

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Sertralin Teva 50 mg tabletti, kalvopäällysteinen
Sertralin Teva 100 mg tabletti, kalvopäällysteinen

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Sertralin Teva 50 mg tabletti, kalvopäällysteinen:
Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää sertraliinihydrokloridia vastaten 50 mg sertraliinia.

Sertralin Teva 100 mg tabletti, kalvopäällysteinen:
Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää sertraliinihydrokloridia vastaten 100 mg sertraliinia.

Apuaine: Laktoosimonohydraatti
Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Tabletti, kalvopäällysteinen

Sertralin Teva 50 mg tabletti, kalvopäällysteinen

Valkoinen, kalvopäällysteinen, ovaalinmuotoinen, kaksoiskupera tabletti, jonka toisella puolella on jakouurre ja toisella puolella merkintä "L". Tabletin koko on 10 x 5 mm.

Sertralin Teva 100 mg tabletti, kalvopäällysteinen

Valkoinen, kalvopäällysteinen, pyöreä, kaksoiskupera tabletti, jonka toisella puolella on jakouurre ja toisella puolella merkintä "C". Tabletin halkaisija on 10 mm.

4. KLIINiset TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Sertraliini on tarkoitettu seuraavien tilojen hoitoon:

Vaikeat masennusjaksot. Vaikeiden masennusjaksojen rekurensin esto.
Paniikkihäiriö, johon joko liittyy agorafobia tai johon sitä ei liity.
Pakko-oireinen häiriö aikuisilla sekä 6–17-vuotiailla lapsilla ja nuorilla.
Sosiaalinen ahdistuneisuushäiriö.
Traumaperäinen stressireaktio.

4.2 Annostus ja antotapa

Sertraliini otetaan kerran vuorokaudessa joko aamulla tai illalla.
Sertraliinitabletit voi ottaa joko ruoan kanssa tai ilman ruokaa.

Aloitushoito

Masennus ja pakko-oireinen häiriö

Sertraliinihoito aloitetaan annoksella 50 mg/vrk.

Paniikkihäiriö, traumaperäinen stressireaktio ja sosiaalinen ahdistuneisuushäiriö

Hoito aloitetaan annoksella 25 mg/vrk. Yhden viikon kuluttua annos suurennetaan määrään 50 mg kerran vuorokaudessa. Tämän annostusohjelman on todettu vähentävän haittavaikutuksia, joita tyypillisesti ilmenee paniikkihäiriön hoitoa aloitettaessa.

Annoksen titraaminen

Masennus, pakko-oireinen häiriö, paniikkihäiriö, sosiaalinen ahdistuneisuushäiriö ja traumaperäinen stressireaktio

Jos hoitovastetta ei saavuteta 50 mg:n annoksella, potilas voi hyötyä annoksen suurentamisesta. Annosta tulisi suurentaa 50 mg:n kertalisäyksin enintään kerran viikossa suurimpaan suositusannokseen (200

mg/vrk) saakka. Annosta saa muuttaa enintään kerran viikossa, koska sertraliinin eliminaation puoliintumisaika on 24 tuntia.

Hoitovaikutuksen alkaminen saattaa näkyä 7 päivän kuluessa hoidon aloittamisesta. Hoitovasteen osoittaminen edellyttää kuitenkin tavallisesti pitkäaikaisempaa hoitoa, etenkin pakko-oireisessa häiriössä.

Ylläpitohoito

Pitkäaikaishoidossa tulee käyttää pienintä tehokasta annosta, jota muutetaan tarvittaessa hoitovasteen mukaan.

Masennus

Pitkäkestoisempi hoito voi olla asianmukaista myös vaikeiden masennusjaksojen rekurrensin estämiseksi. Useimmissa tapauksissa suositusannos tähän tarkoitukseen on sama kuin jota käytetään meneillään olevan masennusjakson hoitoon. Masennuspotilaita on hoidettava oireettomuuden varmistamiseksi riittävän pitkään, vähintään 6 kuukautta.

Paniikkihäiriö ja pakko-oireinen häiriö

Jatkuvaa hoitoa paniikkihäiriössä ja pakko-oireisessa häiriössä tulee arvioida säännöllisesti, koska sertraliinin ei ole osoitettu estävän näiden häiriöiden relapsia.

Lapsipotilaat

Lapset ja nuoret, joilla on pakko-oireinen häiriö

13–17-vuotiaat: aluksi 50 mg kerran vuorokaudessa.

6–12-vuotiaat: aluksi 25 mg kerran vuorokaudessa. Annostus voidaan suurentaa 50 mg:aan kerran vuorokaudessa yhden viikon kuluttua.

Jos haluttua vastetta ei täysin saavuteta, annosta voidaan tarvittaessa tämän jälkeen suurentaa 50 mg:n kertalisäyksin joidenkin viikkojen aikana. Enimmäisannostus on 200 mg vuorokaudessa. Suurennettaessa annosta 50 mg:sta on kuitenkin otettava huomioon lasten tavallisesti pienempi ruumiinpaino aikuisiin verrattuna. Annosta saa muuttaa enintään kerran viikossa.

Tehoa lasten vaikeiden masennusjaksojen hoidossa ei ole osoitettu.

Saatavilla ei ole tietoja valmisteen käytöstä alle 6-vuotiaille lapsille (ks. kohta 4.4).

Iäkkäät potilaat

Varovaisuutta on noudatettava annosteltaessa lääkettä iäkkäille potilaille, koska hyponatremian riski voi heillä olla suurentunut (ks. kohta 4.4).

Maksan vajaatoiminta

Varovaisuutta on noudatettava sertraliinin käytössä potilaalle, jolla on jokin maksasairaus. Jos potilaan maksan toiminta on heikentynyt, annosta tulisi pienentää tai annoksen antoväliä harventaa (ks. kohta 4.4). Sertraliinia ei tule käyttää potilaalle, jolla on vaikea maksan vajaatoiminta, koska tästä ei ole saatavilla kliinisiä tutkimustietoja (ks. kohta 4.4).

Munuaisten vajaatoiminta

Annostusta ei tarvitse muuttaa potilaalle, jolla on munuaisten vajaatoiminta (ks. kohta 4.4).

Vieroitusoireet sertraliinihoidon lopettamisen yhteydessä

Hoidon äkillistä lopettamista on vältettävä. Sertraliinihoitoa lopetettaessa annosta on pienennettävä asteittain vähintään 1–2 viikon ajan vieroitusoireiden riskin pienentämiseksi (ks. kohdat 4.4 ja 4.8). Jos potilaalla ilmenee sietämättömiä oireita annoksen pienentämisen jälkeen tai hoitoa lopetettaessa, voidaan harkita paluuta potilaan aiemmin saamaan annokseen. Tämän jälkeen lääkäri voi jatkaa annoksen pienentämistä, mutta aiempaa hitaammin.

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai apuaineille.

Sertraliinia ei saa käyttää samanaikaisesti irreversiibelien monoamiinioksidaasin (MAO:n) estäjien kanssa serotoniinioireyhtymän riskin vuoksi. Serotoniinioireyhtymän oireita ovat agitaatio, vapina ja kuume. Sertraliinihoidon saa aloittaa aikaisintaan 14 päivän kuluttua irreversiibelillä MAO:n estäjällä annetun hoidon lopettamisesta. Sertraliinihoito on lopetettava vähintään 7 päivää ennen kuin hoito irreversiibelillä MAO:n estäjällä aloitetaan (ks. kohta 4.5).

Sertraliinia ei saa käyttää samanaikaisesti pimotsidin kanssa (ks. kohta 4.5).

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Serotoniinioireyhtymä tai maligni neuroleptioireyhtymä

SSRI-lääkkeiden, sertraliini mukaan lukien, käytön yhteydessä on raportoitu mahdollisesti henkeä uhkaavien oireyhtymien kuten serotoniinioireyhtymän tai malignin neuroleptioireyhtymän kehittymistä. Näiden oireyhtymien riski suurenee käytettäessä SSRI-lääkkeitä samanaikaisesti serotonergisten lääkkeiden (kuten triptaanien), serotoniinin metaboliaa estävien lääkkeiden (kuten MAO:n estäjien), antipsykoottien ja muiden dopamiiniantagonistien kanssa. Potilaita on seurattava serotoniinioireyhtymän tai malignin neuroleptioireyhtymän oireiden ilmaantumisen varalta (ks. kohta 4.3).

Siirtyminen selektiivisistä serotoniinin takaisinoton estäjistä (SSRI), muista masennuslääkkeistä tai pakko-oireisen häiriön hoitoon tarkoitetuista lääkkeitä

Kontrolloituja kokemuksia siitä, milloin SSRI-lääkkeistä, muista masennuslääkkeistä tai pakko-oireisen häiriön hoitoon tarkoitetuista lääkkeitä on optimaalista siirtyä sertraliiniin, on vain vähän. Varovaisuus ja tilanteen huolellinen lääketieteellinen arviointi on tärkeää, erityisesti silloin kun sertraliiniin siirrytään pitkävaikutteisista lääkkeitä, kuten fluoksetiinista.

Muut serotonergiset lääkkeet, esim. tryptofaani, fenfluramiini ja 5-HT-agonistit

Varovaisuutta on noudatettava, silloin kun sertraliinia annetaan samanaikaisesti muiden sellaisten lääkkeiden kanssa, jotka lisäävät serotonergisen neurotransmission vaikutuksia, kuten tryptofaani, fenfluramiini, 5-HT-agonistit ja mäkikuismaa (*Hypericum perforatum*) sisältävät kasvirohdosvalmisteet. Samanaikaista antoa tulisi mahdollisuuksien mukaan välttää mahdollisen farmakodynaamisen yhteisvaikutuksen vuoksi.

Hypomanian tai manian aktivoituminen

Maanisia/hypomaanisia oireita on ilmoitettu pienellä osalla potilaista, joita oli hoidettu markkinoilla olevilla masennuslääkkeillä ja pakko-oireisten häiriöiden lääkkeitä, mukaan lukien sertraliinilla. Siksi varovaisuutta on noudatettava sertraliinin käytössä potilaille, joilla on ollut maniaa/hypomaniaa. Lääkärin on seurattava potilasta tarkoin. Sertraliinin käyttö on lopetettava, jos potilas siirtyy mania vaiheeseen.

Skitsofrenia

Skitsofreniapotilaiden psykoottiset oireet voivat pahentua.

Kouristuskohtaukset

Sertraliinihoidossa voi ilmetä kouristuskohtauksia: sertraliinin käyttöä tulee välttää potilaille, joilla on huonossa hallinnassa oleva epilepsia, ja niitäkin potilaita, joiden epilepsia on hallinnassa, tulee seurata huolellisesti. Sertraliinihoito on keskeytettävä kouristuskohtauksen ilmetessä.

Itsemurha/itsemurha-ajatukset/itsemurhayritykset tai kliininen paheneminen

Masennukseen liittyy lisääntynyt alttius itsemurha-ajatuksiin, itsensä vahingoittamiseen ja itsemurhiin (itsemurhaan liittyvät tapahtumat). Tämä alttius säilyy, kunnes itse taudissa tapahtuu merkittävää paranemista. Koska paranemista ei ehkä tapahdu hoidon ensimmäisten viikkojen aikana tai hieman myöhemminkään, tulee potilaita seurata tarkoin siihen saakka, että paranemista tapahtuu. Yleisen kliinisen kokemuksen perusteella tiedetään, että itsemurha-alttius voi kasvaa taudin paranemisen alkuvaiheessa.

Itsemurhaan liittyvien tapahtumien riski voi olla suurentunut myös muissa psyykkisissä sairauksissa, joihin sertraliinia määrätään. Lisäksi nämä muut sairaudet voivat esiintyä yhtä aikaa vaikean masennuksen kanssa. Siksi samoja varotoimia kuin hoidettaessa vaikeasti masentuneita potilaita on noudatettava hoidettaessa potilaita, joilla on näitä muita psyykkisiä häiriöitä.

Potilaille, joilla on aiemmin ollut itsemurhaan liittyviä tapahtumia tai joilla on merkittävässä määrin itsemurhaan liittyviä ajatuksia ennen hoidon aloitusta, on tunnetusti itsemurha-ajatusten tai -yritysten

suurentunut riski, ja heitä tulee tarkkailla huolellisesti hoidon aikana. Meta-analyysi psykiatrisilla aikuispotilailla tehdyistä kliinisistä lumekontrolloiduista masennuslääketutkimuksista osoitti, että alle 25-vuotiailla potilailla riski itsemurhakäyttäytymiseen oli suurentunut masennuslääkettä saaneilla verrattuna lumelääkettä saaneisiin.

Potilaita ja erityisesti suuren riskin potilaita tulee seurata tarkkaan etenkin lääkehoidon alkuvaiheessa ja kun tehdään muutoksia annostukseen. Potilaiden (ja heidän hoitajiensa) tulee kiinnittää huomiota mahdolliseen masennuksen kliiniseen pahenemiseen, itsemurhakäyttäytymiseen tai -ajatuksiin ja epätavallisiin muutoksiin käyttäytymisessä. Jos tällaista esiintyy, tulee välittömästi hakeutua lääkärin hoitoon.

Lapset ja alle 18-vuotiaat nuoret

Sertraliinia ei tule käyttää lasten ja alle 18-vuotiaiden nuorten hoitoon, lukuun ottamatta 6–17-vuotiaita potilaita, joilla on pakko-oireinen häiriö. Lapsilla ja nuorilla tehdyissä kliinisissä tutkimuksissa havaittiin itsetuhoista käyttäytymistä (itsemurhayrityksiä ja itsemurha-ajatuksia) ja vhamielisyyttä (pääasiassa aggressiivisuutta, vastustavaa käyttäytymistä ja vihaa) useammin masennuslääkkeitä saaneilla kuin lumelääkettä saaneilla. Jos sertraliinia silti kliinisen tarpeen perusteella päätetään käyttää, potilasta on seurattava tarkoin itsetuhoisten oireiden varalta. Lisäksi on otettava huomioon, ettei saatavilla ole tietoja pitkäaikaishoidon turvallisuudesta lasten ja nuorten kasvun, kypsymisen sekä kognitiivisen ja käyttäytymisen kehityksen suhteen. Lääkärin on seurattava pitkäaikaishoitoa saavia lapsipotilaita kasvussa ja kehityksessä ilmenevien poikkeavuuksien varalta.

Epänormaali verenvuoto

SSRI-lääkkeiden käytön yhteydessä on ilmoitettu ihoon liittyviä verenvuotohäiriöitä, kuten ekkymoosia ja purppuraa, ja muita verenvuototapahtumia, kuten verenvuotoja maha-suolikanavassa tai gynekologisia verenvuotoja. Varovaisuutta on noudatettava, kun SSRI-lääkkeitä käyttävä potilas käyttää samanaikaisesti erityisesti verihitusteiden toimintaan tunnetusti vaikuttavia lääkkeitä (esim. antikoagulantit, epätyypilliset psykoosilääkkeet ja fentiatsiinit, useimmat trisykliset masennuslääkkeet, asetyylisalisyylihappo ja ei-steroidiset tulehduskipulääkkeet). Varovaisuutta on noudatettava myös hoidettaessa potilaita, joilla on anamneesissa verenvuotohäiriöitä (ks. kohta 4.5).

Hyponatremia

SSRI- tai SNRI-lääkkeiden, myös sertraliinin, käyttö voi johtaa hyponatremiaan. Monissa tapauksissa hyponatremia näyttäisi johtuvan antidiureettisen hormonin epäasianmukaisen erityksen oireyhtymästä (SIADH). Joissakin tapauksissa seerumin natriumtason on ilmoitettu olevan alle 110 mmol/l. SSRI- ja SNRI-lääkkeiden aiheuttaman hyponatremian riski voi olla suurentunut iäkkäillä potilailla. Riski voi olla suurentunut myös diureetteja käyttävillä potilailla tai potilailla, joilla on muusta syystä johtuva nesteväje (ks. läkkäät potilaat). Jos potilaalla on oireinen hyponatremia, on harkittava sertraliinihoidon lopettamista ja annettava asianmukaista lääketieteellistä hoitoa. Hyponatremian merkkejä ja oireita ovat päänsärky, keskittymisvaikeus, muistin heikentyminen, sekavuus, voimattomuus ja tasapainon heikkeneminen, joka voi aiheuttaa kaatumisia. Vaikeammassa ja/tai akuuteissa tapauksissa ilmenneitä merkkejä ja oireita ovat aistiharhat, pyörtymisen, kouristuskohtaus, kooma, hengityspysähdys ja kuolema.

Vieroitusoireet sertraliinihoidon lopettamisen yhteydessä

Hoidon lopettamiseen liittyvät vieroitusoireet ovat yleisiä, erityisesti jos hoito lopetetaan äkillisesti (ks. kohta 4.8). Kliinisissä tutkimuksissa ilmoitettujen vieroitusreaktioiden ilmaantuvuus oli sertraliinia saaneilla potilailla 23 % niillä, jotka lopettivat sertraliinihoidon, ja 12 % niillä, jotka jatkoivat sertraliinihoitoa.

Vieroitusoireiden riski voi riippua useista tekijöistä, kuten hoidon kestosta ja annoksesta sekä annoksen pienentämisen nopeudesta. Yleisimmin ilmoitettuja reaktioita ovat heitehuimaus, aistihäiriöt (mukaan lukien tuntoharhat), unihäiriöt (mukaan lukien unettomuus ja voimakkaat unet), agitaatio tai ahdistuneisuus, pahoinvointi ja/tai oksentelu, vapina ja päänsärky. Nämä oireet ovat yleensä lieviä tai keskivaikeita, mutta joillakin potilailla ne voivat olla vaikeitaakin. Oireet ilmenevät tavallisesti hoidon lopettamista seuraavien parin päivän kuluessa, mutta joissakin hyvin harvinaisissa tapauksissa niitä on ilmoitettu myös potilailla, jotka ovat vahingossa unohtaneet annoksensa. Tällaiset oireet ovat yleensä itsestään rajoittuvia ja häviävät tavallisesti kahden viikon kuluessa, tosin joillakin yksilöillä oireet voivat kestää kauemmin (2–3 kuukautta tai pitempäänkin). Siksi sertraliinihoito tulisi lopettaa vähitellen useiden viikkojen tai kuukausien aikana potilaan tarpeiden mukaan (ks. kohta 4.2).

Akatisia/psykomotorinen levottomuus

Sertraliinin käyttöön on yhdistetty akatisian kehittyminen, mille on tyypillistä subjektiivisesti epämiellyttävä tai ahdistava levottomuus ja tarve liikkua, johon liittyy usein kyvyttömyys istua tai seisoa paikoillaan. Tämä oire ilmenee todennäköisimmin ensimmäisten hoitovikkojen aikana. Jos potilaalle kehittyy tällaisia oireita, annoksen suurentaminen voi olla vahingollista.

Heikentynyt maksan toiminta

Sertraliini metaboloituu maksassa laajasti. Toistuvan annon farmakokineettisessä tutkimuksessa, jossa tutkimushenkilöillä oli lievä, stabiili kirroosi, todettiin terveisiin tutkimushenkilöihin verrattuna pitkittynyt eliminaation puoliintumisaika ja noin kolminkertaiset AUC- ja C_{max}-arvot. Näiden kahden ryhmän välillä ei havaittu merkittäviä eroja plasman proteiineihin sitoutumisessa. Varovaisuutta on noudatettava sertraliinin käytössä potilaalle, jolla on jokin maksasairaus. Jos sertraliinia annetaan potilaalle, jonka maksan toiminta on heikentynyt, on harkittava annoksen pienentämistä tai antovälin harventamista. Sertraliinia ei tule käyttää potilaille, joilla maksan toiminta on heikentynyt vaikeasti (ks. kohta 4.2).

Heikentynyt munuaisten toiminta

Sertraliini metaboloituu laajasti, ja muuttumatonta lääkettä erittyy virtsaan vain vähän. Lievää ja keskivaikeaa (kreatiniinin puhdistuma 30–60 ml/min) tai keskivaikeaa ja vaikeaa (kreatiniinin puhdistuma 10–29 ml/min) munuaisten vajaatoimintaa sairastaneilla potilailla toistuvassa annossa saadut farmakokineettisten parametrien (AUC₀₋₂₄ tai C_{max}) arvot eivät eronneet merkittävästi verokkiryhmästä. Sertraliiniannostusta ei tarvitse muuttaa munuaisten vajaatoiminnan asteen perusteella.

lääkkäät potilaat

Yli 700 yli 65-vuotiaasta potilasta osallistui klinisiin tutkimuksiin. Haittavaikutukset ja niiden ilmaantuvuus iäkkäillä olivat samankaltaisia kuin nuoremmillakin potilailla.

SSRI- ja SNRI-lääkkeisiin, myös sertraliiniin, on kuitenkin yhdistetty kliinisesti merkittävää hyponatremiaa iäkkäillä potilailla, joilla tämän haittavaikutuksen riski voi olla suurentunut (ks. kohta 4.4, Hyponatremia).

Diabetes

Diabetespotilaan hoito SSRI-lääkkeellä voi muuttaa verensokeritasapainoa. Insuliinin ja/tai suun kautta otettavien hypoglykeemisten lääkevalmisteiden annostusta on ehkä muutettava.

Sähkösoikkihoito

Sähkösoikkihoidon ja sertraliinin yhteiskäytön riskejä tai hyötyjä ei ole arvioitu kliinisissä tutkimuksissa.

Greippimehu

Sertraliinihoidon aikana greippimehun käyttöä ei suositella (ks. kohta 4.5).

Häiriöt virtsan seulontatesteissä

Sertraliinia saavien potilaiden virtsasta tehtävistä bentsodiatsepiinin seulontatesteissä on raportoitu vääriä positiivisia löydöksiä. Tämä johtuu seulontatestien epäspesifisyydestä. Vääriä positiivisia tuloksia voidaan saada vielä useina päivinä sertraliinihoidon lopettamisen jälkeen. Varmistustestit, kuten kaasukromatografia tai massaspektrometria, erottavat sertraliinin bentsodiatsepiineista.

Ahdaskulmaglaukooma

SSRI-lääkkeet, myös sertraliini, voivat vaikuttaa silmän mustuaisen kokoon ja aiheuttaa mydriaasia. Tämä mustuaisia laajentava vaikutus saattaa lisätä kammiokulman ahtautumista, joka voi aiheuttaa silmänpaineen nousemista ja ahdaskulmaglaukoomaa, erityisesti riskipotilailla. Sen vuoksi sertraliinia on käytettävä varoen potilaille, joilla on ahdaskulmaglaukooma tai joilla on aikaisemmin ollut glaukoomaa.

Laktoosi

Sertraliinitabletit sisältävät laktoosia (ks. 6.1). Tätä lääkevalmistetta ei saa antaa potilaille, joilla on jokin seuraavista harvinaisista perinnöllisistä häiriöistä: galaktoosi-intoleranssi, synnynnäinen laktaasin puutos tai glukoosi-galaktoosi-imeytymishäiriö.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Samanaikainen käyttö sertraliinin kanssa vasta-aiheista

Monoamiinioksidaasin estäjät

Irreversiibelit MAO:n estäjät (esim. selegiliini)

Sertraliinia ei saa käyttää yhdessä irreversiibelien MAO:n estäjien, kuten selegiliinin, kanssa. Sertraliinihoidon saa aloittaa aikaisintaan 14 päivän kuluttua irreversiibelillä MAO:n estäjällä annetun hoidon lopettamisesta. Sertraliinihoito on lopetettava vähintään 7 päivää ennen kuin hoito irreversiibelillä MAO:n estäjällä aloitetaan (ks. kohta 4.3).

Reversiibeli, selektiivinen MAO:n estäjä (moklobemidi)

Serotoniinireseptoriryhmän riskin vuoksi sertraliinia ja reversiibeliä, selektiivistä MAO:n estäjää (kuten moklobemidia) ei saa käyttää samanaikaisesti. Reversiibelin MAO:n estäjän käytön lopettamisen jälkeen sertraliinihoidon voi aloittaa aikaisemminkin kuin vasta 14 päivän kuluttua. Sertraliini suositellaan lopetettavaksi vähintään 7 päivää ennen kuin hoito reversiibelillä MAO:n estäjällä aloitetaan (ks. kohta 4.3).

Reversiibeli, epäselektiivinen MAO:n estäjä (linetsolidi)

Linetsolidi-antibiootti on reversiibeli ja epäselektiivinen heikko MAO:n estäjä, eikä sitä saa antaa sertraliinihoitoa saaville potilaille (ks. kohta 4.3).

Vaikeita haittavaikutuksia on ilmoitettu potilaille, joiden hoito MAO:n estäjällä on äskettäin lopetettu ja joille on aloitettu sertraliinihoito, tai joiden sertraliinihoito on äskettäin lopetettu ennen kuin hoito MAO:n estäjällä on aloitettu. Tällaisia haittavaikutuksia ovat olleet vapina, myoklonus, hikoilu, pahoinvointi, oksentelu, kasvojen kuumoitus ja punoitus, heitehuimaus ja kuume, johon on liittynyt neuroleptoreseptoriryhmää muistuttavia piirteitä, kouristuskohtaukset ja kuolema.

Pimotsidi

Tutkimuksessa, jossa annettiin pieni kerta-annos (2 mg) pimotsidia samanaikaisesti sertraliinin kanssa, todettiin pimotsidipitoisuuksia, jotka olivat suurentuneet noin 35 %. Suurentuneisiin pitoisuuksiin ei liittynyt EKG-muutoksia. Koska tämän yhteisvaikutuksen mekanismia ei tunneta ja koska pimotsidin terapeuttinen indeksi on pieni, sertraliinia ja pimotsidia ei saa antaa samanaikaisesti (ks. kohta 4.3).

Samanaikaista käyttöä sertraliinin kanssa ei suositella:

Keskushermostoon vaikuttavat lääkkeet ja alkoholi

200 mg/vrk sertraliinia yhdessä alkoholin, karbamatsepiinin, haloperidolin tai fenytoiinin kanssa ei voimistanut terveillä tutkimushenkilöillä näiden aineiden vaikutuksia kognitiiviseen ja psykomotoriseen suorituskyykyyn. Sertraliinin ja alkoholin samanaikaista käyttöä ei kuitenkaan suositella.

Muut serotonergiset lääkkeet

Katso kohta 4.4.

Varovaisuuteen kehoitetaan myös käytettäessä fentanyyliä yleisanestesiassa tai kroonisen kivun hoidossa.

Samanaikainen käyttö sertraliinin kanssa edellyttää erityisiä varotoimia

Litium

Terveille vapaaehtoisille tutkimushenkilöille tehdyissä lumekontrolloiduissa tutkimuksissa litiumin ja sertraliinin samanaikainen anto ei muuttanut litiumin farmakokinetiikkaa merkittävästi, mutta lisäsi vapinaa lumelääkkeeseen verrattuna, mikä viittaa mahdolliseen farmakodynaamiseen yhteisvaikutukseen. Potilaita tulisi tarkkailla asianmukaisesti, kun sertraliinia annetaan samanaikaisesti litiumin kanssa.

Fenytoiini

Terveille vapaaehtoisille tutkimushenkilöille tehty lumekontrolloitu tutkimus viittaa siihen, ettei 200 mg/vrk sertraliinia estä pitkäaikaiskäytössä fenytoiinin metaboliaa kliinisesti merkittävästi. Koska sertraliinia käyttäneillä potilaille on kuitenkin joissakin tapauksissa ilmoitettu suuri fenytoiinialtistus, suositellaan plasman fenytoiinipitoisuuden seuraamista sertraliinihoidon aloittamisen jälkeen ja fenytoiiniannoksen muuttamista asianmukaisesti. Samanaikainen fenytoiinin anto voi pienentää myös sertraliinin pitoisuutta plasmassa. Ei voi sulkea pois että muut CYP3A4 induktorit (esim. fenobarbitaali, karbamatsepiini, mäkikuisma, rifampisiini) voivat pienentää sertraliinin pitoisuutta plasmassa.

Triptaanit

Sertraliinin markkinoilletulon jälkeen joissakin harvinaisissa tapauksissa on ilmoitettu sertraliinin ja sumatriptaanin samanaikaisen käytön jälkeen voimattomuutta, hyperrefleksiaa, ataksiaa, sekavuutta, ahdistuneisuutta ja agitaatiota. Serotoniinireseptoriryhmän oireita voi ilmetä myös muiden triptaanivalmisteiden

käytön yhteydessä. Jos sertraliinin ja triptaanien samanaikainen käyttö on kliinisesti perusteltua, tällaista yhdistelmähoitoa saavaa potilasta tulisi tarkkailla asianmukaisesti (ks. kohta 4.4).

Varfariini

200 mg/vrk sertraliinia yhdessä varfariinin kanssa pidensi protrombiiniaikaa vähän, mutta kuitenkin tilastollisesti merkitsevästi, mikä voi joissakin harvinaisissa tapauksissa muuttaa INR-arvoa tai vaikuttaa INR-arvoon. Siksi protrombiiniaikaa on seurattava tarkoin sertraliinihoitoa aloitettaessa tai lopetettaessa.

Muut lääkeyhteisvaikutukset, digoksiini, atenololi, simetidiini

Samanaikaisesti annettu simetidiini pienensi sertraliinin puhdistumaa merkittävästi. Näiden muutosten kliinistä merkitystä ei tiedetä. Sertraliini ei vaikuttanut atenololin kykyyn salvata beeta-adrenoreseptoreita. Yhteisvaikutuksia ei havaittu, kun sertraliinia annettiin 200 mg/vrk yhdessä digoksiinin kanssa.

Verihiutaleiden toimintaan vaikuttavat lääkkeet

Verenvuotoriski voi suurentua, jos SSRI-lääkkeiden, sertraliini mukaan lukien, kanssa käytetään samanaikaisesti verihiutaleiden toimintaan vaikuttavia lääkkeitä (esim. ei-steroidisia tulehduskipulääkkeitä, asetyyliisalisyylihappoa ja tiklopidiinia) tai muita verenvuotoriskiä mahdollisesti suurentavia lääkkeitä (ks. kohta 4.4).

Sytokromi P450:n kautta metaboloituvat lääkkeet

Sertraliini voi estää CYP2D6:ta lievästi tai kohtalaisesti. Kun sertraliinia annettiin pitkäkestoisesti 50 mg/vrk, desipramiinin (CYP2D6-isoentsyymin aktiivisuuden merkkiaine) vakaan tilan pitoisuus plasmassa suureni kohtalaisesti (keskimäärin 23–37 %). Muilla, pienen terapeuttisen indeksin omaavilla CYP2D6-substraateilla, kuten ryhmän 1C-rytmihäiriölääkkeillä (esim. propafenoni ja flekainidi), trisyklisillä masennuslääkkeillä ja perinteisillä psykoosilääkkeillä, voi ilmetä kliinisesti merkityksellisiä yhteisvaikutuksia, erityisesti suuria sertraliiniannoksia käytettäessä.

Sertraliini ei estä CYP3A4:ää, CYP2C9:ää, CYP2C19:ää eikä CYP1A2:ta kliinisesti merkittävässä määrin. Tämä on vahvistettu *in vivo* -yhteisvaikutustutkimuksissa, joissa oli mukana CYP3A4-substraatteja (endogeeninen kortisoli, karbamatsepiini, terfenadiini, alpratsolaami), CYP2C19-substraatti diatsepaami ja CYP2C9-substraatti tolbutamidi, glibenklamidi ja fenytoiini. *In vitro* -tutkimusten mukaan sertraliini estää CYP1A2:ta vain vähän tai ei lainkaan.

Kahdeksalla terveellä japanilaisella koehenkilöllä suoritettussa vaihtovuoroisessa tutkimuksessa sertraliinin pitoisuus plasmassa lisääntyi noin 100 %, kun päivittäin juotiin kolme lasillista greippimehua. Tästä syystä greippimehun käyttöä tulisi välttää sertraliinihoidon aikana (ks. kohta 4.4).

Greippimehun yhteisvaikutustutkimukseen perustuen, ei voida sulkea pois että sertraliinin ja voimakkaiden CYP3A4-inhibiittorien, esim. proteaasi-inhibiittorit, ketokonatsoli, itrakonatsoli, posakonatsoli, vorikonatsoli, klaritromysiini, telitromysiini ja nefatsodoni, yhteiskäyttö voisi johtaa vielä suurempaan sertraliinialtistukseen. Tämä koskee myös kohtalaisia CYP3A4-inhibiittoreita, esim. aprepitantti, erytromysiini, flukonatsoli, verapamiili ja diltiatseemi. Voimakkaiden CYP3A4-inhibiittorien käyttöä tulisi välttää sertraliini-hoidon aikana.

Sertraliinin pitoisuus plasmassa on lisääntynyt noin 50 % hitailla CYP2C19-metaboloijilla verrattuna nopeisiin metaboloijiin (ks. kohta 5.2). Interaktiota CYP2C19:n vahvojen inhibiittorien kanssa esim. omepratsoli, lansopratsoli, pantopratsoli, rabepratsoli, fluoksetiini ja fluvoksamiini, ei voida sulkea pois.

4.6 Fertilitteetti, raskaus ja imetys

Fertilitteetti

Eläinkokeissa ei ole osoitettu, että sertraliini vaikuttaisi hedelmällisyyteen (katso kohta 5.3).

Tapausselostukset joitakin SSRI-lääkkeitä käyttäneistä ihmisistä ovat osoittaneet, että vaikutus siittiöihin on palautuva.

Tähän mennessä vaikutusta ihmisen fertilitettiin ei ole havaittu.

Raskaus

Raskaana olevilla naisilla ei ole tehty hyvin kontrolloituja tutkimuksia. Suuresta määrästä tutkimustietoa ei kuitenkaan ole saatu näyttöä siitä, että sertraliini aiheuttaisi synnynnäisiä epämuodostumia.

Eläintutkimuksista saatiin näyttöä lisääntymisvaikutuksista, jotka luultavasti johtuivat yhdisteen farmakodynaamisesta vaikutuksesta johtuneesta emotoksisuudesta ja/tai yhdisteen suorasta farmakodynaamisesta vaikutuksesta sikiöön (ks. kohta 5.3).

Sertraliinin raskauden aikaisen käytön on ilmoitettu aiheuttavan joillekin sertraliinia käyttäneiden äitien vastasyntyneille oireita, jotka ovat verrattavissa vieroitusreaktioihin. Tämä ilmiö on havaittu myös muilla SSRI-masennuslääkkeillä. Sertraliinia ei suositella käytettäväksi raskauden aikana, paitsi jos naisen kliininen tila on sellainen, että hoitohyödyn odotetaan olevan suurempi kuin mahdollisen riskin.

Vastasyntyneitä on tarkkailtava, jos äidin sertraliinin käyttö jatkuu raskauden loppuvaiheeseen, erityisesti viimeiseen kolmannekseen, asti. Vastasyntyneellä voi ilmetä seuraavia oireita, jos äidin sertraliinin käyttö on jatkunut raskauden loppuvaiheeseen: hengitysvajausoireyhtymä, syanoosi, hengityspysähdys, kouristuskohtaukset, ruumiinlämmön vaihtelut, ruokintavaikeus, oksentelu, hypoglykemia, lisääntynyt lihasjänteys, hypotonia, hyperrefleksia, vapina, säpsähtely, ärtyvyys, letargia, jatkuva itkeminen, uneliaisuus ja nukkumisvaikeus. Nämä oireet saattavat johtua joko serotonergisista vaikutuksista tai vieroitusoireista. Suurimmassa osassa tapauksista komplikaatiot alkavat heti tai pian (< 24 tuntia) synnytyksen jälkeen.

Epidemiologiset tutkimukset viittaavat siihen, että SSRI:ien käyttöön, erityisesti raskauden loppuaikana, saattaa liittyä kohonnut keuhkoverenkierron vastus vastasyntyneillä (PPHN). Havaittu riski oli noin viisi tapaus 1000 raskautta kohti. Väestössä keskimäärin esiintyy 1-2 PPHN tapaus 1000 raskautta kohti.

Imetys

Julkaistut tiedot sertraliinipitoisuuksista rintamaidossa osoittavat, että sertraliini ja sen metaboliitti N-desmetyylisertraliini erittyvät rintamaitoon pieninä määrinä. Pitoisuudet imeväisen seerumissa olivat yleensä lähes olemattomat tai alle mittausrajan, lukuun ottamatta yhtä poikkeusta, jossa imeväisen seerumitasot olivat noin 50 % äidin tasoista (huomattavaa vaikutusta imeväisen terveyteen ei kuitenkaan havaittu). Toistaiseksi ei ole ilmoitettu haitallisia vaikutuksia sellaisen imeväisen terveyteen, jonka äiti on käyttänyt sertraliinia, mutta riskiä ei voida sulkea pois. Sertraliinin käyttöä imettäville äideille ei suositella, ellei lääkäri arvioi siitä saatavaa hyötyä suuremmaksi kuin mahdollista riskiä.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Kliinis-farmakologisten tutkimusten mukaan sertraliini ei vaikuta psykomotoriseen suoriutuskykyyn. Koska psyykenlääkkeet voivat kuitenkin huonontaa henkistä ja fyysistä kykyä suoritua mahdollisesti vaarallisista tehtävistä, kuten auton ajamisesta tai koneiden käytöstä, potilasta olisi varoitettava asianmukaisesti.

4.8 Haittavaikutukset

Yleisin haittavaikutus on pahoinvointi. Sosiaalisen ahdistuneisuushäiriön hoidossa miehillä ilmeni seksuaalisia toimintahäiriöitä (siemensyöksyn epäonnistuminen) 14 %:lla sertraliiniryhmässä vs 0 %:lla lumelääkeryhmässä. Mainitut haittavaikutukset ovat annoksesta riippuvaisia ja usein luonteeltaan ohimeneviä hoidon jatkuessa.

Lumekontrolloiduissa kaksoissokkotutkimuksissa yleisesti havaittu haittavaikutusprofiili potilailla, joilla on pakko-oireinen häiriö, paniikkihäiriö, traumaperäinen stressireaktio tai sosiaalinen ahdistuneisuushäiriö, oli samantyyppinen kuin kliinisissä tutkimuksissa masennuspotilailla havaittu profiili.

Taulukossa 1 on haittavaikutukset, joita on havaittu valmisteen markkinoilletulon jälkeen (esiintymistiheys tuntematon) ja lumekontrolloiduissa kliinisissä tutkimuksissa (käsittää yhteensä 2 542 sertraliinia saanutta potilasta ja 2 145 lumelääkettä saanutta potilasta), joissa tutkittiin masennusta, pakko-oireista häiriötä, paniikkihäiriötä, traumaperäistä stressireaktiota ja sosiaalista ahdistuneisuushäiriötä. Joidenkin taulukossa 1 lueteltujen lääkkeen aiheuttamien haittavaikutusten vaikeusaste voi lieventyä ja esiintymistiheys harventua hoidon jatkuessa, eivätkä ne yleensä johda hoidon lopettamiseen.

Taulukko 1: Haittavaikutukset

Haittavaikutusten esiintymistiheys lumekontrolloiduissa kliinisissä tutkimuksissa, jotka koskivat masennusta, pakko-oireista häiriötä, paniikkihäiriötä, traumaperäistä stressireaktiota ja sosiaalista ahdistuneisuushäiriötä. Yhdistetty analyysi ja kokemukset markkinoille tulon jälkeen (esiintymistiheys tuntematon).

Hyvin yleiset (≥ 1/10)	Yleiset (≥ 1/100 –< 1/10)	Melko harvinaiset (≥ 1/1 000)	Harvinaiset (≥ 1/10 000 –< 1/1 000)	Hyvin harvinaiset	Esiintymistiheys tuntematon
----------------------------------	-------------------------------------	---	---	--------------------------	------------------------------------

		-< 1/100)		(< 1/10 000)	
<i>Infektiot</i>					
	Nielutulehdus	Ylähengitystieinfektio, riniitti	Divertikulitti, gastroenteriitti, välikorvatulehdus		
<i>Hyvän- ja pahanlaatuiset kasvaimet (mukaan lukien kystat ja polyypit)</i>					
			Neoplasmat		
<i>Veri ja imukudos</i>					
			Lymfadenopatia		Leukopenia, trombosytopenia
<i>Immuunijärjestelmä</i>					
					Anafylaksia muistuttava reaktio, allerginen reaktio, allergia
<i>Umpieritys</i>					
					Hyperprolaktinemia, kilpirauhasen vajaatoiminta ja antidiureettisen hormonin epäasianmukaisen erityksen oireyhtymä (SIADH)
<i>Aineenvaihdunta ja ravitsemus</i>					
	Ruokahaluttomuus, ruokahalun lisääntyminen*		Hyperkolesterolemia, hypoglykemia		Hyponatremia, diabetes, hyperglykemia
<i>Psyykkiset häiriöt</i>					
Unettomuus (19 %)	Masennus*, depersonalisaatio, painajaisunet, ahdistuneisuus*, agitaatio*, hermostuneisuus, sukupuolivietin heikkeneminen*, hampaiden narskuttelu	Aistiharhat*, euforinen mieliala*, apatia, epänormaali ajattelu	Dissosiaatiohäiriö, lääkeriippuvuus, psykoottinen häiriö*, aggressiivisuus*, harhaluuloisuus, itsemurha-ajatukset/ käyttäytyminen***, unissakävely, ennenaikainen siemensyöksy		Poikkeavat unet
<i>Hermosto</i>					
Heitehuimaus (11 %), uneliaisuus (13 %), päänsärky (21 %)*	Tuntoharhat*, vapina, liiallinen lihaskäntäys, makuuain häiriö, tarkkaavuuden häiriö	Konvulsio*, tahaton lihassupistelu*, epänormaali koordinaatio, hyperkinesia, muistinmenetyk, hypestesia*, puheen tuottamisen häiriö, asentohuimaus, migreeni*	Kooma*, koreoatetoosi, dyskinesia, hyperestesia, aistihäiriö		Liikehäiriöt (mukaan lukien ekstrapyramidaa liset oireet, kuten hyperkinesia, liiallinen lihaskäntäys, lihaskäntäyshäiriö, hampaiden narskuttelu tai epänormaali kävely), pyörtyminen. Lisäksi ilmoitettiin serotoniinioreyhtymään tai maligniin neuroleptioireyhtymään liittyviä merkkejä ja oireita: joissakin tapauksissa samanaikaiseen

					serotonergisten lääkkeiden käyttöön liittyy agitaatio, sekavuus, hikoilu, ripuli, kuume, kohonnut verenpaine, jäykkyys ja takykardia. Akatisia ja psykomotorinen levottomuus (ks. kohta 4.4), aivoverisuonten spasmi (mukaan lukien palautuva aivoverisuonten supistumisen oireyhtymä ja Call-Flemingin oireyhtymä).
<i>Silmät</i>					
	Näköhäiriö		Glaukooma, kyynelintien häiriö, näkökentän puutos, kaksoiskuvat, valonarkuus, hyfeema, mustaisten laajeneminen*		Epänormaali näkökyky, erikokoiset mustuaiset
<i>Kuulo ja tasapainoelin</i>					
	Korvien soiminen*	Korvakipu			
<i>Sydän</i>					
	Sydämentykytys*	Takykardia	Sydäninfarkti, bradykardia, sydänhäiriö		
<i>Verisuonisto</i>					
	Kuumat aallot*	Kohonnut verenpaine*, kasvojen kuumeitus ja punoitus	Perifeerinen iskemia		Epänormaali verenvuoto (kuten nenäverenvuoto, ruoansulatuskanavan verenvuoto tai hematuria)
<i>Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina</i>					
	Haukottelu*	Bronkospasmi*, hengenahdistus, nenäverenvuoto	Laryngospasmi, hyperventilaatio, hypoventilaatio, stridor, dysfonia, hikka		Interstitiaalinen keuhkosairaus
<i>Ruoansulatuselimistö</i>					
Ripuli (18 %), pahoinvointi (24 %), suun kuivuminen (14 %)	Vatsakipu* oksentelu*, ummetus* ruoansulatushäiriöt , ilmavaivat	Ruokatorvitulehdus, nielämishäiriö, peräpukamat, syljen liikaeritys, kielen häiriö, röyhtäily	Meleena, hematoketsia, suutulehdus, kielen haavautuminen, hammashäiriö, kielitulehdus, suun haavautuminen		Haimatulehdus
<i>Maksa ja sappi</i>					
			Epänormaali maksan toiminta		Vakavat maksatapahtumat (myös: maksatulehdus, keltaisuus ja maksan vajaatoiminta)

<i>Iho ja ihonalainen kudus</i>					
	Ihottuma*, liikahikoilu	Periorbitaalinen turvotus*, purppura*, hiustenlähtö*, kylmä hiki, ihon kuivuminen, nokkosihottuma *	Ihotulehdus, rakkuloiva ihotulehdus, follikulaarinen ihottuma, epänormaali hiuslaatu, epänormaali ihontuoksu		Harvinaiset ilmoitukset ihon vaikeista haittavaikutuksista: esim. Stevens- Johnsonin oireyhtymä ja epidermaalinen nekrolyysi, angioedeema, kasvoturvotus, valonherkkyys, ihoreaktio, kutina
<i>Luusto, lihakset ja sidekudos</i>					
	Lihaskipu	Nivelrikko, lihasheikkous, selkäkipu, lihasten nykiminen	Luuhäiriö		Nivelkipu, lihaskrampit
<i>Munuaiset ja virtsatie</i>					
		Nokturia, virtsaumpi*, polyuria, tihentynyt virtsaamistarve, virtsaamishäiriö	Oliguria, virtsanpidätyskyvyttömyys*, hidastunut virtsaamisen aloittaminen		
<i>Sukupuolielimet ja rinnat**</i>					
Siemensyöksyn epäonnistu- minen (14 %)	Seksuaalinen toimintahäiriö, erektiohäiriö	Verenvuoto emättimestä, naisen seksuaalinen toimintahäiriö	Menorragia, atrofinen vulvovaginiitti, balanopostiitti, eritevuoto sukupuolielimistä, priapismi*, galaktorrea*		Gynekomastia, kuukautishäiriöt
<i>Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat</i>					
Väsymys (10 %)*	Rintakipu*	Sairaudentunne*, kylmänväristykset, kuume*, voimattomuus*, jano	Tyrä, lääketoleranssin heikkeneminen, kävelyhäiriö		Ääreisturvotus
<i>Tutkimukset</i>					
		Painonlasku*, painonnousu*	Alaniiniaminotransferaasin suureneminen*, aspartaattiaminotransferaasi- n suureneminen*. Epänormaali siemenneste		Epänormaalit kliiniset laboratoriotulok- set, verihäiriöiden toiminnan muuttuminen, seerumin kolesterolitason nousu
<i>Vammat ja myrkytykset</i>					
			Vaurio		
<i>Kirurgiset ja lääketieteelliset toimenpiteet</i>					
			Vasodilaatiotoimenpide		
<p><i>Jos haitallinen kokemus ilmenee masennuksen, pakko-oireisen häiriön, paniikkihäiriön, traumaperäisen stressireaktion tai sosiaalisen ahdistuneisuushäiriön yhteydessä, elinjärjestelmän termi luokiteltu uudelleen masennustutkimuksissa käytetyllä elinjärjestelmän termillä.</i></p> <p>† Yhdellä sertraliinia saaneella potilaalla ilmoitettiin neoplasma vs ei yhdelläkään lumelääkeryhmässä.</p> <p>* Näitä haittavaikutuksia on ilmennyt myös valmiin markkinoilletulon jälkeen</p> <p>** Näissä haittavaikutuksissa potilaiden lukumäärä on ilmoitettu erikseen sukupuolen mukaan: sertraliini (1 118 miestä, 1 424 naista, lumelääke (926 miestä, 1 219 naista)</p> <p>Pakko-oireisessa häiriössä vain lyhyitä, 1–12 viikon tutkimuksia</p> <p>*** Itsemurha-ajatuksia ja -käyttäytymistä on raportoitu sertraliinihoidon aikana tai pian hoidon lopettamisen jälkeen (ks. kohta 4.4).</p>					

Sertraliinihoidon lopettamisen yhteydessä ilmenevät vieroitusoireet

Sertraliinihoidon lopettaminen (etenkin äkillisesti) aiheuttaa tavallisesti vieroitusoireita. Yleisimmin ilmoitettuja haittavaikutuksia ovat heitehuimaus, aistihäiriöt (mukaan lukien tuntoharhat), unihäiriöt (mukaan lukien unettomuus ja voimakkaat unet), agitaatio tai ahdistuneisuus, pahoinvointi ja/tai oksentelu, vapina ja päänsärky. Tällaiset tapahtumat ovat yleensä lieviä tai keskivaikkeitä ja itsestään rajoittuvia; joillakin potilailla ne voivat kuitenkin olla vaikeita ja/tai pitkittyneitä. Siksi neuvotaankin, että kun sertraliinihoitoa ei enää tarvita, hoito tulee lopettaa annosta vähitellen pienentämällä (ks. kohdat 4.2 ja 4.4).

lääkkäät potilaat

SSRI- ja SNRI-lääkkeisiin, myös sertraliiniin, on yhdistetty kliinisesti merkittävää hyponatremiaa iäkkäillä potilailla, joilla tämän haittavaikutuksen riski voi olla suurentunut (ks. kohta 4.4).

Lapsipotilaat

Sertraliinilla hoidetuilla yli 600 lapsipotilaalla haittavaikutusten kokonaisprofiili oli yleisesti ottaen samankaltainen kuin aikuisilla tehdyissä tutkimuksissa. Seuraavia haittavaikutuksia ilmoitettiin kontrolloiduissa tutkimuksissa (n = 281 sertraliinilla hoidettua potilasta):

Hyvin yleiset ($\geq 1/10$): päänsärky (22 %), unettomuus (21 %), ripuli (11 %) ja pahoinvointi (15 %).

Yleiset ($\geq 1/100$ - $< 1/10$): rintakipu, mania, kuume, oksentelu, ruokahaluttomuus, affektilabiilius, aggressiivisuus, agitaatio, hermostuneisuus, tarkkaavuuden häiriö, heitehuimaus, hyperkinesia, migreeni, uneliaisuus, vapina, näköhäiriö, suun kuivuminen, ruoansulatushäiriöt, painajaisunet, väsymys, virtsanpidätyskyvyttömyys, ihottuma, akne, nenäverenvuoto, ilmavaivat.

Melko harvinaiset ($\geq 1/1\,000$ - $< 1/100$): QT-ajan piteneminen EKG:ssä, itsemurhayritys, konvulsio, ekstrapyramidaalinen häiriö, tuntoharha, masennus, aistiharha, purppura, hyperventilaatio, anemia, epänormaali maksan toiminta, alaniiniaminotransferaasin suureneminen, virtsarakkotulehdus, herpes simplex, ulkokorvatulehdus, korvakipu, silmäkipu, mustuaisten laajeneminen, sairautentunne, hematuria, pustulaarinen ihottuma, riniitti, vaurio, painonlasku, lihasten nykiminen, poikkeavat unet, apatia, albuminuria, tihentynyt virtsaamistarve, polyuria, rintojen kipuilu, kuukautishäiriö, hiustenlähtö, ihotulehdus, ihohäiriö, epänormaali ihontuoksu, nokkosihottuma, hampaidennarskuttelu, kasvojen kuuminen ja punoitus.

Tuntematon: Kastelu.

Luokkavaikutukset

Epidemiologiset tutkimukset, jotka on tehty pääasiassa yli 50-vuotiaille SSRI- tai trisyklisiä masennuslääkkeitä käyttäville potilaille, ovat osoittaneet suurentuneen riskin luunmurtumiin. Suurentuneen luunmurtumariskin vaikutusmekanismia ei tunneta.

4.9 Yliannostus

Saatavissa olevan näytön perusteella sertraliinilla on leveä turvallisuusmarginaali yliannostuksessa. On ilmoitettu tapauksia, joissa pelkkää sertraliinia on otettu jopa 13,5 gramman yliannoksena. On ilmoitettu tapauksia, joissa sertraliinin yliannostus on, ensisijaisesti yhdessä muiden lääkkeiden ja/tai alkoholin kanssa, johtanut kuolemaan. Siksi yliannostus on aina hoidettava lääketieteellisesti tehokkaasti.

Oireet

Yliannostuksen oireita ovat serotoniinivälitteiset haittavaikutukset, kuten uneliaisuus, ruoansulatuskanavan häiriöt (kuten pahoinvointi ja oksentelu), takykardia, vapina, agitaatio ja heitehuimaus. Joissakin harvinaisemmissa tapauksissa on ilmoitettu koomaa.

Hoito

Sertraliinille ei ole olemassa spesifistä vastalääkettä. Hengitystiet on pidettävä avoimina ja huolehdittava tarvittaessa riittävästä hapetuksesta ja ventilaatiosta. Aktiivihiihiä, jota voidaan käyttää ulostuslääkkeen kanssa, voi olla yhtä tehokas tai tehokkaampi kuin mahahuuhtelu, ja sitä tulisi harkita yliannostuksen hoidossa. Oksennuttaminen ei ole suositeltavaa. Sydämen ja muiden peruselintoimintojen seuranta suositellaan yhdessä yleisten oireenmukaisten ja elintoimintojen tukevien toimenpiteiden kanssa. Koska sertraliinin jakautumistilavuus on suuri, tehostetusta diureesista, dialyysista, hemoperfuusiosta ja

verenvaihdosta ei todennäköisesti ole hyötyä. Sertraliinin yliannos saattaa pidentää QT-väliä ja EKG-seurantaa suositellaan kaikissa sertraliinin yliannostapauksissa.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Selektiiviset serotoniinin takaisinoton estäjät (SSRI), ATC-koodi: N06 AB06

Sertraliini estää serotoniinin (5-HT:n) neuronaalista soluunottoa *in vitro* potentisti ja spesifisesti; tämä johtaa eläimillä 5-HT:n vaikutusten voimistumiseen. Sertraliinin vaikutus noradrenaliinin ja dopamiinin neuronaaliseen takaisinottoon on hyvin heikko. Kliinisinä annoksina sertraliini estää serotoniinin soluunottoa ihmisen verihytaleissa. Se ei vaikuta eläimiin stimuloivasti, sedatiivisesti, antikolinergisesti eikä kardiotoxisesti. Terveille vapaaehtoisille tutkimushenkilöille tehdyissä kontrolloiduissa tutkimuksissa sertraliini ei aiheuttanut sedaatiota eikä häirinyt psykomotorista suoritusta. Selektiivisenä 5-HT:n takaisinoton estäjänä sertraliini ei vahvista katekolaminergistä vaikutusta. Sertraliinilla ei ole affiniteettia (kolinergisiin) muskariini-, serotonergisiin, dopaminergisiin, adrenergisiin, histaminergisiin, GABA- eikä bentsodiatsepiinireseptoreihin.

Sertraliinin pitkäaikaisantoon eläimille liittyi aivojen adreno reseptorien vähenemistä (downregulation). Sama vaikutus on muillakin kliinisesti tehokkailla masennuslääkkeillä ja pakko-oireisten häiriöiden lääkkeillä.

Sertraliinin käytön ei ole osoitettu altistavan väärinkäytölle. Lume-kontrolloidussa, satunnaistetussa kaksoissokkotutkimuksessa, jossa verrattiin sertraliinin, alpratsolaamin ja d-amfetamiinin väärinkäytölle altistavaa vaikutusta ihmisillä, sertraliini ei tuottanut positiivisia subjektiivisia vaikutuksia, jotka viittaisivat mahdolliseen altistamiseen väärinkäytölle. Sen sijaan alpratsolaamin ja d-amfetamiinin tutkimushenkilöt pisteyttivät lumelääkettä huomattavasti korkeammalle, kun mittarina oli lääkkeestä pitäminen, euforia ja altistaminen väärinkäytölle. Sertraliini ei aiheuttanut d-amfetamiinin kaltaista stimulaatiota ja ahdistuneisuutta eikä alpratsolaamiin liittyvää sedaatiota ja psykomotorisen toiminnan heikkenemistä. Sertraliini ei vahvistanut kokaiinin tarvetta reesusapinoilla, jotka oli opetettu annostelevaan itselleen kokaiinia, eikä se korvannut niillä ärsyksenä sen paremmin d-amfetamiinia kuin pentobarbitaaliakaan.

Kliiniset tutkimukset

Vaikea masennustila

Tutkimuksessa ne masennusta sairastaneet avohoitopotilaat, joilla saavutettiin hoitovaste 8-viikkoisen avoimen aloitushoidon loppuun mennessä sertraliiniannoksella 50–200 mg/vrk (n = 295), satunnaistettiin saamaan vielä 44 viikon ajan kaksoissokkoutettua jatkohoitoa: potilaat saivat joko 50–200 mg/vrk sertraliinia tai lumelääkettä. Sertraliinipotilailla todettiin tilastollisesti merkitsevästi vähemmän relapseja kuin lumelääkettä saaneilla. Keskimääräinen annos hoidossa loppuun saakka pysyneillä oli 70 mg/vrk. Hoitoon vastanneita (%) (määritelmä: potilaat, joilla ei todettu relapsia) oli sertraliiniryhmässä 83,4 % ja lumelääkeryhmässä 60,8 %.

Traumaperäinen stressireaktio

Yhdistetyt tulokset kolmesta tutkimuksesta, jotka koskivat traumaperäistä stressireaktiota yleisväestössä, osoittivat, että miehet vastasivat hoitoon harvemmin kuin naiset. Kahdessa yleisväestöllä tehdyssä, tuloksiltaan tilastollisesti merkitsevässä tutkimuksessa sertraliini- ja lumelääkehoitoon vastanneita miehiä ja naisia oli suurin piirtein saman verran (naiset: 57,2 % vs 34,5 %; miehet 53,9 % vs 38,2 %). Yleisväestöllä tehtyihin tutkimuksiin osallistui yhteensä 184 miestä ja 430 naista, minkä vuoksi naisia koskevat tulokset ovat vakaampia ja miehiin liittyi muita lähtötilanteen muuttujia (enemmän erilaisten aineiden väärinkäyttöä, traumaperäisen stressireaktion pitempi kesto, trauman aiheuttaja, jne.), jotka korreloivat heikentyneen vaikutuksen kanssa.

Lasten pakko-oireinen häiriö

Sertraliinin (50–200 mg/vrk) turvallisuutta ja tehoa on tutkittu avohoidossa olleilla lapsilla (6–12 v) ja nuorilla (13–17 v), joilla oli pakko-oireinen häiriö mutta ei masennusta. Lumelääkkeellä sokkoutetun yhden viikon valmistelujakson jälkeen potilaat satunnaistettiin saamaan 12 viikon ajan vaihtelevan suuruista joko sertraliini- tai lumelääkeannosta. Aloitusannos lapsille (6–12 v) oli 25 mg.

Sertraliiniryhmään satunnaistetuilla potilailla osoitettiin merkittävämpää paranemista kuin lumelääkeryhmään satunnaistetuilla mitattuna seuraavilla asteikoilla: Children's Yale-Brown Obsessive Compulsive Scale CY-BOCS (p = 0,005), NIMH Global Obsessive Compulsive Scale (p = 0,019) ja CGI

Improvement ($p = 0,002$). Lisäksi CGI Severity -asteikolla todettiin sertraliiniryhmässä voimakkaampi suuntaus paranemiseen ($p = 0,089$) kuin lumelääkeryhmässä.

Lumelääkeryhmässä CY-BOCS-pistemäärä oli lähtötilanteessa keskimäärin $22,25 \pm 6,15$ ja CY-BOCS-pistemäärän muutos lähtötilanteesta keskimäärin $-3,4 \pm 0,82$. Sertraliiniryhmässä CY-BOCS-pistemäärä oli lähtötilanteessa keskimäärin $23,36 \pm 4,56$ ja CY-BOCS-pistemäärän muutos lähtötilanteesta keskimäärin $-6,8 \pm 0,87$. *Post hoc* -analyysissa hoitoon vastanneista [määritelmä: potilaat, joilla CY-BOCS-pistemäärä (tehon ensisijainen mittari) väheni vähintään 25 % lähtötilanteesta päätetapahtumaan] \square 53 % oli sertraliinilla hoidettuja potilaita ja 37 % lumelääkkeellä hoidettuja potilaita ($p = 0,03$).

Tästä lapsijoukosta ei ole saatavilla pitkäaikaisturvallisuutta ja -tehoa koskevia tuloksia.

Mitään tietoja valmisteen käytöstä alle 6-vuotiaille lapsille ei ole saatavilla.

5.2 Farmakokinetiikka

Imeytyminen

Sertraliinin farmakokinetiikka on annoksesta riippuvainen vaihteluvälillä 50–200 mg. Kun ihmiselle annetaan sertraliinia 50–200 mg suun kautta kerran vuorokaudessa 14 päivän ajan, sertraliinin huippupitoisuudet (C_{max}) plasmassa saavutetaan 4,5–8,4 tunnin kuluttua, kun lääkettä otetaan päivittäin. Ruoka ei muuta merkittävästi tablettien biologista hyötyosuutta.

Jakautuminen

Noin 98 % verenkierrossa olevasta lääkkeestä on sitoutunut plasman proteiineihin.

Biotransformaatio

Sertraliini läpikäy laajan alkureitin metabolian maksassa.

Eliminaatio

Sertraliinin keskimääräinen puoliintumisaika on noin 26 tuntia (vaihteluväli 22–36 tuntia). Yhdenmukaisesti eliminaation terminaalisen puoliintumisaajan kanssa sertraliinin pitoisuudet noin kaksinkertaistuvat, kunnes vakaan tilan pitoisuudet saavutetaan viikon kuluttua kerran vuorokaudessa annostuksella. N-desmetyylisertraliinin puoliintumisaika on 62–104 tuntia. Sekä sertraliini että N-desmetyylisertraliini metaboloituvat ihmisen elimistössä laajalti, ja näin syntyneet metaboliitit erittyvät samassa määrin ulosteeseen ja virtsaan. Vain pieni määrä ($< 0,2$ %) sertraliinia erittyy muuttumattomana virtsaan.

Farmakokinetiikka erityisryhmissä

Lapsipotilaat, joilla on pakko-oireinen häiriö

Sertraliinin farmakokinetiikkaa on tutkittu 29:llä 6–12-vuotiaalla lapsipotilaalla ja 32:lla 13–17-vuotiaalla nuorella potilaalla. Potilaiden annos suurennettiin asteittain 32 päivän kuluessa määrään 200 mg/vrk joko aloitusannoksesta 25 mg ja 25 mg:n kertalisäyksiin tai aloitusannoksesta 50 mg ja 50 mg:n kertalisäyksiin. Hoito 25 mg:lla ja 50 mg:lla oli yhtä hyvin siedetty. 200 mg:n annoksella saavutetussa vakaassa tilassa sertraliinipitoisuudet plasmassa olivat 6–12-vuotiaiden ryhmässä noin 35 % suuremmat kuin 13–17-vuotiaiden ryhmässä ja 21 % suuremmat kuin aikuisten verokkiryhmässä. Poikien ja tyttöjen välillä ei ollut merkittäviä eroja puhdistumassa. Siksi lapsille, erityisesti pienipainoisille lapsille, suositellaan pientä aloitusannosta ja annoksen suurentamista 25 mg:n lisäyksiin. Nuorille voidaan käyttää samaa annostusta kuin aikuisille.

Nuoret ja iäkkäät potilaat

Farmakokineettinen profiili nuorilla ja iäkkäillä ei poikkea merkittävästi 18–65-vuotiaiden aikuisten profiilista.

Heikentynyt maksan toiminta

Maksavaurioita sairastavilla potilailla sertraliinin puoliintumisaika on pidentynyt ja AUC-arvo kolminkertaistunut (ks. kohdat 4.2 ja 4.4).

Heikentynyt munuaisten toiminta

Sertraliini ei kertynyt merkittävästi potilailla, joiden munuaisten toiminta oli heikentynyt keskivaikeasti tai vaikeasti.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Farmakologista turvallisuutta, toistuvan altistuksen aiheuttamaa toksisuutta, geenitoksisuutta ja karsinogeenisuutta koskevien konventionaalisten tutkimusten tulokset eivät viittaa erityiseen vaaraan ihmisille. Eläimillä tehdyissä lisääntymistoksisissa tutkimuksissa ei saatu näyttöä teratogeenisuudesta. Jyrsijöillä ja muilla eläimillä tehdyissä eläinkokeissa ei ole ilmennyt vaikutuksia hedelmällisyyteen. Havaittu sikiötoksisuus liittyi luultavasti emotoksisuuteen. Poikasten syntymän jälkeinen eloonjääneisyys ja ruumiinpaino vähenivät vain syntymää välittömästi seuranneina ensimmäisinä päivinä. Näyttöä saatiin siitä, että varhainen kuolleisuus syntymän jälkeen johtui 15. tiineyspäivän jälkeisestä altistuksesta kohdussa. Hoitoa saaneiden emojen poikasilla syntymän jälkeen todetut kehitysviiveet johtuivat luultavasti emoihin kohdistuneista vaikutuksista eivätkä siten ole merkityksellisiä ihmiseen kohdistuvan riskin suhteen.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Tabletin ydin:

Laktoosimonohydraatti,
Mikrokiteinen selluloosa,
Povidoni K30,
Kroskarmelloosinatrium,
Magnesiumstearaatti

Tabletin päällyys:

Hypromelloosi 6,
Hypromelloosi 15 (vain 100 mg tableteissa),
Talkki,
Propyleeniglykoli,
Titaanidioksidi (E 171).

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kestoaika

4 vuotta.

6.4 Säilytys

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot

50mg kalvopäällysteiset tabletit:

PVC/PVCD/alumiiniläpipainopakkaus pahvipakkauksessa: 7, 14, 15, 20, 28, 30, 50, 60, 98 ja 100 tablettia.

Kerta-annoksen PVC/PVCD/alumiiniläpipainopakkaus pahvipakkauksessa: 28 x 1, 30 x 1, 50 x 1, 98 x 1 ja 100 x 1 tablettia.

Pyöreä HDPE-pullo, jossa LDPE-painokorkki: 100, 250 ja 500 tablettia.

100mg kalvopäällysteiset tabletit:

PVC/PVCD/alumiiniläpipainopakkaus pahvipakkauksessa: 7, 10, 14, 15, 20, 28, 30, 50, 60, 98 ja 100 tablettia.

Kerta-annoksen PVC/PVCD/alumiiniläpipainopakkaus pahvipakkauksessa: 28 x 1, 30 x 1, 50 x 1, 98 x 1 ja 100 x 1 tablettia.

Pyöreä HDPE-pullo, jossa LDPE-painokorkki: 100, 250 ja 500 tablettia.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Ei erityisvaatimuksia.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

ratiopharm GmbH,
Graf-Arco-Strasse 3
89079 Ulm
Saksa

8. MYYNTILUVAN NUMEROT

50 mg: 19587
100 mg: 19588

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 31.12.2004
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 12.12.2008

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

18.12.2013