


Sertraline Aurobindo 50, 100 mg, filmomhulde tabletten	RVG 33643, 33644	 AUROBINDO
Module 1 Administrative information and prescribing information		
1.3.1 SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN		Rev.nr.2312 Pag. 1 van 22

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Sertraline Aurobindo 50 mg, filmomhulde tabletten
Sertraline Aurobindo 100 mg, filmomhulde tabletten

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke filmomhulde tablet bevat 50 mg sertraline (in de vorm van sertralinehydrochloride).
Elke filmomhulde tablet bevat 100 mg sertraline (in de vorm van sertralinehydrochloride).

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Filmomhulde tablet.

Sertraline Aurobindo 50 mg filmomhulde tabletten:

Witte, dubbelbolle, capsulevormige, filmomhulde tabletten waarbij aan de ene kant een 'A' is gegraveerd en met een breukstreep aangebracht tussen de '8' en de '1'.
De tablet kan worden verdeeld in gelijke doses.

Sertraline Aurobindo 100 mg filmomhulde tabletten:

Witte, dubbelbolle, capsulevormige, filmomhulde tabletten waarop aan de ene kant een 'A' en aan de andere kant '82' is gegraveerd.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Sertraline is geïndiceerd voor de behandeling van:

Depressieve episodes. Preventie van heroptreden van depressieve episodes.
Paniekstoornis, met of zonder agorafobie.
Obsessieve compulsieve stoornis (OCS) bij volwassenen en pediatrische patiënten in de leeftijd van 6-17 jaar.
Sociale angststoornis.
Posttraumatische stressstoornis (PTSS).

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering


Aanvangsbehandeling

Depressie en OCS

De behandeling met sertraline dient te worden gestart met een dosis van 50 mg/dag.

Paniekstoornis, PTSS en sociale angststoornis

De behandeling dient te worden gestart met 25 mg/dag. Na één week dient de dosis te worden verhoogd tot 50 mg eenmaal daags. Dit doseringsschema blijkt de frequentie van bijwerkingen die

Sertraline Aurobindo 50, 100 mg, filmomhulde tabletten	RVG 33643, 33644	 AUROBINDO
Module 1 Administrative information and prescribing information		
1.3.1 SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN		Rev.nr.2312 Pag. 2 van 22

kort na aanvang van de behandeling optreden en karakteristiek zijn voor een paniekstoornis, te verminderen.

Titrerings

Depressie, OCS, paniekstoornis, sociale angststoornis en PTSS

Patiënten die niet reageren op een dosis van 50 mg kunnen baat hebben bij dosisverhogingen. Dosisveranderingen dienen te worden doorgevoerd in stappen van 50 mg met intervallen van tenminste 1 week, tot een maximum van 200 mg/dag. Veranderingen in dosis mogen niet vaker dan eenmaal per week doorgevoerd worden vanwege de eliminatiehalfwaardetijd van 24 uur van sertraline.

De eerste tekenen van therapeutisch effect kunnen binnen 7 dagen gezien worden. Meestal zijn echter langere periodes nodig voordat de therapeutische respons zichtbaar wordt, vooral bij OCS.

Onderhoud

De dosering bij langetermijn behandeling dient op het laagste werkzame niveau gehouden te worden, met verdere aanpassing afhankelijk van de therapeutische respons.

Depressie

Behandeling over een langere termijn kan ook geschikt zijn voor preventie van het heroptreden van depressieve episodes (MDE). In de meeste gevallen is de aanbevolen dosis voor preventie van het heroptreden van MDE gelijk aan de dosis die wordt gebruikt tijdens de huidige episode. Patiënten met depressie dienen gedurende een voldoende lange periode van tenminste 6 maanden behandeld te worden om er zeker van te zijn dat ze vrij zijn van symptomen.

Paniekstoornis en OCS

Voortgezet gebruik bij paniekstoornis en OCS dient regelmatig geëvalueerd te worden aangezien preventie van het heroptreden voor deze stoornissen niet aangetoond is.

Gebruik bij ouderen

Bij ouderen dient voorzichtig gedoseerd te worden, aangezien het risico op hyponatriëmie bij ouderen hoger kan zijn (zie rubriek 4.4).

Gebruik bij leverinsufficiëntie

Het gebruik van sertraline bij patiënten met leveraandoeningen dient voorzichtig te geschieden. Bij patiënten met leverfunctiestoornissen dient een lagere of minder frequente dosis te worden gebruikt (zie rubriek 4.4). Sertraline dient niet gebruikt te worden in geval van ernstige leverfunctiestoornis aangezien hiervoor geen klinische gegevens beschikbaar zijn (zie rubriek 4.4).

Gebruik bij nierinsufficiëntie

Aanpassing van de dosering bij patiënten met nierinsufficiëntie is niet nodig (zie rubriek 4.4).


Pediatrische patiënten

Kinderen en adolescenten met een obsessieve compulsieve stoornis

Leeftijd 13-17 jaar: Start met 50 mg eenmaal daags.

Leeftijd 6-12 jaar: Start met 25 mg eenmaal daags. Na één week kan de dosering worden verhoogd tot 50 mg eenmaal daags.

In het geval de respons minder is dan gewenst, kunnen hierop volgende doses indien nodig worden verhoogd in stappen van 50 mg gedurende een aantal weken. De maximale dosering is 200 mg per dag. Bij het verhogen van de dosis van 50 mg dient echter rekening gehouden te worden met het over

Sertraline Aurobindo 50, 100 mg, filmomhulde tabletten	RVG 33643, 33644	 AUROBINDO
Module 1 Administrative information and prescribing information		
1.3.1 SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN		Rev.nr.2312 Pag. 3 van 22

het algemeen lagere lichaamsgewicht van kinderen in vergelijking met dat van volwassenen. Dosisveranderingen dienen niet te worden doorgevoerd met intervallen van minder dan één week.

De werkzaamheid bij een pediatrische depressieve stoornis is niet aangetoond.

Er zijn geen gegevens beschikbaar over kinderen jonger dan 6 jaar (zie ook rubriek 4.4).

Wijze van toediening

Sertraline dient éénmaal daags worden toegediend, dan wel 's morgens, dan wel 's avonds. Sertraline tabletten kunnen zowel met als zonder voedsel worden toegediend.

Onttrekkingsverschijnselen die waargenomen zijn na stoppen met sertraline

Abrupte beëindiging dient te worden vermeden. Als de behandeling met sertraline wordt gestopt, dient de dosis geleidelijk te worden verlaagd over een periode van tenminste één tot twee weken om het risico op onttrekkingsverschijnselen te verminderen (zie rubrieken 4.4 en 4.8). Indien zich ondraaglijke symptomen voordoen na een dosisverlaging of na afbreken van de behandeling, kan worden overwogen om de eerder voorgeschreven dosis te hervatten. Vervolgens kan de arts doorgaan met het verlagen van de dosis, maar in een geleidelijker tempo.

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor het werkzame stof of voor één van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.

Gelijktijdig gebruik van irreversibele monoamine-oxidase remmers (MAO remmers) is gecontra-indiceerd vanwege het risico op het serotoninesyndroom met symptomen zoals agitatie, tremor en hyperthermie. De behandeling met sertraline dient niet gestart te worden gedurende tenminste 14 dagen na beëindiging van de behandeling met een irreversibele MAO remmer. De behandeling met sertraline dient tenminste 7 dagen voor het starten van de behandeling met een irreversibele MAO remmer beëindigd te worden (zie rubriek 4.5).

Gelijktijdige inname van pimozide is gecontra-indiceerd (zie rubriek 4.5).

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik


Serotoninesyndroom (SS) of maligne neurolepticasyndroom (MNS)

Het ontwikkelen van potentieel levensbedreigende syndromen zoals het serotoninesyndroom (SS) of het maligne neurolepticasyndroom (MNS) is gemeld bij gebruik van SSRIs.

Het risico op SS of MNS bij SSRIs, inclusief de behandeling met sertraline. Het risico van SS of MNS met SSRIs neemt toe bij gelijktijdig gebruik van andere serotonerge geneesmiddelen (waaronder andere serotonerge antidepressiva, triptanen), met geneesmiddelen die het metabolisme van serotonine nadelig beïnvloeden (waaronder MAOIs, bijv. methyleenblauw), antipsychotica en andere dopamine-antagonisten en met opiaten (zoals buprenorfine). Patiënten moeten worden gecontroleerd op het optreden van voortekenen en symptomen van het SS of MNS syndroom (zie rubriek 4.3). De symptomen van het serotoninesyndroom kunnen veranderingen in de mentale toestand, autonome instabiliteit, neuromusculaire afwijkingen en / of gastro-intestinale symptomen omvatten. Als het serotoninesyndroom wordt vermoed, moet een dosisverlaging of stopzetting van de behandeling worden overwogen, afhankelijk van de ernst van de symptomen.

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

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

Sertraline Aurobindo 50, 100 mg, filmomhulde tabletten	RVG 33643, 33644	 AUROBINDO
Module 1 Administrative information and prescribing information		
1.3.1 SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN		Rev.nr.2312 Pag. 4 van 22

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

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

QTc-verlenging/Torsade de Pointes (TdP)

Gevallen van QTc-verlenging en Torsades de Pointes (TdP) zijn gerapporteerd tijdens post-marketing gebruik van sertraline. Het merendeel van de gevallen trad op bij patiënten met andere risicofactoren voor QTc-verlenging/TdP. Het effect op de QTc-verlenging werd bevestigd in een grondig QTc-onderzoek bij gezonde vrijwilligers met een statistisch significante positieve blootstelling/responsrelatie. Daarom dient sertraline met voorzichtigheid te worden gebruikt bij patiënten met bijkomende risicofactoren voor QTc-verlenging zoals hartaandoening, hypokaliëmie of hypomagnesemie, familiale antecedenten van QTc-verlenging, bradycardie en gelijktijdig gebruik van geneesmiddelen die het QTc-interval verlengen (zie rubrieken 4.5 en 5.1).

Activering van hypomanie of manie

Manisch/hypomanische symptomen zijn gemeld bij een klein aantal patiënten die behandeld werden met op de markt beschikbare antidepressiva en anti-obsessieve geneesmiddelen, waaronder sertraline. Daarom dient sertraline met voorzichtigheid gebruikt te worden bij patiënten met een geschiedenis van manie/hypomanie. Nauwkeurig toezicht van de arts is noodzakelijk. Het gebruik van sertraline dient te worden gestopt zodra een patiënt een manische fase ingaat.

Schizofrenie

Bij schizofrene patiënten kunnen psychotische symptomen verergeren.

Insulten


Tijdens behandeling met sertraline kunnen insulten optreden: sertraline dient vermeden te worden bij patiënten met instabiele epilepsie en patiënten met gecontroleerde epilepsie dienen zorgvuldig gevolgd te worden. De behandeling met sertraline dient gestopt te worden zodra zich bij een patiënt insulten voordoen.

Suïcide/suïcidale gedachten of verergering van de aandoening

Depressie wordt geassocieerd met een verhoogd risico op suïcidale gedachten, zelfverwonding en suïcide (suïcide gerelateerde gebeurtenissen). Dit risico blijft bestaan tot een significante remissie optreedt. Omdat het mogelijk is dat gedurende de eerste paar weken of langer geen verbetering optreedt, moeten patiënten zeer goed gevolgd worden tot een dergelijke verbetering wel optreedt. Het is algemene klinische ervaring dat het risico op suïcide in de vroege stadia van het herstel kan toenemen.

Andere psychiatrische condities waarvoor sertraline wordt voorgeschreven kunnen ook geassocieerd worden met een toegenomen risico op aan suïcide gerelateerde gebeurtenissen. Bovendien kunnen deze condities comorbide zijn met episodes van depressie in engere zin. Dezelfde voorzorgsmaatregelen die in acht worden genomen bij de behandeling van patiënten met een depressieve stoornis moeten daarom in acht worden genomen bij de behandeling van patiënten met andere psychiatrische aandoeningen.

Van patiënten met een voorgeschiedenis van aan suïcide gerelateerde gebeurtenissen, of patiënten die voorafgaand aan het begin van de behandeling een significante mate van suïcidale ideeën vertonen, is bekend dat ze een groter risico lopen op het ontwikkelen van suïcidale gedachten of suïcidepogingen en deze patiënten moeten tijdens de behandeling zeer goed gevolgd worden. Een meta-analyse van placebogecontroleerde klinische onderzoeken naar antidepressiva bij volwassen patiënten met

Sertraline Aurobindo 50, 100 mg, filmomhulde tabletten	RVG 33643, 33644	 AUROBINDO
Module 1 Administrative information and prescribing information		
1.3.1 SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN		Rev.nr.2312 Pag. 5 van 22

psychiatrische stoornissen toonde een toegenomen risico op suïcidaal gedrag bij het gebruik van antidepressiva aan vergeleken met placebo bij patiënten jonger dan 25 jaar oud.

Patiënten, in het bijzonder hoog risico patiënten, dienen nauwkeurig gevolgd te worden tijdens behandeling met deze geneesmiddelen, in het bijzonder in het begin van de behandeling en na dosisaanpassingen. Patiënten (en zorgverleners van patiënten) moeten op de hoogte worden gebracht van de noodzaak om te letten op elke klinische verergering, suïcidaal gedrag of suïcidale gedachten en ongewone gedragsveranderingen en de noodzaak om onmiddellijk medisch advies in te winnen als deze symptomen zich voordoen.

Seksuele disfunctie

Selectieve serotonine heropnameremmers (SSRI's)/serotonine-noradrenalineheropnameremmers (SNRI's) kunnen symptomen van seksuele disfunctie veroorzaken (zie paragraaf 4.8). Er zijn meldingen geweest van langdurige seksuele disfunctie waar de symptomen bleven aanhouden ondanks het staken van de behandeling met SSRI's/SNRI's.

Pediatrische patiënten

Sertraline dient niet te worden gebruikt bij de behandeling van kinderen en adolescenten jonger dan 18 jaar, behalve bij patiënten met obsessieve compulsieve stoornis in de leeftijd van 6-17 jaar. In klinische studies werden suïcidaal gedrag (zelfmoordpogingen en zelfmoordgedachten) en vijandigheid (voornamelijk agressie, oppositioneel gedrag en woede) vaker waargenomen bij kinderen en adolescenten die behandeld werden met antidepressiva dan bij degenen die behandeld werden met placebo. Indien, op grond van een klinische noodzaak, toch een besluit wordt genomen om te behandelen, dan dient de patiënt zorgvuldig gecontroleerd te worden op het optreden van suïcidale symptomen, vooral in vroege behandeling. De langetermijnveiligheid voor de cognitieve, emotionele, fysieke en puberale ontwikkeling bij kinderen en adolescenten van 6 tot 16 jaar werd beoordeeld in een lange termijn observationele studie gedurende maximaal 3 jaar (zie rubriek 5.1). Daarnaast is er slechts beperkt klinisch bewijs van langetermijn veiligheid bij kinderen en adolescenten, zoals effecten op groei, seksuele maturatie en cognitieve en gedragsontwikkelingen. Een paar gevallen van vertraagde groei en verlate puberteit zijn post-marketing gerapporteerd. De klinische relevantie en causaliteit zijn nog onduidelijk (zie rubriek 5.3 voor de betreffende preklinische veiligheidsgegevens). Artsen dienen pediatriese patiënten die langdurig behandeld worden te controleren op afwijkingen in hun groei en ontwikkeling.

Abnormale bloeding/hemorragie


Er zijn meldingen van bloedingsstoornissen met SSRIs waaronder cutane bloeding (ecchymosen en purpura) en andere hemorragische voorvallen zoals gastro-intestinale of gynaecologische bloedingen, waaronder fatale hemorragieën. Voorzichtigheid wordt aangeraden bij patiënten die SSRIs nemen, vooral bij gelijktijdig gebruik met geneesmiddelen waarvan bekend is dat ze de bloedplaatjesfunctie beïnvloeden (bijv. anticoagulantia, atypische antipsychotica en fenothiazinen, de meeste tricyclische antidepressiva, acetylsalicylzuur en niet-steroidale anti-inflammatoire geneesmiddelen (NSAIDs)) en ook bij patiënten met een voorgeschiedenis van bloedingsstoornissen (zie rubriek 4.5).

SSRI's/SNRI's kunnen het risico op postpartumbloeding verhogen (zie rubriek 4.6, 4.8).

Hyponatriëmie

Hyponatriëmie kan optreden als gevolg van behandeling met SSRIs of SNRIs waaronder sertraline. In veel gevallen blijkt hyponatriëmie het gevolg te zijn van een syndroom van onaangepaste antidiuretisch hormoon afgifte (SIADH). Er zijn gevallen gemeld van natriumgehalten in het serum van minder dan 110 mmol/l.

Oudere patiënten lopen mogelijk een verhoogd risico op het ontwikkelen van hyponatriëmie met SSRIs en SNRIs. Ook patiënten die diuretica gebruiken of die op andere wijze een verminderd bloedvolume hebben, kunnen een hoger risico lopen (zie Gebruik bij ouderen). Stoppen met sertraline

Sertraline Aurobindo 50, 100 mg, filmomhulde tabletten	RVG 33643, 33644	 AUROBINDO
Module 1 Administrative information and prescribing information		
1.3.1 SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN		Rev.nr.2312 Pag. 6 van 22

dient overwogen te worden bij patiënten met symptomatische hyponatriëmie en geschikte medische interventie dient te worden ingesteld. Tekenen en symptomen van hyponatriëmie zijn onder andere hoofdpijn, concentratieproblemen, verslechterd geheugen, verwardheid, zwakte en wankelen, mogelijk leidend tot vallen. Tekenen en symptomen die geassocieerd worden met ernstigere en/of acute gevallen waren onder andere hallucinatie, syncope, insulten, coma, ademhalingsstilstand en sterfte.

Onttrekkingsverschijnselen die waargenomen zijn na stoppen van behandeling met sertraline

Onttrekkingsverschijnselen na het afbreken van de behandeling komen vaak voor, vooral bij abrupte beëindiging (zie rubriek 4.8). In klinische studies was het voorkomen van gemelde onttrekkingsverschijnselen onder patiënten die behandeld werden met sertraline 23% bij degenen die stopten met sertraline, vergeleken met 12% bij degenen die doorgingen met de sertraline behandeling.

Het risico op onttrekkingsverschijnselen kan afhankelijk zijn van meerdere factoren waaronder de therapeutische duur en dosering en het tempo van de dosisverlaging. Duizeligheid, zintuiglijke stoornissen (waaronder paresthesieën), slaapstoornissen (waaronder insomnia en levendige dromen), agitatie of angst, misselijkheid en/of braken, tremor en hoofdpijn zijn de meest gerapporteerde reacties. In het algemeen zijn deze symptomen mild tot matig in intensiteit, echter bij sommige patiënten kunnen ze ernstig zijn. Ze treden meestal binnen de eerste paar dagen na afbreken van de behandeling op, maar in zeer zeldzame gevallen zijn zulke symptomen ook gerapporteerd bij patiënten die per ongeluk een dosis gemist hebben. Deze symptomen zijn in het algemeen zelflimiterend en verdwijnen gewoonlijk binnen 2 weken, hoewel ze bij sommige personen langer kunnen aanhouden (2-3 maanden of meer). Het wordt daarom aangeraden om sertraline bij het afbreken van de behandeling geleidelijk af te bouwen over een periode van meerdere weken of maanden, naar behoefte van de patiënt (zie rubriek 4.2).

Acathisie/psychomotore rusteloosheid

Het gebruik van sertraline is geassocieerd met de ontwikkeling van acathisie, gekarakteriseerd door een subjectief onplezierige of beangstigende rusteloosheid en noodzaak om te bewegen, vaak gepaard gaand met het onvermogen om stil te zitten of te staan. Dit treedt meestal tijdens de eerste paar weken van behandeling op. Bij patiënten die deze symptomen ontwikkelen, kan het schadelijk zijn om de dosis te verhogen.

Leverinsufficiëntie


Sertraline wordt grotendeels door de lever gemetaboliseerd. In een farmacokinetische studie met herhaalde doses sertraline bij patiënten met een lichte, stabiele cirrose werd een, in vergelijking met normale individuen, verlengde halfwaardetijd en een ongeveer drie keer zo grote AUC en C_{max} gezien. Er werden geen significante verschillen in de plasma-eiwitbinding tussen de twee groepen waargenomen. Het gebruik van sertraline bij patiënten met leverziekte dient voorzichtig te geschieden. Indien sertraline wordt toegediend aan patiënten met leverinsufficiëntie dient een lagere of minder frequente dosis te worden overwogen. Sertraline dient niet gebruikt te worden bij patiënten met ernstige leverfunctiestoornissen (zie rubriek 4.2).

Nierinsufficiëntie

Sertraline wordt uitgebreid gemetaboliseerd en excretie van onveranderd geneesmiddel in de urine is een minder belangrijke eliminatieweg. In studies bij patiënten met lichte tot matige nierinsufficiëntie (creatinineklaring 30-60 ml/min) of matige tot ernstige nierinsufficiëntie (creatinineklaring 10-29 ml/min) waren de farmacokinetische parameters (AUC₀₋₂₄ of C_{max}) na herhaalde doses niet significant verschillend in vergelijking met de controlegroep. De sertraline dosis hoeft niet aangepast te worden op basis van de mate van nierinsufficiëntie.

Gebruik bij ouderen

Meer dan 700 oudere patiënten (> 65 jaar) hebben deelgenomen aan klinische studies. Het patroon en de incidentie van de bijwerkingen bij ouderen waren vergelijkbaar met die bij jongere patiënten.

Sertraline Aurobindo 50, 100 mg, filmomhulde tabletten	RVG 33643, 33644	 AUROBINDO
Module 1 Administrative information and prescribing information		
1.3.1 SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN		Rev.nr.2312 Pag. 7 van 22

SSRIs of SNRIs waaronder sertraline zijn echter geassocieerd met gevallen van klinisch significante hyponatriëmie bij oudere patiënten, die mogelijk een hoger risico lopen op deze bijwerking (zie hyponatriëmie in rubriek 4.4).

Diabetes

Bij patiënten met diabetes kan behandeling met een SSRI de glycemische regulering veranderen. Het kan zijn dat de insuline en/of een orale hypoglycemische dosering aangepast moet worden.

Electroconvulsieve therapie

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

Grapefruit sap

De toediening van sertraline met grapefruitsap wordt niet aanbevolen (zie rubriek 4.5).

Verstoring van urine onderzoeken

Vals-positieve urine immunoassay onderzoeken voor benzodiazepinen zijn gerapporteerd bij patiënten die sertraline innemen. Dit is te wijten aan een gebrek aan specificiteit van de onderzoeken. Vals-positieve test resultaten kunnen worden verwacht gedurende een aantal dagen na het stoppen met sertraline therapie. Onderzoeken om de resultaten te bevestigen, zoals gaschromatografie/massaspectrometrie, zullen sertraline onderscheiden van benzodiazepinen.

Gesloten kamerhoek glaucoom

Selectieve Serotonine Heropname-remmers, waaronder sertraline, kunnen een effect hebben op de pupilgrootte, leidend tot mydriasis. Deze mydriasis kan in potentie de kamerhoek vernauwen, resulteert in een verhoogde intra-oculaire druk en gesloten kamerhoek glaucoom, met name in gepredisponerde patiënten. Sertraline moet daarom met grote voorzichtigheid worden gebruikt bij patiënten met een gesloten kamerhoek glaucoom of een voorgeschiedenis van glaucoom.

Sertraline Aurobindo bevat natrium

Dit geneesmiddel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per filmomhulde tablet, dat wil zeggen dat het in wezen 'natriumvrij' is.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Gecontra-indiceerd


Monoamine-oxidase remmers

Irreversibele MAO remmers (bijv. selegiline)

Sertraline dient niet in combinatie met irreversibele MAO remmers zoals selegiline gebruikt te worden. De behandeling met sertraline dient niet gestart te worden gedurende tenminste 14 dagen na beëindiging van de behandeling met een irreversibele MAO remmer. De behandeling met sertraline dient tenminste 7 dagen voor het starten van de behandeling met een irreversibele MAO remmer beëindigd te worden (zie rubriek 4.3).

Reversibele, selectieve MAO-A remmer (moclobemide)

Vanwege het risico op het serotoninesyndroom dient de combinatie van sertraline met een reversibele en selectieve MAO remmer zoals moclobemide niet voorgeschreven te worden. Na behandeling met een reversibele MAO remmer kan een kortere onttrekkingsperiode dan 14 dagen worden gehanteerd voordat de behandeling met sertraline wordt gestart. Het wordt aanbevolen om de behandeling met sertraline tenminste 7 dagen voor het starten van de behandeling met een reversibele MAO remmer te beëindigen (zie rubriek 4.3).

Sertraline Aurobindo 50, 100 mg, filmomhulde tabletten	RVG 33643, 33644	 AUROBINDO
Module 1 Administrative information and prescribing information		
1.3.1 SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN		Rev.nr.2312 Pag. 8 van 22

Reversibele, niet-selectieve MAO remmer (linezolid)

Het antibioticum linezolid is een zwakke reversibele en niet-selectieve MAO remmer en dient niet gegeven te worden aan patiënten die met sertraline behandeld worden (zie rubriek 4.3).

Er zijn gevallen van ernstige reacties gemeld bij patiënten die gestopt zijn met behandeling met een MAO remmer (bijv. methyleenblauw) en kort daarop gestart zijn met een sertralinebehandeling, of die gestopt zijn met behandeling met sertraline kort voordat behandeling met een MAO remmer gestart werd. Deze reacties waren onder andere tremor, myoclonus, diaforese, misselijkheid, braken, blozen, duizeligheid en hyperthermie met verschijnselen zoals het neuroleptisch maligne syndroom, toevallen en sterfte.

Pimozide

Verhoogde pimozidespiegels van ongeveer 35% zijn aangetoond in een studie met een enkele lage dosis pimozide (2 mg). Deze verhoogde spiegels waren niet geassocieerd met enige veranderingen in het ECG. Hoewel het mechanisme van deze interactie onbekend is, is de gelijktijdige toediening van sertraline en pimozide gecontra-indiceerd vanwege de nauwe therapeutische index van pimozide (zie rubriek 4.3).

Toediening samen met sertraline wordt niet aanbevolen

Middelen die het CZS onderdrukken en alcohol

De toediening van dagelijks 200 mg sertraline versterkte de effecten van alcohol, carbamazepine, haloperidol of fenytoïne op cognitieve en psychomotore prestaties bij gezonde personen niet; het gelijktijdige gebruik van sertraline en alcohol wordt echter niet aanbevolen.

Overige serotonerge geneesmiddelen

Zie rubriek 4.4.

Voorzichtigheid is ook geboden met fentanyl dat gebruikt wordt voor algehele anesthesie of voor de behandeling van chronische pijn, andere serotonerge geneesmiddelen (waaronder andere serotonerge antidepressiva, amfetaminen, triptanen) en met andere opiaten (zoals buprenofrine).

Bijzondere voorzorgen

Geneesmiddelen die het QTc-interval verlengen


Het risico op QTc-verlenging en/of ventriculaire aritmieën (bijv. TdP) kan verhoogd zijn bij het gelijktijdig gebruik van andere geneesmiddelen die het QTc-interval verlengen (bijv. bepaalde antipsychotica en antibiotica) (zie rubriek 4.4 en 5.1).

Lithium

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

Fenytoïne

Een placebogecontroleerde studie bij normale vrijwilligers suggereert dat chronische toediening van 200 mg/dag sertraline geen klinisch belangrijke remming van het fenytoïenmetabolisme veroorzaakt. Niettemin, aangezien er enkele meldingen waren van hoge blootstelling aan fenytoïne bij patiënten die sertraline gebruikten, wordt het aanbevolen om plasmaconcentraties van fenytoïne te controleren na starten van de sertralinebehandeling, waar nodig met aanpassingen van de fenytoïnedosis. Bovendien kan toediening samen met fenytoïne, een bekende CYP3A4 remmer, een afname van de plasmaspiegels van sertraline veroorzaken. Het kan niet worden uitgesloten dat andere CYP3A4-

Sertraline Aurobindo 50, 100 mg, filmomhulde tabletten	RVG 33643, 33644	 AUROBINDO
Module 1 Administrative information and prescribing information		
1.3.1 SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN		Rev.nr.2312 Pag. 9 van 22

inductoren, zoals fenobarbital, carbamazepine, St. Janskruid, rifampicine kan leiden tot een vermindering van sertraline plasmaspiegels.

Triptanen

Er zijn zeldzame post-marketing meldingen van patiënten met zwakte, hyperreflexie, incoördinatie, verwarring, angst en agitatie na gebruik van sertraline en sumatriptan. Symptomen van het serotonerge syndroom kunnen zich ook voordoen bij andere producten uit dezelfde klasse (triptanen). Als gelijktijdige behandeling met sertraline en triptanen klinisch verantwoord is, wordt gepaste observatie van de patiënt geadviseerd (zie rubriek 4.4).

Warfarine

Toediening van dagelijks 200 mg sertraline samen met warfarine resulteerde in een kleine maar statistisch significante toename in prothrombinetijd, waardoor in enkele zeldzame gevallen de INR waarde verstoord kan worden. Daarom dient de prothrombinetijd nauwkeurig gecontroleerd te worden als de sertralinebehandeling wordt gestart of gestopt.

Overige geneesmiddelinteracties, digoxine, atenolol, cimetidine

Toediening samen met cimetidine veroorzaakte een aanzienlijke afname van de sertralineklaring. De klinische significantie van deze veranderingen is onbekend. Sertraline had geen effect op de bèta-adrenerge blokkerende eigenschappen van atenolol. Er werd geen interactie gezien van dagelijks 200 mg sertraline met digoxine.

Geneesmiddelen die de werking van bloedplaatjes beïnvloeden

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

Neuromusculaire blokkers

SSRI's kunnen plasmacholinesterase activiteit verminderen, wat resulteert in een verlenging van de neuromusculaire blokkerende werking van mivacurium of andere neuromusculaire blokkers.


Geneesmiddelen die gemetaboliseerd worden door cytochroom P450

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

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

Dagelijkse inname van 3 glazen grapefruitsap verhoogde de plasmaconcentratie van sertraline met ongeveer 100% in een cross-over studie bij 8 Japanse gezonde proefpersonen. Daarom dient de inname van grapefruitsap vermeden te worden tijdens de behandeling met sertraline (zie rubriek 4.4).

Op basis van de interactie studie met grapefruitsap, kan niet worden uitgesloten dat de gelijktijdige toediening van sertraline en krachtige CYP3A4-remmers, zoals proteaseremmers, ketoconazole, itraconazole, posaconazole, voriconazole, claritromycine, telitromycine en nefazodon, zou leiden tot een nog grotere toename van de blootstelling van sertraline. Dit geldt ook voor matige CYP3A4-

Sertraline Aurobindo 50, 100 mg, filmomhulde tabletten	RVG 33643, 33644	 AUROBINDO
Module 1 Administrative information and prescribing information		
1.3.1 SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN		Rev.nr.2312 Pag. 10 van 22

remmers, zoals aprepitant, erythromycine, fluconazol, verapamil en diltiazem. De inname van krachtige CYP3A4-remmers dient te worden vermeden tijdens de behandeling met sertraline.

Plasmaconcentraties van sertraline worden verhoogd met ongeveer 50% bij ‘poor metabolizers’ van CYP2C19 in vergelijking met ‘rapid metabolizers’ (zie rubriek 5.2). Interactie met sterke CYP2C19-remmers zoals omeprazole, lansoprazole, pantoprazole, rabeprazole, fluoxetine, fluvoxamine kan niet uitgesloten worden.

Metamizol

Gelijktijdige toediening van sertraline met metamizol, dat een inductor is van metaboliserende enzymen, waaronder CYP2B6 en CYP3A4, kan een verlaging van de plasmaconcentraties van sertraline veroorzaken met een mogelijke afname van de klinische werkzaamheid. Daarom is voorzichtigheid geboden wanneer metamizol en sertraline gelijktijdig worden toegediend; klinische respons en/of geneesmiddelniveaus moeten waar nodig worden gecontroleerd.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Er zijn geen degelijke gecontroleerde studies bij zwangere vrouwen. Echter, een aanzienlijke hoeveelheid gegevens leverde geen bewijs voor inductie van aangeboren afwijkingen door sertraline. Onderzoek met dieren heeft bewijs geleverd voor effecten op de voortplanting die waarschijnlijk toe te schrijven zijn aan toxiciteit voor de moeder veroorzaakt door de farmacodynamische werking van de stof en/of aan een directe farmacodynamische werking van de stof op de foetus (zie rubriek 5.3).

Er is gemeld dat gebruik van sertraline tijdens de zwangerschap bij enkele pasgeborenen van wie de moeders sertraline gebruikten, symptomen veroorzaakte die overeenkwamen met onttrekkingsverschijnselen. Dit verschijnsel is ook gezien bij andere SSRI antidepressiva. Het gebruik van sertraline tijdens de zwangerschap wordt niet aangeraden, tenzij de klinische toestand van de vrouw zodanig is dat het voordeel van de behandeling naar verwachting opweegt tegen het potentiële risico.


Pasgeborenen dienen geobserveerd te worden indien het gebruik van sertraline door de moeder voortduurt tot in de latere stadia van de zwangerschap, vooral in het derde trimester. De volgende symptomen kunnen zich voordoen bij de pasgeborene na gebruik van sertraline door de moeder in de latere stadia van de zwangerschap: ademhalingsmoeilijkheden, cyanose, apneu, insulten, instabiele temperatuur, problemen bij het voeden, braken, hypoglykemie, hypertonie, hypotonie, hyperreflexie, tremor, niet stil kunnen zitten, geïrriteerdheid, lethargie, aanhoudend huilen, slaperigheid en problemen met slapen. Deze symptomen kunnen toe te schrijven zijn aan serotonerge effecten of aan onttrekkingsverschijnselen. In de meerderheid van de gevallen beginnen de complicaties onmiddellijk of snel (<24 uur) na de bevalling.

In epidemiologisch onderzoek zijn aanwijzingen gevonden voor een verhoogd risico op persisterende pulmonale hypertensie van de pasgeborene (PPHN) bij gebruik van SSRI's door de moeder, vooral aan het einde van de zwangerschap). Het waargenomen risico was ongeveer 5 gevallen per 1000 zwangerschappen. In de totale populatie treden 1 tot 2 gevallen van PPHN per 1000 zwangerschappen op.

Observationele gegevens wijzen op een verhoogd risico (minder dan factor 2) op postpartumbloeding na blootstelling aan SSRI/SNRI in de maand voorafgaand aan de geboorte (zie rubriek 4.4, 4.8).

Borstvoeding

Gepubliceerde gegevens over sertralinespiegels in moedermelk laten zien dat kleine hoeveelheden sertraline en de metaboliet N-desmethylsertraline uitgescheiden worden in de melk. In het algemeen werden in serum van zuigelingen verwaarloosbare tot ondetecteerbare spiegels gevonden, met als

Sertraline Aurobindo 50, 100 mg, filmomhulde tabletten	RVG 33643, 33644	
Module 1 Administrative information and prescribing information		
1.3.1 SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN		Rev.nr.2312 Pag. 11 van 22

enige uitzondering een zuigeling met serumspiegels van ongeveer 50% van de spiegels bij de moeder (maar zonder een merkbaar effect op de gezondheid van het kind). Tot nu toe zijn er geen negatieve effecten gevonden op de gezondheid van zuigelingen die door moeders werden gezoogd die sertraline gebruikten, maar een risico kan niet uitgesloten worden. Gebruik bij moeders die borstvoeding geven wordt niet aanbevolen tenzij, naar oordeel van de arts, het voordeel opweegt tegen het risico.

Vruchtbaarheid

Gegevens uit dieronderzoek hebben geen effecten van sertraline aangetoond op de vruchtbaarheidsparameters (zie rubriek 5.3). Uit meldingen bij de mens is gebleken dat bij sommige SSRI's het effect op de kwaliteit van het sperma reversibel is. Er is tot nu toe geen effect op de vruchtbaarheid bij de mens waargenomen.

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Klinisch farmacologische studies hebben aangetoond dat sertraline geen effect heeft op psychotomote prestaties. Echter, aangezien psychotrope geneesmiddelen de mentale of fysieke vermogens die nodig zijn voor het uitvoeren van mogelijk gevaarlijke taken zoals autorijden of het bedienen van machines kunnen verslechteren, dient de patiënt dienovereenkomstig gewaarschuwd te worden.

4.8 Bijwerkingen

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

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

Tabel 1 toont bijwerkingen die zijn waargenomen tijdens postmarketing ervaring (frequentie niet bekend) en placebogecontroleerde klinische studies (met in totaal 2542 patiënten op sertraline en 2145 op placebo) bij depressie, OCS, paniekstoornis, PTSS en sociale angststoornis. Enkele bijwerkingen die in Tabel 1 staan, kunnen afnemen in intensiteit en frequentie bij voortgezet gebruik en leiden in het algemeen niet tot stopzetten van de behandeling.


Tabel 1: Bijwerkingen					
Frequentie van bijwerkingen die zijn gezien in placebogecontroleerde klinische studies bij depressie, OCS, paniekstoornis, PTSS en sociale angststoornis. Gepoolde analyse en postmarketing ervaring.					
Systeem/ orgaanklasse	Ze er vaak (≥1/10)	Vaak (≥1/100, <1/10)	Soms (≥1/1.000, <1/100)	Zelden (≥1/10.000, <1/1.000)	Frequentie niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald)
Infecties en parasitaire aandoeningen		Infectie van bovenste luchtwegen, Faryngitis, Rinitis	Gastro-enteritis, Otitis media	Diverticulitis [§]	

Neoplasmata, benigne, maligne (inclusief cysten en poliepen)			Neoplasma		
Bloed- en lymfestelselaandoeningen				Lymfadenopathie, Trombocytopenie*§, Leukopenie*§	
Immuunsysteem aandoeningen			Overgevoelighed*, Seizoensgebonden allergie*	Anafylactoïde Reactie*	
Endocriene aandoeningen			Hyperthyroïdisme*	Hyperprolactinemie*§, Ongepaste secretie van het antidiuretische hormoon*§	
Voedings- en stofwisselingsstoornissen		Verminderde eetlust, Toegenomen eetlust*		Hypercholesterolemie, Diabetes mellitus*, Hypoglycemie*, Hyperglycemie*§, Hyponatriëmie*§	
Psychische stoornissen	Insomnia	Depressie*, Depersonalisatie, Nachtmerries, Angst*, Agitatie*, Nervositeit, Verminderd libido*, Bruxisme*	Hallucinaties*, Agressie*, Euforische stemming*, Paranoia*, Apathie, Abnormale gedachten, Suïcidale ideevorming/ suïcidaal gedrag, psychotische stoornis*,	Conversiestoornis*§, Geneesmiddelenafhankelijkheid, Paranoia*§, Slaapwandelen, Voortijdige ejaculatie	
Zenuwstelselaandoeningen	Duizeligheid, Slaperigheid, Hoofdpijn*	Paresthesiën*, Tremor, Bewegingsstoornis (waaronder extrapirami	Convulsies*, Onvrijwillige spiertrekkingen*, Abnormale coördinatie, Hyperkinesie,	coma*, acathisie (zie rubriek 4.4), dyskinesie, hyperesthesie, cerebrovasculair	

		dale symptomen zoals Hyperkinesie, Hypertonie*, Dystonie, Tandenknaarsen of wankelend lopen), Paresthesiën*, Dysgeusie, Concentratie-stoornis	Amnesie, Hypoesthesie*, Spraakstoornis, Duizeligheid afhankelijk van houding, Syncope, Migraine*	spasme (met inbegrip van reversibel cerebraal vasoconstrictie-syndroom en Call-Fleming-syndroom)*§, psychomotorische rusteloosheid*§ (zie rubriek 4.4), zintuiglijke stoornis, choreoathetose§, tevens zijn tekenen en symptomen gemeld die geassocieerd worden met het serotonine-syndroom* of met het maligne neuroleptisch syndroom (in enkele gevallen geassocieerd met gelijktijdig gebruik van serotonerge geneesmiddelen) waaronder agitatie, verwardheid, diaforese, diarree, koorts, hypertensie, stijfheid en tachycardië§	
Oogaandoeningen		Visuele stoornis*	Mydriasis*	Glaucoom, Afwijking aan traanklier, Scotoom, Diplopie, Fotofobie, Hyfemiehemofthalmie*§, ongelijke pupillen*§, abnormaal zicht§,	maculopathie*
Evenwichtsor		Tinnitus*	Oorpijn		

gaan- en ooraandoeningen					
Hartaandoeningen		Palpaties*	Tachycardie*, hartstoornis	myocardinfarct*§, torsades de pointes*§ (zie rubrieken 4.4, 4.5 en 5.1), bradycardie, QTc-verlenging* (zie rubrieken 4.4, 4.5 en 5.1)	
Bloedvataandoeningen		Opvliegers*	abnormale bloeding (zoals gastro-intestinale bloeding)*, hypertensie*, rood worden, blozen, hematurie*	Perifere ischemie,	
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen		Geeuwen*	Bronchospasme*, Dyspneu, Epistaxis	Laryngospasme, Interstitiële longziekte*§, eosinofiele pneumonie*§, Hyperventilatie, Hypoventilatie, Stridor, Dysfonie, Hik	
Maagdarmsstelselaandoening en	Diarree, Misselijkheid, Droge mond	Abdominale pijn*, Braken*, Constipatie*, Dyspepsie, Flatulentie	Melena, tandafwijking, oesofagitis, glossitis, aambeien, hypersecretie van speeksel, dysfagie, eructatie, tongafwijking	mondzweren, pancreatitis*§, hematochezie, tongzweren, stomatitis	Microscopische colitis
Lever- en galaandoeningen				Abnormale werking van de lever, Ernstige leverfunctie stoornissen (inclusief hepatitis, geelzucht en leverfalen)	
Huid- en onderhuidaandoeningen		Rash*, Hyperhidrose	Peri-orbitaal oedeem*, Gezichtsoede	zeldzame meldingen van ernstige	

			em, Purpura*, Alopecia*, Koud zweet, Droge huid, Dermatitis, Urticaria*, Pruritus*	bijwerkingen op de huid: bijv. Stevens-Johnson syndroom* en epidermale necrolyse*§, huidreactie*§, fotosensitiviteit §, angio-oedeem, abnormale haartextuur, abnormale geur van de huid, bulleuze dermatitis, folliculaire rash	
Skeletspierstel sel- en bindweefsel aandoeningen		Rugpijn, Arthralgie*, Myalgie	Osteo- arthritis, Spierzwakte, Spierkrampen*, Spiertrekking	Rabdomyolyse*§, Botafwijking	Trismus*
Nier- en urinewegaandoeningen			Nocturie, Urineretentie, Polyurie, Pollakisurie, Mictiestoornis, Urine-incontinentie*	Oligurie, Aarzeling om te plassen*	
Voortplantingssysteem- en borstaandoeningen**	Ejaculatiestoornis	Menstruele onregelmatigheden*, Erectiele disfunctie	Vaginale bloeding, Seksuele disfunctie (zie rubriek 4.4), Seksuele disfunctie bij vrouwen (zie rubriek 4.4), Menorragie,	Atrofische vulvovaginitis, Balanoposthitis*§, Genitale afscheiding, Priapisme*, Galactorroe*, Gynaecomastie*	Postpartumbloeding**
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	Vermoeidheid*	Borstpijn*, Malaise*, Pyrexie*, Asthenie*,	Perifeer oedeem, Rillingen, Verstoorde gang*, Dorst	Hernia, Verminderde verdraagzaamheid voor geneesmiddelen,	
Onderzoeken		Gewichtstoename*	Verhoogd alanine aminotransferase*, Verhoogd aspartaat aminotransferase*,	Abnormaal sperma, Veranderde bloedplaatjesfunctie*§	

Sertraline Aurobindo 50, 100 mg, filmomhulde tabletten	RVG 33643, 33644	 AUROBINDO
Module 1 Administrative information and prescribing information		
1.3.1 SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN		Rev.nr.2312 Pag. 16 van 22

			Gewichtsverlies*,		
Letsels en intoxicaties		Letsel			
Chirurgische en medische verrichtingen				Vaatverwijding procedure	
<p>* Bijwerking postmarketing vastgesteld § Frequentie van de bijwerking weergegeven met de geschatte bovengrens van het 95% betrouwbaarheidsinterval met behulp van 'De regel van 3'. ** Dit voorval is gemeld voor de therapeutische groep van SSRI's/SNRI's (zie rubriek 4.4, 4.6).</p>					

Onttrekkingsverschijnselen die waargenomen zijn na stoppen van behandeling met sertraline
Stoppen van behandeling met sertraline (vooral indien abrupt) leidt vaak tot onttrekkingsverschijnselen. Duizeligheid, zintuiglijke stoornissen (waaronder paresthesieën), slaapstoornissen (waaronder insomnia en levendige dromen), agitatie of angst, misselijkheid en/of braken, tremor en hoofdpijn zijn de meest gerapporteerde reacties. In het algemeen zijn deze symptomen mild tot matig in intensiteit en zelflimiterend, echter bij sommige patiënten kunnen ze ernstig en/of langdurig zijn. Het wordt daarom aangeraden om als de sertralinebehandeling niet langer nodig is, de behandeling geleidelijk te beëindigen door stapsgewijze dosisverlaging (zie rubrieken 4.2 en 4.4).

Oudere populatie

SSRI's of SNRI's waaronder sertraline zijn geassocieerd met gevallen van klinisch significante hyponatriëmie bij oudere patiënten, die mogelijk een hoger risico lopen op deze bijwerkingen (zie rubriek 4.4).

Pediatrische populatie

Bij meer dan 600 pediatrische patiënten die behandeld werden met sertraline, was het bijwerkingenprofiel in het algemeen vergelijkbaar met het profiel dat gezien werd in studies bij volwassenen. De volgende bijwerkingen werden gemeld uit gecontroleerde studies (n=281 patiënten die behandeld werden met sertraline):

Zeer vaak (≥ 1/10): Hoofdpijn (22%), insomnia (21%), diarree (11%) en misselijkheid (15%).


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

Soms (≥1/1.000, <1/100): verlengd ECG QT (zie rubriek 4.4, 4.5 en 5.1), zelfmoordpoging, convulsie, extrapyramidale stoornis, paresthesieën, depressie, hallucinatie, purpura, hyperventilatie, anemie, abnormale werking van de lever, verhoogd alanine aminotransferase, cystitis, herpes simplex, otitis externa, oorpijn, oogpijn, mydriasis, malaise, hematurie, pustuleuze rash, rhinitis, letsel, gewichtsafname, spiertrekking, abnormale dromen, apathie, albuminurie, pollakiurie, polyurie, pijn aan de borsten, menstruele stoornis, alopecia, dermatitis, huidafwijking, abnormale geur van de huid, urticaria, bruxisme, flushing.

Frequentie niet bekend: enuresis

Klasse effecten

Uit epidemiologische studies, voornamelijk uitgevoerd bij patiënten van 50 jaar en ouder, blijkt een verhoogd risico op botbreuken bij patiënten die SSRI's en TCA's. Het mechanisme dat leidt tot dit risico is onbekend.

Sertraline Aurobindo 50, 100 mg, filmomhulde tabletten	RVG 33643, 33644	 AUROBINDO
Module 1 Administrative information and prescribing information		
1.3.1 SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN		Rev.nr.2312 Pag. 17 van 22

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb, website www.lareb.nl.

4.9 Overdosering

Toxiciteit

Sertraline heeft een veiligheidsmarge die afhankelijk is van de patiëntenpopulatie en/of gelijktijdige medicatie. Sterfte is gemeld met betrekking tot overdoses met sertraline, alleen of in combinatie met andere geneesmiddelen en/of alcohol. Daarom dient iedere overdosering rigoreus medisch behandeld te worden.

Symptomen

Symptomen van een overdosis omvatten door serotonine gemedieerde bijwerkingen zoals slaperigheid, gastro-intestinale stoornissen (bijv. misselijkheid en braken), tachycardie, tremor, agitatie en duizeligheid. Coma is gerapporteerd, hetzij minder frequent.

QTc-verlenging/Torsades de Pointes is gerapporteerd na een overdosis met sertraline. Daarom wordt ECG-monitoring aanbevolen in alle gevallen van sertraline overdosering (zie rubrieken 4.4., 4.5 en 5.1).

Behandeling

Er is geen specifiek antidotum tegen sertraline. Het wordt aanbevolen de luchtweg vrij te maken en te houden en, indien nodig, te zorgen voor voldoende oxygenatie en ventilatie. Actieve kool, dat gebruikt kan worden met een laxermiddel, kan net zo effectief of effectiever zijn dan maagspoeling en dient overwogen te worden bij de behandeling van een overdosis. Opwekken van braken wordt niet aanbevolen. Controle van hart (bijv. ECG) en vitale tekenen wordt ook aanbevolen samen met algemene symptomatische en ondersteunende maatregelen. Door het grote verdelingsvolume van sertraline is het onwaarschijnlijk dat opgewekte diurese, dialyse, hemoperfusie en uitwisselingstransfusie van nut zijn.


5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: Selectieve serotonine-heropnameremmers (SSRI), ATC code: N06 AB06.

Werkingsmechanisme

Sertraline is een krachtige en specifieke remmer van neuronale serotonine (5-HT) opname in vitro, hetgeen resulteert in versterking van de effecten van 5-HT bij dieren. Het heeft slechts zeer zwakke effecten op neuronale opnamen van noradrenaline en dopamine. In klinische doses blokkeert sertraline de opname van serotonine in humane bloedplaatjes. Het heeft geen stimulerende, sedatieve of anticholinerge activiteit of cardiotoxiciteit bij dieren. In gecontroleerde studies bij normale vrijwilligers veroorzaakte sertraline geen sedatie en interfereerde het niet met psychomotorische prestaties. In overeenstemming met de selectieve remming van de 5-HT opname, verhoogt sertraline de catecholaminerge activiteit niet. Sertraline heeft geen affiniteit voor muscarinerge (cholinerge), serotonerge, dopaminerge, adrenerge, histaminerge, GABA of benzodiazepinereceptoren. De chronische toediening van sertraline bij dieren was geassocieerd met down-regulatie van

Sertraline Aurobindo 50, 100 mg, filmomhulde tabletten	RVG 33643, 33644	 AUROBINDO
Module 1 Administrative information and prescribing information		
1.3.1 SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN		Rev.nr.2312 Pag. 18 van 22

noradrenalinereceptoren in de hersenen zoals gezien werd met andere klinisch effectieve antidepressiva en anti-obsessieve geneesmiddelen.

Sertraline heeft geen aanwijzingen voor misbruik laten zien. In een placebogecontroleerde, dubbelblinde gerandomiseerde studie naar het vergelijkende risico van misbruik van sertraline, alprazolam en d-amfetamine bij de mens, veroorzaakte sertraline geen positieve subjectieve effecten die wijzen op vermogen tot misbruik. In tegendeel, personen scoorden zowel alprazolam als d-amfetamine significant hoger dan placebo op kenmerken als aantrekkingskracht, euforie en vermogen tot misbruik. Sertraline veroorzaakte noch de prikkeling en angst geassocieerd met d-amfetamine, noch de sedatie en psychomotore stoornis geassocieerd met alprazolam. Sertraline werkt niet als een positieve reinforcer bij rhesus apen die getraind zijn om zichzelf cocaïne toe te dienen, en geldt niet als discriminerende stimulus in de plaats van óf d-amfetamine óf fenobarbital bij rhesus apen.

Klinische werkzaamheid en veiligheid

Depressieve stoornis

Er is een studie uitgevoerd met depressieve poliklinische patiënten die aan het einde van een initiële 8-weekse open behandelingsfase gereageerd hadden op 50-200 mg/dag sertraline. Deze patiënten (n=295) werden gerandomiseerd voor voortzetting gedurende 44 weken op dubbelblind 50-200 mg/dag sertraline of placebo. Een significant lagere mate van terugval werd waargenomen bij patiënten die sertraline kregen vergeleken met patiënten op placebo. De gemiddelde dosis bij patiënten die de behandeling afmaakten, was 70 mg/dag. Het % patiënten dat reageerde (gedefinieerd als die patiënten die geen terugval kregen) was respectievelijk 83,4% en 60,8% in de sertraline- en de placebo-armen.

Posttraumatische stressstoornis (PTSS)


Gecombineerde gegevens van de 3 studies naar PTSS in de algemene populatie toonde een lagere respons in mannen vergeleken met vrouwen aan. In de twee positieve algemene populatie studies waren de sertraline vs. placebo responscijfers bij mannen en vrouwen gelijk (vrouwen: 57.2% vs 34.5%; mannen: 53.9% vs 38.2%). Het aantal mannelijke en vrouwelijke patiënten in de gepoolde algemene populatie studies was respectievelijk 184 en 430. Daarom zijn de resultaten in vrouwen robuuster en werden mannen in verband gebracht met andere variabele uitgangssituaties (meer misbruik van middelen, langere duur, oorzaak van het trauma, etc.) die gecorreleerd zijn met een verminderd effect.

Cardiale elektrofysiologie

In een speciaal daartoe opgezet grondig QTc-onderzoek, dat bij steady state met suprathérapeutische blootstellingen bij gezonde vrijwilligers (behandeld met 400 mg/dag, tweemaal de maximum aanbevolen dagelijkse dosering) werd uitgevoerd, was de bovengrens van de 2-zijdige 90% BI voor het tijd-gematchte kleinste kwadraten gemiddelde verschil van QTcF tussen sertraline en placebo (11,666 msec) groter dan de vooraf vastgestelde drempel van 10 msec op het tijds punt van 4 uur na de dosis. De reactie-analyse van de blootstellingen wees op een enigszins positief verband tussen QTcF en de plasmaconcentraties van sertraline [0,036 msec/(ng/ml); p<0,0001]. Gebaseerd op het model van blootstellingsreacties, is de drempel voor klinisch significante verlenging van de QTcF (d.w.z. voor de voorspelde 90% BI om 10 msec te overschrijden) ten minste 2,6 maal hoger dan de gemiddelde C_{max} (86 ng/ml) na de hoogst aanbevolen dosering van sertraline (200 mg/dag) (zie rubrieken 4.4, 4.5, 4.8 en 4.9).

Pediatriese OCS

De veiligheid en werkzaamheid van sertraline (50-200 mg/dag) is getest bij de behandeling van niet-depressieve kinderen (6-12 jaar) en adolescenten (13-17 jaar) die buiten de kliniek behandeld werden voor obsessieve compulsieve stoornis (OCS). Na een inleidende enkelblinde behandeling met placebo van één week, werden patiënten willekeurig ingedeeld bij een behandeling van twaalf weken met een flexibele dosis van óf sertraline óf placebo. Bij kinderen (6-12 jaar) werd in eerste instantie gestart met

Sertraline Aurobindo 50, 100 mg, filmomhulde tabletten	RVG 33643, 33644	 AUROBINDO
Module 1 Administrative information and prescribing information		
1.3.1 SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN		Rev.nr.2312 Pag. 19 van 22

een dosis van 25 mg. Patiënten die naar sertraline gerandomiseerd waren, lieten een significant grotere verbetering zien dan degenen die naar placebo gerandomiseerd waren op de Children's Yale-Brown Obsessive Compulsive Scale CY-BOCS ($p = 0,005$), de NIMH Global Obsessive Compulsive Scale ($p = 0,019$) en de CGI Improvement ($p = 0,002$) schalen. Bovendien werd ook op de CGI Severity schaal ($p = 0,089$) een trend van grotere verbetering in de sertralinegroep dan in de placebogroep gezien.

Op de CY-BOCs waren de gemiddelde uitgangssituatie en de verandering vanaf de uitgangswaarden bij de placebogroep respectievelijk $22,25 \pm 6,15$ en $-3,4 \pm 0,82$, terwijl bij de sertralinegroep de gemiddelde uitgangssituatie en de verandering vanaf de uitgangswaarden respectievelijk $23,36 \pm 4,56$ en $-6,8 \pm 0,87$ waren. In een post-hoc analyse werd 53% van de patiënten die reageerden, gedefinieerd als patiënten met een 25% of grotere afname op de CY-BOCS (de primaire maat voor werkzaamheid) van de uitgangssituatie tot het eindpunt, behandeld met sertraline vergeleken met 37% die met placebo behandeld werd ($p = 0,03$).

Er zijn geen lange-termijn klinische studies uitgevoerd om de werkzaamheid voor deze pediatrische populatie te onderzoeken.

Pediatrische patiënten

Er zijn geen gegevens beschikbaar voor kinderen jonger dan 6 jaar.

Post-marketing veiligheidsstudie SPRITES

Een observationeel post-goedkeuringsonderzoek bij 941 patiënten in de leeftijd van 6 tot 16 jaar werd uitgevoerd om de langetermijnveiligheid van een sertralinebehandeling te evalueren (met en zonder psychotherapie) in vergelijking met psychotherapie voor de cognitieve, emotionele, fysieke en puberale ontwikkeling gedurende maximaal 3 jaar. Dit onderzoek werd uitgevoerd in klinische praktijksettings bij kinderen en adolescenten met primaire diagnoses van obsessieve compulsieve stoornis, depressie of andere angststoornissen en evalueerde cognitie [beoordeeld met de Trails B-test en de metacognitie-index uit de Behaviour Rating Inventory of Executive Function (BRIEF), gedrag/emotionele regulatie (beoordeeld met de gedragsregulatie-index uit de BRIEF) en fysieke/puberale ontwikkeling (beoordeeld met gestandaardiseerde lengte/gewicht/lichaamsmassa-index (BMI) en Tannerstadia)]. Sertraline is bij de pediat goedgekeurd voor patiënten van 6 jaar en ouder met OCS (zie rubriek 4.1).

Standaardisatie van elke primaire uitkomstmaat op basis van geslachts- en leeftijdsnormen toonde aan dat de algemene resultaten consistent waren met de normale ontwikkeling. Er werden geen statistisch significante verschillen waargenomen voor de primaire uitkomstmaten, met uitzondering van gewicht. Een statistisch significante bevinding voor gestandaardiseerd gewicht werd waargenomen in vergelijkende analyses; de omvang van de verandering in gewicht was echter klein [gemiddelde (SD) ng in gestandaardiseerde z-scores $< 0,5$ SD]. Er was een dosis-responsrelatie in gewichtstoename.

5.2 Farmacokinetische gegevens


Absorptie

Na orale toediening van eenmaal daagse dosering van 50 tot 200 mg sertraline aan de mens, ontstaan maximale plasmaconcentraties van sertraline na 4,5 tot 8,4 uur na de dagelijkse toediening van het geneesmiddel. Voedsel verandert de biologische beschikbaarheid van sertraline tabletten niet significant.

Distributie

Ongeveer 98 % van het circulerende geneesmiddel is gebonden aan plasma-eiwitten.

Biotransformatie

Sertraline Aurobindo 50, 100 mg, filmomhulde tabletten	RVG 33643, 33644	 AUROBINDO
Module 1 Administrative information and prescribing information		
1.3.1 SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN		Rev.nr.2312 Pag. 20 van 22

Sertraline ondergaat uitgebreid first-pass levermetabolisme.

Gebaseerd op klinische en op in-vitro gegevens kan geconcludeerd worden dat sertraline gemetaboliseerd wordt via verschillende wegen, waaronder CYP3A4, CYP2C19 (zie rubriek 4.5) en CYP2B6. Sertraline en zijn belangrijkste metaboliet desmethylsertraline zijn in-vitro ook substraat van P-glycoproteïne.

Eliminatie

De gemiddelde halfwaardetijd van sertraline is ongeveer 26 uur (bereik 22-36 uur). In overeenstemming met de terminale eliminatiehalfwaardetijd is er een ongeveer tweevoudige accumulatie tot aan steady state concentraties, die na een week van eenmaal daagse dosering bereikt worden. De halfwaardetijd van N-desmethylsertraline ligt in het bereik van 62 tot 104 uur. Sertraline en N-desmethylsertraline worden beide uitgebreid gemetaboliseerd in de mens en de resulterende metabolieten worden in gelijke hoeveelheden in de feces en de urine uitgescheiden. Slechts een kleine hoeveelheid (<0,2%) onveranderd sertraline wordt uitgescheiden in de urine.

Lineariteit/non-lineariteit

Sertraline heeft lineaire farmacokinetische eigenschappen over een doseringsgebied van 50 tot 200 mg.

Farmacokinetiek bij specifieke patiëntengroepen

Pediatrie patiënten met OCS

De farmacokinetiek van sertraline is bestudeerd bij 29 pediatrie patiënten in de leeftijd van 6-12 jaar en bij 32 adolescentie patiënten in de leeftijd van 13-17 jaar. De patiënten werden geleidelijk opgetitreerd naar een dagelijkse dosis van 200 mg binnen 32 dagen, óf met een aanvangsdosis en dosisverhogende stappen van 25 mg, óf met een aanvangsdosis of dosisverhogingen van 50 mg. Het 25 mg regime en het 50 mg regime werden even goed verdragen. Voor de 200 mg dosis waren de sertraline plasmaspiegels in steady state bij de groep 6-12 jarigen ongeveer 35% hoger vergeleken met de groep 13-17 jarigen en 21% hoger vergeleken met de volwassen referentiegroep. Er waren geen significante verschillen in klaring tussen jongens en meisjes. Daarom wordt een lage aanvangsdosis en titratiestappen van 25 mg aanbevolen bij kinderen, vooral bij kinderen met een laag lichaamsgewicht. Adolescenten zouden als volwassenen gedoseerd kunnen worden.

Adolescenten en ouderen

Het farmacokinetische profiel bij adolescenten en ouderen is niet significant verschillend van dat bij volwassenen tussen 18 en 65 jaar.

Leverfinsufficiëntie

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


Nierinsufficiëntie

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

Farmacogenomics

Plasmaconcentraties van sertraline waren ongeveer 50% hoger in 'poor metabolizers' van CYP2C19 ten opzichte van 'extensive metabolizers'. De klinische betekenis hiervan is niet duidelijk en patiënten dienen getitreerd te worden op basis van de klinische respons.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Sertraline Aurobindo 50, 100 mg, filmomhulde tabletten	RVG 33643, 33644	 AUROBINDO
Module 1 Administrative information and prescribing information		
1.3.1 SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN		Rev.nr.2312 Pag. 21 van 22

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

Gegevens uit dieronderzoek met zowel knaagdieren als dieren die niet tot de knaagdieren behoren lieten geen effecten op de vruchtbaarheid zien.

Studies in juveniele dieren

Een juveniele toxicologiestudie in ratten is uitgevoerd, waarin sertraline oraal werd toegediend aan mannelijke en vrouwelijke ratten op Postnatale Dagen 21 tot en met 56 (in doses van 10, 40 of 80 mg/kg/dag) met een dosisvrije herstelfase tot Postnatale Dag 196. Seksuele maturatie was vertraagd in mannelijke en vrouwelijke dieren bij verschillende doses (mannelijke dieren bij 80 mg/kg en vrouwelijke dieren ≥ 10 mg/kg). Ondanks deze bevinding waren er geen sertraline gerelateerde effecten op enige van de bestudeerde mannelijke of vrouwelijke reproductieve eindpunten. Daarnaast werden op Postnatale Dagen 21 tot 56 dehydratie, chromorrhinorrhea en verminderde toename van het gemiddeld lichaamsgewicht geobserveerd. Alle genoemde effecten toegeschreven aan de toediening van sertraline waren reversibel gedurende enig moment tijdens de dosisvrije herstelfase van de studie. De klinische relevantie van deze effecten, geobserveerd in ratten die sertraline kregen toegediend, is niet vastgesteld.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Kern tabletten:

Calciumwaterstoffosfaat dihydraat
Microkristallijne cellulose
Hydroxypropylcellulose
Natriumzetmeelglycolaat (type A)
Magnesiumstearaat

Omhulling:


Opadry-wit OY-S-7355 bevattende -
Titaniumdioxide (E171)
Hypromellose
Macrogol 400
Polysorbaat-80

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing

6.3 Houdbaarheid

Voor PVC–aluminium blisterverpakking en HDPE flaconverpakking: 4 jaar

Sertraline Aurobindo 50, 100 mg, filmomhulde tabletten	RVG 33643, 33644	 AUROBINDO
Module 1 Administrative information and prescribing information		
1.3.1 SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN		Rev.nr.2312 Pag. 22 van 22

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren in de oorspronkelijke verpakking.

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Sertraline Aurobindo 50 mg en 100 mg filmomhulde tabletten zijn verkrijgbaar in witte ondoorzichtige PVC-aluminium blisterverpakking en witte ondoorzichtige ronde HDPE container met witte ondoorzichtige polypropyleen sluiting.

Verpakkingsgroottes

Blisterverpakking:

10, 14, 15, 20, 28, 30, 42, 50, 56, 60, 84, 98 en 100 filmomhulde tabletten.

HDPE flaconverpakking:

30, 60, 98, 100, 250, 500 en 1000 (250, 500 & 1000 verpakkingen zijn alleen voor gebruik in het geneesmiddel distributiesysteem (GDS)) filmomhulde tabletten.

Niet alle genoemde verpakkingsgroottes worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Aurobindo Pharma B.V.
Baarnsche Dijk 1
3741 LN, Baarn
Nederland

8. NUMMER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Sertraline Aurobindo 50 mg, filmomhulde tabletten: RVG 33643

Sertraline Aurobindo 100 mg, filmomhulde tabletten: RVG 33644

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/HERNIEUWING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 30 januari 2008

Datum van laatste hernieuwing: 25 oktober 2010

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft de rubrieken 4.4 en 4.8: 18 maart 2024