och äldre

Den farmakokinetiska profilen hos ungdomar eller äldre skiljer sig inte signifikant från den hos vuxna i åldrarna 18-65 år.

Nedsatt leverfunktion

Hos patienter med leverskada är sertralins halveringstid förlängd, och AUC ökar trefaldigt (se avsnitten 4.2 och 4.4).

Nedsatt njurfunktion

Hos patienter med måttligt till gravt nedsatt njurfunktion sågs ingen signifikant ackumulering av sertralin.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Gängse studier avseende säkerhetsfarmakologi, allmäntoxicitet, gentoxicitet, och karcinogenicitet visade inte några särskilda risker för människa. Reproduktionstoxicitetsstudier på djur har inte visat några tecken på teratogenicitet eller negativa effekter på fertiliteten hos handjur. Den fostertoxicitet som observerats berodde troligen på modertoxicitet. Minskad postnatal överlevnad och kroppsvikt hos avkomman sågs endast under de första dagarna efter födseln. Belägg fanns för att den tidiga postnatala mortaliteten berodde på *in utero* exponering efter dag 15 i dräktigheten. De fördröjningar i den postnatala utvecklingen som har setts hos avkommor från behandlade djurmödrar berodde förmodligen på effekter hos modern och är därför inte relevant vad avser risk hos människa.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

[Kompletteras nationellt]

6.2 Inkompatibiliteter

[Kompletteras nationellt]

6.3 Hållbarhet

[Kompletteras nationellt]

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

[Kompletteras nationellt]

6.5 Förpackningstyp och innehåll

[Kompletteras nationellt]

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Inga särskilda anvisningar.

Sertalin koncentrat till oral lösning innehåller 20 mg/ml sertralin. Det måste spädas före användning. Föreskriven mängd sertralin koncentrat till oral lösning dras upp med den medföljande pipetten och droppas ner i cirka 120 ml (*ett glas*) vatten, ginger ale, sockerdricka, läskedryck eller apelsinjuice. Blanda inte sertralin koncentrat till oral lösning med någon annan vätska än dem som anges. Färdigberedd lösning ska

drickas omgående efter spädning och ska därför inte färdigställas i förväg. Lösningen kan ibland bli något grumlig efter blandningen, vilket är helt normalt.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

[Se Bilaga 1 - Kompletteras nationellt]

{Namn och adress}

<{tel}>

<{fax}>

<{e-post}>

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

[Kompletteras nationellt]

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

[Kompletteras nationellt]

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

MÄRKNING

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN

YTTERKARTONG

1. LÄKEMEDELTS NAMN

Zoloft och associerade namn (se bilaga I) 25 mg filmdragerade tabletter
Zoloft och associerade namn (se bilaga I) 50 mg filmdragerade tabletter
Zoloft och associerade namn (se bilaga I) 100 mg filmdragerade tabletter

Zoloft och associerade namn (se bilaga I) 25 mg hårda kapslar
Zoloft och associerade namn (se bilaga I) 50 mg hårda kapslar
Zoloft och associerade namn (se bilaga I) 100 mg hårda kapslar

Zoloft och associerade namn (se bilaga I) 20 mg/ml koncentrat till oral lösning

[Se bilaga I – Kompletteras nationellt]

sertralin

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

[Kompletteras nationellt]

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

[Kompletteras nationellt]

4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

[Kompletteras nationellt]

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Läs bipacksedeln före användning.

6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDELLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

8. UTGÅNGSDATUM

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

[Kompletteras nationellt]

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

[Se Bilaga 1 - Kompletteras nationellt]

{Namn och adress}

<{tel}>

<{fax}>

<{e-post}>

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

[Kompletteras nationellt]

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

[Kompletteras nationellt]

15. BRUKSANVISNING

[Kompletteras nationellt]

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

[Kompletteras nationellt]

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ BLISTER ELLER STRIPS

BLISTER

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Zoloft och associerade namn (se bilaga I) 25 mg filmdragerade tabletter
Zoloft och associerade namn (se bilaga I) 50 mg filmdragerade tabletter
Zoloft och associerade namn (se bilaga I) 100 mg filmdragerade tabletter

Zoloft och associerade namn (se bilaga I) 25 mg hårda kapslar
Zoloft och associerade namn (se bilaga I) 50 mg hårda kapslar
Zoloft och associerade namn (se bilaga I) 100 mg hårda kapslar

[Se bilaga I – Kompletteras nationellt]

sertralin

2. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

[Kompletteras nationellt]

3. UTGÅNGSDATUM

4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

5. ÖVRIGT

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ SMÅ INRE LÄKEMEDELSFÖRPACKNINGAR

BURK AV POLYETEN

1. LÄKEMEDLETS NAMN OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Zoloft och associerade namn (se bilaga I) 25 mg filmdragerade tabletter
Zoloft och associerade namn (se bilaga I) 50 mg filmdragerade tabletter
Zoloft och associerade namn (se bilaga I) 100 mg filmdragerade tabletter

Zoloft och associerade namn (se bilaga I) 25 mg hårda kapslar
Zoloft och associerade namn (se bilaga I) 50 mg hårda kapslar
Zoloft och associerade namn (se bilaga I) 100 mg hårda kapslar

[Se bilaga I – Kompletteras nationellt]

sertralin

oral användning

2. ADMINISTRERINGSSÄTT

3. UTGÅNGSDATUM

4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

5. MÄNGD UTTRYCKT I VIKT, VOLYM ELLER PER ENHET

[Kompletteras nationellt]

6. ÖVRIGT

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ SMÅ INRE LÄKEMEDELSFÖRPACKNINGAR

BRUN FLASKA

1. LÄKEMEDLETS NAMN OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Zoloft och associerade namn (se bilaga I) 20 mg/ml koncentrat till oral lösning

[Se bilaga I – Kompletteras nationellt]

Sertralin

oral användning

2. ADMINISTRERINGSSÄTT

3. UTGÅNGSDATUM

4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

5. MÄNGD UTTRYCKT I VIKT, VOLYM ELLER PER ENHET

[Kompletteras nationellt]

6. ÖVRIGT

BIPACKSEDEL

BIPACKSEDEL: INFORMATION TILL ANVÄNDAREN

Zoloft och associerade namn (se bilaga I) 25 mg filmdragerade tabletter
Zoloft och associerade namn (se bilaga I) 50 mg filmdragerade tabletter
Zoloft och associerade namn (se bilaga I) 100 mg filmdragerade tabletter

Zoloft och associerade namn (se bilaga I) 25 mg hårda kapslar
Zoloft och associerade namn (se bilaga I) 50 mg hårda kapslar
Zoloft och associerade namn (se bilaga I) 100 mg hårda kapslar

Zoloft och associerade namn (se bilaga I) 20 mg/ml koncentrat till oral lösning

[Se bilaga I – Kompletteras nationellt]

sertralin

Läs noga igenom denna bipacksedel innan du börjar ta detta läkemedel.

- Spara denna information, du kan behöva läsa den igen.
- Om du har ytterligare frågor, vänd dig till läkare eller apotekspersonal.
- Detta läkemedel har ordinerats åt dig. Ge det inte till andra. Det kan skada dem, även om de uppvisar symtom som liknar dina.
- Om några biverkningar blir värre eller om du märker några biverkningar som inte nämns i denna information, kontakta läkare eller apotekspersonal.

I denna bipacksedel finner du information om:

1. Vad Zoloft är och vad det används för
2. Innan du tar Zoloft
3. Hur du tar Zoloft
4. Eventuella biverkningar
5. Hur Zoloft ska förvaras
6. Övriga upplysningar

1. VAD ZOLOFT ÄR OCH VAD DET ANVÄNDS FÖR

Det verksamma innehållsämnet i Zoloft är sertralin. Sertralin tillhör en grupp läkemedel som kallas SSRI (selektiva serotoninåterupptagshämmare). Dessa läkemedel används för att behandla depression och/eller ångestsjukdomar.

Zoloft kan användas för att behandla

- depression och förebygga återkommande depression (hos vuxna)
- social fobi (hos vuxna)
- posttraumatiskt stressyndrom (PTSD) (hos vuxna)
- paniksyndrom (hos vuxna)
- tvångssyndrom (OCD) (hos vuxna, samt barn och ungdomar i åldersgruppen 6-17 år).

Depression är en klinisk sjukdom med symtom som att du känner dig ledsen, inte kan sova ordentligt eller njuta av livet som vanligt.

Tvångssyndrom och paniksyndrom är sjukdomar som kopplas till ångest med symtom som konstant besvär av fixeringar (tvångsföreställningar) vilket gör att du måste upprepa olika ritualer (tvång).

Posttraumatiskt stressyndrom är ett tillstånd som kan uppträda efter en mycket emotionellt traumatisk upplevelse, med en del symtom som liknar depression och ångest. Social fobi (socialt ångestsyndrom) är en sjukdom som kopplas till ångest. Sjukdomen kännetecknas av känslor av intensiv ångest eller vånda i sociala

situationer (t.ex. att tala med främmande människor, att tala inför grupper av människor, att äta eller dricka inför andra människor eller att bekymra sig över att man kanske uppför dig generande).

Läkaren har bedömt att detta läkemedel är lämpligt för att behandla din sjukdom.

Fråga läkaren om du är osäker på varför du har fått Zoloft.

2. INNAN DU TAR ZOLOFT

Ta inte Zoloft

- om du är allergisk (överkänslig) mot sertralin eller mot något av övriga innehållsämnen i Zoloft
- om du tar eller har tagit läkemedel som kallas monoaminoxidashämmare (MAO-hämmare) (t.ex. selegilin, moklobemid) eller läkemedel som liknar MAO-hämmare (t.ex. linezolid). Om du avbryter behandlingen med sertralin måste du vänta åtminstone 1 vecka innan du kan påbörja behandling med en MAO-hämmare. Om du avbryter behandlingen med en MAO-hämmare måste du vänta åtminstone 2 veckor innan du kan påbörja behandling med sertralin.
- om du tar ett läkemedel som heter pimozid (ett läkemedel mot psykiska sjukdomar).
- Om du tar eller har tagit disulfiram under de senaste två veckorna. Sertralin koncentrat till oral lösning ska inte användas i kombination med disulfiram eller tas inom två veckor efter avslutad behandling med disulfiram.

Var särskilt försiktig med Zoloft

Alla läkemedel passar inte alltid alla människor. Tala med läkaren innan du tar Zoloft om du har eller tidigare har haft något av följande:

- Serotonergt syndrom. I sällsynta fall kan detta syndrom uppträda när du tar vissa andra läkemedel på samma gång som sertralin. (Symtomen på serotonergt syndrom beskrivs i avsnitt 4, "Eventuella biverkningar"). Läkaren har berättat för dig om du har haft detta tidigare.
- Lågt natriumvärde i blodet, eftersom detta kan inträffa när man behandlas med Zoloft. Tala också om för läkaren om du tar vissa läkemedel mot högt blodtryck, eftersom sådana läkemedel också kan förändra natriumnivåerna i blodet.
- Var särskilt försiktig om du är äldre, eftersom du kan löpa högre risk att få låga natriumvärden i blodet (se ovan).
- Leversjukdom. Läkaren kan bedöma att du bör ha en lägre dos av Zoloft.
- Diabetes. Blodsockernivåerna kan påverkas på grund av Zoloft och din diabetesmedicin kan behöva anpassas.
- Epilepsi eller om du tidigare har haft kramper. Om du får ett krampanfall, kontakta din läkare omedelbart.
- Sjukdom med mani och depression (bipolär sjukdom) eller schizofreni. Om du har en manisk period, kontakta din läkare omedelbart.
- Självmordstankar (se nedan "Om du börjar må sämre och har tankar på att skada dig själv")
- Blödningar, eller om du har tagit läkemedel som tunnar ut blodet (t.ex. acetylsalicylsyra eller warfarin) eller som kan öka risken för blödning.
- Om du är barn eller ungdom under 18 år. Zoloft ska bara ges till barn och ungdomar i åldrarna 6-17 år om de lider av tvångssyndrom. Om du behandlas för denna sjukdom kommer läkaren att vilja kontrollera dig noggrant (se "Användning hos barn och ungdomar" nedan).
- Om du får elbehandling (s.k. elektrokonvulsiv behandling, ECT).

Rastlöshet/akatisi

Användning av sertralin har kopplats till akatisi (plågsam rastlöshet och behov att röra på sig, att ofta inte kunna sitta eller stå still). Detta uppträder oftast under de första behandlingsveckorna. Att öka dosen kan vara skadligt för patienter som utvecklar sådana symtom.

Utsättningsreaktioner

Reaktioner i anslutning till att behandlingen avbryts är vanliga, särskilt om behandlingen stoppas plötsligt (se avsnitt 4, Eventuella biverkningar). Risken för att få utsättningsymtom beror på hur länge du

behandlats, doseringen och hur snabbt dosen trappas ner. I allmänhet är dessa symtom lätta till måttliga, men för vissa patienter kan de vara allvarliga. Symtomen uppträder normalt inom de första dagarna efter avbrytandet av behandlingen och försvinner vanligen av sig själv eller avklingar inom 2 veckor. Hos vissa patienter kan de sitta i längre (2-3 månader eller mer). Om behandlingen med sertralin ska avbrytas rekommenderas att dosen minskas gradvis under en period om flera veckor eller månader, beroende på patientens behov.

Om du börjar må sämre och har tankar på att skada dig själv.

Du som är deprimerad och/eller lider av oro/ångest kan ibland ha tankar på att skada dig själv eller begå självmord. Dessa symtom kan förvärras när man börjar använda läkemedel mot depression, eftersom det tar tid innan läkemedel av den här typen har effekt, vanligtvis cirka 2 veckor, ibland längre tid.

Dessa tankar kan vara vanliga:

- om du tidigare har haft tankar på att skada dig själv eller begå självmord,
- om du är yngre än 25 år. Studier har visat att unga vuxna (yngre än 25 år) med psykisk sjukdom som behandlas med antidepressiva läkemedel har en ökad risk för självmordstankar och tankar på att skada sig själv.

Kontakta snarast läkare eller uppsök närmaste sjukhus om du har tankar på att skada dig själv eller begå självmord.

Det kan vara till hjälp att berätta för en släkting eller nära vän att du är deprimerad och/eller lider av oro/ångest. Be dem gärna läsa igenom denna bipacksedel. Du kan också be dem att berätta för dig om de tycker att du verkar må sämre eller om de tycker att ditt beteende förändras.

Användning hos barn och ungdomar

Sertralin ska normalt inte användas vid behandling av barn och ungdomar under 18 år, förutom till patienter med tvångssyndrom. Risken för biverkningar som självmordsförsök, självmordstankar och fientlighet (främst aggression, trots och ilska) är större hos personer under 18 år, när de tar läkemedel av denna typ. Trots detta kan Zoloft skrivas ut av läkare till patienter under 18 år, om läkaren anser att detta är lämpligt. Om en läkare har skrivit ut Zoloft till en patient under 18 år och du vill diskutera detta, kontakta läkaren. Du ska också informera läkaren om du upptäcker något av ovan angivna symtom eller om dessa symtom förvärras hos en person under 18 år som tar Zoloft. Dessutom har de långsiktiga effekterna hos Zoloft på tillväxt, mognad och utveckling av intellekt och beteende ännu inte fastställts hos denna åldersgrupp.

Intag av andra läkemedel

Tala om för läkare eller apotekspersonal om du tar eller nyligen har tagit andra läkemedel, även receptfria sådana.

Vissa läkemedel kan påverka effekten hos Zoloft, eller också kan Zoloft minska effekten hos andra läkemedel som tas samtidigt.

Intag av Zoloft tillsammans med följande läkemedel kan ge allvarliga biverkningar:

- läkemedel som kallas monoaminoxidashämmare (MAO-hämmare) som moklobemid (mot depression) och selegilin (mot Parkinsons sjukdom) samt antibiotikumet linezolid. Använd inte Zoloft tillsammans med MAO-hämmare.
- läkemedel mot psykiska sjukdomar (pimozid). Använd inte Zoloft tillsammans med pimozid.
- använd inte Zoloft tillsammans med disulfiram

Tala med läkaren om du tar något av följande läkemedel:

- Naturläkemedel som innehåller johannesört (*Hypericum perforatum*). Effekten från johannesört kan vara i 1-2 veckor. Tala med läkare.
- Produkter som innehåller aminosyran tryptofan
- Läkemedel mot svår värk (t.ex. tramadol)
- Läkemedel mot migrän (t.ex. sumatriptan)
- Blodförtunnande läkemedel (warfarin)

- Läkemedel mot smärta/ledinflammation (icke-steroida antiinflammatoriska läkemedel (NSAID), t.ex. ibuprofen, acetylsalicylsyra)
- Lugnande medel (diazepam)
- Diuretika (urindrivande medel)
- Läkemedel mot epilepsi (fenytoin)
- Läkemedel mot diabetes (tolbutamid)
- Läkemedel mot stark magsyra och magsår (cimetidin)
- Läkemedel mot mani och depression (litium)
- Andra läkemedel mot depression (t.ex. amitriptylin, nortriptylin)
- Läkemedel mot schizofreni och andra psykiska sjukdomar (t.ex. perfenazin, levomepromazin och olanzapin).

Intag av Zoloft med mat och dryck

Zoloft tabletter kan tas med eller utan måltid.

Zoloft kapslar bör tas tillsammans med mat

Zoloft koncentrat till oral lösning kan tas med eller utan måltid.

Alkohol bör undvikas när du behandlas med Zoloft.

Graviditet och amning

Rådfråga läkare eller apotekspersonal innan du tar något läkemedel.

Sertralins säkerhet på gravida kvinnor har inte fastställts fullständigt. Sertralin bör bara ges till gravida kvinnor om läkaren anser att nyttan för modern överväger de eventuella riskerna för fostret. Kvinnor i fertil ålder som behandlas med sertralin bör använda lämpligt preventivmedel.

Det finns belägg för att sertralin utsöndras i bröstmjolk hos människa. Sertralin bör bara ges till ammande kvinnor om läkaren anser att nyttan för modern överväger de eventuella riskerna för barnet.

Körförmåga och användning av maskiner

Psykofarmaka som sertralin kan påverka din förmåga att köra bil eller använda maskiner. Du bör därför inte köra bil eller använda maskiner förrän du vet hur detta läkemedel påverkar din förmåga att utföra dessa aktiviteter.

Viktig information om några innehållsämnen i Zoloft

Om du inte tål vissa sockerarter, bör du kontakta din läkare innan du tar denna medicin.

Detta läkemedel innehåller 12 % etanol (alkohol) och måste spädas före användning. Varje ml av den oral lösningen innehåller 150,7 mg alkohol. Skadligt för personer som lider av alkoholism. Ska uppmärksammas av gravida eller ammande kvinnor, barn och högriskgrupper såsom patienter med leversjukdom eller epilepsi.

Detta läkemedel innehåller butylhydroxytoulen vilket kan vara irriterande för ögon, hud och slemhinnor. Läkemedlet innehåller också glycerol vilket i höga doser kan ge huvudvärk, magont och diarre.

3. HUR DU TAR ZOLOFT

Ta alltid Zoloft enligt läkarens anvisningar.

Zoloft tabletter kan tas med eller utan mat.

Zoloft kapslar bör tas med mat.

Zoloft koncentrat för oral lösning kan tas med eller utan mat.

Ta läkemedlet en gång dagligen, antingen på morgonen eller på kvällen.

Rådfråga läkare eller apotekspersonal om du är osäker.

Vanlig dos är:

Vuxna

Depression och tvångssyndrom

Vanlig effektiv dos är 50 mg (2,5 ml) dagligen. Dosen kan sedan ökas med 50 mg (2,5 ml) i taget i intervall om åtminstone en vecka under ett antal veckor. Den maximalt rekommenderade dosen är 200 mg (10 ml) dagligen.

Paniksyndrom, social fobi och posttraumatiskt stressyndrom

Behandlingen bör starta med 25 mg (1,25 ml) dagligen, och därefter ökas till 50 mg (2,5 ml) dagligen efter en vecka. Dosen kan sedan ökas med 50 mg (2,5 ml) i taget under ett antal veckor. Den maximalt rekommenderade dosen är 200 mg (10 ml) dagligen.

Barn och ungdomar

Zoloft får endast ges till barn och ungdomar i åldrarna 6-17 år som lider av tvångssyndrom (OCD).

Tvångssyndrom:

Barn 6-12 år: Rekommenderad startdos är 25 mg (1,25 ml) dagligen. Efter en vecka kan läkaren öka dosen till 50 mg (2,5 ml) dagligen. Maximal dos är 200 mg (10 ml) dagligen.

Ungdomar 13-17 år: Rekommenderad startdos är 50 mg (2,5 ml) dagligen. Maximal dos är 200 mg (10 ml) dagligen.

Om du har lever- eller njurproblem, tala om det för din läkare och följ de anvisningar du får.

Din läkare kommer att säga till dig hur länge du ska ta detta läkemedel. Det beror på sjukdomens natur och hur bra du svarar på behandlingen. Det kan ta flera veckor innan dina symtom förbättras.

Instruktioner om hur du använder Zoloft på rätt sätt

Koncentratet till oral lösning måste alltid spädas innan användning. Drick aldrig koncentratet utspätt.

Första gången du öppnar flaskan med oralt koncentrat ska du sätta i pipetten i flaskan på följande sätt:

1. Skruva av locket på flaskan genom att trycka ned locket hårt samtidigt som du vrider locket åt vänster (motsatt medurs). Ta undan locket.
2. Sätt i pipetten i flaskan och spänn åt. Pipetten hittar du i kartongen.
3. När du senare öppnar flaskan, tryck ned hårt på pipetten samtidigt som du vrider pipetten till vänster (motsatt medurs).
4. Sätt tillbaka pipetten på flaskan efter användning

Mäta dosen

Använd pipetten för att mäta upp den dos som förskrivits av läkaren. Blanda den uppmätta dosen med 120 ml (ett glas) vätska som kan vara vatten, ginger ale, sockerdricka, läskedryck eller apelsinjuice.

Blanda inte koncentratet med något annat än de vätskor som listas ovan. Blandningen ska drickas omedelbart efter blandning. Blandningen kan vara lite grumlig, men detta är normalt.

Om du har tagit för stor mängd av Zoloft

Om du fått i dig för stor mängd Zoloft av misstag, kontakta omedelbart din läkare eller uppsök närmsta akutmottagning. Ta alltid med dig läkemedelsförpackningen med etiketten på, oavsett om det är något läkemedel kvar eller inte.

Symtomen på överdosering kan vara dåsighet, illamående och kräkningar, snabba hjärtslag, skakningar, upprördhet, yrsel och, i sällsynta fall, medvetslöshet.

Om du har glömt att ta Zoloft

Om du glömmet att ta en tablett, ta inte den missade tabletten. Ta nästa tablett i rätt tid.

Ta inte dubbel dos för att kompensera för glömd dos.

Om du slutar att ta Zoloft

Sluta inte att ta Zoloft, såvida inte läkaren säger till dig det. Din läkare vill att du gradvis minskar dosen av Zoloft under flera veckor innan du helt slutar att ta läkemedlet. Om du plötsligt slutar att ta detta läkemedel kan du få biverkningar som yrsel, domningar, sömnproblem, upprördhet eller ångest, huvudvärk, illamående, kräkningar och skakningar. Om du upplever någon av dessa biverkningar eller några andra biverkningar när du slutar att ta Zoloft, kontakta din läkare.

Om du har ytterligare frågor om detta läkemedel, kontakta läkare eller apotekspersonal.

4. EVENTUELLA BIVERKNINGAR

Liksom alla läkemedel kan Zoloft orsaka biverkningar, men alla användare behöver inte få dem.

Om några biverkningar blir värre eller om du märker några biverkningar som inte nämns i denna information, kontakta läkare eller apotekspersonal.

Illamående är vanligaste biverkningen. Biverkningarna beror på dosen och är ofta övergående och avtar efter fortsatt behandling.

Tala genast med din läkare om du upplever något av följande symtom när du har tagit detta läkemedel. Symtomen kan vara allvarliga.

- om du får svåra hudutslag med blåsor (erythema multiforme) (detta kan drabba munnen och tungan). Det kan vara tecken på en sjukdom som heter Stevens-Johnsons syndrom eller toxisk epidermal nekrolys (TEN). Din läkare avbryter i så fall behandlingen.
- allergisk reaktion eller allergi, vilket kan ge symtom som kliande hudutslag, andningsproblem, väsende andning, svullnader i ögonlocken, ansiktet eller på läpparna
- om du blir upprörd eller förvirrad eller får diarré, feber och högt blodtryck, kraftiga svettningar och snabba hjärtslag. Detta är symtom på serotonergt syndrom. I sällsynta fall kan detta syndrom uppträda när du tar vissa andra läkemedel på samma gång som sertralin. Din läkare kan vilja avbryta behandlingen.
- om du får gulaktig hud och gulaktiga ögon, vilket kan tyda på leverskada
- om du upplever symtom på depression med självmordstankar.
- om du börjar känna dig rastlös och inte kan sitta eller stå still efter att du har börjat ta Zoloft. Tala med din läkare om du börjar känna dig rastlös.

Följande biverkningar har setts i kliniska studier på vuxna.

Mycket vanliga biverkningar (förekommer hos fler än 1 patient av 10):

sömlöshet, yrsel, sömnighet, huvudvärk, diarré, illamående, muntorrhet, utebliven utlösning, trötthet.

Vanliga biverkningar (förekommer hos 1-10 patienter av 100):

halsont, anorexi, ökad aptit, depression, känna sig konstig, mardrömmar, ångest, upprördhet, oro, minskat sexuellt intresse, tandagnisslan, domningar och stickningar, skakningar, muskelsträckning, onormal smak, bristande uppmärksamhet, synstörningar, öronringningar, hjärtklappning, värmevallningar, gäspningar, magont, kräkningar, förstoppning, orolig mage, gaser, utslag, ökade svettningar, muskelsmärta, sexuella störningar, potensproblem, smärta i bröstkorgen.

Mindre vanliga biverkningar (förekommer hos 1-10 patienter av 1 000):

luftrörskatarr, rinnande näsa, hallucinationer, kraftig lyckokänsla, likgiltighet, onormala tankar, kramper, ofrivilliga muskelsammandragningar, onormal koordination, inte kunna vara still, minnesförlust, minskade

känslor, talsvårigheter, yrsel när man ställer sig upp, migrän, öronont, snabba hjärtslag, högt blodtryck, vallningar, andningssvårigheter (eventuellt med väsljud), andfäddhet, näsblod, problem i matstrupen, svårigheter att svälja, hemorrojder, ökad salivavsöndring, störningar i tungrörelserna, rapningar, ögonsvullnad, mörklila fläckar i huden, håravfall, kallsvettning, torr hud, nässelfeber, inflammation i led och ben, muskelsvaghet, ryggont, muskelryckningar, behov att kissa på natten, oförmåga att kissa, ökad urinmängd, behöva kissa oftare, problem med att kissa, vaginal blödning, sexuella problem hos kvinnor, sjukdomskänsla, frossa, feber, svaghet, törst, viktnedgång, viktuppgång.

Sällsynta biverkningar (förekommer hos 1-10 patienter av 10 000):

tarmproblem, öroninfektion, cancer, svullna körtlar, högt kolesterolvärde, lågt blodsocker, fysiska symtom på grund av stress eller sinnesrörelse, läkemedelsberoende, psykotisk störning, aggression, förföljelsetamani, självmordstankar, sömngång, för tidig utlösning, koma, onormala rörelser, svårigheter att röra sig, ökad sinnesförmimelse, störd sinnesförmimelse, grön starr, problem med tårflödet, fläckar framför ögonen, dubbelseende, ljuset sticker i ögonen, ögonblödning, förstörade pupiller, hjärtattack, långsamma hjärtslag, hjärtproblem, dålig cirkulation i armar och ben, täppt i halsen, snabb andning, långsam andning, talsvårigheter, hicka, blod i avföringen, ont i munnen, sår på tungan, tandproblem, tungproblem, munsår, problem med leverfunktionen, hudproblem med blåsor, utslag i hårbotten, onormal hårstruktur, onormal hudlukt, bensjukdom, minskad urinmängd, urininkontinens, svårigheter att kissa, kraftig vaginal blödning, torr vagina, rodnad och smärta i penis och förhud, underlivsflytning, förlängd erektion, utsöndring från bröstet, bräck, ärr på injektionsstället, minskad läkemedelstolerans, gångsvårigheter, onormala laboratorievärden, onormal sperma, skada, kärlutvidgningsoperation.

Efter marknadsföringen av sertralin har följande biverkningar rapporterats:

minskat antal vita blodkroppar, minskat antal blodplättar, lågt värde av sköldkörtelhormon, endokrina problem, låga blodsalter, hemiska onormala drömmar, självmordsbeteende, problem med muskelrörelserna (som att röra sig mycket, muskelsträckning och gångsvårigheter), svimningsanfall, onormal syn, problem med blödningar (t.ex. näsblod, magblödning eller blod i urinen), inflammation i bukspottkörteln, allvarliga problem med leverfunktionen, gulsot, hudödem, hudreaktion mot solen, klåda, ledvärk, muskelkramp, bröstförstoring, oregelbundna menstruationer, bensvullnad, problem med koagulationen och allvarlig allergisk reaktion.

Biverkningar hos barn och ungdomar:

I kliniska studier på barn och ungdomar sågs i allmänhet liknande biverkningar som hos vuxna (se ovan). De vanligaste biverkningarna hos barn och ungdomar var huvudvärk, sömnlöshet, diarré och illamående.

5. HUR ZOLOFT SKA FÖRVARAS

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

Används före utgångsdatum som anges på förpackningen. Utgångsdatumet är den sista dagen i angiven månad.

[Kompletteras nationellt]

Medicinen ska inte kastas i avloppet eller bland hushållsavfall. Fråga apotekspersonalen hur man gör med mediciner som inte längre används. Dessa åtgärder är till för att skydda miljön.

6. ÖVRIGA UPPLYSNINGAR

Innehållsdeklaration

-

[Kompletteras nationellt]

Läkemedlets utseende och förpackningsstorlekar

[Kompletteras nationellt]

Innehavare av godkännande för försäljning

[Se Bilaga 1 - Kompletteras nationellt]

{Namn och adress}

<{tel}>

<{fax}>

<{e-post}>

<Detta läkemedel är godkänt inom Europeiska ekonomiska samarbetsområdet under namnen:>

<{namn på medlemsstat}> <{läkemedlets namn}>

<{namn på medlemsstat}> <{läkemedlets namn}>

[Se bilaga I. - Kompletteras nationellt]

Denna bipacksedel godkändes senast {MM/ÅÅÅÅ}

[Kompletteras nationellt]

BILAGA IV
VILLKOR FÖR GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

De nationella behöriga myndigheterna, samordnat av referensmedlemsstaten, ska tillse att innehavarna av godkännande för försäljning uppfyller följande villkor:

”Innehavaren av godkännande för försäljning har åtagit sig:

Att tillhandahålla de relevanta offentligt tillgängliga icke-kliniska uppgifterna om toxicitet för unga djur, för att motivera varför inga fler uppgifter behöver tas fram på detta område.

Att förbinda sig att utföra en långvarig säkerhetsstudie om aspekter av tillväxt, sexuell mognad och kognitiv och emotionell utveckling till stöd för den pediatrika OCD-indikationen hos pediatrika patienter i åldern 6-17 år. I denna studie ingår en jämförelsegrupp av pediatrika patienter som bara får psykoterapi.”