

## 1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Sertraline Accord 50 mg tabletti, kalvopäällysteinen  
Sertraline Accord 100 mg tabletti, kalvopäällysteinen

## 2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi tabletti sisältää sertraliinihydrokloridia vastaten 50 mg sertraliinia.  
Yksi tabletti sisältää sertraliinihydrokloridia vastaten 100 mg sertraliinia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

## 3. LÄÄKEMUOTO

Tabletti, kalvopäällysteinen.

50 mg tabletti:

Valkoinen, kaksoiskupera, kapselin muotoinen, kalvopäällysteinen tabletti, jonka toisella puolella on jakouurre merkintöjen ”I” ja ”C” välissä ja jonka toisella puolella ei ole merkintää. Tabletin voi jakaa yhtä suuriin annoksiin.

Tabletin pituus on noin 10,5 mm ja leveys noin 4,2 mm.

100 mg tabletti:

Valkoinen, kaksoiskupera, kapselin muotoinen, kalvopäällysteinen tabletti, jonka toisella puolella on merkintä ”IJ” ja jonka toisella puolella ei ole merkintää.

Tabletin pituus on noin 13,3 mm ja leveys noin 5,2 mm.

## 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 pediatriisilla potilailla.

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 kertalisäyksiin 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 se, 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.

### 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 kertalisäyksiin 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.

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

#### *Iäkkäät potilaat*

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

#### *Maksan vajaatoimintaa sairastavat potilaat*

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 vajaatoimintaa sairastavat potilaat*

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

#### Antotapa

Sertraline Accord otetaan kerran vuorokaudessa joko aamulla tai illalla.

Sertraline Accord -tabletit voidaan ottaa joko ruoan kanssa tai ilman ruokaa.

#### Vieroitusoireet sertraliinihoidon lopettamisen yhteydessä

Hoidon äkillistä lopettamista on vältettävä. Sertraliinihoitoa lopettaessa 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 lopettaessa, 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 serotonergisten lääkkeiden (kuten muiden serotonergisten masennuslääkkeiden, amfetamiinien, triptaanien), serotoniinin metaboliaa estävien lääkkeiden (kuten MAO:n estäjien, esim. metyleenisinisen), antipsykoottien ja muiden dopamiiniantagonistien sekä opiaattien 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 lääkkeistä

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

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

Varovaisuutta on noudatettava silloin, kun sertraliinia annetaan samanaikaisesti muiden sellaisten lääkkeiden kanssa, jotka lisäävät serotonergisen neurotransmission vaikutuksia, kuten 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. Tämän vuoksi varovaisuutta on syytä noudattaa hoidettaessa potilaita, joilla on QTc-ajan pidentymiseen altistavia riskitekijöitä.

### 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. Lääkärin 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 lääkähoidon 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.

### 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. Lisäksi on vain vähän kliinistä kokemusta pitkäaikaishoidon turvallisuudesta lasten ja nuorten kasvun, seksuaalisen kypsymisen sekä kognitiivisen ja käyttäytymisen kehityksen suhteen. 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. kohdasta 5.3 vastaavat prekliiniset turvallisuustiedot). Lääkäriin on seurattava pitkäaikaishoitoa saavia lapsipotilaita kasvussa ja kehityksessä ilmenevien poikkeavuuksien varalta.

#### Epänormaali verenvuoto

SSRI-lääkkeiden käytön yhteydessä on ilmoitettu ihoon liittyviä verenvuotohäiriöitä, kuten ekkymoosia ja purppuraa, ja muita verenvuototapahtumia, kuten verenvuotoja maha-suolikanavassa tai gynekologisia verenvuotoja. Varovaisuutta on noudatettava, kun SSRI-lääkkeitä käyttävä potilas käyttää samanaikaisesti erityisesti verihäiriöiden toimintaan tunnetusti vaikuttavia lääkkeitä (esim. antikoagulantit, epätyypilliset psykoosilääkkeet ja fentiatsiinit, useimmat trisykliset masennuslääkkeet, asetyylisalisyylihappo ja 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 sertraliinihoitoa.

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

Siksi sertraliinihoito tulisi lopettaa vähitellen useiden viikkojen tai kuukausien aikana potilaan tarpeiden mukaan (ks. kohta 4.2).

#### Akatisia / psykomotorinen levottomuus

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

#### Maksan vajaatoiminta

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, jolla on maksan vajaatoiminta, on harkittava annoksen pienentämistä tai antovälin harventamista. Sertraliinia ei tule käyttää potilaille, joilla on vaikea maksan vajaatoiminta (ks. kohta 4.2).

#### Munuaisten vajaatoiminta

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 ( $AUC_{0-24}$  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 nuoremmillakin potilailla. SSRI- ja SNRI-lääkkeisiin, myös sertraliiniin, on kuitenkin yhdistetty kliinisesti merkittävää hyponatremiaa iäkkäillä potilailla, joilla tämän haittavaikutuksen riski voi olla suurentunut (ks. kohta 4.4 Hyponatremia).

#### Diabetes

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

#### Sähkösoikkihoito

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

#### Greippimehu

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

#### Häiriöt virtsan seulontatesteissä

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

#### Ahdaskulmaglaukooma

SSRI-lääkkeet, myös sertraliini, voivat vaikuttaa silmän mustuaiseen 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.

#### Seksuaalinen toimintahäiriö

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

### **4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset**

#### 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)*

Serotoniinioireyhtymän 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 esiintyneen potilailla, 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 pieni, sertraliinia ja pimotsidia ei saa antaa samanaikaisesti (ks. kohta 4.3).

#### Samanaikaista käyttöä sertraliinin kanssa ei suositella

##### *Keskushermostoon vaikuttavat lääkkeet ja alkoholi*

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

### Muut serotonergiset lääkkeet

Ks. kohta 4.4.

Varovaisuuteen kehoitetaan myös käytettäessä fentanyyliä (käytetään yleisanestesiassa tai kroonisen kivun hoidossa), muita serotonergisia lääkkeitä (kuten muita serotonergisia masennuslääkkeitä, amfetamiineja, triptaaneja) ja muita opiaatteja.

### Varotoimet

#### QT-aikaa pidentävät lääkkeet

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

#### 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 fenytoiiniannoksen muuttamista asianmukaisesti. Samanaikainen fenytoiinin anto voi pienentää myös sertraliinin pitoisuutta plasmassa. Ei voida sulkea pois, että muut CYP3A4:n indusioijat, kuten fenobarbitaali, karbamatsipiini, mäkikuisma (*Hypericum perforatum*) ja rifampisiini, saattavat pienentää sertraliinin pitoisuutta plasmassa.

#### Triptaanit

Sertraliinin markkinoille tulon jälkeen joissakin harvinaisissa tapauksissa on ilmoitettu sertraliinin ja sumatriptaanin samanaikaisen käytön jälkeen voimattomuutta, hyperrefleksiaa, ataksiaa, sekavuutta, ahdistuneisuutta ja agitaatiota. Serotoniinioireyhtymän oireita voi ilmetä myös muiden triptaanivalmisteiden käytön yhteydessä. Jos sertraliinin ja triptaanien samanaikainen käyttö on kliinisesti perusteltua, tällaista yhdistelmähoitoa saavaa potilasta tulisi tarkkailla asianmukaisesti (ks. kohta 4.4).

#### Varfariini

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

Siksi protrombiiniaikaa on seurattava tarkoin sertraliinihoitoa aloitettaessa tai lopetettaessa.

#### Muut lääkeyhteisvaikutukset, digoksini, atenololi, simetidiini

Samanaikaisesti annettu simetidiini pienensi sertraliinin puhdistumaa merkittävästi. Näiden muutosten kliinistä merkitystä ei tiedetä. Sertraliini ei vaikuttanut atenololin kykyyn salata 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 verihutaleiden toimintaan vaikuttavia lääkkeitä (esim. tulehduskipulääkkeitä, asetyylisalisyylihappoa ja tiklopidiinia) tai muita verenvuotoriskiä mahdollisesti suurentavia lääkkeitä (ks. kohta 4.4).

#### Sytokromi P450:n kautta metaboloituvat aineet

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

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

Kahdeksalla terveellä japanilaisella koehenkilöillä suoritetussa 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 proteaasinestäjien, ketokonatsolin, itrakonatsolin, posakonatsolin, vorikonatsolin, klaritromysiinin, telitromysiinin ja nefatsodonin, samanaikainen anto johtaisi vieläkin voimakkaammin suurentuneeseen sertraliinialtistukseen. Tämä koskee myös CYP3A4:ää kohtalaisesti estäviä lääkeaineita, kuten aprepitanttia, erytromysiinia, flukonatsolia, verapamiilia ja diltiatseemia. Sertraliinihoidon aikana pitäisi välttää potenttien CYP3A4-estäjien käyttöä.

Sertraliinin pitoisuus plasmassa on lisääntynyt noin 50 % hitailla CYP2C19-metaboloijilla verrattuna nopeisiin metaboloijiin (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.

Vastasyntyneitä on seurattava, jos äiti on käyttänyt sertraliinia raskauden loppuvaiheille saakka, varsinkin raskauden viimeiselle kolmannekselle. 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-lääkkeiden käyttöön, erityisesti raskauden loppuaikana, saattaa liittyä kohonnut keuhkoverenkierron vastus vastasyntyneillä (PPHN). Havaittu riski oli noin viisi tapausta 1 000 raskautta kohti. Väestössä keskimäärin esiintyy 1–2 PPHN-tapausta 1 000 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

Elämäkokeissa ei ole osoitettu, että sertraliini vaikuttaisi hedelmällisyyteen (ks. kohta 5.3). Tapauselostukset joitakin SSRI-lääkkeitä käyttäneistä ihmisistä ovat osoittaneet, että vaikutus siittiöihin on palautuva. Tähän mennessä vaikutusta ihmisen hedelmällisyyteen ei ole havaittu.

### **4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn**

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 on varoitettava asianmukaisesti.

### **4.8 Haittavaikutukset**

Yleisin haittavaikutus on pahoinvointi. Sosiaalisten tilanteiden pelon hoidossa miehillä ilmeni seksuaalisia toimintahäiriöitä (siemensyöksyn epäonnistuminen) 14 %:lla sertraliiniryhmässä verrattuna 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.

Elinjärjestelmä	Hyvin yleinen ( $\geq 1/10$ )	Yleinen ( $\geq 1/100$ , < 1/10)	Melko harvinainen ( $\geq 1/1000$ , < 1/100)	Harvinainen ( $\geq 1/10\ 000$ , < 1/1\ 000)	Esiintymistiheystuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin)
Infektiot		Ylähengitystieinfektio, nielutulehdus, riniitti	gastroenteriitti, välikorvatulehdus	divertikuliitti <sup>§</sup>	
Hyvän- ja pahanlaatuiset ja määrittelemättömät kasvaimet (mukaan lukien kystat ja polyypit)			neoplasma		
Veri ja imukudos				lymfadenopatia, trombosytopenia <sup>*§</sup> , leukopenia <sup>*§</sup>	
Immuunijärjestelmä			yliherkkyys <sup>*</sup> , kausiallergia <sup>*</sup>	anafylaksia muistuttava reaktio <sup>*</sup>	
Umpieritys			kilpirauhasen vajaatoiminta <sup>*</sup>	hyperprolaktinemia <sup>*§</sup> , antidiureettisen hormonin epäasianmukainen erityis <sup>*§</sup>	
Aineenvaihdunta ja ravitsemus		ruokahalun vähentyminen, ruokahalun lisääntyminen <sup>*</sup>		hyperkolesterolemia, diabetes <sup>*</sup> , hypoglykemia <sup>*</sup> , hyperglykemia <sup>*§</sup> , hyponatremia <sup>§</sup>	
Psyykkiset häiriöt	unettomuus	ahdistuneisuus <sup>*</sup> , masennus <sup>*</sup> , agitaatio <sup>*</sup> , sukupuolivietin heikkentyminen <sup>*</sup> , hermos-	itsemurhaajatukset/-käyttäytyminen, psykoottinen häiriö <sup>*</sup> , epänormaalijätteleminen, apatia,	dissosiaatiohäiriö <sup>*§</sup> , poikkeavat unet <sup>*§</sup> , lääkeriippuvuus, unissakävely, ennenaikainen siemensyöksy	

		tuneisuus, depersonalisaatio, painajaisunet, hampaiden narskuttelu	aistiharhat* aggressiivisuus* euforinen mieliala* vainoharhaisuus		
Hermosto	heitehuimaus, päänsärky* uneliaisuus	vapina, liikehäiriöt (mukaan lukien ekstrapyramida aliset oireet, kuten hyperkinesia, hypertonia, dystonia,hampa iden narskuttelu tai epänormaali kävely), tuntoharhat* hypertonia* tarkkaavuuden häiriö, makuainin häiriö	muistinmenetys , hypestesia* tahaton lihassupistelu* pyörtyminen* hyperkinesia* migreeni* konvulsio* asentohuimaus, epänormaali koordinaatio, puheen tuottamisen häiriö	kooma* akatisia (ks. kohta 4.4), dyskinesia, hyperestesia, aivoverisuonten spasmi (mukaan lukien palautuva aivoverisuonten supistumisen oireyhtymä ja Call-Flemingin oireyhtymä)*§ psikomotorine n levottomuus*§ (ks. kohta 4.4), aistihäiriö, koreoatetoosi§, lisäksi ilmoitettiin serotoniinioirey htymään* tai maligniin neuroleptioirey htymään liittyviä merkkejä ja oireita: joissakin tapauksissa samanaikaiseen serotonergisten lääkkeiden käyttöön liittyi agitaatio, sekavuus, hikoilu, ripuli, kuume, kohonnut verenpaine, jäykkyys ja takykardia§	
Silmät		näköhäiriö*	Mustuaisten laajeneminen*	näkökentän puutos, glaukooma, kaksoiskuvat, valonarkuus,	makulopatia

				hyfeema <sup>*§</sup> , erikokoiset mustuaiset <sup>*§</sup> , epänormaali näkökyky <sup>§</sup> , kyynelinten häiriö	
Kuulo ja tasapainoelin		korvien soiminen <sup>*</sup>	korvakipu		
Sydän		sydämentyky- tys <sup>*</sup>	takykardia <sup>*</sup> , sydänhäiriö	sydäninfarkti <sup>*§</sup> , kääntyvien kärkien takykardia <sup>*§</sup> (ks. kohdat 4.4 ja 4.5), bradykardia, QT <sub>c</sub> ajan pidentyminen <sup>*</sup> (ks. kohdat 4.4 ja 4.5)	
Verisuonisto		kuumat aallot <sup>*</sup>	Epänormaali verenvuoto (kuten ruoansulatuskan- avan verenvuoto) <sup>*</sup> ,ko- honnut verenpaine <sup>*</sup> ,kas- vojen kuumoitus ja punoitus, hematuria <sup>*</sup> ,	perifeerinen iskemia	
Hengityselimet, rintakehä ja välkarsina		haukottelu <sup>*</sup>	hengenahdistus, nenäverenvuoto <sup>*</sup> , bronkospasmi <sup>*</sup>	hyperventilaati- o,interstitiaaline n keuhkosairaus <sup>*§</sup>  laryngospasmi, dysfonia, stridor <sup>*§</sup> , hypoventilaatio, hikka	
Ruoansulatuseli- mistö	pahoinvointi, ripuli, suun kuivuminen	Ruoansulatushä- i-riöt, ummetus <sup>*</sup> , vatsakipu <sup>*</sup> , oksentelu <sup>*</sup> , ilmavaivat	meleena, hammashäiriö, ruokatorvituleh- dus, kielitulehdus, peräpukamat, syljen liikaeritys, nielemishäiriö, röyhtäily, kielen häiriö	suun haavautuminen, haimatulehdus <sup>*§</sup> , hematoketsia, kielen haavautuminen, suutulehdus	Mikroskooppi- nen koliitti
Maksa ja sappi				epänormaali	

				maksan toiminta, vakavat maksatapahtumat (mukaan lukien maksatulehdus, keltaisuus ja maksan vajaatoiminta)	
Iho ja ihonalainen kudos		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*§, valonherkkyys§, angioedeema, epänormaali hiuslaatu, epänormaali ihontuoksu, rakkuloiva ihotulehdus, follikulaarinen ihottuma	
Luusto, lihakset ja sidekudos		selkäkipu, nivelkipu*, lihaskipu	nivelrikko, lihasten nykiminen, lihaskrampit*, lihasheikkous	rabdomyolyysi*§, luuhäiriö	trismus
Munuaiset ja virtsatiet			Tihentynyt virtsaamistarve, virtsaamishäiriö, virtsaumpi*, virtsanpidätyskyvyttömyys*, polyuria, nokturia	hidastunut virtsaamisen aloittaminen*, oliguria,	
Sukupuolielimet ja rinnat	Siemensyöksyn epäonnistuminen	kuukautishäiriöt*, erektiohäiriö	Seksuaalinen toimintahäiriö, menorragia, verenvuotoa emättimestä, naisen seksuaalinen toimintahäiriö	galaktorrea*, atrofisen vulvovaginiitti, eritevuoto sukupuolielimistä, balanopostiitti*§, gynekomastia*, priapismi*	
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	väsytys*	sairaudentunne*, rintakipu*, voimattomuus*,	ääreisturvotus*, kylmänväristykset, kävely-	tyrä, lääketoleranssin heikkeneminen	

		kuume*	häiriö*, jano		
Tutkimukset		painonnousu	Alaniniaminotransferaasin suureneminen*, aspartaattiaminotransferaasin suureneminen*, painonlasku	veren kolesterolitason nousu*, epänormaalit kliiniset laboratoriotulokset, epänormaali siemenneste, verihiutaleiden toiminnan muuttuminen*§	
Vammat ja myrkytykset		vaurio			
Kirurgiset ja lääketieteelliset toimenpiteet				Vasodilaatiotoinenpide	

\* Haittavaikutukset on havaittu valmisteen markkinoilletulon jälkeen

§ Haittavaikutusten esiintyvyys vastaa arvioita 95 %:n luottamusvälin ylärajan ns. kolmen säännön mukaan.

#### Sertraliinihoidon lopettamisen yhteydessä ilmenevät vieroitusoireet

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

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

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

*Melko harvinainen* ( $\geq 1/1\ 000, < 1/100$ ): QT-ajan piteneminen EKG:ssä, itsemurhayritys, konvulsio, ekstrapyramidaalinen häiriö, tuntoharha, masennus, aistiharha, purppura, hyperventilaatio, anemia, epänormaali maksan toiminta, alaniniaminotransferaasin suureneminen, virtsarakkotulehdus, herpes simplex, ulkorkorvatulehdus, 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 kuumeitus ja punoitus.

*Esiintyvyys tuntematon*: kastelu

#### Luokkavaikutukset

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

#### Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden 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 potilaista ja/tai samanaikaisesta lääkityksestä. On ilmoitettu tapauksia, joissa sertraliinin yliannostus, yksin tai yhdessä muiden lääkkeiden ja/tai alkoholin kanssa, on johtanut kuolemaan. Siksi yliannostus on aina hoidettava lääketieteellisesti tehokkaasti.

### Oireet

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

QTc-ajan pidentymisestä / kääntyvien kärkien takykardiasta on ilmoitettu sertraliinin yliannostuksen jälkeen; siksi EKG-seurantaa suositellaan aina sertraliinin yliannostustapauksissa.

### Hoito

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

## **5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET**

### **5.1 Farmakodynamiikka**



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

### Vaikutusmekanismi

Sertraliini on voimakas ja spesifinen serotoniinin (5-HT) takaisinoton estäjä in vitro; tämä johtaa eläimillä 5-HT:n vaikutusten voimistumiseen. Sertraliinin vaikutus noradrenaliinin ja dopamiinin 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 katekolaminergista vaikutusta. Sertraliinilla ei ole affiniteettia (kolinergisiin) muskariini-, serotonergisiin, dopaminergisiin, adrenergisiin, histaminergisiin, GABA- eikä bentsodiatsepiinireseptoreihin. Sertraliinin pitkäaikaisantoon eläimille liittyi aivojen adreno-reseptorien vähenemistä (down-regulation). 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 viittaisivat mahdolliseen altistamiseen väärinkäytölle. Sen sijaan alpratsolaamin ja d-amfetamiinin tutkimushenkilöt pisteyttivät lumelääkettä huomattavasti korkeammalle, kun mittarina oli lääkkeestä pitäminen, euforia ja altistaminen väärinkäytölle. Sertraliini ei aiheuttanut d-amfetamiinin kaltaista stimulaatiota ja ahdistuneisuutta eikä alpratsolaamiin liittyvää sedaatiota ja psykomotorisen toiminnan heikkenemistä. Sertraliini ei vahvistanut kokaiinin tarvetta reesusapinoilla, jotka oli opetettu annostelemaan 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.

#### Lasten pakko-oireinen häiriö

Sertraliiniin (50–200 mg/vrk) turvallisuutta ja tehoa on tutkittu avohoidossa olleilla lapsilla (6–12-vuotiailla) ja nuorilla (13–17-vuotiailla), 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. Aloitussannos lapsille (6–12-vuotiaille) 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 CYBOCS-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 -analysissa 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 pitkäaikaisturvallisuutta ja -tehoa koskevia tuloksia.

### Pediatriset potilaat

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

## **5.2 Farmakokinetiikka**

### Imeytyminen

Kun ihmiselle annetaan sertraliinia 50–200 mg suun kautta kerran vuorokaudessa 14 päivän ajan, sertraliinin huippupitoisuudet plasmassa saavutetaan 4,5–8,4 tunnin kuluttua, kun lääkettä otetaan päivittäin. Ruoka ei muuta merkittävästi sertraliinitablettien biologista hyötyosuutta.

### Jakautuminen

Noiin 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). Yhdennukaisesti 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 farmakokinetiikan on osoitettu olevan annokseen suhteutettua annoksella 50–200 mg.

### Farmakokinetiikka erityisryhmissä

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

Sertraliinin farmakokinetiikkaa on tutkittu 29:llä 6–12-vuotiaalla lapsipotilaalla ja 32:lla 13–17-vuotiaalla nuorella potilaalla. Potilaiden annos suurennettiin asteittain 32 päivän kuluessa määrään 200 mg/vrk joko aloitusannoksesta 25 mg ja 25 mg:n kertalisäyksin tai aloitusannoksesta 50 mg ja 50 mg:n kertalisäyksin. 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 lisäyksin. Nuorille voidaan käyttää samaa annostusta kuin aikuisille.

### Nuoret ja iäkkäät potilaat

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

### Maksan vajaatoiminta

Keskivaikeaa tai vaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastavilla potilailla sertraliinin puoliintumisaika on pidentynyt ja AUC-arvo kolminkertaistunut (ks. kohdat 4.2 ja 4.4).

### Munuaisten vajaatoiminta

Sertraliini ei kertynyt merkittävästi potilailla, joilla oli keskivaikeaa tai vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa.

### 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, geenitoksisuutta ja karsinogeenisuutta koskevien konventionaalisten tutkimusten tulokset eivät viittaa erityiseen vaaraan ihmisille. Eläimillä tehdyissä lisääntymistoksisissa tutkimuksissa ei saatu näyttöä teratogeenisuudesta tai haittavaikutuksista urosten hedelmällisyyteen. Havaittu sikiötoksisuus liittyi luultavasti emotoksisuuteen.

Poikasten syntymän jälkeinen eloonjääneisyys ja ruumiinpaino vähenivät vain syntymää välittömästi seuranneina ensimmäisinä päivinä. Näyttöä saatiin siitä, että varhainen kuolleisuus syntymän jälkeen johtui 15: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 sertraliiniansiannoksia) päivään 196 asti. Uros- ja naarasrotilla todettiin seksuaalisen kypsymisen viivästymistä eri annoksilla (uroksilla annoksella 80 mg/kg ja naarailla 10 mg/kg), mutta tästä löydöksestä huolimatta sertraliinin ei todettu vaikuttavan mihinkään tutkittuun lisääntyvyyttä määrittävään päätetapahtumaan Päivinä 21–56 havaittiin

myös dehydraatiota, kromorinorreaa 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 (E341)

Mikrokiteinen selluloosa (E460)

Hydroksipropyyliselluloosa (E463)

Natriumtärkkelysglykolaatti (tyyppi A)

Magnesiumstearaatti (E470b)

Kalvopäällyste:

Opadry White , joka sisältää:

Hypromelloosi 2910 (5mPa.s) (E464)

Makrogoli 400 (E1521)

Polysorbaatti 80 (E433)

Titaanidioksidi (E171)

### **6.2 Yhteensopimattomuudet**

Ei oleellinen.

### **6.3 Kestoaika**

Läpipainopakkaus: 3 vuotta

Purkit: 24 kuukautta

### **6.4 Säilytys**

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

### **6.5 Pakkaustyyppi ja pakkaus koko (pakkauskoot)**

Sertraline Accord -tabletit on pakattu valkoisiin, läpinäkymättömiin

PVC/alumiiniläpipainopakkauksiin ja HDPE-purkkipakkauksiin

Pakkauskoot:

Läpipainopakkaus: 10, 14, 28, 30, 42, 50, 56, 84, 90 tai 100 tablettia.

HDPE-purkkipakkaus: 50 mg: 250 tablettia; 100 mg: 250 ja 500 tablettia (vain sairaalakäyttöön)

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

### **6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet**

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

## **7. MYYNTILUVAN HALTIJA**

Accord Healthcare B.V.,  
Winthontlaan 200,  
3526KV Utrecht,  
Alankomaat

**8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)**

MT nr: 32927

MT nr: 32928

**9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 15.03.2016

**10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

18.08.2020