

## VALMISTEYHTEENVETO

### 1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Sertralin Orion 50 mg kalvopäällysteiset tabletit  
Sertralin Orion 100 mg kalvopäällysteiset tabletit

### 2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

*Sertralin Orion 50 mg kalvopäällysteinen tabletti:*

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää sertraliinihydrokloridia, joka vastaa 50 mg sertraliinia.

*Sertralin Orion 100 mg kalvopäällysteinen tabletti:*

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää sertraliinihydrokloridia, joka vastaa 100 mg sertraliinia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

### 3. LÄÄKEMUOTO

Kalvopäällysteinen tabletti (tabletti)

*Sertralin Orion 50 mg kalvopäällysteinen tabletti:*

Valkoinen, kaksoiskupera, kapselin muotoinen, kalvopäällysteinen tabletti, jonka toisella puolella on merkintä "A" ja toisella puolella jakourre merkintöjen "8" ja "1" välissä. Tabletin voi jakaa yhtä suuriin annoksiin.

*Sertralin Orion 100 mg kalvopäällysteinen tabletti:*

Valkoinen, kaksoiskupera, kapselin muotoinen, kalvopäällysteinen tabletti, jonka toisella puolella on merkintä "A" ja toisella puolella merkintä "82".

### 4. KLIINISET TIEDOT

#### 4.1 Käyttöaiheet

Sertraliini on tarkoitettu seuraavien tilojen hoitoon:

- vaikeat masennustilat. Vaikeiden masennustilojen uusiutumisen esto.
- paniikkihäiriö, johon joko liittyy agorafobia tai johon sitä ei liity
- pakko-oireinen häiriö aikuisilla sekä 6–17-vuotiailla lapsilla ja nuorilla
- sosiaalisten tilanteiden pelko
- traumaperäinen stressireaktio.

#### 4.2 Annostus ja antotapa

Annostus

Aloitushoito

*Masennus ja pakko-oireinen häiriö*

Sertraliinihoito aloitetaan annoksella 50 mg/vrk.

*Paniikkihäiriö, traumaperäinen stressireaktio ja sosiaalisten tilanteiden pelko*

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, sosiaalisten tilanteiden pelko ja traumaperäinen stressireaktio*

Jos hoitovastetta ei saavuteta 50 mg:n annoksella, potilas voi hyötyä annoksen suurentamisesta. Annosta tulisi suurentaa 50 mg:n kertalisäyksi 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 masennustilojen uusiutumisten 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.

#### *Iäkkäät potilaat*

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

#### *Maksan vajaatoimintapotilaat*

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 vajaatoimintapotilaat*

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

#### Pediatriset potilaat

*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 masennustilojen hoidossa ei ole osoitettu. Saataavilla ei ole tietoa valmisteen käytöstä alle 6-vuotiaille lapsille (ks. kohta 4.4).

#### Antotapa

Sertraliini otetaan kerran vuorokaudessa joko aamulla tai illalla. Sertraliinitabletit voidaan ottaa joko ruuan kanssa tai ilman ruokaa.

#### 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 kohdassa 6.1 mainituille 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 muiden serotonergisten lääkkeiden (kuten muiden serotonergisten masennuslääkkeiden, amfetamiinien tai triptaanien), serotoniinin metaboliaa estävien lääkkeiden (kuten MAO:n estäjien esim. metyleenisininen), antipsykoottien ja muiden dopamiinantagonistien sekä opioidien 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, kun sertraliinia annetaan samanaikaisesti muiden sellaisten lääkkeiden kanssa, jotka lisäävät serotonergisen neurotransmission vaikutuksia, kuten amfetamiinit, tryptofaani, fenfluramiini, 5-HT-agonistit ja mäkikuismaa (*Hypericum perforatum*) sisältävät

kasvirohdosvalmisteet. Samanaikaista antoa tulisi mahdollisuuksien mukaan välttää mahdollisen farmakodynaamisen yhteisvaikutuksen vuoksi.

#### QTc-ajan pidentyminen/kääntyvien kärkien takykardia

Sertraliinin markkinoille tulon jälkeen on raportoitu tapauksia QTc-ajan pidentymisestä ja kääntyvien kärkien takykardiasta. Suurin osa raporteista koski potilaita, joilla oli myös muita QTc-ajan pidentymiseen/kääntyvien kärkien takykardiaan altistavia riskitekijöitä. Vaikutus QTc-ajan pidentymiseen vahvistettiin terveillä vapaaehtoisilla tutkimushenkilöillä tehdyssä perusteellisessa QTc-tutkimuksessa, jossa todettiin tilastollisesti merkitsevä positiivinen altistus-vastesuhde. Tämän vuoksi varovaisuutta on syytä noudattaa hoidettaessa potilaita, joilla on QTc-ajan pidentymiseen altistavia lisäriskitekijöitä, kuten sydänsairaus, hypokalemia tai hypomagnesemia, suvussa esiintyvää QTc-ajan pidentymistä, bradykardia tai samanaikaisia QTc-aikaa pidentäviä lääkityksiä (ks. kohdat 4.5 ja 5.1).

#### Hypomanian tai manian aktivoituminen

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

#### 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.

Potilailla, 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.

### Seksuaalinen toimintahäiriö

Selektiiviset serotoniinin takaisinoton estäjät (SSRI-lääkkeet) voivat aiheuttaa seksuaalisen toimintahäiriön oireita (katso kohta 4.8). Ilmoituksia on tehty pitkäkestoisista seksuaalisista toimintahäiriöistä, joiden oireet ovat jatkuneet SSRI-lääkkeen käytön lopettamisesta huolimatta.

### Pediatriset potilaat

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 vihamielisyyttä (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 erityisesti hoidon alkuvaiheessa. Pitkäaikaishoidon turvallisuutta arvioitiin kolmen vuoden ajan pitkäaikaisessa havainnoivassa tutkimuksessa koskien kognitiivista, emotionaalista ja fyysistä kehitystä sekä puberteetin kehitystä 6–16-vuotiailla lapsilla ja nuorilla (ks. kohta 5.1). Valmisteen markkinoille tulon jälkeen on raportoitu muutamia tapauksia, joissa kasvu on hidastunut ja puberteetti viivästynyt, mutta kliininen relevanssi ja syy-yhteys on vielä epäselvä (ks. vastaavat prekliiniset turvallisuustiedot kohdasta 5.3). Lääkärin on seurattava pitkäaikaishoitoa saavia lapsipotilaita kasvussa ja kehityksessä ilmenevien poikkeavuuksien varalta.

### Epänormaali verenvuoto

SSRI-lääkkeiden käytön yhteydessä on ilmoitettu verenvuotohäiriöitä, kuten ihoon liittyviä verenvuotoja (ekkymoosia ja purppuraa), ja muita verenvuototapahtumia, kuten verenvuotoja maha-suolikanavassa tai gynekologisia verenvuotoja, myös kuolemaan johtaneita verenvuotoja. Selektiiviset serotoniinin takaisinoton estäjät (SSRI) / serotoniinin ja noradrenaliinin takaisinoton estäjät (SNRI) voivat suurentaa synnytyksenjälkeisen verenvuodon riskiä (ks. kohdat 4.6 ja 4.8). Varovaisuutta on noudatettava, kun SSRI-lääkkeitä käyttävä potilas käyttää samanaikaisesti erityisesti verihiutaleiden 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 nestevaje (ks. Iäkkäät 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. Vaikeammissa ja/tai akuuteissa tapauksissa ilmenneitä merkkejä ja oireita ovat aistiharhat, pyörtyminen, 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 sertraliinihoidoa.

Vieroitusoireiden riski voi riippua useista tekijöistä, kuten hoidon kestosta ja annoksesta sekä annoksen pienentämismuutoksista. 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 vaikeitakin. 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 lievenevät yleensä itsestään 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/psyykomotorinen 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 hoitoviikkojen 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 (AUC<sub>0-24</sub> tai  $C_{max}$ ) arvot eivät eronneet merkittävästi verrokkiryhmästä. Sertraliiniannostusta ei tarvitse muuttaa munuaisten vajaatoiminnan asteen perusteella.

#### Iäkkäät potilaat

Yli 700 yli 65-vuotiasta potilasta osallistui klinisiin tutkimuksiin. Haittavaikutukset ja niiden ilmaantuvuus iäkkäillä olivat samankaltaisia kuin nuoremmilla 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 diabeteslääkkeiden annostusta on ehkä muutettava.

#### Sähköhoito (ECT)

Sähköhoidon 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.

#### Apuaineet

Tämä lääkevalmiste sisältää alle 1 mmol (23 mg) natriumia per tabletti eli sen voidaan sanoa olevan ”natriumiton”.

### **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)*

Serotoniinireseptorin riskin vuoksi sertraliinia ei pitäisi antaa yhdessä reversiibelin, selektiivisen MAO:n estäjän (kuten moklobemidin) kanssa. Reversiibelillä MAO:n estäjällä annetun hoidon lopettamisen jälkeen sertraliinihoidon voi aloittaa nopeamminkin 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 MAO:n estäjähoito (esim. metyleenisininen) on äskettäin lopetettu ja joille on aloitettu sertraliinihoito, tai joiden sertraliinihoito on äskettäin lopetettu ennen MAO:n estäjähoidon aloittamista. Tällaisia haittavaikutuksia ovat olleet vapina, myoklonus, hikoilu, pahoinvointi, oksentelu, kasvojen kuumoitus ja punoitus, heitehuimaus ja kuume, johon on liittynyt neuroleptioireyhtymää 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 kapea, 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 suorituskykyyn. Sertraliinin ja alkoholin samanaikaista käyttöä ei kuitenkaan suositella.

#### *Muut serotonergiset lääkkeet*

Katso kohta 4.4.

Varovaisuuteen kehoitetaan myös käytettäessä opioideja (esim. fentanyyliä, jota käytetään yleisanestesiassa tai kroonisen kivun hoidossa) ja muita serotonergisiä lääkkeitä (mm. muita serotonergisiä masennuslääkkeitä, amfetamiineja tai triptaaneja).

#### Samanaikainen käyttö sertraliinin kanssa edellyttää erityisiä varotoimia

##### *QT-aikaa pidentävät lääkkeet*

Riski QTc-ajan pidentymiselle ja/tai kammioperäisille rytmihäiriöille (esim. kääntyvien kärkien takykardia) voi olla suurentunut käytettäessä samanaikaisesti muita lääkkeitä, jotka pidentävät QTc-aikaa (esim. jotkut antipsykootit ja antibiootit) (ks. kohdat 4.4 ja 5.1).

##### *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 potilailla on kuitenkin joissakin tapauksissa ilmoitettu suuri fenytoiinialtistus, suositellaan plasman fenytoiinipitoisuuden seuraamista sertraliinihoidon aloittamisen jälkeen ja fenytoiiniansiannon muuttamista asianmukaisesti. Samanaikainen fenytoiinin, tunnetun CYP3A4-induktorin, anto voi pienentää myös sertraliinin pitoisuutta plasmassa.

##### *Metamitsoli*

Sertraliinin samanaikainen käyttö metamitsolin kanssa, joka indusoi metaboloivia entsyymejä, mukaanlukien CYP2B6 ja CYP3A4, voi aiheuttaa sertraliinin plasmapitoisuuden pienenemistä ja mahdollisesti kliinisen tehon laskua. Tästä johtuen varovaisuutta suositellaan kun metamitsolia ja sertraliinia käytetään samanaikaisesti; kliinistä vastetta ja/tai lääkeainepitoisuutta tulee seurata tarpeen mukaan.

##### *Triptaanit*

Sertraliinin markkinoille tulon jälkeen joissakin harvinaisissa tapauksissa on ilmoitettu sertraliinin ja sumatriptaanin samanaikaisen käytön jälkeen voimattomuutta, hyperrefleksiaa, ataksiaa, sekavuutta, ahdistuneisuutta ja agitaatiota. Serotoniinireseptorin 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 merkittävästi, 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, asetyylisalisyylihappoa ja tiklopidiinia) tai muita verenvuotoriskiä mahdollisesti suurentavia lääkkeitä (ks. kohta 4.4).

#### *Hermo-lihasliitoksen salpaajat*

SSRI:t saattavat alentaa plasman koliiniesteraasin aktiivisuutta, mikä voi johtaa mivakuriumin ja muiden hermo-lihasliitoksen salpaajien vaikutuksen pidentymiseen.

#### *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 kapean terapeuttisen indeksin 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).

Greippimehulla tehdyn interaktiotutkimuksen pohjalta ei voida sulkea pois, että sertraliinin ja potenttien CYP3A4-estäjien, kuten proteaasin estäjien, ketokonatsolin, itrakonatsolin, posakonatsolin, vorikonatsolin, klaritromysiinin, telitromysiinin ja nefatsodonin, samanaikainen anto johtaisi vieläkin voimakkaammin lisääntyneeseen sertraliinialistukseen. Tämä koskee myös CYP3A4:ää kohtalaisesti estäviä lääkeaineita, kuten aprepitantia, erytromysiiniä, flukonatsolia, verapamiilia ja diltiatseemia. Sertraliinihoidon aikana pitäisi välttää potenttien CYP3A4-estäjien käyttöä.

Ei voida poissulkea etteivät muut CYP3A4-induktorit, kuten fenobarbitaali, karbamatsepiini, mäkikuisma ja rifampisiini, voisi pienentää sertraliinin pitoisuutta plasmassa.

Sertraliinin pitoisuus plasmassa on lisääntynyt noin 50 % hitailla CYP2C19-metaboloijilla verrattuna nopeisiin metaboloijoihin (ks. kohta 5.2). Interaktioita CYP2C19:n vahvojen estäjien, kuten omepratsolin, lansopratsolin, pantopratsolin, fluoksetiinin ja fluvoksamiinin, kanssa ei voida sulkea pois.

## **4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys**

### 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.

Havaintoihin perustuvat tiedot osoittavat, että selektiivisille serotoniinin takaisinoton estäjille / serotoniinin ja noradrenaliinin takaisinoton estäjille altistuminen synnytystä edeltävän kuukauden aikana suurentaa synnytyksen jälkeisen verenvuodon riskiä (alle kaksinkertaisesti) (ks. kohdat 4.4 ja 4.8).

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 tapausta 1000 raskautta kohti. Väestössä keskimäärin esiintyy 1–2 PPHN-tapausta 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 poissulkea. Sertraliinin käyttöä imettäville äideille ei suositella, ellei lääkäri arvioi siitä saatavaa hyötyä suuremmaksi kuin mahdollista riskiä.

#### Hedelmällisyys

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 fertiilitettiin ei ole havaittu.

### **4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn**

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

### **4.8 Haittavaikutukset**

Yleisin haittavaikutus on pahoinvointi. Sosiaalisten tilanteiden pelon 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 sosiaalisten tilanteiden pelko, oli samantyyppinen kuin kliinisissä tutkimuksissa masennuspotilailla havaittu profiili.

*Taulukossa 1* on haittavaikutukset, joita on havaittu valmisteen markkinoille tulon 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 sosiaalisten tilanteiden pelko. 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 sosiaalisten tilanteiden pelko. Yhdistetty analyysi ja kokemukset markkinoille tulon jälkeen.

<b>Hyvin yleiset</b> (≥ 1/10)	<b>Yleiset</b> (≥ 1/100– < 1/10)	<b>Melko harvinaiset</b> (≥ 1/1 000– < 1/100)	<b>Harvinaiset</b> (≥ 1/10 000– < 1/1 000)	<b>Hyvin harvinaiset</b> (< 1/10 000)	<b>Tuntematon</b> (koska saatavissa oleva tieto ei riitä esiintyvyyden arviointiin)
<i>Infektiot</i>					
	Ylähengitystieinfektio, nielutulehdus, riniitti	Gastroenteriitti, välikorvatulehdus	Divertikuliitti <sup>#</sup>		
<i>Hyvän- ja pahanlaatuiset ja määrittelemättömät kasvaimet (mukaan lukien kystat ja polyypit)</i>					
		Neoplasma			
<i>Veri ja imukudos</i>					
			Lymfadenopatia, trombosytopenia <sup>*#</sup> , leukopenia <sup>*#</sup>		
<i>Immuunijärjestelmä</i>					
		Yliherkkyys*, kausiallergia*	Anafylaksiaa muistuttava reaktio*		
<i>Umpieritys</i>					
		Kilpirauhasen	Hyperprolakti-		

<b>Hyvin yleiset</b> (≥ 1/10)	<b>Yleiset</b> (≥ 1/100– < 1/10)	<b>Melko harvinaiset</b> (≥ 1/1 000– < 1/100)	<b>Harvinaiset</b> (≥ 1/10 000– < 1/1 000)	<b>Hyvin harvinaiset</b> (< 1/10 000)	<b>Tunte maton</b> (koska saatavissa oleva tieto ei riitä esiintyvyyden arviointiin)
		vajaatoiminta*	nemia*#, antidiureettisen hormonin epäasianmukainen erityis*#		
<i>Aineenvaihdunta ja ravitsemus</i>					
	Ruokahalun vähentyminen, ruokahalun lisääntyminen*		Hyperkolesterolemia, diabetes*, hypoglykemia*, hyperglykemia*#, hyponatremia*#		
<i>Psyykkiset häiriöt</i>					
Unettomuus	Ahdistuneisuus*, masennus*, agitaatio*, sukupuolivietin heikkeneminen*, hermostuneisuus, depersonalisaatio, painajaisunet, hampaiden narskuttelu*	Itsemurha-ajatukset/-käyttäytyminen, psykoottinen häiriö*, epänormaali ajattelu, apatia, aistiharhat*, aggressiivisuus*, euforinen mieliala*, vainoharhaisuus	Dissosiaatiohäiriö*#, poikkeavat unet*#, lääkeriippuvuus, unissakävely, ennenaikainen siemensyöksy		
<i>Hermosto</i>					
Heitehuimaus, päänsärky*, uneliaisuus	Vapina, liikehäiriöt (mukaan lukien ekstrapyramidaaliset oireet, kuten hyperkinesia, hypertonia, dystonia, hampaiden narskuttelu	Muistinmenetytys, hypestesia*, tahaton lihassupistelu*, pyörtyminen*, hyperkinesia*, migreeni*, konvulsio*, asento- huimaus,	Kooma*, akaisia (ks. kohta 4.4), dyskinesia, hyperestesia, aivoverisuonten spasmi (mukaan lukien palautuva aivoverisuonten supistumisen oireyhtymä ja Call–Flemingin		

<b>Hyvin yleiset</b> (≥ 1/10)	<b>Yleiset</b> (≥ 1/100– < 1/10)	<b>Melko harvinaiset</b> (≥ 1/1 000– < 1/100)	<b>Harvinaiset</b> (≥ 1/10 000– < 1/1 000)	<b>Hyvin harvinaiset</b> (< 1/10 000)	<b>Tunte maton</b> (koska saatavissa oleva tieto ei riitä esiintyvyyden arviointiin)
	tai epänormaali kävely), tuntoharhat*, hypertonia*, tarkkaavaisuuden häiriö, makuaistin häiriö	epänormaali koordinaatio, puheen tuottamisen häiriö	oireyhtymä)*#, psykomotorinen levottomuus*# (ks. kohta 4.4), aistihäiriö, koreoatetoosi#, lisäksi ilmoitettiin serotoniini-oireyhtymään* tai maligniin neuroleptioireyhtymään liittyviä merkkejä ja oireita: joissakin tapauksissa samanaikaiseen serotonergisten lääkkeiden käyttöön liittyi agitaatio, sekavuus, hikoilu, ripuli, kuume, kohonnut verenpaine, jäykkyys ja takykardia#		
<i>Silmät</i>					
	Näköhäiriö*	Mustuaisten laajeneminen*	Näkökentän puutos, glaukooma, kaksoiskuvat, valonarkuus, hyfeema*#, erikokoiset mustuaiset*#, epänormaali näkökyky#, kyynelintehäiriö		Makulopatia
<i>Kuulo ja tasapainoelin</i>					
	Korvien soiminen*	Korvakipu			

<b>Hyvin yleiset</b> (≥ 1/10)	<b>Yleiset</b> (≥ 1/100– < 1/10)	<b>Melko harvinaiset</b> (≥ 1/1 000– < 1/100)	<b>Harvinaiset</b> (≥ 1/10 000– < 1/1 000)	<b>Hyvin harvinaiset</b> (< 1/10 000)	<b>Tunte maton</b> (koska saatavissa oleva tieto ei riitä esiintyvyyden arviointiin)
<i>Sydän</i>					
	Sydämen- tykytys*	Takykardia*, sydänhäiriö	Sydäninfarkti* <sup>#</sup> , kääntyvien kärkien takykardia* <sup>#</sup> (ks. kohdat 4.4, 4.5 ja 5.1), bradykardia, QTc-ajan pidentyminen* (ks. kohdat 4.4, 4.5 ja 5.1)		
<i>Verisuonisto</i>					
	Kuumat aallot*	Epänormaali verenvuoto (kuten ruoansulatus- kanavan verenvuoto)*, kohonnut verenpaine*, kasvojen kuumoitus ja punoitus, hematuria*	Perifeerinen iskemia		
<i>Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina</i>					
	Haukottelu*	Hengenahdis- tus, nenäveren- vuoto*, bronkospas- mi*	Hyperventilaa- tio, interstitiaalinen keuhkosaira- us* <sup>#</sup> , eosinofiilinen pneumonia* <sup>#</sup> , laryngospasmi, dysfonia, stridor* <sup>#</sup> , hypoventilaatio, hikka		
<i>Ruuansulatuselimistö</i>					
Pahoin- vointi,	Ruoansula- tushäiriöt,	Meleena, hammashäiriö,	Suun haavautuminen,		Mikroskooppi- nen koliitti*

<b>Hyvin yleiset</b> (≥ 1/10)	<b>Yleiset</b> (≥ 1/100– < 1/10)	<b>Melko harvinaiset</b> (≥ 1/1 000– < 1/100)	<b>Harvinaiset</b> (≥ 1/10 000– < 1/1 000)	<b>Hyvin harvinaiset</b> (< 1/10 000)	<b>Tunte maton</b> (koska saatavissa oleva tieto ei riitä esiintyvyyden arviointiin)
ripuli, suun kuivuminen	ummetus*, vatsakipu*, oksentelu*, ilmaivaivat	ruokatorvitulehdus, kielitulehdus, peräpukamat, syljen liikaeritys, nielemishäiriö, röyhtäily, kielen häiriö	haimatulehdus*#, hematoketsia, kielen haavautuminen, suutulehdus		
<i>Maksa ja sappi</i>					
			Epänormaali maksan toiminta, vakavat maksatapahumat (myös maksatulehdus, keltaisuus ja maksan vajaatoiminta)		
<i>Iho ja ihonalainen kudος</i>					
	Liikahikoilu, ihottuma*	Periorbitaalinen turvotus*, nokkosihottuma*, hiustenlähtö*, kutina*, purppura*, ihotulehdus, ihon kuivuminen, kasvoturvotus, kylmä hiki	Vakavat ihon haittavaikutukset (SCAR): esim. Stevens–Johnsonin oireyhtymä* ja epidermaalinen nekrolyysi*#, ihoreaktio*#, valoherkkyys#, angioedeema, epänormaali hiuslaatu, epänormaali ihon tuoksu, rakkuloiva ihotulehdus, follikulaarinen ihottuma		
<i>Luusto, lihakset ja sidekudos</i>					
	Selkäkipu, nivelkipu*,	Nivelrikko, lihasten	Rabdomyolyysi*#, luuhäiriö		Trismus*

<b>Hyvin yleiset</b> (≥ 1/10)	<b>Yleiset</b> (≥ 1/100– < 1/10)	<b>Melko harvinaiset</b> (≥ 1/1 000– < 1/100)	<b>Harvinaiset</b> (≥ 1/10 000– < 1/1 000)	<b>Hyvin harvinaiset</b> (< 1/10 000)	<b>Tunte maton</b> (koska saatavissa oleva tieto ei riitä esiintyvyyden arviointiin)
	lihaskipu	nykiminen, lihaskrampit*, lihasheikkous			
<i>Munuaiset ja virtsatiet</i>					
		Tihentynyt virtsaamis-tarve, virtsaamis-häiriö, virtsaumpi, virtsanpidätys-kyvyttömyys*, polyuria, nokturia	Hidastunut virtsaamisen aloittaminen*, oliguria		
<i>Sukupuolielimet ja rinnat</i>					
Siemen-syöksyn epäonnistuminen	Kuukautis-häiriöt*, erektiohäiriö	Seksuaalinen toimintahäiriö (ks. kohta 4.4), menorragia, verenvuoto emättimestä, naisen seksuaalinen toimintahäiriö (ks. kohta 4.4)	Galaktorrea*, atrofinen vulvo-vaginiitti, eritevuoto sukupuolielimistä, balanopos-tiitti*#, gynekomastia*, p riapismi*		Synnytyksen-jälkeinen verenvuoto*§
<i>Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat</i>					
Väsytys*	Sairaudentunne*, rintakipu*, voimattomuus*, kuume*	Ääreisturvo-tus*, kylmänväritykset, kävelyhäiriö*, jano	Tyrä, lääketoleranssin heikkeneminen		
<i>Tutkimukset</i>					
	Painon-nousu*	Alaniiniami-notransferaa-sin suurenemi-nen*, aspartaattiami-notransferaa-sin suurenemi-nen*,	Veren kolesterolitason nousu*, epänormaalit kliiniset laboratorio-tulokset, epänormaali		



<b>Hyvin yleiset</b> ( $\geq 1/10$ )	<b>Yleiset</b> ( $\geq 1/100$ – < $1/10$ )	<b>Melko harvinaiset</b> ( $\geq 1/1\ 000$ – < $1/100$ )	<b>Harvinaiset</b> ( $\geq 1/10\ 000$ – < $1/1\ 000$ )	<b>Hyvin harvinaiset</b> ( $< 1/10\ 000$ )	<b>Tunte maton</b> (koska saatavissa oleva tieto ei riitä esiintyvyyden arviointiin)
		painonlasku*	siemenneste, verihäiriöiden toiminnan muuttuminen*#		
<i>Vammat ja myrkytykset</i>					
	Vaurio				
<i>Kirurgiset ja lääketieteelliset toimenpiteet</i>					
			Vasodilaatio-toimenpide		
<p>*Haittavaikutukset on havaittu valmisteen markkinoille tulon jälkeen.</p> <p>#Haittavaikutusten esiintyvyys vastaa arviota 95 %:n luottamusvälin ylärajan ns. kolme säännön mukaan.</p> <p>§Tätä haittatapahtumaa on ilmoitettu selektiiviset serotoniinin takaisinoton estäjät / serotoniinin ja noradrenaliinin takaisinoton estäjät -luokkaan kuuluvien lääkkeiden yhteydessä (ks. kohdat 4.4., 4.6).</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 keskivaikeita ja lievenevät yleensä itsestään; 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).

#### Iäkkäät 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).

#### Pediatriset potilaat

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, ruuansulatushäiriöt, painajaisunet, väsymys, virtsanpäädytyskyvyttömyys, ihottuma, akne, nenäverenvuoto, ilmavaivat.

*Melko harvinaiset* ( $\geq 1/1\ 000$ –<  $1/100$ ): QT-ajan piteneminen EKG:ssä (ks. kohdat 4.4, 4.5 ja 5.1), itsemurhayritys, konvulsio, ekstrapyramidaalinen häiriö, tuntoharha, masennus, aistiharha, purppura, hyperventilaatio, anemia, epänormaali maksan toiminta, alaniiniaminotransferaasin suureneminen, virtsarakkotulehdus, herpes simplex, ulkokorvatulehdus, korvakipu, silmäkipu, mustuaisten laajeneminen,

sairaudentunne, hematuria, pustulaarinen ihottuma, riniitti, vaurio, painonlasku, lihasten nykiminen, poikkeavat unet, apatia, albuminuria, tihentynyt virtsaamistarve, polyuria, rintojen kipuilu, kuukautishäiriö, hiustenlähtö, ihotulehdus, ihohäiriö, epänormaali ihontuoksu, nokkosihottuma, hampaiden narskuttelu, kasvojen kuumoitus 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.

#### Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveydenhuollon ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

www-sivusto: [www.fimea.fi](http://www.fimea.fi)  
Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea  
Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri  
PL 55  
00034 FIMEA

## **4.9 Yliannostus**

#### Toksisuus

Sertraliinin turvallisuusmarginaali riippuu potilasryhmästä ja/tai samanaikaisesta lääkityksestä. On ilmoitettu tapauksia, joissa sertraliinin yliannostus on, yksin tai yhdessä muiden lääkkeiden ja/tai alkoholin kanssa, johtanut kuolemaan. Siksi yliannostus on aina hoidettava lääketieteellisesti tehokkaasti.

#### Oireet

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

Sertraliinin yliannostustapauksissa on ilmoitettu QTc-ajan pidentymistä ja kääntyvien kärkien takykardiaa; siksi EKG-seurantaa suositellaan aina sertraliinin yliannostuksen yhteydessä (ks. kohdat 4.4, 4.5 ja 5.1).

#### Hoito

Sertraliinille ei ole olemassa spesifistä vastalääkettä. Hengitysteitä suositellaan pidettävän avoimina ja tarvittaessa on huolehdittava 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 (esim. EKG) ja peruselintoimintojen seurantaa suositellaan yhdessä yleisten oireenmukaisten ja elintoimintoja tukevien toimenpiteiden kanssa. Koska sertraliinin jakautumistilavuus on suuri, tehostetusta diureesista, dialyysista, hemoperfuusiosta ja verenvaihdosta ei todennäköisesti ole hyötyä.

## **5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET**

## 5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Masennuslääkkeet ja keskushermostoa stimuloivat lääkeaineet, selektiiviset serotoniinin takaisinoton estäjät, ATC-koodi: N06AB06

### Vaikutusmekanismi

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 kardiotoksisesti. 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 adnoreseptorien vähenemistä (downregulation). Sama vaikutus on muillakin kliinisesti tehokkailla masennuslääkkeillä ja pakko-oireisten häiriöiden lääkkeillä.

Sertraliinin käytön ei ole osoitettu altistavan väärinkäytölle. Lumekontrolloidussa, satunnaistetussa kaksoissokkotutkimuksessa, jossa verrattiin sertraliinin, alpratsolaamin ja d-amfetamiinin väärinkäytölle altistavaa vaikutusta ihmisillä, sertraliini ei tuottanut positiivisia subjektiivisia vaikutuksia, jotka viittäisivat 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.

### Kliininen teho ja turvallisuus

#### *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 muuttajia (enemmän erilaisten aineiden väärinkäyttöä, traumaperäisen stressireaktion pitempi kesto, trauman aiheuttaja, jne.), jotka korreloivat heikentyneen vaikutuksen kanssa.

#### *Sydämen elektrofysiologia*

QTc-aikaa on tutkittu erikseen perusteellisessa tutkimuksessa, jossa terveille vapaaehtoisille tutkimushenkilöille tuotettu vakaan tilan altistus oli supraterapeuttinen (hoitoannos 400 mg/vrk eli kaksi kertaa suurempi kuin suositeltava enimmäisvuorokausiannos): Kaksisuuntaisen 90 %:n luottamusvälin

yläraja (11,666 ms) QTcF:n erolle (pienimmän neliösumman keskiarvo) sertraliinin ja lumelääkkeen välillä oli suurempi kuin ennalta määritetty 10 ms:n raja-arvo 4 tuntia annoksen ottamisen jälkeen. QTcF:n ja plasman sertraliinipitoisuuden välillä todettiin altistus-vasteanalyysissä lievästi positiivinen suhde (0,036 ms/[ng/ml];  $p < 0,0001$ ). Altistus-vastemallin perusteella kliinisesti merkittävän QTcF:n pidentymisen (eli 90 %:n luottamusväli ylittää 10 ms) aiheuttava sertraliinipitoisuuden kynnyсарvo on vähintään 2,6 kertaa suurempi kuin suurimmalla suositellulla sertraliiniannoksella (200 mg/vrk) saavutettava keskimääräinen  $C_{max}$ -pitoisuus (86 ng/ml) (ks. kohdat 4.4, 4.5, 4.8 ja 4.9).

#### *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 -analyysissä hoitoon vastanneista (määritelmä: potilaat, joilla CY-BOCS-pistemäärä [tehon ensisijainen mittari] väheni vähintään 25 % lähtötilanteesta päätetapahtumaan) 53 % oli sertraliinilla hoidettuja potilaita ja 37 % lumelääkkeellä hoidettuja potilaita ( $p = 0,03$ ).

Tästä lapsijoukosta ei ole saatavilla pitkäaikaistehoa koskevia tuloksia.

#### *Pediatriset potilaat*

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

#### *Myyntiluvan jälkeinen turvallisuustutkimus SPRITES*

Myyntiluvan saamisen jälkeen on suoritettu havainnoiva tutkimus, johon osallistui 941 iältään 6–16-vuotiasta potilasta. Tutkimuksessa arvioitiin kolmen vuoden ajan sertraliinihoidon pitkäaikaisturvallisuutta (yhdessä tai ilman psykoterapiaa) kognitiiviseen, emotionaaliseen, fyysiseen ja puberteetin kehitykseen verrattuna psykoterapiaan. Tutkimus toteutettiin kliinisessä tutkimusympäristössä lapsilla ja nuorilla joiden ensisijainen diagnoosi oli pakko-oireinen häiriö, masennus tai muu ahdistuneisuushäiriö. Tutkimuksessa arvioitiin kognitiota (arvioitu Trail B -testillä ja Metacognition Index from the Behaviour Rating Inventory of Executive Function [BRIEF] -testillä) ja käyttäytymisen/tunteiden säätelyä (arvioitu Behavioral Regulation Index:llä BRIEF -testistä) ja fyysistä/puberteetin kehitystä (arvioitu standardoidulla pituus/paino/painoindeksillä [BMI] ja Tannerin luokituksella). Sertraliini on hyväksytty pediatrisilla potilailla vain 6-vuotiaille ja sitä vanhemmille, joilla on diagnoisoitu pakko-oireinen häiriö (OCD) (ks. kohta 4.1).

Jokaisen päätetapahtuman standardointi perustuen sukupuoleen ja iän normeihin osoitti, että kokonaistulokset olivat yhteneväisiä normaalin kehityksen kanssa. Tilastollisesti merkittäviä poikkeamia ei havaittu ensijaisten lopputulosten suhteen painoa lukuun ottamatta. Tilastollisesti merkittävä löydös standardoidun painon suhteen havaittiin vertailevissa analyyseissa. Kuitenkin painon muutoksen suuruus oli pieni (keskiarvon [SD] muutos standardoiduissa z-arvoissa  $< 0,5$  SD). Painonnousussa oli annos–vaste-suhde.

## 5.2 Farmakokineetiikka

### Imeytyminen

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.

Kliinisen ja *in vitro* -tiedon perusteella sertraliini metaboloituu lukuisia reittejä pitkin mukaan lukien CYP3A4, CYP2C19 (ks. kohta 4.5) ja CYP2B6. Sertraliini ja sen päämetaboliitti desmetyylisertraliini ovat myös P-glykoproteiinin substraatteja *in vitro*.

### Eliminaatio

Sertraliinin keskimääräinen puoliintumisaika on noin 26 tuntia (vaihteluväli 22–36 tuntia). Yhdenmukaisesti eliminaation terminaalisen puoliintumisajan 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.

### Lineaarisuus/ei-lineaarisuus

Sertraliinin farmakokineetiikka on annoksesta riippuvainen vaihteluvälillä 50–200 mg.

### Farmakokineetiikka erityisryhmissä

#### *Pediatriset potilaat, joilla on pakko-oireinen häiriö*

Sertraliinin farmakokineetiikkaa 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 verrokkiryhmässä. 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 poikke 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.

#### *Farmakogenomiikka*

Sertraliinin pitoisuus plasmassa oli noin 50 % korkeampi hitailla CYP2C19-metaboloijilla verrattuna nopeisiin metaboloijoihin. Tämän asian kliininen merkitys ei ole selvä ja potilaiden annosta tulee säätää kliinisen vasteen mukaan.

### **5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta**

Farmakologista turvallisuutta, toistuvan altistuksen aiheuttamaa toksisuutta, genotoksisuutta ja karsinogeenisuutta koskevien konventionaalisten tutkimusten tulokset eivät viittaa erityiseen vaaraan ihmisille. Eläimillä tehdyissä lisääntymistoksisissa tutkimuksissa ei saatu näyttöä teratogeenisuudesta tai haittavaikutuksista miehen hedelmällisyydelle. Havaittu sikiötoksisuus liittyi luultavasti emotoksisuuteen. Poikasten syntymän jälkeinen elonjääneisyys ja ruumiinpaino vähenivät vain syntymää välittömästi seuranneina ensimmäisinä päivinä. Näyttöä saatiin siitä, että varhainen kuolleisuus syntymän jälkeen johtui 15:nneen 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.

Jyrsijöillä ja muilla eläimillä tehdyissä eläinkokeissa ei ole ilmennyt vaikutuksia hedelmällisyyteen.

#### *Nuorilla eläimillä tehdyt tutkimukset*

Rotanpoikasilla on tehty toksisuustutkimus, jossa sertraliinia annettiin uros- ja naarasrotille suun kautta (10, 40 tai 80 mg/kg/vrk) postnataalisesti päivinä 21–56, ja jonka jälkeen oli toipumisvaihe (ei sertraliiniannoksia) päivään 196 asti. Uros- ja naarasrotilla todettiin seksuaalisen kypsymisen viivästymistä eri annoksilla (uroksilla annoksella 80 mg/kg ja naarailla  $\geq 10$  mg/kg), mutta tästä löydöksestä huolimatta sertraliinin ei todettu vaikuttavan mihinkään tutkittuun lisääntyvyyttä määrittävään päätetapahtumaan. Päivinä 21–56 havaittiin myös dehydraatiota, kromorhinorreaa ja keskimääräisen painonlisäyksen pienenemistä. Kaikki edellä mainitut sertraliiniin liittyvät vaikutukset menivät ohi jossain tutkimuksen toipumisvaiheen aikana. Näiden sertraliinia saaneilla rotilla havaittujen vaikutusten kliinistä merkitystä ei tunneta.

## **6. FARMASEUTTISET TIEDOT**

### **6.1 Apuaineet**

#### *Tabletin ydin:*

Kalsiumvetyfosfaattidihydraatti  
Mikrokiteinen selluloosa  
Hydroksiopropyyliselluloosa  
Natriumtärkkelysglykolaatti (Tyypin A)  
Magnesiumstearaatti

#### *Kalvopäällyste:*

Opadry White OY-S-7355:  
Titaanidioksidi (E 171)  
Hypromelloosi  
Makrogoli 400  
Polysorbaatti 80

## **6.2 Yhteensopimattomuudet**

Ei oleellinen.

## **6.3 Kesto aika**

3 vuotta.

## **6.4 Säilytys**

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

## **6.5 Pakkaustyyppi ja pakkaus koot**

Valkoinen, läpinäkymätön PVC/alumiini -läpipainopakkaus tai valkoinen, läpinäkymätön PVdC/PVC/alumiini -läpipainopakkaus. 30 ja 100 kalvopäällysteistä tablettia.

HDPE-purkki: 100 kalvopäällysteistä tablettia.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

## **6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle**

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

## **7. MYYNTILUVAN HALTIJA**

Orion Corporation  
Orionintie 1  
02200 Espoo

## **8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)**

50 mg: 25255  
100 mg: 25256

## **9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 17.12.2009  
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 30.11.2011

## **10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

19.2.2024

## PRODUKTRESUMÉ

### 1. LÄKEMEDLETS NAMN

Sertralin Orion 50 mg filmdragerade tabletter  
Sertralin Orion 100 mg filmdragerade tabletter

### 2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

*Sertralin Orion 50 mg filmdragerad tablett:*

En filmdragerad tablett innehåller sertralinhydroklorid motsvarande 50 mg sertralin.

*Sertralin Orion 100 mg filmdragerad tablett:*

En filmdragerad tablett innehåller sertralinhydroklorid motsvarande 100 mg sertralin.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

### 3. LÄKEMEDELSFORM

Filmdragerad tablett (tablett)

*Sertralin Orion 50 mg filmdragerad tablett:*

Vit, bikonvex, kapselformad, filmdragerad tablett med märkningen "A" på ena sidan och brytskåran mellan märkningarna "8" och "1" på andra sidan. Tabletten kan delas i två lika stora doser.

*Sertralin Orion 100 mg filmdragerad tablett:*

Vit, bikonvex, kapselformad, filmdragerad tablett med märkningen "A" på ena sidan och "82" på andra sidan.

### 4. KLINISKA UPPGIFTER

#### 4.1 Terapeutiska indikationer

Sertralin är indicerat för behandling av följande tillstånd:

- svår depression. Förebyggande av återkommande episoder med svår depression.
- paniksyndrom antingen med eller utan agorafobi
- tvångssyndrom hos vuxna samt hos barn och ungdomar i åldern 6–17 år
- social fobi
- posttraumatiskt stressyndrom.

#### 4.2 Dosering och administreringsätt

##### Dosering

##### Behandlingsstart

##### *Depression och tvångssyndrom*

Sertralinbehandlingen inleds med dosen 50 mg/dygn.



### *Paniksyndrom, posttraumatiskt stressyndrom och social fobi*

Behandlingen inleds med dosen 25 mg/dygn. Efter en vecka höjs dosen till 50 mg en gång per dygn. Detta doseringsschema har visat sig minska de biverkningarna som vanligtvis uppkommer då behandling för paniksyndrom inleds.

### Titring av dosen

#### *Depression, tvångssyndrom, paniksyndrom, social fobi och posttraumatiskt stressyndrom*

Om terapivar inte uppnås med dosen 50 mg kan patienten gynnas av en doshöjning. Dosen bör höjas med engångsökningar på 50 mg, högst en gång i veckan, upp till den högsta rekommenderade dosen (200 mg/dygn). Dosen får ändras högst en gång per vecka, eftersom sertralin har en eliminationshalveringstid på 24 timmar.

Behandlingseffekten kan ses inom 7 dagar efter inledd behandling. Vanligtvis behövs dock längre perioder av behandling för att påvisa terapivar, speciellt vid tvångssyndrom.

### Underhållsbehandling

Vid långtidsbehandling ska den lägsta effektiva dosen användas, som vid behov justeras enligt terapivar.

#### *Depression*

Behandling under en längre tid kan också vara lämpligt för att förebygga återkommande episoder med svår depression. I de flesta fall är den rekommenderade dosen för detta ändamål samma som används för behandling av en pågående depressionsepisod. Patienter med depression ska behandlas under tillräckligt lång tid, åtminstone 6 månader, för att kunna säkerställa att de är symtomfria.

#### *Paniksyndrom och tvångssyndrom*

Kontinuerlig behandling vid paniksyndrom och tvångssyndrom ska utvärderas regelbundet eftersom sertralin inte har påvisats ha förebyggande effekt på återfall vid dessa störningar.

#### *Äldre patienter*

Försiktighet ska iakttas vid dosering av läkemedlet till äldre patienter, eftersom risken för hyponatremi kan vara förhöjd hos dem (se avsnitt 4.4).

#### *Patienter med leversvikt*

Sertralin ska användas med försiktighet till patienter med någon leversjukdom. Om patienten har nedsatt leverfunktion bör en lägre dos eller längre doseringsintervall användas (se avsnitt 4.4). Sertralin ska inte användas hos patienter med svår njursvikt, då inga kliniska data finns (se avsnitt 4.4).

#### *Patienter med njursvikt*

Ingen dosjustering krävs hos patienter med njursvikt (se avsnitt 4.4).

### Pediatrik population

#### *Barn och ungdomar med tvångssyndrom*

13–17-åringar: initialt 50 mg en gång per dygn.

6–12-åringar: initialt 25 mg en gång per dygn. Dosen kan höjas till 50 mg en gång per dygn efter en veckas tid.

Om tillräckligt terapivar inte uppnås kan dosen därefter vid behov ökas med engångsökningar på 50 mg under en period av några veckor. Den maximala dosen är 200 mg per dygn. Den i allmänhet

lägre kroppsvikten hos barn, jämfört med vuxna, ska dock beaktas vid höjning av dosen från 50 mg. Dosen får ändras högst en gång per vecka.

Effekt vid behandling av svår depression hos barn har inte bevisats. Inga data finns tillgängliga gällande preparatets användning hos barn under 6 år (se avsnitt 4.4).

#### Administreringssätt

Sertralin tas en gång per dygn antingen på morgonen eller kvällen. Sertralin-tabletterna kan tas antingen med eller utan mat.

#### Utsättningssymtom vid avbrytande av sertralinbehandling

Abrupt avbrytande av behandlingen ska undvikas. Då behandling med sertralin ska avbrytas ska dosen minskas gradvis över en period på minst 1–2 veckor, för att minska risken för utsättningssymtom (se avsnitt 4.4 och 4.8). Om outhärdliga symtom uppstår efter en dosminskning eller i samband med behandlingens avslutande kan en återgång till den tidigare använda dosen övervägas. Därefter kan läkaren fortsätta minska dosen, men långsammare än tidigare.

### **4.3 Kontraindikationer**

- överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1
- sertralin får inte användas tillsammans med irreversibla monoaminoxidashämmare (MAO-hämmare) på grund av risken för serotonergt syndrom. Symtom på serotonergt syndrom är agitation, tremor och feber. Sertralinbehandling får inledas tidigast 14 dagar efter att behandling med en irreversibel MAO-hämmare avslutats. Sertralinbehandling måste avbrytas minst 7 dagar före behandling med en irreversibel MAO-hämmare påbörjas (se avsnitt 4.5)
- samtidig behandling med pimozid är kontraindicerat (se avsnitt 4.5).

### **4.4 Varningar och försiktighet**

#### Serotonergt syndrom eller malignt neuroleptikasyndrom

Utvecklingen av potentiellt livshotande syndrom som serotonergt syndrom eller malignt neuroleptikasyndrom har rapporterats vid behandling med SSRI-läkemedel, inklusive sertralin. Risken för dessa syndrom ökar vid samtidig användning av SSRI-läkemedel med andra serotonerga läkemedel (såsom andra serotonerga antidepressiva läkemedel, amfetaminer eller triptaner), med läkemedel som hämmar metabolismen av serotonin (såsom MAO-hämmare t.ex. metylenblått), med antipsykotika och andra dopaminantagonister samt opioider. Patienter ska följas ifall symtom på serotonergt syndrom eller malignt neuroleptikasyndrom uppkommer (se avsnitt 4.3)

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

Det finns begränsad kontrollerad erfarenhet vad gäller optimal tidpunkt för byte från SSRI-läkemedel, andra antidepressiva läkemedel eller läkemedel mot tvångssyndrom till sertralin. Försiktighet och noggrann medicinsk bedömning av situationen är viktig vid byte av läkemedel till sertralin, särskilt från långtidsverkande läkemedel såsom fluoxetin.

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

Försiktighet ska iakttas vid samtidig administrering av sertralin med andra läkemedel som förstärker effekten av den serotonerga neurotransmissionen, såsom amfetaminer, tryptofan, fenfluramin, 5-HT-agonister och växtbaserade läkemedel innehållande johannesört (*Hypericum perforatum*). Samtidig administrering bör om möjligt undvikas, på grund av risken för farmakodynamisk interaktion.

#### Förlängt QTc-intervall/torsades de pointes

Fall av förlängt QTc-intervall och *torsades de pointes* har rapporterats efter marknadsintroduktion av sertralin, främst hos patienter med andra riskfaktorer för förlängning av QTc-intervall/*torsades de pointes*. Effekten på förlängt QTc-intervall bekräftades i en noggrann studie av QTc-intervall hos friska frivilliga försökspersoner med ett statistiskt signifikant positivt exponering-responsförhållande. Därför ska sertralin användas med försiktighet hos patienter med ytterligare riskfaktorer för QTc-förlängning, såsom hjärtsjukdom, hypokalemi eller hypomagnesemi, hereditet för förlängt QTc-intervall, bradykardi eller samtidig användning av läkemedel som förlänger QTc-intervall (se avsnitt 4.5 och 5.1).

#### Aktivering av hypomani eller mani

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

#### Schizofreni

De psykotiska symtomen kan förvärras hos patienter med schizofreni.

#### Kramper

Kramper kan uppträda vid behandling med sertralin: sertralin ska undvikas hos patienter med instabil epilepsi och patienter med kontrollerad epilepsi ska övervakas noggrant. Sertralinbehandling ska avbrytas hos patienter som utvecklar kramper.

#### Suicid/suicidtankar/suicidförsök eller klinisk försämring

Depression är associerat med en ökad risk för suicidtankar, självskadande beteende och suicid (suicidalt beteende). Denna risk kvarstår tills signifikant förbättring av sjukdomen skett. Eftersom förbättring kan utebli under de första behandlingsveckorna, eller uppträda ännu senare, ska patienten följas noggrant tills att förbättring sker. Enligt generell klinisk erfarenhet är det känt att suicidrisken kan öka under den tidiga förbättringsfasen.

Andra psykiska tillstånd för vilka sertralin förskrivs kan också vara associerade med ökad risk för suicidalt beteende. Dessa tillstånd kan dessutom förekomma samtidigt med svår depression. De försiktighetsåtgärder som iaktas vid behandling av patienter med svår depression ska därför också iaktas vid behandling av patienter med andra psykiska störningar.

Det är känt att patienter som tidigare uppvisat suicidalitet eller patienter med påtagliga suicidtankar innan behandlingen påbörjas har en ökad risk för suicidtankar eller suicidförsök och ska observeras noggrant under behandlingen. En metaanalys baserad på placebokontrollerade kliniska studier av antidepressiva läkemedel hos vuxna patienter med psykiatriska sjukdomar, påvisade en ökad risk för suicidalt beteende under behandling med antidepressiva läkemedel, jämfört med placebo hos patienter under 25 år.

Patienter och speciellt patienter med hög risk, ska följas noggrant i de tidiga faserna av behandlingen och vid dosförändringar. Patienter (och vårdgivare) ska vara observanta på eventuell klinisk försämring av depression, suicidalt beteende eller suicidtankar och onormal förändring i beteendet. Om dessa tecken uppkommer ska läkare kontaktas omgående.

#### Sexuell dysfunktion

Selektiva serotoninåterupptagshämmare (SSRI-läkemedel) kan orsaka symtom på sexuell dysfunktion (se avsnitt 4.8). Det har rapporterats om långvarig sexuell dysfunktion där symtomen har kvarstått trots utsättning av SSRI-läkemedel.

#### Pediatrisk population

Sertralin ska inte användas vid behandling av barn och ungdomar under 18 år, förutom till patienter i åldrarna 6–17 år med tvångssyndrom. I kliniska studier med barn och ungdomar förekom självskadande beteende (suicidförsök och suicidtankar) och fientlighet (främst aggressivitet, trots och hat) mer frekvent hos dem som behandlades med antidepressiva läkemedel än hos dem som behandlades med placebo. Om man på grundval av kliniska behov ändå beslutar att behandla en patient, bör patienten noggrant övervakas med avseende på eventuella suicidsymtom, speciellt i de tidiga faserna av behandlingen. Säkerhet på lång sikt på kognitiv, emotionell, fysisk och sexuell mognad hos barn och ungdomar i åldern 6 till 16 år blev utvärderade i en observationsstudie över lång tid upp till 3 år (se avsnitt 5.1). Ett fåtal fall av hämmad tillväxt och försenad pubertet har rapporterats efter marknadsintroduktion men den kliniska relevansen och kausaliteten är ännu oklar (se avsnitt 5.3 för motsvarande prekliniska säkerhetsuppgifter). Läkare ska kontrollera barnpatienter under långtidsbehandling med avseende på abnormitet i tillväxt och utveckling.

#### Onormala blödningar

Blödningsstörningar såsom blödningar från huden, (ekchymos och purpura), och andra typer av blödningar, såsom gastrointestinal eller gynekologisk blödning, inklusive livshotande blödning har rapporterats vid behandling med SSRI-läkemedel. SSRI-/SNRI-läkemedel kan öka risken för postpartumblödning (se avsnitt 4.6 och 4.8). Försiktighet ska iaktas hos patienter som använder SSRI-läkemedel, särskilt vid samtidig behandling med läkemedel som är kända för att påverka trombocytfunktionen (t.ex. antikoagulantia, atypiska antipsykotika och fentiaziner, de flesta tricykliska antidepressiva läkemedlen, acetylsalicylsyra och NSAID-läkemedel). Försiktighet ska också iaktas vid behandling av patienter som har blödningsstörningar i anamnesen (se avsnitt 4.5).

#### Hyponatremi

Hyponatremi kan uppstå som en följd av behandling med SSRI- eller SNRI-läkemedel, inklusive sertralin. I många fall tycks hyponatremi orsakas av inadekvat sekretion av antidiuretiskt hormon (SIADH). I vissa fall har lägre natriumnivåer i serum än 110 mmol/l rapporterats. Äldre patienter kan ha en högre risk för att utveckla hyponatremi orsakad av SSRI- och SNRI-läkemedel. Även patienter som använder diuretika eller patienter som av annan orsak har vätskebrist kan ha en förhöjd risk (se Äldre patienter). Utsättning av sertralin ska övervägas hos patienter med symptomatisk hyponatremi och lämplig medicinsk behandling ska insättas. Tecken och symptom på hyponatremi är huvudvärk, koncentrationssvårigheter, försämrat minne, konfusion, kraftlöshet och försämrad balans som kan leda till fallolyckor. Tecken och symptom som har setts vid svårare och/eller akuta fall har varit hallucinationer, synkope, kramper, koma, andningsstillestånd och dödsfall.

#### Utsättningssymtom vid avbrytande av sertralinbehandling

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

Risken för utsättningssymtom kan bero på flera faktorer, såsom behandlingens längd och dosering samt hastigheten med vilken dosen reduceras. Svindel, känselstörningar (inklusive parestesier), sömnstörningar (inklusive sömnlöshet och intensiva drömmar), agitation eller ångest, illamående och/eller kräkningar, tremor och huvudvärk är de vanligast rapporterade reaktionerna. Vanligtvis är dessa symptom lindriga till måttliga, men kan hos vissa patienter vara svåra. Symtomen uppträder vanligtvis under de första dagarna efter avbrytande av behandling, men sådana symptom har också i mycket sällsynta fall rapporterats hos patienter som av misstag glömt en dos. I allmänhet är dessa symptom övergående och upphör vanligtvis inom 2 veckor, även om de hos vissa individer kan vara långvariga (2–3 månader eller längre). Därför bör sertralin trappas ut gradvis under en period av flera veckor eller månader när behandlingen ska avslutas, beroende på patientens behov (se avsnitt 4.2).

#### Akatisi/psykomotorisk rastlöshet

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

#### Nedsatt leverfunktion

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

#### Nedsatt njurfunktion

Sertralin metaboliseras i stor utsträckning och endast en liten del av oförändrat läkemedel utsöndras via urinen. I studier på patienter med lindrig och måttlig njursvikt (kreatininclearance 30–60 ml/min) eller måttlig och svår njursvikt (kreatininclearance 10–29 ml/min) skiljde sig inte de farmakokinetiska parametrarna (AUC<sub>0–24</sub> eller  $C_{max}$ ) vid upprepad dosering signifikant från kontrollgruppen. Sertralindoseringen behöver inte justeras med hänsyn till graden av njursvikt.

#### Äldre patienter

Över 700 äldre patienter över 65 år deltog i kliniska studier. Biverkningarna och deras incidens hos äldre var liknande som för yngre patienter.

SSRI- och SNRI-läkemedel, inklusive sertralin, har ändå förknippats med kliniskt signifikant hyponatremi hos äldre patienter, som kan löpa högre risk för denna biverkning (se avsnitt 4.4, Hyponatremi).

#### Diabetes

Hos patienter med diabetes kan behandling med SSRI-läkemedel påverka blodglukosbalansen. Dosen av insulin och/eller perorala antidiabetika kan behöva justeras.

#### Elektrokonvulsiv behandling

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

#### Grapefruktjuice

Administrering av sertralin med grapefruktjuice rekommenderas inte (se avsnitt 4.5).

#### Störningar i urinprovscreening

Falskt positiva testsvar vid urinanalys av bensodiazepiner med screening har rapporterats hos patienter som tar sertralin. Detta beror på screeningtesternas ospecificitet. Falska positiva testsvar kan fås under flera dagar efter avslutad behandling med sertralin. Bekräftande test, såsom gaskromatografi eller masspektrometri kan skilja sertralin från bensodiazepiner.

#### Trångvinkelglaukom

SSRI-läkemedel inklusive sertralin kan ha en effekt på pupillstorleken och orsaka mydriasis. Denna pupildilaterande effekt kan minska kammarvinkeln vilket kan resultera i förhöjt intraokulärt tryck och trångvinkelglaukom, särskilt hos predisponerade patienter. Sertralin ska därför användas med försiktighet hos patienter med trångvinkelglaukom eller tidigare anamnes av glaukom.

#### Hjälpämnen

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol (23 mg) natrium per tablett, d.v.s. är näst intill ”natriumfritt”.

#### **4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner**

##### Samtidig användning med sertralin är kontraindicerat

###### *Monoaminoxidashämmare*

###### *Irreversibla MAO-hämmare (t.ex. selegilin)*

Sertralin får inte användas tillsammans med irreversibla MAO-hämmare såsom selegilin. Sertralinbehandlingen får tidigast påbörjas 14 dagar efter att en behandling med en irreversibel MAO-hämmare har avslutats. Sertralinbehandlingen ska sättas ut minst 7 dagar innan behandling med en irreversibel MAO-hämmare påbörjas (se avsnitt 4.3).

###### *Reversibel, selektiv MAO-hämmare (moklobemid)*

På grund av risken för serotonergt syndrom bör sertralin inte ges tillsammans med en reversibel, selektiv MAO-hämmare (såsom moklobemid). Vid behandling med en reversibel MAO-hämmare kan en kortare utsättningsperiod än 14 dagar följas innan behandling med sertralin påbörjas. Det rekommenderas att sertralin sätts ut minst 7 dagar innan behandling med en reversibel MAO-hämmare påbörjas (se avsnitt 4.3).

###### *Reversibel, icke-selektiv MAO-hämmare (linezolid)*

Antibiotikan linezolid är en reversibel och icke-selektiv svag MAO-hämmare, som inte ska ges till patienter som behandlas med sertralin (se avsnitt 4.3).

Svåra biverkningar har rapporterats hos patienter som nyligen har avslutat behandling med MAO-hämmare (t.ex. metylenblått) och påbörjat behandling med sertralin, eller som nyligen har avslutat behandling med sertralin och påbörjat behandling med MAO-hämmare. Sådana biverkningar har varit tremor, myoklonus, svettning, illamående, kräkningar, värme och rodnad i ansiktet, svindel och feber med associerade egenskaper som liknar malignt neuroleptikasyndrom, kramper och död.

###### *Pimozid*

I en studie där en låg engångsdos pimozid (2 mg) administrerades tillsammans med sertralin sågs en ökning i pimozidkoncentrationen med cirka 35 %. Dessa förhöjda nivåer medförde inte några förändringar på EKG. Eftersom mekanismen för denna interaktion är okänd och eftersom det terapeutiska indexet för pimozid är smalt, ska sertralin och pimozid inte ges samtidigt (se avsnitt 4.3).

##### Samtidig användning med sertralin rekommenderas inte

###### *Läkemedel som påverkar det centrala nervsystemet och alkohol*

Administrering av sertralin 200 mg/dygn tillsammans med alkohol, karbamazepin, haloperidol eller fenytoin förstärkte inte effekten av dessa substanser på den kognitiva och psykomotoriska prestationsförmågan hos friska försökspersoner. Samtidig behandling med sertralin och alkohol rekommenderas ändå inte.

###### *Andra serotonerga läkemedel*

Se avsnitt 4.4.

Försiktighet ska även iakttas vid användning av opioider (t.ex. fentanyl [vid allmänanestesi eller vid behandling av kronisk smärta]) och andra serotonerga läkemedel (bl.a. andra serotonerga antidepressiva läkemedel, amfetaminer eller triptaner).

##### Samtidig användning med sertralin kräver särskilda försiktighetsåtgärder

### *Läkemedel som förlänger QT-intervallet*

Risken för QTc-förlängning och/eller ventrikulära arytmier (t.ex. *torsades de pointes*) kan öka vid samtidig användning av andra läkemedel som förlänger QTc-intervallet (t.ex. vissa antipsykotika och antibiotika) (se avsnitt 4.4 och 5.1).

### *Litium*

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

### *Fenytoin*

I en placebokontrollerad studie med friska frivilliga försökspersoner visade långtidsbehandling med sertralin 200 mg/dygn inte någon kliniskt signifikant hämmande effekt på metabolismen av fenytoin. Eftersom vissa fall av hög fenytoinexponering har rapporterats hos patienter som behandlas med sertralin rekommenderas det att plasmakoncentrationen av fenytoin kontrolleras efter insättande av sertralin samt adekvat justering av fenytoindosen. Samtidig administrering av fenytoin, en känd CYP3A4-inducerare, kan också orsaka en minskning av sertralinkoncentrationen i plasma.

### *Metamizol*

Samtidig administrering av sertralin och metamizol, som är en inducerare av metaboliserande enzymer inklusive CYP2B6 och CYP3A4, kan orsaka en minskning av plasmakoncentrationerna av sertralin med en potentiell minskning av klinisk effekt. Försiktighet bör därför iaktas när metamizol och sertralin administreras samtidigt. Klinisk respons och/eller läkemedelsnivåer ska övervakas enligt vad som är tillämpligt.

### *Triptaner*

Efter marknadsintroduktion av sertralin har det i vissa sällsynta fall vid samtidig behandling med sertralin och sumatriptan rapporterats om kraftlöshet, hyperreflexi, ataxi, konfusion, ångest och agitation. Symtom på serotonergt syndrom kan också uppkomma vid användning av andra triptaner. Om samtidig behandling med sertralin och triptaner är kliniskt motiverat bör patienter som får denna kombinationsbehandling följas noga (se avsnitt 4.4).

### *Warfarin*

Samtidig behandling med sertralin 200 mg/dygn och warfarin resulterade i en liten men statistiskt signifikant förlängning av protrombintiden, vilket i vissa sällsynta fall kan förändra eller påverka INR-värdet. Protrombintiden ska därför kontrolleras noggrant vid in- och utsättning av sertralinbehandling.

### *Andra läkemedelsinteraktioner, digoxin, atenolol, cimetidin*

Samtidig administrering med cimetidin minskade clearance av sertralin betydligt. Den kliniska betydelsen av dessa förändringar är okänd. Sertralin påverkade inte atenolols hämmande effekt på beta-adrenoreceptorer. Ingen interaktion observerades då sertralin 200 mg/dygn gavs tillsammans med digoxin.

### *Läkemedel som påverkar trombocytfunktionen*

Blödningsrisken kan öka om SSRI-läkemedel, inklusive sertralin, används tillsammans med läkemedel som påverkar trombocytfunktionen (t.ex. NSAID-läkemedel, acetylsalicylsyra och tiklopidin) eller andra läkemedel som kan öka blödningsrisken (se avsnitt 4.4).

### *Läkemedel som blockerar neuromuskulära synapser*

SSRI-läkemedel kan minska kolinesterasaktiviteten i plasma vilket kan resultera i en förlängd neuromuskulär blockad av mivakurium eller andra neuromuskulärt blockerande läkemedel.

#### *Läkemedel som metaboliseras via cytokrom-P450*

Sertralin kan hämma CYP2D6 lindrigt eller måttligt. Långtidsbehandling med sertralin 50 mg/dygn visade en måttligt förhöjd steady state-koncentration i plasma (i medeltal 23–37 %) för desimipramin (en markör för CYP2D6-isoenzym aktivitet). Kliniskt relevanta interaktioner kan förekomma med andra CYP2D6-substrat med ett smalt terapeutiskt index, såsom klass 1C antiarytmika (t.ex. propafenon och flekainid), tricykliska antidepressiva och typiska antipsykotiska läkemedel, speciellt vid användning av höga sertralindoser.

Sertralin hämmar inte CYP3A4, CYP2C9, CYP2C19 eller CYP1A2 på en kliniskt signifikant nivå. Detta har bekräftats i *in vivo*-interaktionsstudier med CYP3A4-substrat (endogen kortisol, karbamazepin, terfenadin, alprazolam), CYP2C19-substratet diazepam och CYP2C9-substraten tolbutamid, glibenklamid och fenytoin. Enligt *in vitro*-studier hämmar sertralin CYP1A2 endast lite eller inte alls.

Intag av tre glas grapefruktjuice dagligen ökade sertralinkoncentrationen i plasma med cirka 100 % i en cross-over studie på åtta friska japanska försökspersoner. Därför bör intag av grapefruktjuice undvikas under behandling med sertralin (se avsnitt 4.4).

Utifrån interaktionsstudien med grapefruktjuice kan det inte uteslutas att samtidig administrering av sertralin och potenta CYP3A4-hämmare, t.ex. proteashämmare, ketokonazol, itraconazol, posakonazol, vorikonazol, klaritromycin, telitromycin och nefazodon, skulle leda till ännu större ökning av sertralinoxponeringen. Detta gäller också måttliga CYP3A4-hämmare, t.ex. aprepitant, erytromycin, flukonazol, verapamil och diltiazem. Användning av potenta CYP3A4-hämmare bör undvikas under behandling med sertralin.

Det kan inte uteslutas att andra CYP3A4-inducerare, t.ex. fenobarbital, karbamazepin, Johannesört eller rifampicin, kan sänka plasmanivåerna av sertralin.

Sertralinkoncentrationen i plasma ökar med cirka 50 % hos långsamma metaboliserare avseende CYP2C19 jämfört med snabba metaboliserare (se avsnitt 5.2). Interaktioner med starka CYP2C19-hämmare, såsom omeprazol, lansoprazol, pantoprazol, fluoxetin och fluvoxamin, kan inte uteslutas.

## **4.6 Fertilitet, graviditet och amning**

### Graviditet

Välkontrollerade studier på gravida kvinnor saknas. En stor mängd forskningsdata har ändå inte visat att sertralin skulle orsaka medfödda missbildningar. Djurstudier har visat belägg för reproduktionseffekter, förmodligen på grund av modertoxicitet orsakad av substansens farmakodynamiska verkan och/eller substansens direkta farmakodynamiska verkan på fostret (se avsnitt 5.3).

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

Observationsdata tyder på ökad risk (mindre än en fördubbling) för postpartumblödning efter exponering för SSRI-/SNRI-läkemedel under den sista månaden före förlossningen (se avsnitt 4.4 och 4.8).

Nyfödda barn ska observeras om moderns användning av sertralin fortsätter till graviditetens slutskede, särskilt till den tredje graviditetstrimestern. Följande symtom kan uppträda hos det nyfödda barnet om modern använt sertralin under graviditetens slutskede: andnödssyndrom, cyanos, apné, kramper,



förändringar i kroppstemperaturen, matningssvårigheter, kräkningar, hypoglykemi, ökat muskeltonus, hypotoni, hyperreflexi, tremor, ryckningar, irritabilitet, letargi, konstant gråt, somnolens och sömnsvårigheter. Dessa symtom kan antingen bero på serotonerga effekter eller utsättningssymtom. I de flesta fall börjar komplikationerna omedelbart eller strax (< 24 timmar) efter förlossningen.

Epidemiologiska data tyder på att användning av SSRI-läkemedel, särskilt i slutskedet av graviditeten, kan vara förknippad med en ökad risk för persistent pulmonell hypertension hos den nyfödde (PPHN). Den observerade risken var ungefär 5 fall per 1 000 graviditeter. I genomsnitt i befolkningen förekommer 1–2 PPHN-fall per 1 000 graviditeter.

#### Amning

Data som publicerats om koncentrationen av sertralin i bröstmjolk visar att en liten mängd av sertralin och dess metabolit N-desmetylsertralin utsöndras i bröstmjolk. Koncentrationen i serum hos spädbarn har vanligtvis varit obefintliga eller under mätgränsen, med undantag av ett spädbarn vars koncentration i serum var ca 50 % av moderns nivå (men utan märkbar hälsoeffekt hos spädbarnet). Hittills har inga skadliga effekter rapporterats avseende hälsan hos spädbarn som ammas av mödrar som använt sertralin, men risken kan inte uteslutas. Användning av sertralin hos ammande mödrar rekommenderas inte, såvida inte läkaren bedömer att nyttan överväger risken.

#### Fertilitet

Data från djurstudier har inte visat att sertralin påverkar fertiliteten (se avsnitt 5.3). Fallrapporter från humanstudier med några SSRI-preparat har visat att en påverkan på spermiekvaliteten är reversibel. Hittills har ingen påverkan på fertilitet hos människa observerats.

### **4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner**

Kliniska farmakologistudier har visat att sertralin inte har någon effekt på psykomotorisk prestationsförmåga. Behandling med psykofarmaka kan dock försämra den mentala och fysiska förmågan att prestera vid potentiellt farliga uppgifter såsom bilkörning eller användning av maskiner och patienterna bör därför varnas på ett lämpligt sätt.

### **4.8 Biverkningar**

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

Den biverkningsprofil som vanligen observerats i dubbelblinda, placebokontrollerade studier på patienter med tvångssyndrom, paniksyndrom, posttraumatiskt stressyndrom eller social fobi var likartad den profil som observerats i kliniska prövningar hos patienter med depression.

I *Tabell 1* presenteras de biverkningar som observerats efter marknadsintroduktion (ingen känd frekvens) och i placebokontrollerade kliniska studier (omfattar totalt 2 542 patienter som fick sertralin och 2 145 som fick placebo) av depression, tvångssyndrom, paniksyndrom, posttraumatiskt stressyndrom och social fobi.

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

#### *Tabell 1: Biverkningar*

Frekvensen för biverkningarna som observerats i placebokontrollerade kliniska prövningar av depression, tvångssyndrom, paniksyndrom, posttraumatiskt stressyndrom och social fobi. Poolad analys och erfarenheter efter marknadsintroduktion.

<b>Mycket vanliga</b> (≥ 1/10)	<b>Vanliga</b> (≥ 1/100– < 1/10)	<b>Mindre vanliga</b> (≥ 1/1 000– < 1/100)	<b>Sällsynta</b> (≥ 1/10 000– < 1/1 000)	<b>Mycket sällsynta</b> (< 1/10 000)	<b>Ingen känd frekvens</b> (kan inte beräknas från tillgängliga data)
<i>Infektioner och infestationer</i>					
	Övre luftvägsinfektion, faryngit, rinit	Gastroenterit, mediaotit	Divertikulit <sup>#</sup>		
<i>Neoplasier; benigna, maligna och ospecificerade (inkl. cystor och polyper)</i>					
		Neoplasm			
<i>Blodet och lymfsystemet</i>					
			Lymfadenopati, trombocytopeni <sup>*#</sup> , leukopeni <sup>*#</sup>		
<i>Immunsystemsjukdomar</i>					
		Överkänslighet*, årstidsbunden allergi*	Anafylaktoida reaktioner*		
<i>Endokrina systemet</i>					
		Hypotyreos*	Hyperprolaktinemi <sup>*#</sup> , inadekvat sekretion av antidiuretiskt hormon <sup>*#</sup>		
<i>Metabolism och nutrition</i>					
	Minskad aptit, ökad aptit*		Hyperkolesterolemi, diabetes*, hypoglykemi*, hyperglykemi <sup>*#</sup> , hyponatremi <sup>*#</sup>		
<i>Psykiatriska sjukdomar</i>					
Sömlöshet	Ångest*, depression*, agitation*, minskad libido*, nervositet,	Suicidtankar/ suicidalt beteende, psykotisk störning*, onormala	Konversionsstörning <sup>*#</sup> , onormala drömmar <sup>*#</sup> , läkemedelsberoende,		

<b>Mycket vanliga</b> (≥ 1/10)	<b>Vanliga</b> (≥ 1/100– < 1/10)	<b>Mindre vanliga</b> (≥ 1/1 000– < 1/100)	<b>Sällsynta</b> (≥ 1/10 000– < 1/1 000)	<b>Mycket sällsynta</b> (< 1/10 000)	<b>Ingen känd frekvens</b> (kan inte beräknas från tillgängliga data)
	depersonalisation, mardrömmar, bruxism*	tankar, apati, hallucinationer*, aggressivitet*, eufori*, paranoia	sömngång, för tidig ejakulation		
<i>Centrala och perifera nervsystemet</i>					
Svindel, huvudvärk*, somnolens	Tremor, rörelsestörningar (inklusive extra-pyramidala symtom, såsom hyperkinesi, hypertoni, dystoni, bruxism eller onormal gång), parestesi*, hypertoni*, uppmärksamhetsstörning, dygeusi	Amnesi, hypestesi*, ofrivilliga muskel-samman- dragningar*, synkope*, hyperkinesi*, migrän*, konvulsion*, postural vertigo, onormal koordination, talstörning	Koma*, akatisi (se avsnitt 4.4), dyskinesi, hyperestesi, cerebrovaskulär spasm (inklusive reversibelt cerebralt vaso- konstriktions- syndrom och Call–Flemings syndrom)*#, psykomotorisk rastlöshet*## (se avsnitt 4.4), sensoriska störningar, koreoatetos#, därtill har symtom på serotonergt syndrom* eller malignt neuroleptika- syndrom också rapporterats, i vissa fall associerat med samtidig användning av serotonerga läkemedel: såsom agitation, förvirring, svettning, diarré, feber, hypertoni, rigiditet och takykardi#		

<b>Mycket vanliga</b> (≥ 1/10)	<b>Vanliga</b> (≥ 1/100– < 1/10)	<b>Mindre vanliga</b> (≥ 1/1 000– < 1/100)	<b>Sällsynta</b> (≥ 1/10 000– < 1/1 000)	<b>Mycket sällsynta</b> (< 1/10 000)	<b>Ingen känd frekvens</b> (kan inte beräknas från tillgängliga data)
<i>Ögon</i>					
	Synstörningar*	Mydriasis*	Skotom, glaukom, dubbelseende, fotofobi, hyphemi*#, olikstora pupiller*#, onormal syn#, störningar i tårflödet		Makulopati
<i>Sjukdomar i öron och balansorgan</i>					
	Tinnitus*	Öronvärk			
<i>Hjärtsjukdomar</i>					
	Palpitationer*	Takykardi*, hjärtstörning	Hjärtinfarkt*#, torsades de pointes*# (se avsnitt 4.4, 4.5 och 5.1), bradykardi, förlängt QTc-intervall* (se avsnitt 4.4, 4.5 och 5.1)		
<i>Vaskulära sjukdomar</i>					
	Värmevallningar*	Onormala blödningar (såsom gastro-intestinal blödning)*, hypertoni*, värme och rodnad i ansikte, hematuri*	Perifer ischemi		
<i>Respiratoriska, torakala och mediastinala sjukdomar</i>					
	Gäspningar*	Dyspné, näsblod*, bronkospasm*	Hyper-ventilation, interstitiell lungsjukdom*#,		

<b>Mycket vanliga</b> (≥ 1/10)	<b>Vanliga</b> (≥ 1/100– < 1/10)	<b>Mindre vanliga</b> (≥ 1/1 000– < 1/100)	<b>Sällsynta</b> (≥ 1/10 000– < 1/1 000)	<b>Mycket sällsynta</b> (< 1/10 000)	<b>Ingen känd frekvens</b> (kan inte beräknas från tillgängliga data)
			pulmonell eosinofili* <sup>#</sup> , laryngospasm, dysfoni, stridor* <sup>#</sup> , hypoventilation, hicka		
<i>Magtarmkanalen</i>					
Illa-mående, diarré, muntorrhet	Dyspepsi, förstoppning* buksmärta* kräkningar* gasbesvär	Melena, tandproblem, esofagit, glossit, hemorrojder, hyper-salivation, dysfagi, rapningar, störningar i tungan	Munsår, pankreatit* <sup>#</sup> , hematokezi, tungsår, stomatit		Mikroskopisk kolit*
<i>Lever och gallvägar</i>					
			Onormal leverfunktion, allvarliga leverhändelser (även hepatit, gulsot och leversvikt)		
<i>Sjukdomar i hud och subkutan vävnad</i>					
	Hyperhidros, utslag*	Periorbitalt ödem* urtikaria* håravfall* klåda* purpura* dermatit, hudtorrhet, ansiktsödem, kallsvettning	Allvarliga hudreaktioner (SCAR): t.ex. Stevens– Johnsons syndrom* och epidermal nekrolys* <sup>#</sup> , hudreaktion* <sup>#</sup> , fotosensitivitet* <sup>#</sup> , angioödem, onormal hårkvalitet, onormal hudlukt, bullös dermatit,		

<b>Mycket vanliga</b> (≥ 1/10)	<b>Vanliga</b> (≥ 1/100– < 1/10)	<b>Mindre vanliga</b> (≥ 1/1 000– < 1/100)	<b>Sällsynta</b> (≥ 1/10 000– < 1/1 000)	<b>Mycket sällsynta</b> (< 1/10 000)	<b>Ingen känd frekvens</b> (kan inte beräknas från tillgängliga data)
			follikulärt utslag		
<i>Muskuloskeletala systemet och bindväv</i>					
	Ryggsmärta, atralgi*, myalgi	Artros, muskelryckningar, muskelkramper*, muskelsvaghet	Rabdomyolys*#, skelettsjukdom		Trismus*
<i>Njur- och urinvägssjukdomar</i>					
		Pollakisuri, miktionsstörning, urinretention, urininkontinens*, polyuri, nokturi	Blåstömnings-svårigheter*, oliguri		
<i>Sjukdomar i fortplantningssystem och bröst</i>					
Ejakulationssvikt	Menstruationssstörningar*, erektil dysfunktion	Sexuell dysfunktion (se avsnitt 4.4), menorragi, vaginal blödning, sexuell dysfunktion hos kvinnor (se avsnitt 4.4)	Galaktorré*, atrofisk vulvovaginit, genital flytning, balanopostit*#, gynekomasti*, priapism*		Postpartumblödning*§
<i>Allmänna sjukdomar och tillstånd på administreringsställe</i>					
Trötthet*	Sjukdomskänsla*, smärta i bröstet*, asteni*, feber*	Perifert ödem*, frossa, gångsvårigheter*, törst	Bråck, försvagad läkemedelstolerans		
<i>Utredningar</i>					
	Viktökning*	Förhöjt alaninaminotransferas*, förhöjt aspartatamino-	Förhöjd koncentration av kolesterol i blodet*, onormala		

<b>Mycket vanliga</b> (≥ 1/10)	<b>Vanliga</b> (≥ 1/100– < 1/10)	<b>Mindre vanliga</b> (≥ 1/1 000– < 1/100)	<b>Sällsynta</b> (≥ 1/10 000– < 1/1 000)	<b>Mycket sällsynta</b> (< 1/10 000)	<b>Ingen känd frekvens</b> (kan inte beräknas från tillgängliga data)
		transferas*, viktnedgång*	kliniska laboratorieresultat, onormal sperm, förändrad trombocyt-funktion*#		
<i>Skador och förgiftningar och behandlingskomplikationer</i>					
	Skada				
<i>Kirurgiska och medicinska ingrepp</i>					
			Kärlutvidgningsoperation		
<p>*Biverkningen har observerats efter marknadsintroduktion.  #Biverkningsfrekvensen utgörs av den beräknade övre gränsen för det 95-procentiga konfidensintervallet med användning av ”The Rule of 3”.  §Denna biverkning har rapporterats för de terapeutiska klasserna selektiva serotoninåterupptagshämmare / serotonin- och noradrenalinåterupptagshämmare (se avsnitt 4.4, 4.6).</p>					

#### Utsättningssymtom som uppkommit vid avbrytande av sertralinbehandling

Avbrytande av sertralinbehandling (särskilt när det sker abrupt) medför ofta utsättningssymtom. Svindel, känselstörningar (inklusive parestesier), sömnstörningar (inklusive sömnlöshet och intensiva drömmar), agitation eller ångest, illamående och/eller kräkningar, tremor och huvudvärk är de vanligast rapporterade biverkningarna. I allmänhet är dessa symtom lindriga eller måttliga och upphör spontant, men hos vissa patienter kan de vara svåra och/eller utdragna. Därför rekommenderas en gradvis utsättning genom dosnedtrappning när behandling med sertralin inte längre behövs (se avsnitt 4.2 och 4.4).

#### Äldre patienter

SSRI- och SNRI-läkemedel, inklusive sertralin, har förknippats med kliniskt signifikant hyponatremi hos äldre patienter, som har en ökad risk för denna biverkning (se avsnitt 4.4).

#### Pediatrik population

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

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

*Vanliga* (≥ 1/100–< 1/10): bröstsmärta, mani, feber, kräkningar, aptitlöshet, affektlabilitet, aggressivitet, agitation, nervositet, uppmärksamhetsstörning, svindel, hyperkinesi, migrän, somnolens, tremor, synstörning, muntorrhet, dyspepsi, mardrömmar, trötthet, urininkontinens, utslag, akne, näsblod, gasbesvär.

*Mindre vanliga ( $\geq 1/1\ 000$ – $< 1/100$ ):* Förlängt QT-intervall på EKG (se avsnitt 4.4, 4.5 och 5.1), suicidförsök, konvulsioner, extrapyramidala störningar, parestesier, depression, hallucinationer, purpura, hyperventilation, anemi, onormal leverfunktion, förhöjt alaninaminotransferas, cystit, herpes simplex, extern otit, öronvärk, ögonsmärta, mydriasis, sjukdomskänsla, hematuri, pustulöst utslag, rinit, skada, viktnedgång, muskelryckningar, onormala drömmar, apati, albuminuri, pollakisuri, polyuri, bröstsmärta, menstruationsrubbnig, håravfall, dermatit, hudproblem, onormal hudlukt, urtikaria, bruxism, värme och rodnad i ansiktet.

*Ingen känd frekvens:* enures.

#### Klasseffekt

Epidemiologiska studier som främst har utförts på patienter på 50 år och äldre, visar en ökad risk för benfraktur hos patienter som behandlas med SSRI och tricykliska antidepressiva. Mekanismen är okänd.

#### Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning till:

webbplats: [www.fimea.fi](http://www.fimea.fi)

Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea  
Biverkningsregistret  
PB 55  
00034 FIMEA

## 4.9 Överdoserering

#### Toxicitet

Säkerhetsmarginalen för sertralin är beroende av patientgruppen och/eller samtidig medicinerig. Dödsfall har rapporterats i samband med överdosering av sertralin, administrerat ensamt eller i kombination med andra läkemedel och/eller alkohol. Därför ska en överdosering alltid behandlas medicinskt effektivt.

#### Symtom

Symtom på överdosering är serotoninmedierade biverkningar såsom somnolens, matsmältningskanalens störningar (såsom illamående och kräkningar), takykardi, tremor, agitation och svindel. Koma har också rapporterats men mindre frekvent.

Förlängning av QTc-intervallet och *torsades de pointes* har rapporterats vid fall av överdosering med sertralin; EKG-övervakning rekommenderas därför alltid vid överdosering av sertralin (se avsnitt 4.4, 4.5 och 5.1).

#### Behandling

Det finns ingen specifik antidot för sertralin. Det rekommenderas att hålla luftvägarna öppna och vid behov säkerställa tillräcklig syresättning och ventilation. Aktivt kol, som kan användas tillsammans med laxermedel, kan vara lika eller mer effektivt än ventrikelsköljning och bör övervägas vid behandling av överdosering. Framkallande av kräkning rekommenderas inte. Övervakning av hjärtfunktionen (t.ex. EKG) och vitala funktioner rekommenderas tillsammans med allmän symptomatisk och stödjande behandling. På grund av den stora distributionsvolymen hos sertralin gör forcerad diures, dialys, hemoperfusion och utbytestransfusion troligen ingen nytta.

## 5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER



## 5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Psykoanaleptika, selektiva serotoninåterupptagshämmare, ATC-kod: N06AB06

### Verkningsmekanism

Sertralin hämmar potent och specifikt upptaget av serotonin (5-HT) i nervterminalerna *in vitro*, vilket resulterar i potentierad effekt av 5-HT hos djur. Sertralin har endast mycket svag effekt på återupptaget av noradrenalin och dopamin i nervterminalerna. Vid kliniska doser blockerar sertralin upptaget av serotonin i trombocytterna hos människa. Det har inga stimulerande, sederande, antikolinerga eller kardiotoxiska effekter hos djur. I kontrollerade studier med friska frivilliga försökspersoner var sertralin inte sederande och störde inte den psykomotoriska funktionen. På grund av sin selektiva hämning av 5-HT-återupptag förstärker inte sertralin den katekolaminerga effekten. Sertralin har ingen affinitet till (kolinerga) muskarin-, serotonin-, dopaminerg-, adrenerg-, histaminerg-, GABA- eller bensodiazepinreceptorer. Långtidsadministrering av sertralin till djur förknippas med nedreglering av adrenoreceptorer i hjärnan, vilket också påvisats med andra kliniskt effektiva antidepressiva läkemedel och med läkemedel mot tvångssyndrom.

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

### Klinisk effekt och säkerhet

#### *Svår depression*

En studie utfördes på öppenvårdspatienter med depression, som i slutet av en initial 8-veckors, öppen behandlingsfas svarade på sertralin med dosen 50–200 mg/dygn. Dessa patienter (n = 295) randomiserades till att fortsätta behandlingen i en dubbelblind studie under 44 veckors tid, patienterna fick antingen sertralin 50–200 mg/dygn eller placebo. Patienter som fick sertralin visade en statistiskt signifikant lägre återfallsfrekvens än placebobehandlade patienter. Den genomsnittliga dosen för dem som fullföljde behandlingen var 70 mg/dygn. Andelen patienter som svarade på behandlingen (%) (definierat som antalet patienter som inte fick återfall) var 83,4 % i sertralingruppen och 60,8 % i placebogruppen.

#### *Posttraumatiskt stressyndrom*

Kombinerade data från tre studier på posttraumatiskt stressyndrom i normalpopulationen visade att män svarade på behandlingen mer sällan än kvinnor. I två normalpopulationsstudier med statistiskt signifikanta resultat var frekvensen av män och kvinnor som svarade på behandling med sertralin och placebo liknande (kvinnor: 57,2 % mot 34,5 %, män: 53,9 % mot 38,2 %). Antalet manliga respektive kvinnliga patienter i normalpopulationsstudierna var 184 respektive 430 och därför är resultaten för kvinnor mer stabila, och männen associerades med andra variabler vid studiestart (mer substansmissbruk, längre duration av posttraumatiskt stressyndrom, orsak till trauma etc.) som korrelerar med försvagad effekt.

#### *Kardiell elektrofysiologi*

I en särskild, noggrann studie av QTc-intervallet som genomfördes vid steady state vid supratherapeutisk exponering på friska frivilliga försökspersoner (behandlingsdos 400 mg/dygn, d.v.s. två gånger den

maximala rekommenderade dygnsdosen) var den övre gränsen för det tvåsidiga, 90-procentiga konfidensintervallet (11,666 ms) för det minsta kvadrat-medelvärdet för skillnaden i QTcF mellan sertralin och placebo, större än det fördefinierade tröskelvärde 10 ms vid tidpunkten 4 timmar efter dosering. Exponering-responsanalysen visade ett svagt positivt förhållande mellan QTcF och plasmakoncentrationen av sertralin (0,036 ms/[ng/ml];  $p < 0,0001$ ). Enligt exponering-responsmodellen är tröskelvärde för kliniskt signifikant förlängning av QTcF-intervallet (d.v.s. att det förutsedda 90-procentiga KI överstiger 10 ms) minst 2,6 gånger större än genomsnittligt  $C_{\max}$  (86 ng/ml) som uppnås med den högsta rekommenderade dosen av sertralin (200 mg/dygn) (se avsnitt 4.4, 4.5, 4.8 och 4.9).

#### *Tvångssyndrom hos barn*

Säkerheten och effekten av sertralin (50–200 mg/dygn) har undersökts vid öppenvårdsbehandling av icke-deprimerade barn (6–12 år) och ungdomar (13–17 år) med tvångssyndrom. Efter en veckas enkelblind inledande behandling med placebo tilldelades patienterna slumpvis behandling med varierande storleks dos av antingen sertralin eller placebo under 12 veckors tid.

Barn (6–12 år) fick en initialdos på 25 mg. De patienter som randomiserades till sertralin visade signifikant förbättring jämfört med dem som randomiserades till placebo enligt följande skalor: Children's Yale-Brown Obsessive Compulsive Scale CY-BOCS ( $p = 0,005$ ), NIMH Global Obsessive Compulsive Scale ( $p = 0,019$ ) och CGI Improvement ( $p = 0,002$ ).

En trend mot större förbättring i sertralingruppen ( $p = 0,089$ ) än i placebogrupperna sågs också enligt CGI Severity-skalan. På CY-BOCS var poängmedelvärde vid studiestart och förändring från studiestart för placebogrupperna  $22,25 \pm 6,15$  respektive  $-3,4 \pm 0,82$ . För sertralingruppen var CY-BOCS-poängmedelvärde vid studiestart och förändring från studiestart  $23,36 \pm 4,56$  respektive  $-6,8 \pm 0,87$ .

I en post-hoc analys var andelen patienter som svarade på behandlingen [definition: patienter vars CY-BOCS-poängmängd (primärt effektmått) minskade med åtminstone 25 % från studiestart till studieslut], 53 % av de sertralinbehandlade patienterna, jämfört med 37 % av de placebobehandlade patienterna ( $p = 0,03$ ).

Inga kliniska studier har gjorts för att undersöka effekt över lång tid hos barn och ungdomar.

#### Pediatrik population

Inga data finns tillgängliga för användning hos barn under 6 år.

#### Säkerhetsstudie utförd efter marknadsföring SPRITES

En observationsstudie genomfördes efter godkännandet för försäljning på 941 patienter i åldrarna 6–16 år för att utvärdera säkerheten under långtidsbehandling med sertralin (med och utan psykoterapi) jämfört med psykoterapi på kognitiv, emotionell, fysisk och sexuell mognad i upp till 3 år. Denna studie genomfördes enligt klinisk praxis hos barn och ungdomar med primär diagnos av tvångssyndrom, depression eller andra ångestsyndrom och utvärderad kognition (bedömd genom Trails B test och Metacognition Index enligt Behavioural Rating Inventory of Executive Function [BRIEF]), beteendemässig/emotionell reglering (bedömd genom Behavioural Regulation Index från BRIEF) och fysisk/sexuell mognad (bedömd genom standardiserad längd/vikt/BMI [Body Mass Index] och Tanner-stadium). Hos den pediatrika populationen är sertralin endast godkänd för patienter i åldern 6 år och äldre med OCD (se avsnitt 4.1).

Standardisering av primärt utfallsmått baserat på köns- och åldersnormer visade att det övergripande resultatet överensstämde med normal utveckling. Ingen statistisk signifikant skillnad observerades för de primära utfallsmåtten, med undantag för vikt. Ett statistiskt signifikant fynd för standardiserad vikt observerades i jämförande analyser, men viktförändringen var liten (genomsnittlig [SD] förändring i standardiserade Z-poäng  $< 0,5$  SD). Det fanns ett samband mellan dos-respons och viktökning.

## 5.2 Farmakokinetiska egenskaper

### Absorption

Då sertralin ges oralt 50–200 mg en gång per dygn under 14 dagars tid till människa, uppnås maximala koncentrationer ( $C_{max}$ ) av sertralin i plasma inom 4,5–8,4 timmar, då läkemedlet intas dagligen. Intag av föda förändrar inte signifikant biotillgängligheten hos tablettorna.

### Distribution

Cirka 98 % av det cirkulerande läkemedlet är bundet till plasmaproteiner.

### Metabolism

Sertralin genomgår omfattande förstapassagemetabolism i levern.

Baserat på kliniska och *in vitro* data så metaboliseras sertralin via flera vägar, inklusive CYP3A4, CYP2C19 (se avsnitt 4.5) och CYP2B6. Sertralin och dess huvudmetabolit desmetylsertralin är även P-glykoprotein substrat *in vitro*.

### Eliminering

Den genomsnittliga halveringstiden för sertralin är cirka 26 timmar (variationsintervall 22–36 timmar). I överensstämmelse med den terminala elimineringshalveringstiden är koncentrationen av sertralin ca fördubblad, tills steady state-koncentrationen uppnås efter en vecka med doseringen en gång per dygn. Halveringstiden för N-desmetylsertralin är 62–104 timmar. Sertralin och N-desmetylsertralin genomgår båda omfattande metabolism hos människa, och de bildade metaboliterna utsöndras i lika mängd i avföringen och urinen. Endast en liten mängd (< 0,2 %) sertralin utsöndras oförändrat i urinen.

### Linjäritet/icke-linjäritet

Farmakokinetik för sertralin är dosberoende inom variationsintervallet 50–200 mg.

### Farmakokinetiken hos särskilda patientgrupper

#### *Barn med tvångssyndrom*

Farmakokinetik för sertralin har studerats hos 29 barnpatienter i åldrarna 6–12 år och hos 32 unga patienter i åldrarna 13–17 år. Patienterna titrerades gradvis upp till dosen 200 mg/dygn inom 32 dagar, antingen från startdosen 25 mg och med engångsökningar på 25 mg eller från startdosen 50 mg och med engångsökningar på 50 mg. Behandling med 25 mg och 50 mg tolererades lika väl. Vid steady state som uppnåtts med dosen 200 mg var plasmakoncentrationen av sertralin hos åldersgruppen 6–12 år cirka 35 % högre än hos åldersgruppen 13–17 år och 21 % högre än hos referensgruppen med vuxna patienter. Det fanns inga signifikanta skillnader mellan pojkar och flickor vad gäller clearance. Därför rekommenderas, särskilt till barn med låg kroppsvikt, den lägsta inledningsdosen och stegvis doshöjning med 25 mg i taget. Till ungdomar kan samma dos som till vuxna ges.

#### *Ungdomar och äldre*

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

#### *Nedsatt leverfunktion*

Hos patienter med leverskada är halveringstiden för sertralin förlängd, och AUC-värdet är trefaldigt (se avsnitt 4.2 och 4.4).

#### *Nedsatt njurfunktion*

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

#### *Farmakogenomik*

Plasmakoncentrationen av sertralin var cirka 50 % högre hos långsamma metaboliserare avseende CYP2C19 jämfört med snabba metaboliserare. Den kliniska betydelsen för detta är oklar och patienternas dos ska justeras enligt det kliniska svaret.

### 5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

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

Data från djurstudier på gnagare och andra djur visar inte på någon påverkan på fertiliteten.

#### *Juvenila djurstudier*

En toxikologisk studie på råttungar har utförts där sertralin administrerades oralt till han- och honrättor mellan dag 21–56 efter födseln (doser på 10, 40 eller 80 mg/kg/dygn) med en doseringsfri återhämtningsfas upp till dag 196 efter födseln. Försenad könsmognad förekom hos han- och honrättor vid olika dosnivåer (hanar vid dosen 80 mg/kg och honor vid  $\geq 10$  mg/kg) men trots detta fynd fanns inga sertralinrelaterade effekter på någon av de effektmått för han- eller hondjurs fortplantning som utvärderades. Dessutom observerades även uttorkning, pigmenterad sekretion från näsan och en minskad genomsnittlig viktökning mellan dag 21–56 efter födseln. Samtliga av de ovannämnda effekterna som kan kopplas till sertralin var övergående någon gång under den doseringsfria återhämtningsfasen av studien. Den kliniska relevansen av dessa effekter som observerades hos rättor som administrerats sertralin är inte känd.

## 6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

### 6.1 Förteckning över hjälpämnen

#### *Tabletkärna:*

Kalciumvätefosfatdihydrat  
Cellulosa, mikrokristallin  
Hydroxipropylcellulosa  
Natriumstärkelseglykolat (typ A)  
Magnesiumstearat

#### *Filmdragering:*

Opadry White OY-S-7355:  
Titandioxid (E171)  
Hypromellos  
Makrogol 400  
Polysorbat 80

### 6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

### 6.3 Hållbarhet

3 år.

#### **6.4 Särskilda förvaringsanvisningar**

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

#### **6.5 Förpackningstyp och innehåll**

Vit, ogenomskinlig PVC/aluminium -blisterförpackning eller vit, ogenomskinlig PVdC/PVC/aluminium -blisterförpackning. 30 och 100 filmdragerade tabletter.

HDPE-burk: 100 filmdragerade tabletter.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

#### **6.6 Särskilda anvisningar för destruktion**

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

### **7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

Orion Corporation  
Orionvägen 1  
FI-02200 Esbo  
Finland

### **8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

50 mg: 25255  
100 mg: 25256

### **9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE**

Datum för det första godkännandet: 17.12.2009  
Datum för den senaste förnyelsen: 30.11.2011

### **10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN**

19.2.2024