

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Sertralin ratiopharm 50 mg tabletti, kalvopäällysteinen
Sertralin ratiopharm 100 mg tabletti, kalvopäällysteinen

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 50 mg tai 100 mg sertraliniä (hydrokloridina).
Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Tabletti, kalvopäällysteinen.

50 mg: Vaaleansininen, soikea, kalvopäällysteinen tabletti. Tabletin toisella puolella on jakouurre, jonka toisella puolella on merkintä 9 ja toisella puolella merkintä 3. Tabletin kääntöpuolella on merkintä 7176.

100 mg: Vaaleankeltainen, soikea, kalvopäällysteinen tabletti. Tabletin toisella puolella on jakouurre, jonka toisella puolella on merkintä 9 ja toisella puolella merkintä 3. Tabletin kääntöpuolella on merkintä 7177.

Tabletit voi jakaa yhtä suuriin annoksiin.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Sertraliini on tarkoitettu seuraavien tilojen hoitoon:

- Vaikeat masennusjaksot.
- Vaikeiden masennusjaksojen rekurrenssin esto.
- Paniikkihäiriö, johon voi liittyä julkisten paikkojen pelkoa.
- Pakko-oireinen häiriö aikuisilla ja 6 - 17-vuotiailla pediatriisilla potilailla.
- Sosiaalinen ahdistuneisuushäiriö.
- Traumaperäiset stressireaktiot.

4.2 Annostus ja antotapa

Annostus

Aloitushoito

Masennus ja pakko-oireinen häiriö:

Sertraliinihoito aloitetaan annoksella 50 mg/vrk.

Paniikkihäiriö, traumaperäiset stressireaktiot ja sosiaalinen ahdistuneisuushäiriö:

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

Annoksen titraaminen

Masennus, pakko-oireinen häiriö, paniikkihäiriö, sosiaalinen ahdistuneisuushäiriö ja traumaperäiset stressireaktiot:

Jos hoitovastetta ei saavuteta 50 mg:n annoksella, potilas voi hyötyä annoksen suurentamisesta. Annosta tulisi suurentaa 50 mg:n kertalisäyksin enintään kerran viikossa suurimpaan suositusannokseen 200 mg/vrk saakka. Annosta saa muuttaa enintään kerran viikossa, koska sertraliinin eliminaation puoliintumisaika on 24 tuntia.

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

Ylläpitohoito

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

Masennus:

Pitkäkestoisempi hoito voi olla asianmukaista myös vaikeiden masennusjaksojen rekurrenssin 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.

lääkkäät 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

Pakko-oireista häiriötä sairastavat lapset ja nuoret:

13 - 17-vuotiaat: Alkuun 50 mg kerran päivässä.

6 - 12-vuotiaat: Alkuun 25 mg kerran päivässä. Viikon jälkeen annostusta voidaan lisätä 50 mg:aan kerran päivässä.

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

Tehoa lasten vaikeiden masennusjaksojen hoidossa ei ole osoitettu.

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

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.

Antotapa

Sertraliini otetaan kerran vuorokaudessa, joko aamulla tai illalla. Kalvopäällysteisen tabletin voi ottaa joko ruoan kanssa tai ilman ruokaa.

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

Sertraliinia ei saa käyttää samanaikaisesti irreversiibelien monoamiinioksidaasin (MAO:n) estäjien kanssa serotoniinireyhtymän riskin vuoksi. Serotoniinireyhtymän 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

Serotoniinireyhtymä tai maligni neuroleptioireyhtymä

Mahdollisesti hengenvaarallisten oireyhtymien, kuten serotoniinireyhtymän tai malignin neuroleptioireyhtymän, kehittymistä on raportoitu SSRI-lääkkeiden, myös sertraliinin, käytön yhteydessä. Serotoniinireyhtymän tai malignin neuroleptioireyhtymän vaara suurenee käytettäessä SSRI-lääkkeitä samanaikaisesti muiden serotonergisten lääkkeiden (kuten muiden serotonergisten masennuslääkkeiden, amfetamiinien tai triptaanien), serotoniinimetaboliala heikentävien lääkkeiden (kuten MAO:n estäjien, esim. metyleenisinen), psykoosilääkkeiden ja muiden dopamiinin salpaajien sekä opioidien kanssa. Potilasta on seurattava serotoniinireyhtymän tai malignin neuroleptioireyhtymän oireiden ja löydösten ilmaantumisen havaitsemiseksi (ks. kohta 4.3).

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

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

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

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

QT-ajan pidentyminen/kääntyvien kärkien takykardia

Sertraliinin markkinoille tulon jälkeen on raportoitu tapauksia QT-ajan pidentymisestä ja kääntyvien kärkien takykardiasta. Suurin osa raporteista koski potilaita, joilla oli myös muita QT-ajan pidentymiseen/kääntyvien kärkien takykardiaan altistavia riskitekijöitä. QT-ajan pidentymiseen johtava vaikutus on osoitettu perusteellisessa, terveillä vapaaehtoisilla koehenkilöillä suoritetussa QT-aika-tutkimuksessa, jossa todettiin tilastollisesti merkitsevä, positiivinen altistumis-vaste -suhde. Tämän vuoksi varovaisuutta on syytä noudattaa annettaessa sertraliinia potilaille, joilla on lisäksi jokin muu QT-ajan pidentymiseen altistava riskitekijä (kuten sydänsairaus, hypokalemia tai hypomagnesemia, QT-ajan pidentymistä lähisuvussa, bradykardia tai muiden QT-aikaa pidentävien lääkkeiden samanaikainen käyttö; 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. 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 ensimmäisten viikkojen aikana hoidon aloituksesta, tulee potilaita seurata tarkoin siihen saakka, että paranemista tapahtuu. Kliinisen kokemuksen perusteella tiedetään, että itsemurha-alttius kasvaa taudin paranemisen alkuvaiheessa.

Myös muihin psykiatrisiin käyttöaiheisiin, mihin sertraliinia voidaan määrätä, voi liittyä lisääntynyt alttius itsemurhaan liittyviin tapahtumiin. Lisäksi nämä muut sairaudet tai oireet voivat esiintyä yhtä aikaa masennuksen kanssa. Siksi samat varoitukset kuin hoidettaessa vaikeasti masentuneita potilaita tulee ottaa huomioon hoidettaessa potilaita, joilla on näitä muita psykiatrisia oireita.

Potilaiden, joilla on aiemmin ollut itsemurha-ajatuksia tai -käyttäytymistä, tai joilla on merkittävässä määrin itsemurhaan liittyviä ajatuksia ennen hoidon aloitusta, tiedetään olevan alttiimpia itsemurha-ajatuksille ja -yrityksille, ja heitä tulee tarkkailla erityisesti hoidon aikana. Meta-analyysi lumekontrolloidulla psykiatrisilla aikuispotilailla tehdyistä masennuslääketutkimuksista osoitti, että alle 25-vuotiailla potilailla alttius itsemurhakäyttäytymiseen lisääntyi masennuslääkettä saaneilla verrattuna lumelääkettä saaneisiin.

Potilaita, ja erityisesti riskialttiita potilaita, tulee seurata tarkkaan etenkin hoidon alkuvaiheessa ja kun tehdään muutoksia annostukseen. Potilaiden (ja heidän hoitajiensa) tulee kiinnittää huomiota mahdolliseen masennuksen pahenemiseen, itsemurhakäyttäytymiseen tai -ajatusten lisääntymiseen tai outoon käytökseen. 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.

Pediatriiset 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, mukaan lukien ihon verenvuodot (ekkymoosi ja purppura), sekä muita verenvuototapahtumia, kuten maha-suolikanavan- tai gynekologisia verenvuotoja, myös kuolemaan johtaneita. Selektiiviset serotoniinin takaisinoton estäjät (SSRI)/ serotoniinin ja noradrenaliinin takaisinoton estäjät (SNRI) voivat suurentaa synnytyksen jälkeisen verenvuodon riskiä (ks. kohdat 4.6, 4.8). Varovaisuutta on noudatettava, kun SSRI-lääkkeitä käyttävä potilas käyttää samanaikaisesti erityisesti verihiiutaleiden 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. Vaikeammassa ja/tai akuuteissa tapauksissa ilmenneitä merkkejä ja oireita ovat aistiharhat, pyörtäminen, 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 pienentämisvauhdista. Yleisimmän 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 vaikeita. 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, jolle on ominaista subjektiivisesti epämiellyttävänä tai ahdistavana koettu 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 Cmax-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 potilaalle, 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_{0-24} tai C_{max}) arvot eivät eronneet merkittävästi verrokkiryhmästä. Sertraliiniannostusta ei tarvitse muuttaa munuaisten vajaatoiminnan asteen perusteella.

Iäkkäät potilaat

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

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

Diabetes

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

Sähköosokkihoito

Sähköosokkihoidon ja sertraliinin yhteiskäytön riskejä tai hyötyjä ei ole arvioitu klinisissä 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 kammioikulman 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.

Apuaine

Natrium

Tämä lääkevalmiste sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) per kalvopäällysteinen 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)

Serotoniinireyhtymän riskin vuoksi sertraliinia ja reversiibeliä, selektiivistä MAO:n estäjää (kuten moklobemidia) ei saa käyttää yhdistelmänä. 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 potilailla, joiden MAO:n estäjähoito (esim. metyleenisini) 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 kuumotus ja punoitus, heitehuimaus ja kuume, johon on liittynyt neuroleptioreyhtymää muistuttavia piirteitä, kouristuskohtaukset ja kuolema.

Pimotsidi:

Tutkimuksessa, jossa annettiin pieni kerta-annos (2 mg) pimotsidia, 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. myös kohta 4.3).

Samanaikais ta käyttöä sertraliinin kanssa ei suositella

Keskushermostoon vaikuttavat lääkkeet ja alkoholi

200 mg/vrk sertraliinia yhdessä alkoholien, karbamatsoppiinien, haloperidolin tai fenytoiinin kanssa ei voimistanut terveillä tutkimushenkilöillä näiden aineiden vaikutuksia kognitiiviseen ja psykomotoriseen suorituskykyyn. Sertraliinin ja alkoholien 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 (mukaan lukien muut serotonergiset masennuslääkkeet, amfetamiinit, triptaanit).

Samanaikainen käyttö sertraliinin kanssa edellyttää erityisiä varotoimia

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. 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

fenytoiiniannoksen muuttamista asianmukaisesti. Samanaikainen fenytoiiniin, tunnetun CYP3A4 induktorin, anto voi pienentää myös sertraliinin pitoisuutta plasmassa.

Metamitsoli

Sertraliinin samanaikainen käyttö metamitsolin kanssa, joka indusoi metaboloivia entsyymejä, mukaan lukien 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. 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 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 verihäiriövaikuttavien lääkkeiden (esim. ei-steroidisia tulehduskipulääkkeitä, asetyylisalisyylihappoa ja tiklopidiiniä) tai muita verenvuotoriskiä mahdollisesti suurentavia lääkkeitä (ks. kohta 4.4).

Hermo-lihasliitoksen salpaajat

SSRI:t saattavat alentaa plasman koliinesterasaasin 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, pienen terapeuttisen indeksin omaavilla CYP2D6-substraateilla, kuten ryhmän 1C-rytmihäiriölääkkeillä (esim. propafenoni ja flekainidi), trisyklisillä masennuslääkkeillä ja perinteisillä psykoosilääkkeillä, voi ilmetä kliinisesti merkityksellisiä yhteisvaikutuksia, erityisesti suuria sertraliiniannoksia käytettäessä.

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

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

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

Ei voida pois sulkea, etteivät muut CYP3A4-induktorit, kuten fenobarbitaali, karbamatsebiini, mäkikuisma ja rifampisiini, voisi pienentää sertraliinin pitoisuutta plasmassa.

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

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imeytys

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 hoitohöydyn 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.

Imetyys

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 koneiden käyttökykyyn

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

4.8 Haittavaikutukset

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

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

Taulukossa 1 on haittavaikutukset, joita on havaittu valmisteen 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 sosiaalista ahdistuneisuushäiriötä.

Joidenkin taulukossa 1 lueteltujen lääkkeen aiheuttamien haittavaikutusten vaikeusaste voi lieventyä ja esiintymistiheys harventua hoidon jatkuessa, eivätkä ne yleensä johda hoidon lopettamiseen.

Taulukko 1: Haittavaikutukset					
Haittavaikutusten esiintymistiheys lume kontrolloiduissa kliinisissä tutkimuksissa, jotka koskivat masennusta, pakko-oireista häiriötä, paniikkihäiriötä, traumaperäistä stressireaktiota ja sosiaalista ahdistuneisuushäiriötä. Yhdistetty analyysi ja kokemukset markkinoille tulon jälkeen.					
Elinjärjestelmä-luokka	Hyvin yleiset (≥ 1/10)	Yleiset (≥ 1/100, < 1/10)	Melko harvinaiset (≥ 1/1 000, < 1/100)	Harvinaiset (≥ 1/10 000, < 1/1 000)	Yleisyys tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä esiintyvyyden arviointiin)
Infektiot		ylähengitystie-infektio, nielutulehdus riniitti	gastroenteriitti, välikorvatulehdus	divertikuliitti [§]	
Hyvän- ja pahanlaatuiset kasvaimet (mukaan lukien kystat ja polyypit)			neoplasmat		
Veri ja imukudos				lymfadenopati a trombosyto-	

				penia*§, leukopenia*§	
Immuuni-järjestelmä			yliherkkyys*, kausiallergia*	anafylaksiaa muistuttava reaktio*	
Umpieritys			kilpirauhasen vajaatoiminta*	hyperprolaktinemia*§, antidiureettisen hormonin epäasianmukainen erityys*§	
Aineenvaihdunta ja ravitsemus		ruokahalun vähentyminen, ruokahalun lisääntyminen*		hyperkolesterolemia, diabetes*, hypoglykemia*, hyperglykemia*§, hyponatremia*§	
Psyykkiset häiriöt	unettomuus	ahdistuneisuus*, masennus*, kiihtymys*, sukupuolivietin heikkeneminen*, , hermostuneisuus, , depersonalisaatio, painajaisunet, hampaiden narskuttelu*	itsemurha-ajatukset/ -käyttäytyminen, psykoottinen häiriö*, epänormaali ajattelu, apatia, aistiharhat*, aggressiivisuus*, euforinen mieliala*, vainoharhaisuus	dissosiaatiohäiriö*§, paroniria (poikkeavat unet)*§, lääkeriippuvuus, unissakävely, ennenaikainen siemensyöksy	
Hermosto	heitehuimaus, päänsärky*, uneliaisuus	vapina, liikehäiriöt (mukaan lukien ekstrapyramidaaliset oireet, kuten hyperkinesia, hypertonia, dystonia, hampaiden narskuttelu tai epänormaali askeltaminen), parestesiat*, hypertonia*, tarkkaavaisuuteen liittyvät häiriöt, dysgeusia	muistinmenetys, hypestesia*, tahattomat lihassupistelut*, pyörtyminen*, hyperkinesia*, migreeni*, kouristukset*, asentohuimaus, koordinaatiohäiriöt, puheen häiriöt	kooma*, akaisia (ks. kohta 4.4), dyskinesia, hyperestesia, serebrovaskulaariset spasmit (mukaan lukien palautuva aivoverisuonten supistumisen oireyhtymä ja Call-Flemingin oireyhtymä)*§, psykomotorinen levottomuus*§ (ks. kohta 4.4), aistihäiriöt, koreatoosi§.	

				Lisäksi on ilmoitettu serotoniini-oireyhtymään* tai maligniin neuroleptiyhtymään liittyviä merkkejä ja oireita: joissakin tapauksissa samanaikaiseen serotonergisten lääkkeiden käyttöön liittyi agitaatiota, sekavuutta, hikoilua, ripulia, kuumetta, kohonnutta verenpainetta, jäykkyyttä ja takykardiaa [§] .	
Silmät		näköhäiriöt*	mustaisten laajeneminen*	näkökentän puutos, glaukooma, kaksoiskuvat, valonarkuus, hyfeema* [§] , erikokoiset mustaaiset* [§] , epänormaali näkökyky [§] , kyynelnesteen erittymiseen liittyvät häiriöt	makulopatia
Kuulo ja tasapainoelin		korvien soiminen*	korvakipu		
Sydän		sydämentykytys*	takykardia*, sydänhäiriö	sydäninfarkti* [§] , kääntyvien kärkien takykardia* [§] (ks. kohdat 4.4, 4.5 ja 5.1), bradykardia, QT-ajan pidentyminen* (ks. kohdat 4.4, 4.5 ja 5.1)	
Verisuonisto		kuumat aallot*	epänormaalit verenvuodot (kuten ruoansulatus-	perifeerinen iskemia	

			kanavan verenvuoto)*, kohonnut verenpaine*, kasvojen kuumeitus ja punoitus, hematuria*		
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina		haukottelu*	hengenahdistus, nenäverenvuoto*, bronkospasmi*	hyperventilaatio, interstitiaalinen keuhkosairaus*§, eosinofiilinen pneumonia*§, laryngospasmi, dysfonia, stridor*§, hypoventilaatio, hikka	
Ruoansulatuselimistö	pahoinvointi, ripuli, suun kuivuminen	ruoansulatushäiriöt, ummetus*, vatsakipu*, oksentelu*, ilmavaivat	meleena, hammashäiriö, esofagiitti, kielitulehdus, peräpukamat, syljen liikaeritys, nielemishäiriö, röyhtäily, kieleen liittyvät häiriöt	suun haavaumat, haimatulehdus*§, hematochezia (veriset ulosteet), kielen haavaumat, stomatiitti	mikroskooppinen koliitti
Maksa ja sappi				epänormaali maksan toiminta, vakavat maksatapahumat (myös: maksatulehdus, keltaisuus ja maksan vajaatoiminta)	
Iho ja ihonalainen kudos		liikahikoilu, ihottuma*	periorbitaalinen turvotus*, nokkosihottuma*, hiustenlähtö*, kutina*, purppura*, dermatiitti, kuiva iho, kasvojen turvotus, tuskanhiki	harvinaiset ilmoitukset ihon vaikeista haittavaikutuksista: esim. Stevens-Johnsonin oireyhtymä* ja epidermaalinen nekrolyysi*§, ihoreaktiot*§, valonherkkyys§, angioedeema,	

				epänormaali hiuslaatu, epänormaali ihontuoksu, rakkuloiva ihotulehdus, follikulaarinen ihottuma	
Luusto, lihakset ja sidekudos		selkäkipu, niveltkipu*, lihaskipu	nivelrikko, lihasten nykiminen, lihaskrampit* lihasteikkous	rabdomyolyyysi *§, luuhäiriöt	trismus*
Munuaiset ja virtsatiet			tihentynyt virtsaamistarve, virtsaamishäiriöt , virtsaumpi, virtsanpidätys- kyvyttömyys*, polyuria, nokturia	hidastunut virtsaamisen aloittaminen*, oliguria	
Sukupuolielimet ja rinnat	siemensyöksyn epäonnistumine n	kuukautis- häiriöt*, erektiohäiriöt	seksuaalinen toimintahäiriö (ks. kohta 4.4), menorragia, verenvuoto emättimestä, naisen seksuaalinen toimintahäiriö (ks. kohta 4.4)	galaktorrea*, atrofinen vulvovaginiitti , eritevuoto sukupuoli- elimistä, balanopos- tiitti*§, gynekomastia *, priapismi*	synnytyksen- jälkeinen verenvuoto*†
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	väsymys*	sairaudentunne* , rintakipu*, voimattomuus*, kuume*	ääreisturvotus*, kylmänvärise- tykset, kävelyhäiriö*, jano	tyrä, lääketolerans- sin heikkene- minen	
Tutkimukset		painonnousu*	alaniiniamino- transferaasin suureneminen*, aspartaatti- aminotransfe- raasin suureneminen*, painonlasku*	veren kolesteroli- tason nousu*, epänormaalit kliiniset laboratorio- tulokset, epänormaali siemenneste, verihutaleiden toiminnan muuttuminen* §	
Vammat ja myrkytykset		vauriot			
Kirurgiset ja lääketieteelliset toimenpiteet				vasodilaatio- toimenpide	

* Haittavaikutus havaittu lääkeaineen markkinoille tulon jälkeen.

§ Haittavaikutuksen esiintyvyys ilmaistu arvioidun 95 %:n luottamusvälin ylärajan mukaan ("The Rule of 3").

† Tätä haittatapahtumaa on ilmoitettu selektiiviset serotoniinin takaisinoton estäjät / serotoniinin ja noradrenaliinin takaisinoton estäjät -luokkaan kuuluvien lääkkeiden yhteydessä (ks. kohdat 4.4., 4.6).

Sertraliinihoidon lopettamisen yhteydessä ilmenevät vieroitusoireet

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

lääkkäät potilaat

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

Pediatriiset 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, ruoansulatushäiriöt, painajaisunet, väsymys, virtsanpidätyskyvyttömyys, 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, 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 kuumoitus ja punoitus.

Esiintymistiheys tuntematon: enureesi.

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-haitta -tasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

www-sivusto: 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, ruoansulatuskanavan häiriöt (esim. pahoinvointi ja oksentelu), takykardia, vapina, agitaatio ja heitehuimaus. Myös koomaa on ilmoitettu, vaikkakin harvinaisemmissa tapauksissa. Sertraliinin yliannostustapauksissa on ilmoitettu QT-ajan pidentymistä ja kääntyvien kärkien takykardiaa, joten EKG-seuranta 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. Aktiivihiihi, jota voidaan käyttää ulostuslääkkeen kanssa, voi olla yhtä tehokas tai tehokkaampi kuin mahahuuhdeltu, ja sitä tulisi harkita yliannostuksen hoidossa. Oksennuttaminen ei ole suositeltavaa. Sydämen (esim. EKG) ja peruselintoimintojen seuranta suositellaan myös, 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), 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 kardiotoxisesti. Terveille vapaaehtoisille tutkimushenkilöille tehdyissä kontrolloiduissa tutkimuksissa sertraliini ei aiheuttanut sedaatiota eikä häirinyt psykomotorista suoritusta. Selektiivisenä 5-HT:n takaisinoton estäjänä sertraliini ei vahvista katekolaminergistä vaikutusta. Sertraliinilla ei ole affiniteettia (kolinergisiin) muskariini-, serotonergisiin, dopaminergisiin, adrenergisiin, histaminergisiin, GABA- eikä bentsodiatsepiinireseptoreihin. Sertraliinin pitkäaikaisantoon eläimille liittyi aivojen 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 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 ärsykkeenä 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 muuttujia (enemmän erilaisten aineiden väärinkäyttöä, traumaperäisen stressireaktion pitempi kesto, trauman aiheuttaja, jne.), jotka korreloivat heikentyneen vaikutuksen kanssa.

Sydämen elektrofysiologia

Perusteellisessa, nimenomaan QT-aikaa selvittäneessä tutkimuksessa, joka suoritettiin terveillä vapaaehtoisilla koehenkilöillä, vakaassa tilassa ja terapeuttisia annoksia suuremmalla altistusastolla (koehenkilöt saivat 400 mg/vrk, eli kaksi kertaa suositeltua enimmäisvuorokausiannosta suuremmat annokset), kaksipuolisen 90 % luottamusvälin aikaan suhteutetun pienimmän neliösumman keskiarvon erotus QTcF-ajan osalta sertraliinin ja lumelääkkeen välillä (11 666 msek) oli suurempi kuin etukäteen määritelty 10 millisekunnin kynnyssarvo 4 tuntia annostelun jälkeen. Altistus-vaste -analyysi viittasi lievästi positiiviseen QTcF-ajan ja sertraliinipitoisuuden (plasmassa) väliseen suhteeseen [0,036 msek/(ng/ml); $p < 0,0001$]. Altistus-vaste -mallin perusteella kynnyssarvo kliinisesti merkitsevälle QTcF-ajan pidentymiselle on vähintään 2,6 kertaa suurempi kuin suurimmalla suositellulla sertraliiniannoksella (200 mg/vrk) saavutettava keskimääräinen C_{max} (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-vuotiaat) ja nuorilla (13 - 17-vuotiaat), 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-vuotiaat) 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 lähtötilanteesta keskimäärin $22,25 \pm 6,15$ ja CY-BOCS-pistemäärän muutos lähtötilanteesta keskimäärin $-3,4 \pm 0,82$. Sertraliiniryhmässä CY-BOCS-pistemäärä oli lähtötilanteesta keskimäärin $23,36 \pm 4,56$ ja CY-BOCS-pistemäärän muutos lähtötilanteesta keskimäärin $-6,8 \pm 0,87$. *Post hoc* -analyysissä hoitoon vastanneiden potilaiden määritelmänä pidettiin potilaat, joilla CY-BOCS-pistemäärä (tehon ensisijainen mittari) oli vähentynyt vähintään 25 % lähtötilanteesta päätetapahtumaan. Sertraliiniryhmän potilaista em. kriteerin täyttäviä potilaita oli 53 % ja lumelääkeryhmässä vastaava luku oli 37 % ($p = 0,03$).

Tästä lapsijoukosta ei ole saatavilla pitkäaikaistehoa koskevia tutkimuksia.

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 sertraliinihoidon pitkäaikaisturvallisuutta (yhdessä tai ilman psykoterapiaa) verrattuna psykoterapiaan mitä tulee kognitiiviseen, emotionaaliseen, fyysiseen ja puberteetin kehitykseen kolmen vuoden aikana. 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/painoindexillä (BMI) ja Tannerin luokituksella). Sertraliini on hyväksytty pediatriisilla potilailla vain 6-vuotiaille ja sitä vanhemmille, joilla on diagnosoitu pakko-oireinen häiriö (OCD) (ks. kohta 4.1).

Jokaisen ensisijaisen päätetapahtuman standardointi perustuen sukupuoleen ja iän normeihin osoitti, että kokonaistulokset olivat yhteneväisiä normaalin kehityksen kanssa. Tilastollisesti merkittäviä poikkeamia ei havaittu ensisijaisten päätetapahtumien osalta, painoa lukuun ottamatta. Tilastollisesti merkitsevä löydös standardoidun painon suhteen havaittiin vertailevissa analyyseissa. Painon muutoksen suuruus oli kuitenkin pieni [keskiarvon (SD) muutos standardoiduissa z-arvoissa < 0,5 SD]. Painonnousussa todettiin annos-vastesuhde.

5.2 Farmakokinetiikka

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-entsyymit. 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 farmakokinetiikka on annoksesta riippuvainen vaihteluvälillä 50–200 mg.

Farmakokinetiikka erityisryhmissä

Pediatriiset 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 kertalisäyksiin tai aloitusannoksesta 50 mg ja 50 mg:n kertalisäyksiin. Hoidot 25 mg:lla ja 50 mg:lla olivat yhtä hyvin siedetyt.

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, ja etenkin pienipainoisille lapsille, suositellaan pientä aloitusannosta ja annoksen suurentamista 25 mg:n lisäyksiin. Nuorille voidaan käyttää samaa annostusta kuin aikuisille.

Nuoret ja iäkkäät potilaat

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

Heikentynyt maksan toiminta

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

Heikentynyt munuaisten toiminta

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

Farmakogenomiikka

Sertraliinin pitoisuus plasmassa oli noin 50 % korkeampi hitailla CYP2C19-metaboloijilla verrattuna nopeisiin metaboloijiin. Tämän asian kliininen merkitys ei ole täysin selvä ja potilaiden annosta on siten säädettävä 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 miehen hedelmällisyydelle.

Havaittu sikiötoksisuus liittyi luultavasti emotoksisuuteen. Poikasten syntymän jälkeinen eloonjääneisyys ja ruumiinpaino vähenivät vain syntymää välittömästi seuranneina ensimmäisinä päivinä. Näyttöä saatiin siitä, että varhainen kuolleisuus syntymän jälkeen johtui 15. tiineyspäivän jälkeisestä altistuksesta kohdussa. Hoitoa saaneiden emojen poikasilla syntymän jälkeen todetut kehitysviiveet johtuivat luultavasti emoihin kohdistuneista vaikutuksista eivätkä siten ole merkityksellisiä ihmiseen kohdistuvan riskin suhteen.

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 (ilman sertraliiniansiannoksia) päivään 196 asti. Uros- ja naarasrotilla todettiin seksuaalisen kypsymisen viivästyminen 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, kromorhinorreaa ja keskimääräisen painonlisäyksen pienenemistä. Kaikki edellä mainitut sertraliiniin liittyvät vaikutukset menivät ohii jossain tutkimuksen toipumisvaiheen aikana. Näiden sertraliinia saaneilla rotilla havaittujen vaikutusten kliinistä merkitystä ei tunneta.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Tablettiydin

mikrokiteinen selluloosa
kalsiumvetyfosfaattidihydraatti
povidoni K-30
kroskarmelloosinatrium
magnesiumstearaatti

Kalvopäällyste

50 mg:

hypromelloosi
titaanidioksidi (E171)
makrogoli 6000
polysorbaatti 80
indigokarmiini (E 132)

100 mg:

titaanidioksidi (E171)
polyvinyylialkoholi, osittain hydrolysoitu (E1203)
makrogoli 4000 (E1521)
talkki (E553b)
keltainen rautaoksidi (E172)
musta rautaoksidi (E172)

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kesto aika

2 vuotta

6.4 Säilytys

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysohjeita.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkaus koot

Läpinäkyvä ja valkoinen PVC/PVdC-alumiiniläpipainopakkaus.

Pakkaus koot:

50 mg: 7, 10, 15, 20, 28, 30, 50, 60, 98, 100, 105, 200, 294 ja 300 kalvopäällysteistä tablettia.

100 mg: 15, 20, 28, 30, 50, 60, 98, 100, 105 ja 200 kalvopäällysteistä tablettia.

HDPE-tablettipurkit, joissa on lapsiturvallinen sinetöity kierrekorkki.

Pakkaus koot:

50 mg: 100, 250 ja 500 kalvopäällysteistä tablettia.

100 mg: 100 ja 500 kalvopäällysteistä tablettia.

Kaikkia pakkaus kokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle

Ei erityisvaatimuksia.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Teva Sweden AB, Box 1070, 251 10 Helsingborg, Ruotsi

8. MYYNTILUVAN NUMEROT

50 mg: 22137
100 mg: 22138

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 25.2.2008
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 21.5.2010

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

27.6.2024

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Sertralin ratiopharm 50 mg filmdragerade tabletter
Sertralin ratiopharm 100 mg filmdragerade tabletter

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

En filmdragerad tablett innehåller antingen 50 mg eller 100 mg sertralin (som hydroklorid).
För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Filmdragerad tablett

50 mg: Ljusblå, filmdragerad, ellipsformad tablett, med skåra på ena sidan och märkt med "9" och "3" på var sida om skåran, samt med "7176" på tablettens andra sida.

100 mg: Ljusedgul, filmdragerad, ellipsformad tablett, med skåra på ena sidan och märkt med "9" och "3" på var sida om skåran, samt märkt med "7177" på tablettens andra sida.

Tabletten kan delas i två lika stora doser.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Sertralin är indicerat för behandling av:

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

4.2 Dosering och administreringsätt

Dosering

Behandlingsstart

Depression och tvångssyndrom:

Sertralinbehandlingen initieras med en dos om 50 mg dagligen.

Paniksyndrom, posttraumatiskt stressyndrom och social fobi:

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

Dostitrering

Depression, tvångssyndrom, paniksyndrom, social fobi och posttraumatiskt stressyndrom:

Hos patienter som inte svarar på en dos om 50 mg kan dosen behöva höjas ytterligare. Dosändringar bör

göras stegvis med 50 mg i intervall om minst en vecka, upp till maximalt 200 mg dagligen. Dosen bör inte ändras oftare än en gång per vecka, på grund av att sertralin har en eliminationshalveringstid på 24 timmar.

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

Underhållsbehandling

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

Depression:

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

Paniksyndrom och tvångssyndrom:

Fortsatt behandling vid paniksyndrom och tvångssyndrom bör utvärderas regelbundet, eftersom en förebyggande effekt mot återfall inte har kunnat visas vid dessa störningar.

Äldre patienter

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

Patienter med nedsatt leverfunktion

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

Patienter med nedsatt njurfunktion

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

Pediatrik population

Barn och ungdomar med tvångssyndrom:

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

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

Vid eventuellt otillräckligt svar kan dosen därefter vid behov ökas i steg om 50 mg under en period på några veckor. Den maximala dosen är 200 mg dagligen. Vid höjning av dosen från 50 mg uppåt ska den i allmänhet lägre kroppsvikten hos barn jämfört med vuxna dock tas i beaktande. Dosen får ändras högst en gång i veckan.

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

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

Utsättningsymtom vid avbrytande av sertralinbehandling

Ett hastigt avbrytande av behandlingen bör undvikas. Då en behandling med sertralin skall avslutas, ska dosen minskas gradvis över en period av minst 1–2 veckor för att minska risken för utsättningsreaktioner (se avsnitt 4.4 och 4.8). Om oacceptabla symtom uppstår efter en dosminskning eller i samband med behandlingens avslutande, kan en återgång till den tidigare använda dosen övervägas. Därefter kan dosen åter minskas, i en långsammare takt.

Administreringssätt

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

Den filmdragerade tabletten kan tas oberoende av måltiderna.

4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

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

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

4.4 Varningar och försiktighet

Serotonergt syndrom eller malignt neuroleptikasyndrom

Utvecklingen av ett potentiellt livshotande syndrom, såsom serotonergt syndrom eller malignt neuroleptikasyndrom, har rapporterats med SSRI-läkemedel, inklusive behandling med sertralin. Risken för serotonergt syndrom eller malignt neuroleptikasyndrom med SSRI-läkemedel ökar vid samtidig användning av andra serotonerga läkemedel (såsom andra serotonerga antidepressiva läkemedel, amfetaminer och triptaner), med läkemedel som försämrar metabolismen av serotonin (inklusive MAO-hämmare, t.ex. metylenblått), antipsykotika, andra dopaminantagonister och opioider. Patienten bör följas upp för att upptäcka symtom och fynd som tyder på serotonergt syndrom eller malignt neuroleptikasyndrom (se avsnitt 4.3).

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

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

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

Försiktighet ska iaktas vid samtidig administrering av sertralin och andra läkemedel som förstärker den serotonerga neurotransmissionen, såsom amfetaminer, tryptofan, fenfluramin, 5-HT-agonister eller johannesört (*Hypericum perforatum*). Sådana kombinationer ska om möjligt undvikas på grund av risken för farmakodynamisk interaktion.

Förlängt QTc-intervall/torsade de pointes (TdP)

Fall av förlängt QTc-intervall och torsade de pointes har rapporterats efter marknadsintroduktion av sertralin, främst hos patienter med andra riskfaktorer för förlängning av QTc-intervall/torsade 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 bör sertralin användas med försiktighet hos patienter med ytterligare riskfaktorer för QT-förlängning, däribland: hjärtsjukdom, hypokalemi eller hypomagnesemi, förlängt QT-intervall inom den närmaste släkten, bradykardi eller samtidig användning av andra läkemedel som förlänger QT-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 behandlingen ska noggrant övervakas av läkare. Sertralin bör utsättas om patienten går in i manisk fas.

Schizofreni

De psykotiska symtomen kan förvärras hos patienter med schizofreni.

Krampanfall

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

Suicid/suicidtankar/suicidförsök eller klinisk försämring

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

Andra psykiatriska indikationer för vilka sertralin förskrivs kan också vara associerade med en ökad risk för suicidalt beteende. Dessa sjukdomar eller symtom kan dessutom uppträda samtidigt med en egentlig depression. De försiktighetsmått som iakttas vid behandling av patienter med egentlig depression bör därför också iakttas vid behandling av patienter med andra psykiatriska symtom.

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

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

Sexuell dysfunktion

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

Pediatrik population

Sertralin skall inte användas vid behandling av barn och ungdomar under 18 år, förutom till patienter i åldrarna 6 - 17 år med tvångssyndrom. I kliniska studier förekom suicidrelaterat beteende (suicidförsök och suicidtankar) och fientlighet (främst aggression, trots och ilska) mer frekvent hos barn och ungdomar som behandlades med antidepressiva läkemedel än hos dem som behandlades med placebo. Om man på grundval av kliniska behov ändå beslutar att behandla en patient, bör patienten noggrant övervakas med avseende på eventuella suicidsymtom, 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 måste kontrollera barnpatienter som får långtidsbehandling med avseende på avvikelser i tillväxt och utveckling.

Onormala blödningar

Onormala blödningar inklusive blödningar från huden (ekchymos och purpura) och andra typer av blödningar, t.ex. gastrointestinal eller gynekologisk blödning, inklusive fatale blödningar, har rapporterats vid behandling med SSRI-läkemedel. Selektiva serotoninåterupptagshämmare (SSRI)/selektiva serotonin- och noradrenalinåterupptagshämmare (SNRI) kan öka risken för postpartumbldning (se avsnitt 4.6 och 4.8). Försiktighet bör iakttas hos patienter som tar SSRI-läkemedel, särskilt vid samtidig behandling med läkemedel som är kända för att påverka trombocytfunktionen (t.ex. antikoagulantia, atypiska antipsykotika och fentiaziner, de flesta tricykliska antidepressiva läkemedlen, acetylsalicylsyra och icke-steroida antiinflammatoriska smärtstillande läkemedel), samt hos patienter med 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 insöndring av antidiuretiskt hormon (SIADH). Fall av natriumnivåer i serum på under 110 mmol/l har rapporterats.

Äldre patienter kan löpa högre risk för att utveckla hyponatremi med SSRI- och SNRI-läkemedel. Även patienter som tar diuretika eller som av annan orsak lider av vätskebrist kan löpa förhöjd risk (se "Äldre patienter"). Utsättning av sertralin ska övervägas hos patienter med symtomatisk hyponatremi och lämplig medicinsk behandling insätts. Tecken och symtom på hyponatremi är huvudvärk, koncentrationssvårigheter, försämrat minne, förvirring, kraftlöshet och försämrad balans som kan leda till fallolyckor. Tecken och symtom som har setts vid allvarigare och/eller akuta fall har varit hallucinationer, synkope, kramper, koma, andningsstillestånd och dödsfall.

Utsättningssymtom vid avbrytande av sertralinbehandling

Utsättningssymtom vid avbrytandet av en sertralinbehandling är vanligt förekommande, särskilt om behandlingen utsätts abrupt (se avsnitt 4.8). Bland de patienter som behandlats med sertralin i kliniska prövningar rapporterades utsättningsreaktioner hos 23 % av dem som avbröt behandlingen med sertralin, jämfört mot 12 % av dem som fortsatte att ta sertralin.

Risken för utsättningssymtom kan vara beroende av flera faktorer, inklusive behandlingens duration och dosering samt hastigheten med vilken dosen reduceras. Yrsel, störningar i sinnesfunktionerna (inklusive parestesier), sömnstörningar (inklusive insomnia och intensiva drömmar), agitation eller ångest, illamående och/eller kräkningar, tremor och huvudvärk är de vanligast rapporterade reaktionerna. Vanligtvis är dessa symptom milda till måttliga, men hos vissa patienter kan de vara svåra. Symtomen uppträder vanligtvis under de första få dagarna efter avbrytandet av behandlingen, men sådana symptom har i mycket sällsynta fall även rapporterats hos patienter som av misstag missat en dos. I allmänhet är dessa symptom övergående och de upphör vanligtvis inom loppet av 2 veckor, även om de hos vissa individer kan vara längre (2-3 månader eller mer). Det är därför tillrådligt att sertralin trappas ut gradvis under en period på flera veckor eller månader när behandlingen 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 ångestfylld rastlöshet och ett behov av att röra på sig, ofta i kombination med oförmåga att sitta eller stå still. Det är mest troligt att detta uppträder inom de första behandlingsveckorna. Hos patienter som utvecklar dessa symptom kan en dosökning vara skadlig.

Nedsatt leverfunktion

Sertralin metaboliseras i stor utsträckning i levern. I en farmakokinetisk multipeldosstudie på patienter med mild och stabil cirros konstaterades en förlängd elimineringshalveringstid och cirka tre gånger högre AUC- och C_{max} -värden jämfört med friska försökspersoner. Inga signifikanta skillnader i plasmaproteinbindningen observerades mellan de två grupperna. Sertralin måste användas med försiktighet till patienter med leversjukdom. Om sertralin ges till patienter med nedsatt leverfunktion ska en lägre dos eller ett längre doseringsintervall övervägas. Sertralin bör inte ges till patienter med gravt nedsatt leverfunktion (se avsnitt 4.2).

Nedsatt njurfunktion

Sertralin metaboliseras i stor utsträckning, och endast en mindre del utsöndras i oförändrad form via urinen. Hos patienter med lätt till måttligt nedsatt njurfunktion (kreatininclearance 30–60 ml/min) eller måttligt till svårt nedsatt njurfunktion (kreatininclearance 10–29 ml/min) skiljde sig inte de farmakokinetiska parametrarna (AUC₀₋₂₄ eller C_{max}) vid upprepad dosering signifikant från dem hos kontrollgruppen. Sertralindoseringen behöver inte justeras med hänsyn till graden av nedsatt njurfunktion.

Äldre patienter

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

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

Diabetes

Hos patienter med diabetes kan en behandling med SSRI påverka blodglukoskontrollen. Dosen av insulin och/eller dosen av hypoglykemiska orala läkemedel kan behöva justeras.

Elektrokonvulsiv behandling (ECT)

Risker och nytta av en kombinerad behandling med elektrokonvulsiv behandling och sertralin har inte utvärderats i kliniska studier.

Grapefruktjuice

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

Störningar vid urinalys

Falskt positiva testsvar vid urinalys av bensodiazepiner har rapporterats vid screeningtest hos patienter som tar sertralin. Detta beror på en bristande specificitet hos screeningmetoden. Falskt positiva testsvar kan förväntas under flera dagar efter avslutad behandling med sertralin. Ett bekräftande test, såsom gaskromatografi/masspektrometri, kan skilja sertralin från bensodiazepiner.

Trångvinkelglaukom

SSRI-läkemedel inklusive sertralin kan ha en effekt på pupillstorleken och orsaka mydriasis. Denna mydriatiska effekt kan öka förträngningen av ögonvinkeln, vilket kan resultera i ett förhöjt intraokulärt tryck och trångvinkelglaukom, särskilt hos riskpatienter. Sertralin bör därför användas med försiktighet hos patienter med trångvinkelglaukom eller tidigare anamnes på glaukom.

Hjälpämne

Natrium

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

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Samtidig behandling med sertralin kontraindicerad:

Monoaminoxidashämmare

Irreversibla MAO-hämmare (t.ex. selegilin)

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

Reversibla, selektiva MAO-hämmare (moklobemid)

På grund av risken för serotonergt syndrom ska sertralin inte ges i kombination 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 är rekommenderat att sertralin sätts ut åtminstone 7 dagar innan behandling med reversibel MAO-hämmare påbörjas (se avsnitt 4.3).

Reversibel, icke-selektiv MAO-hämmare (linezolid)

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

Svåra biverkningar har rapporterats hos patienter som nyligen har avslutat behandling med MAO-hämmare (t.ex. metylenblått) och påbörjat en behandling med sertralin, eller som nyligen har avslutat behandling med sertralin och påbörjat behandling med MAO-hämmare. Sådana reaktioner har inkluderat tremor, myoklonus, diafores, illamående, kräkningar, hettande känsla och rodnad i ansiktet, yrsel och hypertermi med karakteristika som liknar malignt neuroleptikasyndrom, krampanfall och död.

Pimozid

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

Samtidig administrering med sertralin rekommenderas inte

Läkemedel med effekt på CNS och alkohol

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

Andra serotonerga läkemedel

Se avsnitt 4.4.

Försiktighet ska iakttas med opioider (t.ex. fentanyl, som används vid narkos eller vid behandling av kronisk smärta) och andra serotonerga läkemedel (inklusive andra serotonerga antidepressiva, amfetaminer och triptaner).

Samtidig behandling med sertralin kräver särskilda försiktighetsåtgärder

Läkemedel som förlänger QT-intervallet

Risken för förlängning av QT-tiden och/eller ventrikulära arytmier (t.ex. torsade de pointes) kan öka vid samtidig användning av andra läkemedel som förlänger QT-tiden (såsom 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 ändring av farmakokinetiken för litium. Däremot visades en ökning i tremor jämfört med placebo, vilket indikerar en möjlig farmakodynamisk interaktion. Vid kombinationsbehandling med sertralin och litium bör patienterna monitoreras noggrant.

Fenytoin

Resultaten av en placebokontrollerad studie på friska frivilliga försökspersoner med långtidsbehandling med sertralin 200 mg dagligen tyder inte på någon kliniskt viktig hämmande effekt på fenytoins metabolism. Likväl bör plasmakoncentrationen för fenytoin kontrolleras efter insättande av sertralin, följt av adekvat justering av fenytoindosen, eftersom fall av hög fenytoinexponering i vissa fall har rapporterats hos patienter som behandlas med sertralin. Samtidig administrering av fenytoin, en känd CYP3A4-inducerare, kan också orsaka en minskning av plasmanivåerna av sertralin.

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 den kliniska effekten. Försiktighet bör därför iakttas när metamizol och sertralin administreras samtidigt. Klinisk respons och/eller läkemedelsnivåer ska övervakas enligt vad som är tillämpligt.

Triptaner

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

Warfarin

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

Andra läkemedelsinteraktioner, digoxin, atenolol, cimetidin

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

Läkemedel som påverkar trombocytfunktionen

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

Neuromuskulärt blockerande läkemedel

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

Läkemedel som metaboliseras av cytokrom-P450

Sertralin kan ge en lätt till måttlig hämning av CYP2D6. Långtidsbehandling med 50 mg sertralin dagligen visade på måttligt förhöjda (i medel 23 % - 37 %) steady-state plasmanivåer för desimipramin (en markör för CYP2D6-aktivitet). Kliniskt relevanta interaktioner kan förekomma med andra CYP2D6-substrat med ett smalt terapeutiskt index, såsom klass 1C antiarytmika (t.ex. propafenon och flekainid), tricykliska antidepressiva och typiska antipsykotiska läkemedel, speciellt vid högre doser av sertralin.

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

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

Baserat på 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 kunna resultera i en ännu större exponering för sertralin. Detta gäller även måttliga CYP3A4-hämmare, t.ex. aprepitant, erytromycin, flukonazol, verapamil och diltiazem. Intaget 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, kunde sänka plasmanivåerna av sertralin.

Plasmanivåerna av sertralin ökar med cirka 50 % hos långsamma metaboliserare av CYP2C19 jämfört med snabba metaboliserare (se avsnitt 5.2). Interaktioner med starka CYP2C19-inhibitorer såsom omeprazol, lansoprazol, pantoprazol, rabeprazol, fluoxetin, fluvoxamin kan inte uteslutas.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

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

Användning av sertralin under graviditet har hos en del nyfödda barn, vars mödrar behandlats med sertralin, rapporterats ge symtom som överensstämmer med utsättningsreaktioner. 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 en 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 modern fortsatt behandlingen med sertralin in i senare stadier av graviditeten, särskilt under tredje trimestern. Följande symtom kan uppträda hos det nyfödda barnet om modern fortsatt använda sertralin under senare stadier av graviditeten: andnödssyndrom, cyanos, andningsstillestånd, krampanfall, instabil kroppstemperatur, matningssvårigheter, kräkningar, hypoglykemi, hypertoni, hypotoni, hyperreflexi, tremor, nervositet, irritabilitet, letargi, konstant gråt, somnolens och sömnsvårigheter. Dessa symtom kan bero på antingen serotonerga effekter eller utsättningssymtom. I de flesta fall börjar komplikationerna omedelbart eller strax efter förlossningen (< 24 timmar). Epidemiologiska data tyder på att användningen av SSRI-läkemedel under graviditet, särskilt i slutet av graviditeten, kan öka risken för pulmonell hypertension hos nyfödda (PPHN). Den observerade risken var ungefär 5 fall per 1 000 graviditeter. Hos normalbefolkningen inträffar 1 till 2 fall av PPHN per 1 000 graviditeter.

Amning

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

Fertilitet

Data från djurstudier har inte visat att sertralin skulle påverka fertiliteten (se avsnitt 5.3). Fall från humanstudier med några SSRI-preparat har visat att en påverkan på spermier är reversibel. Man har hittills inte sett någon påverkan på fertilitet hos människa.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Klinisk-farmakologiska studier har visat att sertralin inte skulle ha någon effekt på den psykomotoriska prestationsförmågan. Eftersom psykofarmaka dock kan försämra den mentala och fysiska förmågan att klara av potentiellt riskfyllda uppgifter, såsom bilkörning eller användande av maskiner, ska patienterna varnas på sakenligt vis.

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 mot 0 % hos dem som fick placebo. Dessa biverkningar är dosberoende och ofta av övergående natur vid fortsatt behandling.

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

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

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

Tabell 1: Biverkningar

Frekvens av biverkningar som observerats i placebokontrollerade kliniska prövningar gällande depression, tvångssyndrom, paniksyndrom, posttraumatiskt stressyndrom och social fobi. Poolad analys och erfarenhet efter marknadsintroduktion.					
Organsystem	Mycket vanliga	Vanliga	Mindre vanliga	Sällsynta	Ingen känd frekvens

	(≥ 1/10)	(≥ 1/100, <1/10)	(≥ 1/1 000, <1/100)	(≥ 1/10 000, <1/1 000)	(kan inte beräknas från tillgängliga data)
Infektioner och infestationer		övre luftvägsinfektion, faryngit, rinit	gastroenterit, <i>otitis media</i>	divertikulit [§]	
Neoplasier; benigna, maligna och ospecificerade (samt cystor och polyper)			neoplasm		
Blodet och lymfsystemet				lymfadenopati, trombocytopeni* [§] , leukopeni* [§]	
Immunsystemet			överkänslighet*, säsongsbunden allergi*	anafylaktoid reaktion	
Endokrina systemet			hypotyreos*	hyperprolaktinemi* [§] , inadekvat insöndring av antidiuretiskt hormon* [§]	
Metabolism och nutrition		minskad aptit, ökad aptit*		hyperkolesterolemi, diabetes*, hypoglykemi*, hyperglykemi* [§] , hyponatremi* [§]	
Psykiska störningar	insomnia	ångest*, depression*, agitation*, minskad libido*, nervositet, depersonalisation, mardrömmar, bruxism*	suicidtankar/ suicidalt beteende, psykotisk störning*, onormala tankar, apati, hallucinationer*, aggression*, eufori*, förföljelse-mani	dissociationsstörning* [§] , paroniri* [§] (avvikande drömmar), läkemedelsberoende, somnambulism, för tidig utlösning	
Centrala och perifera nervsystemet	yrsel, huvudvärk*, somnolens	tremor, rörelsestörningar (inklusive extra-pyramidala symptom såsom hyperkinesi,	amnesi, hypoestesi*, ofrivilliga muskelkontraktioner*, synkope*, hyperkinesi*, migrän*, kramper*, postural yrsel,	koma*, akatisi (se avsnitt 4.4), dyskinesi, hyperestesi, cerebrovasculära spasmer (inklusive reversibelt	

		hypertoni, dystoni, tandgnissling eller onormal gång), parestesi*, hypertoni*, uppmärksamhetsstörning, dysgeusi	onormal koordination, talstörning	cerebralt vasokonstriktionsyndrom och Call-Flemings syndrom)*§, psykomotorisk rastlöshet*§ (se avsnitt 4.4), sensoriska störningar, koreoatetos§, tecken och symtom på serotonergt syndrom* eller malignt neuroleptika-syndrom har också rapporterats, i vissa fall associerat med samtidig användning av serotonerga läkemedel, såsom agitation, förvirring, diafores, diarré, feber, hypertoni, rigiditet och takykardi§	
Ögon		Synstörningar*	mydriasis*	skotom, glaukom, diplopi, fotofobi, hyphema*§, olika stora pupiller*§, onormal syn§, störning i tårflödet	makulopati
Öron och balansorgan		tinnitus*	öronvärk		
Hjärtat		palpitationer*	takykardi*, störningar i hjärtfunktionen	hjärtinfarkt*§, torsade de pointes*§ (se avsnitt 4.4, 4.5 och 5.1), bradykardi, förlängt QT-intervall* (se avsnitt 4.4, 4.5 och 5.1)	

Blodkärll		värme- vallningar*	onormala blödningar (såsom gastro- intestinal blödning)*, hypertoni*, hetta och rodnad i ansiktet, hematuri*	perifer ischemi	
Andnings- vägar, bröstorg och mediastinum		gäspningar *	dyspné, näsblod*, bronkospasm*,	hyper- ventilation, interstitiell lungsjuk- dom*§, pulmonell eosinofili*§, dysfoni, laryngospasm, stridor*§, hypo- ventilation, hicka	
Magtarm- kanalen	illamå- ende, diarré, mun- torrhet	dyspepsi, förstopp- ning*, buk- smärta*, kräkningar *, väder- spänning	melena, tandproblem, esofagit, glossit, hemorrojder, onormalt hög saliv- avsöndring, dysfagi, rapningar, störningar i tungan	sår i munnen, pankreatit*§, hematochezi (blodiga avföringar), tungsår, stomatit	mikroskopisk kolit
Lever och gallvägar				onormal leverfunktion, allvarliga lever- biverkningar (inklusive hepatit, gulsot och leversvikt)	

Hud och subkutan vävnad		hyperhidros, utslag*	periorbitalt ödem*, urtikaria, alopeci*, pruritus*, purpura*, dermatit, torr hud, ansiktsödem, kallsvett	sällsynta rapporter om svåra hudreaktioner, t.ex. Stevens-Johnsons syndrom* och epidermal nekrolys*§, hudreaktion*§, fotosensitivitet §, angioödem, onormal hårstruktur, onormal hudlukt, bullös dermatit, follikeluts lag	
Muskulo-skeletala systemet och bindväv		ryggsmärta, artralgi*, myalgi	osteoartrit, muskelryckningar, muskeltkramp*, muskelsvaghet	rabdomyolys*§, störningar som rör benbyggnaden	trismus*
Njurar och urinvägar			pollakisuri, miktionsstörning, urinretention, urininkontinens*, polyuri, nokturi	svårigheter att starta blåstömning*, oliguri	
Reproduktionsorgan och bröstkörtel	ejakulationssvikt	oregelbundna menstruationer*, erektil dysfunktion	sexuell dysfunktion (se avsnitt 4.4), menorragi, vaginal blödning, kvinnlig sexuell dysfunktion (se avsnitt 4.4)	galaktorré*, atrofisk vulvovaginit, genital flytning, balanopostit*§, gynekomasti*, priapism*	postpartumblödning* †
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	Trötthet*	sjukdomskänsla*, smärta i bröstkorgen*, asteni*, pyrexia*	perifert ödem*, frossa, gångsvårigheter*, törst	bråck, minskad läkemedelstolerans	
Undersökningar		viktuppgång*	ökat alaninaminotransferasvärde*, ökat aspartataminotrans-	ökat serumkolesterol*, onormala kliniska laboratorieresultat, onormal	

			ferasvärde*, viktnedgång*	sperma, förändrad trombocyt- funktion*§	
Skador och förgiftningar och behandlings- komplika- tioner		skada			
Kirurgiska och medicinska åtgärder				kärl- utvidgnings- operation	
<p>* Biverkning identifierad efter marknadsintroduktion</p> <p>§ Biverkningsfrekvensen utgörs av den beräknade övre gränsen för det 95-procentiga konfidensintervallet med användning av ”The Rule of 3”.</p> <p>*† Denna biverkning har rapporterats för den terapeutiska klassen selektiva serotoninåterupptagshämmare/selektiva serotonin- och noradrenalinåterupptagshämmare (se avsnitt 4.4, 4.6).</p>					

Utsättningssymtom som har setts vid avbrytande av en sertralinbehandling

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

Äldre patienter

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

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 ($\geq 1/10$): huvudvärk (22 %), insomni (21 %), diarré (11 %) och illamående (15 %).

Vanliga ($\geq 1/100 - < 1/10$): smärta i bröstet, mani, feber, kräkningar, aptitlöshet, affektlabilitet, aggression, agitation, nervositet, uppmärksamhetsstörning, yrsel, hyperkinesi, migrän, somnolens, tremor, synstörning, muntorrhet, dyspepsi, mardrömmar, trötthet, urininkontinens, utslag, akne, näsblod, väderspänning.

Mindre vanliga ($\geq 1/1\ 000 - < 1/100$): Förlängd QT-tid i EKG (se avsnitt 4.4, 4.5 och 5.1), suicidförsök, konvulsioner, extrapyramidala störningar, parestesier, depression, hallucinationer, purpura, hyperventilation, anemi, onormal leverfunktion, ökat alaninaminotransferasvärde, cystit, *herpes simplex*, *otitis externa*, öronvärk, ögonsmärta, mydriasis, sjukdomskänsla, hematuri, utslag med varblåsor, rinit, skada, viktnedgång, muskelryckningar, onormala drömmar, apati, albuminuri, pollakisuri, polyuri, smärtor i bröstet, menstruationsrubbnings, alopeci, dermatit, hudproblem, onormal hudlukt, urtikaria, bruxism, hettande känsla och rodnad i ansiktet.

Ingen känd frekvens: enures.

Klasseffekter

Epidemiologiska studier, huvudsakligen utförda på patienter 50 år och äldre, visar en ökad risk för benfrakturer hos patienter som behandlas med SSRI-läkemedel eller tricykliska antidepressiva läkemedel. Mekanismen bakom denna risk 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:

Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea
Biverkningsregistret
PB 55
00034 Fimea.
Webbplats: www.fimea.fi.

4.9 Överdoser

Toxicitet

Sertralins säkerhetsmarginal är beroende av patientpopulationen och/eller samtidig medicinering. Dödsfall har rapporterats i samband med överdosering av sertralin, administrerat enbart eller i kombination med andra läkemedel och/eller alkohol. Alla fall av överdosering bör därför behandlas effektivt.

Symtom

Symtom på överdosering är serotoninmedierade biverkningar såsom somnolens, gastrointestinala störningar (t.ex. illamående och kräkningar), takykardi, tremor, agitation och yrsel. Koma har också rapporterats, men i mer sällsynta fall.

QT-förlängning och torsade de pointes har rapporterats efter överdosering av 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 man upprätthåller öppna luftvägar och vid behov säkerställer adekvat syresättning och ventilation. Aktivt kol, som kan användas tillsammans med laxermedel, kan vara lika eller mer effektivt än ventrikelsköljning och bör övervägas vid behandling av överdosering. Framkallande av kräkning rekommenderas inte. Övervakning av hjärtfunktionen (t.ex. EKG) och de vitala funktionerna rekommenderas också, i kombination med allmän symptomatisk och understödjande behandling. På grund av den stora distributionsvolymen för sertralin gör forcerad diures, dialys, hemoperfusion och utbytestransfusion troligen ingen nytta.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Selektiva serotoninåterupptagshämmare (SSRI), ATC-kod: N06AB06.

Verkningsmekanism

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

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

Klinisk effekt och säkerhet

Egentlig depression

I en studie på öppenvårdspatienter med depression randomiserades de patienter vilka i slutet av en initial, 8-veckors öppen behandlingsfas svarat på sertralin 50-200 mg dagligen (n = 295) till att fortsätta behandlingen med sertralin 50-200 mg dagligen eller placebo under en dubbelblind fortsättningsfas i ytterligare 44 veckor. Hos de patienter som fick sertralin konstaterades en statistiskt signifikant lägre återfallsfrekvens än hos de placebobehandlade patienterna. Den genomsnittliga dosen för dem som fullföljde behandlingen var 70 mg dagligen. Andelen patienter som svarade på behandlingen i sertralin- och placeboarmarna (definierat som antalet patienter som inte fick återfall) var 83,4 % respektive 60,8 %.

Posttraumatiskt stressyndrom

Kombinerade data från 3 studier gällande posttraumatiskt stressyndrom i normalpopulationen visade en lägre svarsfrekvens hos män jämfört med kvinnor. I två studier utförda i normalpopulationen och där statistiskt sett betydande resultat uppnåddes, var svarsfrekvenserna för män respektive kvinnor gentemot sertralin- och placebobehandling ungefär desamma (kvinnor: 57,2 % mot 34,5 %, män: 53,9 % mot 38,2 %). Antalet manliga respektive kvinnliga patienter i de poolade normalpopulationsstudierna var 184 respektive 430, och därför är resultaten för kvinnor mer robusta, och männen associerades med andra variabler vid studiestart (mer substansmissbruk, längre duration för den posttraumatiska stressreaktionen, källa till trauma etc.) som har samband med minskad effekt.

Kardiell elektrofysiologi

I en särskild, noggrann studie av QT-intervallet som genomfördes vid steady-state för supratherapeutisk exponering hos friska frivilliga försökspersoner (som behandlades med 400 mg/dag, d.v.s. två gånger den maximala rekommenderade dagsdosen) var den övre gränsen för det tvåsidiga, 90-procentiga konfidensintervallet för det tidsmatchade minsta kvadrat-medelvärdet för skillnaden i QTcF (QT-tid korrigerad för hjärtfrekvens enligt Fridericia) mellan sertralin och placebo (11,666 msec) större än det fördefinierade tröskelvärdet på 10 msec vid tidpunkten 4 timmar efter dosering. Exponering-responsanalysen visade på ett svagt positivt förhållande mellan förlängt QTcF-intervall och plasmakoncentrationen av sertralin [0,036 msec/(ng/ml); $p < 0,0001$]. Enligt exponering-responsmodellen är tröskelvärdet för kliniskt signifikant förlängning av QTcF-intervallet (d.v.s. att det förutsedda 90-procentiga KI överstiger 10 msec) minst 2,6 gånger större än genomsnittligt C_{max} (86 ng/ml) efter den högsta rekommenderade dosen av sertralin (200 mg/dag) (se avsnitt 4.4, 4.5, 4.8 och 4.9).

Tvångssyndrom hos barn

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

Barnen (6 - 12 år) fick en initialdos på 25 mg. De patienter som randomiserades till sertralin visade signifikant större förbättring än de som randomiserades till placebo enligt Yale-Browns Obsessive Compulsive-skala (CY-BOCS) ($p = 0,005$), NIMH Global Obsessive Compulsive Scale ($p = 0,019$) och CGI Improvement-skalan ($p = 0,002$). En trend mot större förbättring i sertralingroupen än i placebogruppen sågs också enligt CGI Severity-skalan ($p = 0,089$). För CY-BOCS var medelvärdet vid studiestart och förändringen från studiestart för placebogruppen $22,25 \pm 6,15$ respektive $-3,4 \pm 0,82$. För sertralingroupen var medelvärdet vid studiestart och förändringen från studiestart $23,36 \pm 4,56$ respektive $-6,8 \pm 0,87$. I en *post-hoc* analys definierades andelen patienter som svarade på behandlingen som de för vilka en minskning

på minst 25 % enligt CY-BOCS-skalan kunde ses (primärt effektmått) från studiestart till studieslut. 53 % av de sertralinbehandlade patienterna, jämfört med 37 % av de placebobehandlade patienterna, uppfyllde detta kriterium ($p = 0,03$).

Inga kliniska studier har utförts för att undersöka effekt över lång tid hos denna pediatrika population.

Pediatrik population

Inga data finns tillgängliga för barn under 6 år.

Säkerhetsstudie utförd efter marknadsföring SPRITES

En observationsstudie genomfördes efter godkännandet för försäljning på 941 patienter i åldern 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 Tannerstadium)]. 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 statistiskt 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]. Ett dos/respons-samband konstaterades för viktökningen.

5.2 Farmakokinetiska uppgifter

Absorption

Efter en oral dos på 50 - 200 mg en gång dagligen i 14 dagar till människa, uppnåddes maximala plasmakoncentrationer av sertralin 4,5 - 8,4 timmar efter den dagliga administreringen av läkemedlet. Intag av föda ger ingen signifikant förändring av biotillgängligheten för sertralintabletter.

Distribution

Cirka 98 % av det cirkulerande läkemedlet binds till plasmaproteiner.

Metabolism

Sertralin genomgår omfattande första passage-metabolism i levern.

Baserat på kliniska data och *in vitro*-data så kan slutsatsen dras att sertralin metaboliseras via flera vägar inkluderande CYP3A4, CYP2C19 (se avsnitt 4.5) och CYP2B6. Sertralin och dess huvudmetabolit desmetylsertralin är även P-glykoproteinsubstrat *in vitro*.

Eliminering

Den genomsnittliga halveringstiden för sertralin är cirka 26 timmar (inom området 22 - 36 timmar). I överensstämmelse med den terminala elimineringshalveringstiden är ackumuleringen ungefär tvåfaldig upp till steady state-koncentrationerna, som uppnås efter en vecka vid dosering en gång om dagen.

Halveringstiden för N-desmetylsertralin är inom området 62 - 104 timmar. Sertralin och N-desmetylsertralin genomgår båda omfattande metabolism hos människa, och de därav följande metaboliterna utsöndras i feces och urin i lika mängd. Endast en liten mängd ($< 0,2$ %) sertralin utsöndras oförändrat i urinen.

Linjäritet/icke-linjäritet

Sertralins farmakokinetik är dosproportionell inom området 50 - 200 mg.

Farmakokinetiken hos särskilda patientgrupper

Pediatrik population med tvångssyndrom

Sertralins farmakokinetik har studerats hos 29 barn i åldrarna 6 - 12 år och hos 32 ungdomar i åldrarna 13 - 17 år. Patienterna titrerades gradvis upp till en daglig dos om 200 mg inom 32 dagar, antingen med

startdosen 25 mg och därefter stegvisa ökningar på 25 mg, eller med startdosen 50 mg och ökningar på 50 mg. Båda regimerna, med 25 mg respektive 50 mg, tolererades lika väl.

Vid steady state av dosen 200 mg var plasmanivåerna av sertralin hos åldersgruppen 6 - 12 år cirka 35 % högre än hos åldersgruppen 13 - 17 år och 21 % högre än hos referensgruppen med vuxna patienter. Det fanns inga signifikanta skillnader mellan pojkar och flickor vad avser clearance. En låg startdos och stegvis upptitrering med 25 mg i taget rekommenderas därför för barn, och särskilt för barn med låg kroppsvikt. Till ungdomar kan samma dos som till vuxna.

Ungdomar och äldre patienter

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

Nedsatt leverfunktion

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

Nedsatt njurfunktion

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

Farmakogenomik

Plasmanivåerna av sertralin var cirka 50 % högre hos långsamma metaboliserare av CYP2C19 jämfört med snabba metaboliserare. Den kliniska betydelsen av detta är oklar, och patienter ska därför titreras baserat på klinisk respons.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Gängse studier avseende säkerhetsfarmakologi, allmäntoxicitet, gentoxicitet och karcinogenicitet, visade inte några särskilda risker för människa. Reproduktionstoxicitetsstudier på djur har inte visat några tecken på teratogenicitet eller negativa effekter på fertiliteten hos handjur. Den fostertoxicitet som observerats berodde troligen på modertoxicitet. Minskad postnatal överlevnad och kroppsvikt hos avkomman sågs endast under de första dagarna efter födseln. Belägg fanns för att den tidiga postnatala mortaliteten berodde på exponering *in utero* 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 relevanta vad avser risk hos människa.

Data från djurstudier på gnagare och icke-gnagare visar inte på någon inverkan på fertiliteten.

Juvenila djurstudier

En toxikologisk studie på unga råttor har utförts där sertralin administrerades oralt till han- och honråttor mellan dag 21 och 56 efter födseln (doser på 10, 40 eller 80 mg/kg/dag) med en doseringsfri återhämtningsfas (utan sertralin) upp till dag 196 efter födseln. Försenad könsmognad konstaterades hos han- och honråttor vid olika dosnivåer (hanar vid 80 mg/kg och honor vid ≥ 10 mg/kg), men trots detta fynd konstaterades inga sertralinrelaterade effekter på någon av de endpoints för fortplantning som utvärderades. Utöver detta observerades dehydrering, kromorinorré och en minskad genomsnittlig viktökning mellan dagarna 21 till 56 efter födseln. Samtliga ovannämnda effekter, som kan härledas till administreringen av sertralin, gick tillbaka i något skede av den doseringsfria återhämtningsfasen under studien. Den kliniska relevansen av dessa effekter, som observerades hos råttor som administrerats sertralin, har inte fastställts.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Tablettkärna

Mikrokristallin cellulosa
Kalciumvätefosfatdihydrat
Povidon K-30
Kroskarmellosnatrium

Magnesiumstearat

Filmdragering

50g:

Hypromellos

Titandioxid (E171)

Makrogol 6000

Polysorbat 80

Indigokarmin (E132)

100 mg:

Titandioxid (E171)

Polyvinylalkohol-delvis hydrolyserad (E1203)

Makrogol 4000 (E1521)

Talk (E553b)

Gul järnoxid (E172)

Svart järnoxid (E172)

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

2 år.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Transparent och vit PVC/PVdC-aluminiumblistor

Förpackningsstorlekar:

50 mg: 7, 10, 15, 20, 28, 30, 50, 60, 98, 100, 105, 200, 294 och 300 filmdragerade tabletter.

100 mg: 15, 20, 28, 30, 50, 60, 98, 100, 105 och 200 filmdragerade tabletter.

HDPE-burkar med barnsäkra skruvlock med säkerhetsförsegling.

Förpackningsstorlekar:

50 mg: 100, 250 och 500 filmdragerade tabletter.

100 mg: 100 och 500 filmdragerade tabletter.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion

Inga särskilda anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Teva Sweden AB, Box 1070, 251 10 Helsingborg, Sverige

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

50 mg: 22137
100 mg: 22138

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 25.2.2008

Datum för den senaste förnyelsen: 21.5.2010

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

27.6.2024