

## VALMISTEYHTEENVETO

### 1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Sertralin Hexal 50 mg kalvopäällysteiset tabletit  
Sertralin Hexal 100 mg kalvopäällysteiset tabletit

### 2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

*50 mg tabletti, kalvopäällysteinen:*

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 50 mg sertraliinia (hydrokloridina).

Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan

Yksi tabletti sisältää enintään 0,79 mg (0,034 mmol) natriumia.

*100 mg tabletti, kalvopäällysteinen:*

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 100 mg sertraliinia (hydrokloridina).

Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan

Yksi tabletti sisältää enintään 1,58 mg (0,069 mmol) natriumia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

### 3. LÄÄKEMUOTO

Tabletti, kalvopäällysteinen.

*Sertralin Hexal 50 mg tabletti, kalvopäällysteinen:*

Valkoinen, kapselinmuotoinen, jakouurrettu kalvopäällysteinen tabletti, jossa toisella puolella merkintä SE | 50.

Tabletin voi jakaa yhtä suuriin annoksiin.

*Sertralin Hexal 100 mg tabletti, kalvopäällysteinen:*

Valkoinen, kapselinmuotoinen, jakouurrettu kalvopäällysteinen tabletti, jossa toisella puolella merkintä SE | 100.

Tabletin voi jakaa yhtä suuriin annoksiin.

### 4. KLIINiset TIEDOT

#### 4.1 Käyttöaiheet

Sertraliini on tarkoitettu seuraavien tilojen hoitoon:

Vaikeat masennusjaksot. Vaikkeiden masennusjaksojen rekurrensin esto.

Paniikkihäiriö, johon joko liittyy agorafobia tai johon sitä ei liity.

Pakko-oireinen häiriö aikuisilla sekä 6–17-vuotiailla lapsilla ja nuorilla.

Sosiaalinen ahdistuneisuushäiriö.

Traumaperäinen stressireaktio.

#### 4.2 Annostus ja antotapa

Annostus

Aloitushoito

*Masennus ja pakko-oireinen häiriö*

Sertraliinihoito aloitetaan annoksella 50 mg/vrk.

### *Paniikkihäiriö, traumaperäinen stressireaktio ja sosiaalinen ahdistuneisuushäiriö*

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

### Annoksen titraaminen

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

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

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

### Ylläpitohoito

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

### *Masennus*

Pitkäkestoisempi hoito voi olla asianmukaista myös vaikeiden masennusjaksojen 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.

### Iäkkäät

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

### Maksan vajaatoiminta

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

### Munuaisten vajaatoiminta

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

### Pediatriset potilaat

*Lapset ja nuoret, joilla on pakko-oireinen häiriö*

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

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

Jos haluttua vastetta ei täysin saavuteta, annosta voidaan tarvittaessa tämän jälkeen suurentaa 50 mg:n kertalisäyksin joidenkin viikkojen aikana. Enimmäisannostus on 200 mg vuorokaudessa.

Suurennettaessa annosta 50 mg:sta on kuitenkin otettava huomioon lasten tavallisesti pienempi ruumiinpaino aikuisiin verrattuna. Annosta saa muuttaa enintään kerran viikossa.

Tehoa lasten vaikeiden masennusjaksojen hoidossa ei ole osoitettu.

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

#### Antotapa

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

#### *Vieroitusoireet sertraliinihoidon lopettamisen yhteydessä*

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

### **4.3 Vasta-aiheet**

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

Sertraliinia ei saa käyttää samanaikaisesti irreversibelien monoamiinioksidaasin (MAO:n) estäjien kanssa serotoniinireyhtymän riskin vuoksi. Serotoniinireyhtymän oireita ovat agitaatio, vapina ja kuume. Sertraliinihoidon saa aloittaa aikaisintaan 14 päivän kuluttua irreversibelillä MAO:n estäjällä annetun hoidon lopettamisesta. Sertraliinihoito on lopetettava vähintään 7 päivää ennen kuin hoito irreversibelillä 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*

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

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

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

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

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

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

Sertraliinin markkinoille tulon jälkeen on raportoitu tapauksia QTc-ajan pidentymisestä ja kääntyvien kärkien takykardiasta. Suurin osa raporteista koski potilaita, joilla oli myös muita QTc-ajan pidentymiseen/kääntyvien kärkien takykardiaan altistavia riskitekijöitä. QTc-ajan pidentyminen

vahvistettiin perusteellisessa QTc-tutkimuksessa terveillä tutkittavilla. Tutkimuksessa todettiin tilastollisesti merkitsevä positiivinen altistus-vastesuhde. Tämän vuoksi varovaisuutta on syytä noudattaa hoidettaessa sertraliinilla potilaita, joilla on lisäksi QTc-ajan pidentymiseen altistavia riskitekijöitä, kuten sydänsairaus, hypokalemia tai hypomagnesemia, sukuanamneesissa QTc-ajan pidentymistä, bradykardia ja samanaikainen QTc-aikaa pidentävä lääkitys (ks. kohdat 4.5 ja 5.1).

#### *Hypomanian tai manian aktivoituminen*

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

#### *Skitsofrenia*

Skitsofreniapotilaiden psykoottiset oireet voivat pahentua.

#### *Kouristuskohtaukset*

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

#### *Itsemurha/itsemurha-ajatukset/itsemurhayritykset tai kliininen paheneminen*

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

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

Potilailla, joilla on aiemmin ollut itsemurhaan liittyviä tapahtumia tai joilla on merkittävässä määrin itsemurhaan liittyviä ajatuksia ennen hoidon aloitusta, on tunnetusti itsemurha-ajatusten tai -yritysten suurentunut riski, ja heitä tulee tarkkailla huolellisesti hoidon aikana. Meta-analyysi psykiatrisilla aikuispotilailla tehdyistä kliinisistä lumekontrolloiduista masennuslääketutkimuksista osoitti, että alle 25-vuotiailla potilailla riski itsemurhakäyttäytymiseen oli suurentunut masennuslääkettä saaneilla verrattuna lumelääkettä saaneisiin.

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

#### *Seksuaalinen toimintahäiriö*

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

#### *Pediatriset potilaat*

Sertraliinia ei tule käyttää lasten ja alle 18-vuotiaiden nuorten hoitoon, lukuun ottamatta 6–17-vuotiaita potilaita, joilla on pakko-oireinen häiriö. Lapsilla ja nuorilla tehdyissä kliinisissä tutkimuksissa havaittiin itsetuhoista käyttäytymistä (itsemurhayrityksiä ja itsemurha-ajatuksia) ja vihamielisyyttä (pääasiassa aggressiivisuutta, vastustavaa käyttäytymistä ja vihaa) useammin masennuslääkkeitä saaneilla kuin lumelääkettä saaneilla. Jos sertraliinia silti kliinisen tarpeen perusteella päätetään käyttää, potilasta on seurattava tarkoin itsetuhoisten oireiden varalta.

Lisäksi on otettava huomioon, että saatavilla on vain rajoitetusti kliinistä näyttöä pitkäaikaishoidon turvallisuudesta lapsille ja nuorille, kuten vaikutuksista kasvuun, seksuaaliseen kypsymiseen sekä kognitiiviseen ja käyttäytymisen kehitykseen.

Valmisteen markkinoilletulon 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 ihoon liittyviä verenvuotohäiriöitä, mukaan lukien ihoon liittyviä verenvuotoja (ekkymoosia ja purppuraa), ja muita verenvuototapahtumia, kuten verenvuotoja maha-suolikanavassa tai gynekologisia verenvuotoja, myös kuolemaan johtaneita verenvuotoja.

Varovaisuutta on noudatettava, kun SSRI-lääkkeitä käyttävä potilas käyttää samanaikaisesti erityisesti verihitaleiden toimintaan tunnetusti vaikuttavia lääkkeitä (esim. antikoagulantit, epätyypilliset psykoosilääkkeet ja fentiatsiinit, useimmat trisykliset masennuslääkkeet, asetyyliäsalisyyliliippo ja ei-steroidiset tulehduskipulääkkeet). Varovaisuutta on noudatettava myös hoidettaessa potilaita, joilla on anamneesissa verenvuotohäiriöitä (ks. kohta 4.5).

Selektiiviset serotoniinin takaisinoton estäjät (SSRI)/serotoniinin ja noradrenaliinin takaisinoton estäjät (SNRI) voivat suurentaa synnytyksenjälkeisen verenvuodon riskiä (ks. kohdat 4.6, 4.8).

#### *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 kohdassa 4.4). Jos potilaalla on oireinen hyponatremia, on harkittava sertraliinihoidon lopettamista ja annettava asianmukaista lääketieteellistä hoitoa. Hyponatremian merkkejä ja oireita ovat päänsärky, keskittymisvaikeus, muistin heikentyminen, sekavuus, voimattomuus ja tasapainon heikkeneminen, joka voi aiheuttaa kaatumisia. Vaikeammissa ja/tai akuuteissa tapauksissa ilmenneitä merkkejä ja oireita ovat aistiharhat, pyörtyminen, kouristuskohtaus, kooma, hengityspysähdys ja kuolema.

#### *Vieroitusoireet sertraliinihoidon lopettamisen yhteydessä*

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

Vieroitusoireiden riski voi riippua useista tekijöistä, kuten hoidon kestosta ja annoksesta sekä annoksen pienentämismuutoksista. Yleisimmin ilmoitettuja reaktioita ovat heitehuimaus, aistihäiriöt (mukaan lukien tuntoharhat), unihäiriöt (mukaan lukien unettomuus ja voimakkaat unet), agitaatio tai

ahdistuneisuus, pahoinvointi ja/tai oksentelu, vapina ja päänsärky. Nämä oireet ovat yleensä lieviä tai keskivaikeita, mutta joillakin potilailla ne voivat olla vaikeitakin. Oireet ilmenevät tavallisesti hoidon lopettamista seuraavien parin päivän kuluessa, mutta joissakin hyvin harvinaisissa tapauksissa niitä on ilmoitettu myös potilailla, jotka ovat vahingossa unohtaneet annoksensa. Tällaiset oireet ovat yleensä itsestään rajoittuvia ja häviävät tavallisesti kahden viikon kuluessa, tosin joillakin yksilöillä oireet voivat kestää kauemmin (2–3 kuukautta tai pitempäänkin). Siksi sertraliinihoito tulisi lopettaa vähitellen useiden viikkojen tai kuukausien aikana potilaan tarpeiden mukaan (ks. kohta 4.2).

#### *Akatisia/psykomotorinen levottomuus*

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

#### *Heikentynyt maksan toiminta*

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

#### *Heikentynyt munuaisten toiminta*

Sertraliini metaboloituu laajasti, ja muuttumatonta lääkettä erittyy virtsaan vain vähän. Lievää ja keskivaikeaa (kreatiniinin puhdistuma 30–60 ml/min) tai keskivaikeaa ja vaikeaa (kreatiniinin puhdistuma 10–29 ml/min) munuaisten vajaatoimintaa sairastaneilla potilailla toistuvassa annossa saadut farmakokineettisten parametrien ( $AUC_{0-24}$  tai  $C_{max}$ ) arvot eivät eronneet merkittävästi verrokki-ryhmästä. 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 kliinisesti merkittävää hyponatremiaa iäkkäillä potilailla, joilla tämän haittavaikutuksen riski voi olla suurentunut (ks. kohta 4.4, Hyponatremia).

#### *Diabetes*

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

#### *Sähköhoito*

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

#### *Greippimehu*

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

#### *Häiriöt virtsan seulontatesteissä*

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

### Ahdaskulmaglaukooma

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

### Sertralin Hexal sisältää natriumia

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

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

### Samanaikainen käyttö sertraliinin kanssa vasta-aiheista

#### Monoamiinioksidaasin estäjät

##### *Irreversiibelit MAO:n estäjät (esim. selegiliini)*

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

##### *Reversiibeli, selektiivinen MAO:n estäjä (moklobemidi)*

Serotoniinireseptorin riskin vuoksi sertraliinia ja reversiibeliä, selektiivistä MAO:n estäjää (kuten moklobemidia) ei tulisi käyttää samanaikaisesti. 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. metyleenisininen) on äskettäin lopetettu ja joille on aloitettu sertraliinihoito, tai joiden sertraliinihoito on äskettäin lopetettu ennen MAO:n estäjähoidon aloittamista. Tällaisia haittavaikutuksia ovat olleet vapina, myoklonus, hikoilu, pahoinvointi, oksentelu, kasvojen kuumeitus ja punoitus, heitehuimaus ja kuume, johon on liittynyt neuroleptioireyhtymää muistuttavia piirteitä, kouristuskohtaukset ja kuolema.

#### Pimotsidi

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

### Samanaikaista käyttöä sertraliinin kanssa ei suositella

#### Keskushermostoon vaikuttavat lääkkeet ja alkoholi

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

#### Muut serotonergiset lääkkeet

Katso kohta 4.4.

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

#### Samanaikainen käyttö sertraliinin kanssa edellyttää erityisiä varotoimia

##### QT-aikaa pidentävät lääkkeet

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

##### Litium

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

##### Fenytoiini

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

##### Triptaanit

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

##### Varfariini

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

##### Muut lääkeryhteisvaikutukset, 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 verihäiriöiden toimintaan vaikuttavia lääkkeitä (esim. ei-steroidisia tulehduskipulääkkeitä, asetyylisalisyylihappoa ja tiklopidiinia) tai muita verenvuotoriskiä mahdollisesti suurentavia lääkkeitä (ks. kohta 4.4).

##### Hermo-lihasliitoksen salpaajat

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

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

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

Greippimehulla tehdyn yhteisvaikutustutkimuksen perusteella ei voida sulkea pois mahdollisuutta, että sertraliinin ja voimakkaiden CYP3A4:n estäjien (esim. proteaasinestäjät, ketokonatsoli, itrakonatsoli, posakonatsoli, vorikonatsoli, klaritromysiini, telitromysiini ja nefatsodoni) samanaikainen käyttö saattaa aiheuttaa vielä korkeampia sertraliini pitoisuuksia plasmassa kuin mainittu yllä. Tämä koskee myös kohtalaisia CYP3A4:n estäjiä, kuten aprepitantia, erytromysiiniä, flukonatsolia, verapamiilia ja diltiatseemia. Voimakkaiden CYP3A4:n estäjien käyttöä tulisi välttää sertraliinihoidon aikana.

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

Sertraliinin samanaikainen käyttö metamitsolin, joka indusoi metaboloivia entsyymejä, myös CYP2B6:ta ja CYP3A4:ää, kanssa voi aiheuttaa sertraliinin plasmapitoisuuden pienenemisen, jolloin kliininen teho saattaa heikentyä. Varovaisuuteen on siis syytä, kun sertraliinin kanssa käytetään samanaikaisesti metamitsolia; kliinistä vastetta ja/tai lääkeainepitoisuuksia on seurattava tarpeen mukaan.

## **4.6 HedeImällisyys, raskaus ja ime tys**

### Raskaus

Raskaana olevilla naisilla ei ole tehty hyvin kontrolloituja tutkimuksia. Suuresta määrästä tutkimustietoa ei kuitenkaan ole saatu näyttöä siitä, että sertraliini aiheuttaisi synnynnäisiä epämuodostumia. Eläintutkimuksista saatiin näyttöä lisääntymisvaikutuksista, jotka luultavasti johtuivat yhdisteen farmakodynaamisesta vaikutuksesta johtuneesta emotoksisuudesta ja/tai yhdisteen suorasta farmakodynaamisesta vaikutuksesta sikiöön (ks. kohta 5.3).

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

Vastasyntyneitä on tarkkailtava, jos äidin sertraliinin käyttö jatkuu raskauden loppuvaiheeseen, erityisesti viimeiseen kolmannekseen, asti. Vastasyntyneellä voi ilmetä seuraavia oireita, jos äidin sertraliinin käyttö on jatkunut raskauden loppuvaiheeseen: hengitysvajausoireyhtymä, syanoosi, hengityspysähdys, kouristuskohtaukset, ruumiinlämmön vaihtelut, ruokintavaikeus, oksentelu, hypoglykemia, lisääntynyt lihasjänteys, hypotonia, hyperrefleksia, vapina, säpsähtely, ärtyvyys,

letargia, jatkuva itkeminen, uneliaisuus ja nukkumisvaikeus. Nämä oireet saattavat johtua joko serotonergisista vaikutuksista tai vieroitusoireista. Suurimmassa osassa tapauksista komplikaatiot alkavat heti tai pian (< 24 tuntia) synnytyksen jälkeen.

Epidemiologiset tutkimukset viittaavat siihen, että SSRI:ien käyttöön, erityisesti raskauden loppuaikana, saattaa liittyä kohonnut keuhkovaltimopaine vastasyntyneillä (PPHN). Havaittu riski oli noin viisi tapausta 1 000 raskautta kohti. Väestössä keskimäärin esiintyy 1–2 PPHN-tapausta 1 000 raskautta kohti.

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, 4.8).

#### Imetys

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

#### Hedelmällisyys

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

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

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

### **4.8 Haittavaikutukset**

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

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

Taulukossa 1 luetellut haittavaikutukset on havaittu valmisteen markkinoilletulon jälkeen (esiintymistiheys tuntematon) ja lumekontrolloiduissa kliinisissä tutkimuksissa (käsittää yhteensä 2 542 sertraliinia saanutta potilasta ja 2 145 lumelääkettä saanutta potilasta), joissa tutkittiin masennusta, pakko-oireista häiriötä, paniikkihäiriötä, traumaperäistä stressireaktiota ja sosiaalista ahdistuneisuushäiriötä.

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

### Haittavaikutustaulukko

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

Hyvin yleiset (≥ 1/10)  
Yleiset (≥ 1/100, < 1/10)  
Melko harvinaiset (≥ 1/1 000, < 1/100)  
Harvinaiset (≥ 1/10 000, < 1/1 000)  
Hyvin harvinaiset (< 1/10 000)  
Tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin)

Taulukko 1: Haittavaikutukset

<b>Elinjärjestelmäluokka</b>	<b>Hyvin yleiset</b>	<b>Yleiset</b>	<b>Melko harvinaiset</b>	<b>Harvinaiset</b>	<b>Tuntematon</b>
Infektiot		Nielutulehdus, ylähengitystieinfektio, riniitti	Gastroenteriitti, välikorvatulehdus	Divertikuliitti <sup>§</sup>	
Hyvän- ja pahanlaatuiset kasvaimet (mukaan lukien kystat ja polyypit)			Neoplasma		
Veri ja imukudos				Lymfadenopatia, leukopenia* <sup>§</sup> , trombosytopenia* <sup>§</sup>	
Immuunijärjestelmä			Yliherkkyys*, kausiallergia*	Anafylaksia muistuttava reaktio*	
Umpieritys			Kilpirauhasen vajaatoiminta*	Hyperprolaktinemia* <sup>§</sup> , anti-diureettisen hormonin epäasianmukainen erityys* <sup>§</sup>	
Aineenvaihdunta ja ravitsemus		Ruokahalun vähentyminen, ruokahalun lisääntyminen*		Diabetes*, hyperkolesterolemia, hypoglykemia*, hyponatremia* <sup>§</sup> , hyperglykemia* <sup>§</sup>	
Psyykkiset häiriöt	Unettomuus	Masennus*, depersonalisaatio,	Itsemurhaajatukset/-käyttäytyminen,	Dissosiaatiohäiriö* <sup>§</sup> , poikkeavat	

		<p>painajais- unet, ahdistuneisuus*, agitaatio*, hermostuneisuus, sukupuolivietin heikkene- minen*, hampaiden narskuttelu *</p>	<p>psykoottinen häiriö*, aistiharhat*, aggressiivisuus*, euforinen mieliala*, apatia, epä- normaali ajattelu, harha- luuloisuus</p>	<p>unet*§, lääke- riippuvuus, unissakävely, ennen- aikainen siemensyöksy</p>	
Hermosto	Heitehuimaus, uneliaisuus, päänsärky*	<p>Tunto- harhat*, vapina, liiallinen lihaskäntäys, jänteys, makuaistin häiriö, tark- kaavuuden häiriö, liikehäiriöt (mukaan lukien ekstrapyramidaaliset oireet, kuten hyperkinesia, liiallinen lihaskäntäys, dystonia, hampaiden narskuttelu tai epä- normaali kävely)</p>	<p>Konvulsio*, tahaton lihaskäntäys*, epänormaali koordinaatio, hyperkinesia* , muistin- menetyks, hypotesia*, puheen tuottamisen häiriö, asentohuimaus, pyörtyminen* , migreeni*</p>	<p>Kooma*, korea- atetoosi§, dys- kinesia, hyperestesia, aistihäiriö, akatisia (ks. kohta 4.4), psyko- motorinen levottomuus* § (ks. kohta 4.4), aivo- verisuonten spasmi (mukaan lukien palautuva aivoverisuonten supistumisen oireyhtymä ja Call- Flemingin oireyhtymä) *§, lisäksi ilmoitettiin serotoniini- oireyhtymään* tai maligniin neuroleptioire- yhtymään liittyviä merkkejä ja oireita: joissakin tapauksissa saman- aikaiseen serotonergisten lääkkeiden</p>	

				käyttöön liittyi agitaatio, sekavuus, hikoilu, ripuli, kuume, kohonnut verenpaine, jäykkyys ja takykardia <sup>§</sup> .	
Silmät		Näköhäiriö *	Mustuaisten laajeneminen *	Glaukooma, kyynelintien häiriö, näkökentän puutos, kaksoiskuvat, valonarkuus, hyfeema <sup>*§</sup> , epänormaali näkökyky <sup>§</sup> , erikokoiset pupillit <sup>*§</sup>	Makulopatia
Kuulo ja tasapainoelin		Korvien soiminen*	Korvakipu		
Sydän		Sydämentykytys*	Takykardia*, sydänhäiriö	Sydäninfarkti <sup>*§</sup> , bradykardia, QTc-ajan pidentyminen * (ks. kohdat 4.4, 4.5 ja 5.1), kääntyvien kärkien takykardia <sup>*§</sup> (ks. kohdat 4.4, 4.5 ja 5.1),	
Verisuonisto		Kuumat aallot*	Kohonnut verenpaine*, kasvojen kuumoitus ja punoitus, hematuria*, epänormaali verenvuoto (kuten ruoansulatuskanavan verenvuoto)*	Perifeerinen iskemia	
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina		Haukottelu *	Bronkospasmi*, hengenahdistus, nenäverenvuoto*	Laryngospasmi, hyperventilaatio, interstitiaalinen	

				en keuhkosairaus*§, hypoventilaatio, stridor*§, dysfonia, hikka	
Ruoansulatus- elimistö	Ripuli, pahoinvointi, suun kuivuminen	Vatsakipu* , oksentelu* ummetus* ruoan- sulatus- häiriöt, ilmavaivat	Meleena, hammas- häiriö, ruokatorvi- tulehdus, kielitulehdus, nielemis- häiriö, peräpukamat, syljen liika- eritys, kielen häiriö, röyhtäily	Haimatulehdus*§, hematoketsia, suutulehdus, kielen haavautuminen, suun haavautuminen	Mikroskooppinen koliitti*
Maksa ja sappi				Epänormaali maksan toiminta, vakavat maksatapahtumat (myös: maksatulehdus, keltaisuus ja maksan vajaatoiminta)	
Iho ja ihonalainen kudos		Ihottuma* liikahikoilu	Ihotulehdus, periorbitaalinen turvotus* kasvoturvotus , purppura* hiustenlähtö* kylmä hiki, ihon kuivuminen, nokkos- ihottuma* kutina*	Rakkuloiva ihotulehdus, follikulaarinen ihottuma, epänormaali hiuslaatu, epänormaali ihontuoksu, harvinaiset ilmoitukset ihon vaikeista haittavaikutuksista: esim. Stevens–Johnsonin oireyhtymä* ja epidermaalinen nekrolyysi*§, angioedeema, valonherkkyys§, ihoreaktio*§	

Luusto, lihakset ja sidekudos		Selkäkipu, nivelkipu*, lihaskipu	Lihaskramppit*, nivelrikko, lihasheikkous, lihasten nykiminen	Luuhäiriö, rabdomyolyysi*§	Trismus*
Munuaiset ja virtsatiet			Nokturia, virtsaumpi, polyuria, tihentynyt virtsaamistarve, virtsaamis-häiriö, virtsanpidätys-kyvyttömyys*	Oliguria, hidastunut virtsaamisen aloittaminen*	
Sukupuolielimet ja rinnat**	Siemensyöksyn epäonnistuminen	Erektiohäiriö, kuukautishäiriöt*	Menorragia, verenvuoto emättimestä, seksuaalinen toimintahäiriö, naisen seksuaalinen toimintahäiriö	Atrofinen vulvovaginiitti, balano-postiitti*§, eritevuoto sukupuolielimistä, priapismi*, galaktorrea*, gynekomastia*	Synnytyksen jälkeinen verenvuoto**
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	Väsymys*	Rintakipu*, sairauden tunne*, kuume*, voimattomuus*	Ääreisturvotus*, kylmänväristyksen, jano, kävelyhäiriö*	Tyrä, lääketoleranssin heikkeneminen	
Tutkimukset		Painon nousu*	Alaniini-aminotransferaasin suureneminen*, aspartaattiami-notransferaasin suureneminen*, painonlasku*	Epänormaali siemenneste, veren kolesterolitason nousu*, epänormaalit kliiniset laboratoriotulokset, verihiutaleiden toiminnan muuttuminen*§	
Vammat ja myrkytykset		Vaurio			
Kirurgiset ja lääketieteelliset toimenpiteet				Vasodilaatio-toimenpide	

\* Haittavaikutukset on havaittu valmisteen markkinoilletulon jälkeen  
\*\* Tätä haittatapahtumaa on ilmoitettu selektiiviset serotoniinin takaisinoton estäjät / serotoniinin ja noradrenaliinin takaisinoton estäjät -luokkaan kuuluvien lääkkeiden yhteydessä (ks. kohdat 4.4., 4.6).  
§ Haittavaikutusten esiintyvyys vastaa arvioita 95 %:n luottamusvälin ylärajan ns. kolmen säännön mukaan.

#### *Sertraliinihoidon lopettamisen yhteydessä ilmenevät vieroitusoireet*

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

#### *Iäkkäät potilaat*

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

#### *Pediatriset potilaat*

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

*Hyvin yleinen (≥ 1/10):* päänsärky (22 %), unettomuus (21 %), ripuli (11 %) ja pahoinvointi (15 %).

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

*Melko harvinainen (≥ 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.

*Tuntematon:* Kastelu.

#### *Luokkavaikutukset*

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

#### Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

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

www-sivusto: [www.fimea.fi](http://www.fimea.fi)

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

00034 FIMEA



## 4.9 Yliannostus

### *Toksisuus*

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

### *Oireet*

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

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

### *Hoito*

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

## 5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

### 5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: 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 kardiotoksisesti. Terveille vapaaehtoisille tutkimushenkilöille tehdyissä kontrolloiduissa tutkimuksissa sertraliini ei aiheuttanut sedaatiota eikä häirinnyt 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 adrenoceptorien vähenemistä (down-regulation). Sama vaikutus on muillakin kliinisesti tehokkailla masennuslääkkeillä ja pakko-oireisten häiriöiden lääkkeillä.

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

annostelemaan itselleen kokaiinia, eikä se korvannut niillä 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*

Spesifisessä, perusteellisessä QTc-tutkimuksessa, joka toteutettiin vakaassa tilassa hoitoannokset ylittävillä altistuksilla terveillä tutkittavilla (hoitona 400 mg/vrk, kaksinkertaisesti verrattuna suositeltuun enimmäisvuorokausiannokseen), sertraliinin ja lumeen samana ajankohtana tehtyjen (time-matched) QTcF-mittausten pienimmän neliösumman keskiarvojen eron 2-tahoisen 90 % luottamusvälin yläraja (11,666 ms) oli suurempi kuin etukäteen määritelty kynnyсарvo (10 ms) 4 tunnin kuluttua annoksesta. Altistus-vasteanalyysi osoitti, että QTcF-ajan ja plasman sertraliinipitoisuuksien suhde oli lievästi positiivinen (0,036 ms/[ng/ml];  $p < 0,0001$ ). Altistus-vastemallin perusteella QTcF-ajan kliinisesti merkitsevän pitenemisen kynnyсарvo (tilanne, jossa ennustettu 90 % luottamusväli ylittää 10 ms) on vähintään 2,6-kertainen  $C_{max}$ -keskiarvoon (86 ng/ml) verrattuna suurimman suositellun sertraliiniannoksen (200 mg/vrk) jälkeen (ks. kohdat 4.4, 4.5, 4.8 ja 4.9).

#### *Lasten pakko-oireinen häiriö*

Sertraliinin (50–200 mg/vrk) turvallisuutta ja tehoa on tutkittu avohoidossa olleilla lapsilla (6–12 v) ja nuorilla (13–17 v), joilla oli pakko-oireinen häiriö mutta ei masennusta. Lumelääkkeellä sokkoutetun yhden viikon valmistelujakson jälkeen potilaat satunnaistettiin saamaan 12 viikon ajan vaihtelevan suuruista joko sertraliini- tai lumelääkeannosta. Aloitusannos lapsille (6–12 v) oli 25 mg. Sertraliiniryhmään satunnaistetuilla potilailla osoitettiin merkittävämpää paranemista kuin lumelääkeryhmään satunnaistetuilla mitattuna seuraavilla asteikoilla: Children's Yale-Brown Obsessive Compulsive Scale CY-BOCS ( $p=0,005$ ), NIMH Global Obsessive Compulsive Scale ( $p=0,019$ ) ja CGI Improvement ( $p=0,002$ ). Lisäksi CGI Severity -asteikolla todettiin sertraliiniryhmässä voimakkaampi suuntaus paranemiseen ( $p=0,089$ ) kuin lumelääkeryhmässä. Lumelääkeryhmässä CY-BOCS-pistemäärä oli lähtötilanteessa keskimäärin  $22,25 \pm 6,15$  ja CY-BOCS-pistemäärän muutos lähtötilanteesta keskimäärin  $-3,4 \pm 0,82$ . Sertraliiniryhmässä CY-BOCS-pistemäärä oli lähtötilanteesta keskimäärin  $23,36 \pm 4,56$  ja CY-BOCS-pistemäärän muutos lähtötilanteesta keskimäärin  $-6,8 \pm 0,87$ . *Post hoc* -analyysissä hoitoon vastanneista [määritelmä: potilaat, joilla CY-BOCS-pistemäärä (tehon ensisijainen mittari) väheni vähintään 25 % lähtötilanteesta päätetapahtumaan] 53 % oli sertraliinilla hoidettuja potilaita ja 37 % lumelääkkeellä hoidettuja potilaita ( $p=0,03$ ).

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

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

## 5.2 Farmakokineetiikka

### *Imeytyminen*

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

### *Jakautuminen*

Noin 98 % verenkierrossa olevasta lääkkeestä on sitoutunut plasman proteiineihin.

### *Biotransformaatio*

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

### *Eliminaatio*

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

### *Lineaarisuus/ei-lineaarisuus*

Sertraliinin farmakokineetiikka on annoksesta riippuvainen vaihteluvälillä 50–200 mg.

### Farmakokineetiikka erityisryhmissä

#### *Lapsipotilaat, joilla on pakko-oireinen häiriö*

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

#### *Nuoret ja iäkkäät potilaat*

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

#### *Heikentynyt maksan toiminta*

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

#### *Heikentynyt munuaisten toiminta*

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

#### *Farmakogenomiikka*

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

kliinisen vasteen mukaan.

### 5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Farmakologista turvallisuutta, toistuvan altistuksen aiheuttamaa toksisuutta, geenitoksisuutta ja karsinogeenisuutta koskevien konventionaalisten tutkimusten tulokset eivät viittaa erityiseen vaaraan ihmisille. Eläimillä tehdyissä lisääntymistoksisissa tutkimuksissa ei saatu näyttöä teratogeenisuudesta tai haittavaikutuksista 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:nneen tiineyspäivän jälkeisestä altistuksesta kohdussa. Hoitoa saaneiden emojen poikasilla syntymän jälkeen todetut kehitysviiveet johtuivat luultavasti emoihin kohdistuneista vaikutuksista eivätkä siten ole merkityksellisiä ihmiseen kohdistuvan riskin suhteen.

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

#### *Nuorilla eläimillä tehdyt tutkimukset*

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

## 6. FARMASEUTTISET TIEDOT

### 6.1 Apuaineet

#### *Tabletin ydin*

Mikrokiteinen selluloosa  
Kalsiumvetyfosfaattidihydraatti  
Hyproloosi  
Natriumtärkkelysglykolaatti (tyyppi A)  
Magnesiumstearaatti

#### *Kalvopäällyste*

Hypromelloosi  
Talkki  
Titaanidioksidi (E 171)

### 6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen

### 6.3 Kesto aika

2 vuotta

### 6.4 Säilytys

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

## **6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot**

Läpipainopakkaus (A/PVC)

Pakkauskoot: 10, 14, 15, 20, 28, 30, 50, 50 x 1, 60, 98, 100.

Polyeteenistä valmistettu tablettitölkki, jossa avaamattomuuden osoittava kierrekorkki (polyetyleenä).

Pakkauskoot: 30, 50, 100, 250, 300, 500.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

## **6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle**

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

## **7. MYYNTILUVAN HALTIJA**

HEXAL A/S

Edvard Thomsens Vej 14

2300 Kööpenhamina S

Tanska

## **8. MYYNTILUVAN NUMEROT**

50 mg: 19555

100 mg: 19556

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

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 14.12.2004

Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 14.11.2008

## **10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

20.02.2024

## PRODUKTRESUMÉ

### 1. LÄKEMEDLETS NAMN

Sertralin Hexal 50 mg filmdragerade tabletter  
Sertralin Hexal 100 mg filmdragerade tabletter

### 2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

*50 mg filmdragerad tablett:*

Varje filmdragerad tablett innehåller 50 mg sertralin (som hydroklorid).

Hjälpämne med känd effekt

En tablett innehåller upp till 0,79 mg (0,034 mmol) natrium.

*100 mg filmdragerad tablett:*

Varje filmdragerad tablett innehåller 100 mg sertralin (som hydroklorid).

Hjälpämne med känd effekt

En tablett innehåller upp till 1,58 mg (0,069 mmol) natrium.

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

### 3. LÄKEMEDELSFORM

Filmdragerad tablett.

*Sertralin Hexal 50 mg tablett, filmdragerad:*

Vit, kapselformad, skårad, filmdragerad tablett märkt SE | 50 på en sida.

Tabletten kan delas i två lika stora doser.

*Sertralin Hexal 100 mg tablett, filmdragerad:*

Vit, kapselformad, skårad, filmdragerad tablett märkt SE | 100 på en 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 barn/ungdomar i åldrarna 6–17 år.

Social fobi.

Post-traumatiskt stressyndrom (PTSD).

#### 4.2 Dosering och administreringsätt

##### Dosering

##### Behandlingsstart

##### Depression och OCD

Sertralinbehandlingen inleds med dosen 50 mg dagligen.

### *Paniksyndrom, PTSD och social fobi*

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

### Titring av dosen

#### *Depression, OCD, paniksyndrom, social fobi och PTSD*

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. I allmänhet behövs dock längre perioder av behandling för att påvisa terapeutisk effekt, särskilt vid OCD.

### 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, åtminstone 6 månader, för att det ska kunna säkerställas att de är symptomfria.

### *Paniksyndrom och OCD*

Fortsatt behandling vid paniksyndrom och OCD bör utvärderas regelbundet då förebyggande effekt mot återfall inte har kunnat säkerställas vid dessa störningar.

### Äldre

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

### Nedsatt leverfunktion

Sertralin ska användas med försiktighet till patienter med leversjukdom. En lägre dos eller 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).

### Nedsatt njurfunktion

Ingen dosjustering behövs för patienter med njurinsufficiens (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 av några veckor. Den maximala dosen är 200 mg dagligen. Den i allmänhet lägre kroppsvikten hos barn, jämfört med vuxna, bör dock beaktas vid höjning av dosen från 50 mg. Dosen bör inte ändras oftare än 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 avsnitt 4.4).

#### Administrerings sätt

Sertralin ska tas en gång dagligen, antingen på morgonen eller på kvällen. Sertralin tabletter kan tas tillsammans med eller utan mat.

#### *Utsättnings symtom vid avbrytande av sertralinbehandling*

Hastigt avbrytande av behandlingen bör undvikas. Då behandling med sertralin ska upphöra bör dosen minskas gradvis över en period på minst en till två 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 läkaren åter minska dosen, i en mer gradvis takt.

### **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 behandling med en irreversibel MAO-hämmare avslutats. Sertralin måste sättas ut minst 7 dagar före behandling med en irreversibel MAO-hämmare påbörjas (se avsnitt 4.5).

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

### **4.4 Varningar och försiktighet**

#### *Serotonergt syndrom eller malignt neuroleptikasyndrom*

Utvecklingen av potentiellt livshotande syndrom som serotonergt syndrom eller malignt neuroleptikasyndrom har rapporterats 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 (inklusive andra serotonerga antidepressiva läkemedel, amfetaminer, triptaner), med läkemedel som försämrar metabolismen av serotonin (inklusive MAO-hämmare t.ex. metylenblått), antipsykotika och andra dopaminantagonister och med opioider (t.ex. buprenorfin). Patienter bör följas upp för att upptäcka tecken och symtom på serotonergt syndrom eller malignt neuroleptikasyndrom (se avsnitt 4.3).

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

Det finns begränsad kontrollerad erfarenhet vad gäller val av optimal tidpunkt vid byte från annat SSRI läkemedel, antidepressiva läkemedel eller läkemedel mot tvångssyndrom till sertralin. Noggrann medicinsk bedömning 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 iakttas vid samtidig administrering av sertralin med andra läkemedel som förstärker effekten av den serotonerga neurotransmissionen, såsom amfetaminer, tryptofan, fenfluramin, 5-HT-agonister och växtbaserade läkemedel innehållande johannesört (*Hypericum perforatum*). Samtidig administrering bör om möjligt undvikas, på grund av risken för farmakodynamisk interaktion.

#### *Förlängt QTc-intervall/torsade de pointes (TdP)*

Fall av förlängt QTc-intervall och torsade de pointes har rapporterats efter lansering av sertralin, främst hos patienter med andra riskfaktorer för förlängning av QTc-intervallet/torsade de pointes. Effekt på QTc-förlängning bekräftades i en grundlig QTc-studie med friska frivilliga. Studien visade



ett statistisk signifikant positivt förhållande mellan exponering och svar. Därför ska sertralin användas med försiktighet hos patienter med ytterligare riskfaktorer för QTc-förlängning, såsom hjärtsjukdom, hypokalemi eller hypomagnesemi, QTc-förlängning i familjeanamnesen, bradykardi och samtidig användning av läkemedel som förlänger QTc-intervallet (se avsnitten 4.5 och 5.1).

#### *Aktivering av hypomani eller mani*

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

#### *Schizofreni*

De psykotiska symtomen kan förvärras hos patienter med schizofreni.

#### *Kramper*

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

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

Depression är associerat med en ökad risk för suicidtankar, självskadande beteende och suicid (suicidalt beteende). Denna risk kvarstår tills signifikant förbättring av sjukdomen skett. Eftersom förbättring kan utebli under de första behandlingsveckorna, eller uppträder ännu senare, bör patienten följas noggrant till dess förbättring sker. Det är en generell klinisk erfarenhet att suicidrisken kan öka under de tidiga förbättringsfaserna.

Andra psykiska tillstånd för vilka sertralin förskrivs kan också vara associerade med ökad risk för suicidalt beteende. Dessa tillstånd kan dessutom vara komorbida med egentlig depression. De försiktighetsmått som iaktas vid behandling av patienter med egentlig depression bör därför också iaktas vid behandling av patienter med andra psykiatriska sjukdomar.

Det är känt att patienter som tidigare uppvisat suicidalitet eller patienter med påtagliga suicidtankar innan behandlingen påbörjas har en ökad risk för suicidtankar eller suicidförsök och bör observeras noga under behandlingen. En meta-analys baserad på placebo-kontrollerade kliniska studier av antidepressiva läkemedel hos vuxna patienter med psykiatriska sjukdomar påvisade en ökad risk för suicidalt beteende under behandling med antidepressiva läkemedel jämfört med placebo hos patienter 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 till klinisk försämring, suicidalt beteende/suicidtankar eller andra beteendeförändringar och att omgående kontakta läkare om sådana tecken uppkommer.

#### *Sexuell dysfunktion*

Selektiva serotoninåterupptagshämmare (SSRI) / serotonin- och noradrenalinåterupptagshämmare (SNRI) 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-/SNRI-preparat.

#### *Pediatrisk population*

Sertralin ska inte användas vid behandling av barn och ungdomar under 18 år, förutom till patienter i åldrarna 6–17 år med tvångssyndrom. I kliniska studier 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.

Dessutom finns det endast begränsad klinisk data rörande säkerhet på lång sikt hos barn och ungdomar inklusive effekt på tillväxt och sexuell mognad samt kognitiv och beteendemässig utveckling.

Ett fåtal fall av hämmad tillväxt och försenad pubertet har rapporterats efter marknadsföring. Den kliniska relevansen och kausaliteten är ännu oklar (se avsnitt 5.3 för motsvarande prekliniska säkerhetsuppgifter).

Läkare ska kontrollera barn och ungdomar under långtidsbehandling med avseende på abnormitet 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 livshotande blödning har rapporterats vid behandling med SSRI-läkemedel.

Försiktighet bör iaktas 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 läkemedel, acetylsalicylsyra och icke-steroida antiinflammatoriska läkemedel (NSAID)), samt hos patienter som tidigare upplevt blödningar (se avsnitt 4.5).

SSRI-/SNRI-läkemedel kan öka risken för postpartumblödning (se avsnitt 4.6 och 4.8).

#### *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 lägre natriumnivåer i serum än 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 patienter som av annan orsak har låg blodvolym kan löpa förhöjd risk (se "Användning hos äldre" i avsnitt 4.4). Utsättning av sertralin ska övervägas hos patienter med symptomatisk hyponatremi och lämplig medicinsk behandling insätts. Tecken och symptom på hyponatremi är huvudvärk, koncentrationssvårigheter, försämrat minne, förvirring, svaghet och ostadighet som kan leda till fallolyckor. Tecken och symptom som har setts vid allvarligare och/eller akuta fall har varit hallucinationer, synkope, kramper, koma, andningsstillestånd och dödsfall.

#### *Utsättningssymtom vid avbrytande av sertralinbehandling*

Utsättningssymtom vid avbrytande av behandling är vanligt förekommande, särskilt om det har skett 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 med 12 % av dem som fortsatte att ta sertralin.

Risken för utsättningssymtom kan bero på flera faktorer, inklusive behandlingens duration och dosering samt hastigheten med vilken dosen reduceras. 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. Vanligtvis är dessa symptom lätta till måttliga men kan hos vissa patienter vara svåra. De uppträder vanligtvis under de första dagarna efter avbrytande av behandling, men sådana symptom har i mycket sällsynta fall rapporterats hos patienter som av misstag missat en dos. I allmänhet är dessa symptom övergående och upphör vanligtvis inom 2 veckor, även om de hos vissa individer kan vara långvariga (2–3 månader

eller mer). Det är därför tillrådligt att sertralin trappas ut gradvis under en period av flera veckor eller månader när behandlingen ska avslutas, beroende på patientens behov (se avsnitt 4.2).

#### *Akatisi/psykomotorisk rastlöshet*

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

#### *Nedsatt leverfunktion*

Sertralin metaboliseras i stor utsträckning i levern. En farmakokinetisk multipeldos-studie på patienter med lätt och stabil cirros visade förlängd eliminationshalveringstid och cirka 3 gånger högre AUC- och  $C_{max}$ -värden, jämfört med friska försökspersoner. Det var inga signifikanta skillnader i plasmaproteinbindningen 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 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 av oförändrad aktiv substans utsöndras via urinen. I studier på 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 ( $AUC_{0-24}$  eller  $C_{max}$ ) vid multipeldosering signifikant från dem hos kontrollgrupperna. Sertralin doseringen behöver inte justeras med hänsyn till graden av nedsatt njurfunktion.

#### *Äldre patienter*

Över 700 äldre patienter över 65 år deltog i kliniska studier. Biverkningarna och förekomsten av dem 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 högre risk att få denna biverkning (se avsnitt 4.4, Hyponatremi).

#### *Diabetes*

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

#### *Elektrokonvulsiv behandling (ECT)*

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

#### *Grapefruktjuice*

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

#### *Störning vid urinalys*

Falskt positiva testsvar vid urinalys av bensodiazepiner med immunoassay screening har rapporterats hos patienter som tar sertralin. Detta beror på brist på specificitet för 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 vilket leder till mydriasis. Denna mydriatiska effekt kan minska ögonvinkeln vilket resulterar i förhöjt intraokulärt tryck och

trångvinkelglaukom, särskilt hos predisponerade patienter. Sertralin bör därför användas med försiktighet hos patienter med trångvinkelglaukom eller tidigare anamnes på glaukom.

#### Sertralin Hexal innehåller natrium

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

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

#### Samtidig användning med sertralin är kontraindicerat

##### *Monoaminoxidashämmare*

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

Sertralin och irreversibla MAO-hämmare, såsom selegilin, får inte användas samtidigt. 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).

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

P.g.a. risken för serotonergt syndrom får inte sertralin och en reversibel, selektiv MAO-hämmare, såsom moklobemid, kombineras. 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 behandling med sertralin, eller nyligen har avslutat behandling med sertralin och påbörjat behandling med MAO-hämmare. Sådana reaktioner har inkluderat tremor, myoklonus, diafores, illamående, kräkningar, rodnad, yrsel och hypertermi med karakteristika som liknar malignt neuroleptikumsyndrom, kramper och död.

##### *Pimozid*

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

#### Samtidig administrering med sertralin rekommenderas inte

##### *CNS-depressiva läkemedel och alkohol*

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

##### *Andra serotonerga läkemedel*

Se avsnitt 4.4.

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

#### Samtidig användning med sertralin kräver särskilda försiktighetsåtgärder

### Läkemedel som förlänger QT-intervallet

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

### Litium

I en placebokontrollerad studie med friska frivilliga 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

I en placebokontrollerad studie på friska frivilliga försökspersoner gav långtidsbehandling med sertralin 200 mg dagligen inte 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 har rapporterats hos patienter som behandlas med sertralin. Samtidig administrering av fenytoin kan också orsaka en minskning av plasmanivåerna av sertralin. Det kan inte uteslutas att andra CYP3A4-inducerare (till exempel fenobarbital, karbamazepin, johannesört, rifampicin) kan också orsaka en minskning i plasma nivåerna av sertralin.

### Triptaner

Vid samtidig behandling med sertralin och sumatriptan har sällsynta rapporter efter marknadsintroduktion beskrivit patienter med kraftlöshet, hyperreflexi, okoordinerat rörelsemönster, förvirring, ångest och agitation. Symtom på serotonergt syndrom kan också uppkomma med andra läkemedel ur samma klass (triptaner). Om samtidig behandling med sertralin och triptaner är kliniskt befogad rekommenderas en noggrann 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 CYP 2D6. Långtidsbehandling med sertralin visade på måttligt förhöjd (i medel 23–37 %) steady-state plasmanivåer för desimipramin (en markör för CYP2D6 isoenzym-aktivitet). Kliniskt relevanta interaktioner kan förekomma med andra CYP2D6 substrat med ett smalt terapeutiskt index, såsom klass 1C antiarytmika, t.ex. propafenon och flekainid, tricykliska antidepressiva och typiska antipsykotiska läkemedel, speciellt vid 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.

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

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) kan resultera i t.o.m högre plasmanivåer av sertralin än vad som nämnts ovan. Detta gäller också måttliga CYP3A4-hämmare, t.ex. aprepitant, erytromycin, flukonazol, verapamil och diltiazem. Intag av potenta CYP3A4-hämmare bör undvikas under behandling med sertralin.

Plasmanivåer av sertralin ökar med cirka 50 % hos långsamma metaboliserare av CYP2C19 jämfört med snabba metaboliserare (se avsnitt 5.2). Interaktion med starka CYP2C19 inhibitorer (t.ex. omeprazol, lansoprazol, pantoprazol, rabeprazol, fluoxetin, fluvoxamin) kan inte uteslutas.

Samtidig administrering av sertralin og metamizol, som ökar produktionen av metaboliserande enzymer, däribland CYP2B6 och CYP3A4, kan leda till sänkta plasmakoncentrationer av sertralin och en potentiell minskning av den kliniska effekten. Därför bör försiktighet iaktas när metamizol och sertralin administreras samtidigt. Kliniskt svar och/eller läkemedelsnivåer ska övervakas där så är lämpligt.

## 4.6 Fertilitet, graviditet och amning

### Graviditet

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

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

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 använt sertralin under senare stadier av graviditeten: andnöd, cyanos, apné, kramper, instabil kroppstemperatur, matningssvårigheter, kräkningar, hypoglykemi, hypertoni, hypotoni, hyperreflexi, tremor, skakningar, irritabilitet, letargi, konstant skrikande, somnolens och sömnsvårigheter. Dessa symtom kan bero på antingen serotonerga effekter eller utsättningsymtom. I de flesta fall börjar komplikationerna omedelbart eller strax efter förlossningen (<24 timmar).

Epidemiologiska data tyder på att användning av SSRI vid graviditet, särskilt i slutet av graviditeten, kan öka risken för persistent pulmonell hypertension hos den nyfödde (PPHN). Den observerade risken var ungefär 5 fall per tusen graviditeter. Hos de som inte använder SSRI förekommer 1 till 2 fall PPHN per tusen graviditeter.

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

### Amning

Data som publicerats om sertralinnivåerna i bröstmjölk visar att små kvantiteter av sertralin och dess metabolit N-desmetylsertralin utsöndras i bröstmjölk. Allmänt försumbara till oupptäckbara nivåer har återfunnits i serum hos spädbarn, med undantag av ett barn som visade serumnivåer som låg på 50 % av moderns nivå (men utan märkbar hälsoeffekt 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 på ammande mödrar rekommenderas inte, såvida inte läkaren bedömer att nyttan överväger risken.

### Fertilitet

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

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

Kliniska farmakologistudier har visat att sertralin inte har någon effekt på psykomotoriskt beteende. Vid behandling med psykofarmaka kan dock den mentala eller fysiska förmågan nedsättas. Patienterna bör därför informeras om att vara försiktiga vid aktiviteter som kräver skärpt uppmärksamhet, såsom bilkörning och användning av maskiner.

## **4.8 Biverkningar**

Illamående är den vanligast förekommande biverkningen. Vid behandling av social fobi har sexuell dysfunktion (ejakulationssvikt) förekommit hos 14 % av männen som fick sertralin, jämfört med 0 % för 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 OCD, paniksyndrom, PTSD och social fobi var likartad den som observerats i kliniska prövningar på patienter med depression.

De biverkningar som listas i Tabell 1 har observerats efter godkännandet (ingen känd frekvens) och i placebokontrollerade kliniska prövningar (inkluderande totalt 2 542 patienter som fick sertralin och 2 145 som fick placebo) av depression, OCD, paniksyndrom, PTSD och social fobi.

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

### Biverkningstabell

Frekvens biverkningar som observerats i placebokontrollerade kliniska prövningar av depression, OCD, paniksyndrom, PTSD och social fobi. Poolad analys och erfarenhet efter godkännandet (ingen känd frekvens).

Mycket vanliga	( $\geq 1/10$ )
Vanliga	( $\geq 1/100$ , $< 1/10$ )
Mindre vanliga	( $\geq 1/1\ 000$ , $< 1/100$ )
Sällsynta	( $\geq 1/10\ 000$ , $< 1/1\ 000$ )
Mycket sällsynta	( $< 1/10\ 000$ )
Ingen känd frekvens	(kan inte beräknas från tillgängliga data)

Tabell 1. Biverkningar

Organsystem	Mycket vanliga	Vanliga	Mindre vanliga	Sällsynta	Ingen känd frekvens

Infektioner och infestationer		Faryngit, övre luftvägsinfektion, rinit	Gastroenterit, otitis media	Divertikulit <sup>§</sup>	
Neoplasier; benigna, maligna och ospecificerade (samt cystor och polyper)			Neoplasm		
Blodet och lymfsystemet				Lymfadenopati, leukopeni <sup>*§</sup> , trombocytopeni <sup>*§</sup>	
Immunsystemet			Överkänslighet*, säsongallergi*	Anafylaktoidreaktion*	
Endokrina systemet			Hypotyreos*	Hyperprolaktinemi <sup>*§</sup> , inadekvat insöndring av ADH <sup>*§</sup>	
Metabolism och nutrition		Minskad aptit, ökad aptit*		Diabetes mellitus*, hyperkolesterolemi, hypoglykemi*, hyponatremi <sup>*§</sup> , hyperglykemi <sup>*§</sup>	



Psykiska störningar	Insomni	Depression*, depersonalisation, mardrömmar, ångest*, agitation*, oro, minskad libido*, bruxism*	Suicidtankar/suicidalt beteende, psykisk störning*, hallucinationer*, aggression*, eufori*, apati, onormala tankar, förföljelse-mani	Konversionsstörning*§, paroniri*§, läkemedelsberoende, sömngång, för tidig utlösning	
Centrala och perifera nervsystemet	Yrsel, somnolens, huvudvärk*	Parestesier*, tremor, hypertoni, dysgeusi, uppmärksamhetsstörning, rörelsestörningar (inklusive extrapyramidala symtom såsom hyperkinesi, hypertoni, dystoni, tandagnisslan eller onormal gång)	Konvulsioner*, ofrivilliga muskelkontraktioner*, onormal koordination, hyperkinesi*, amnesi, hypoestesi*, talstörning, postural yrsel, synkope*, migrän*	Koma*, koreoatetos§, dyskinesi, hyperestesi, sensoriska störningar, akatisi (se avsnitt 4.4), psyko-motorisk rastlöshet*§ (se avsnitt 4.4), cerebrovaskulär spasm (inklusive reversibelt cerebralt vasokonstriktionssyndrom och Call-Fleming syndrom)*§, tecken och symptom 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		Synstörning*	Mydriasis*	Glaukom, störning i tårflödet, skotom, diplopi, fotofobi, hyphemi*§, onormal syn§, olika storlekar på pupiller*§	Makulopati
Öron och balansorgan		Tinnitus*	Öronvärk		
Hjärtat		Palpitationer*	Takykardi*, störningar i hjärtfunktionen	Hjärtinfarkt*§, bradykardi, förlängt QTc-intervall* (se	

				avsnitten 4.4, 4.5 och 5.1), torsade de pointes*§ (se avsnitten 4.4, 4.5 och 5.1)	
Blodkärl		Värmevallningar*	Hypertoni*, vallningar, hematuri*, onormala blödningar (såsom gastrointestinal blödning)*	Perifer ischemi	
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum		Gäspningar*	Bronko-spasm*, dyspné, näsblod*	Laryngo-spasm, hyperventilation, interstitiell lungsjukdom*§, hypoventilation, stridor*§, dysfoni, hicka	

Magtarmkanalen	Diarré, illamående, muntorrhet	Buksmärta*, kräkningar*, förstoppning*, dyspepsi, väder-spänning	Melena, tandproblem, esofagit, glossit, dysfagi, hemorrojder, onormalt hög saliv-avsöndring, störningar i tungan, rapningar	Pankreatit*§, hematochezi, stomatit, tungsår, munsår	Mikroskopisk kolit*
Lever och gallvägar				Onormal leverfunktion, allvarliga leverbiverkningar (inklusive hepatit, gulsot och leversvikt)	
Hud och subkutan vävnad		Utslag*, hyperhidros	Dermatit, periorbitalt ödem*, ansiktsödem, purpura*, alopeci*, kallsvettning, hudtorrhet, urtikaria*, pruritus*	Bullös dermatit, follikelutslag, onormal hårstruktur, onormal hudlukt, sällsynta rapporter om svåra hudreaktioner (SCAR), t.ex. Stevens–Johnsons syndrom* och epidermal nekrolys*§, angioödem, fotosensitivitet§, hudreaktion*§	
Muskuloskeletala systemet och bindväv		Ryggsmärta, artralgi*, myalgi	Muskelkramper*, osteoartrit, muskel-svaghet, muskelryckningar	Bensjukdom, rabdomyolys*§	Trismus*

Njurar och urinvägar			Nykturi, urinretention, polyuri, pollakisuri, miktionsstörning, urininkontinens*	Oliguri, blåstömningssvårigheter*	
Reproduktionsoorgan och bröstkörtel**	Ejakulations-svikt	Erektildysfunktion, oregelbundna menstruationer*	Menorragi, vaginal blödning, sexuella dysfunktion, kvinnlig sexuell dysfunktion	Atrofisk vulvovaginit, balanopostit*§, genital flytning, priapism*, galaktorré*, gynecomasti*	Postpartum-blödning*
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringssättet	Trötthet*	Smärta i bröstkorgen*, sjukdomskänsla*, pyrexia*, asteni*	Perifert ödem*, frossa, törst, gångsvårigheter*	Bråck, minskad läkemedels-tolerans	
Undersökningar		Vikt uppgång*	Ökat ALAT*, ökat ASAT*, vikt nedgång*	Onormal sperma, ökat serumkolesterol*, onormala kliniska laboratorie-resultat, förändrad trombocyt-funktion*	
Skador och förgiftningar		Skada			
Kirurgiska och medicinska åtgärder				Kärl-utvidgningsoperation	
<p>* Biverkning identifierad efter godkännandet</p> <p>** Denna biverkning har rapporterats för den terapeutiska klassen SSRI-/SNRI-läkemedel (se avsnitt 4.4 och 4.6).</p> <p>§ Biverkningsfrekvensen utgörs av den beräknade övre gränsen för det 95-procentiga konfidensintervallet med användning av "The Rule of 3".</p>					

#### *Utsättningsymtom som har setts vid avbrytande av sertralinbehandling*

Avbrytande av sertralinbehandling (särskilt när det sker abrupt) medför ofta utsättningsymtom. 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 lätta 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 ska avslutas (se avsnitten 4.2 och 4.4).

#### *Äldre*

SSRI- eller 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 barn 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 bröstkorgen, mani, feber, kräkningar, anorexi, labilitet, aggression, agitation, oro, uppmärksamhetsstörning, yrsel, hyperkinesi, migrän, somnolens, tremor, synstörning, muntorrhet, dyspepsi, mardrömmar, trötthet, urininkontinens, utslag, akne, näsblod, väderspänning.  
*Mindre vanliga ( $\geq 1/1000$ ,  $< 1/100$ ):* Förlängd EKG QT (se avsnitten 4.4, 4.5 och 5.1), suicidförsök, konvulsioner, extrapyramidala störningar, parestesier, depression, hallucinationer, purpura, hyperventilation, anemi, onormal leverfunktion, ökat ALAT-värde, cystit, herpes simplex, otitis externa, öronvärk, ögonsmärta, mydriasis, sjukdomskänsla, hematuri, utslag med varblåsor, rinit, skada, viktnedgång, muskelryckningar, onormala drömmar, apati, albuminuri, pollakisuri, polyuri, bröstsmärta, menstruationsrubbing, alopeci, dermatit, hudproblem, onormal hudlukt, urtikaria, bruxism, vallningar.  
*Ingen känd frekvens:* Enures.

#### *Klasseffekt*

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

#### Rapportering av misstänkta biverkningar

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

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

Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea

Biverkningsregistret

PB 55

00034 FIMEA

## **4.9 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 aktivt.

#### *Symtom*

Symtom på överdosering är serotoninmedierade biverkningar såsom somnolens, gastrointestinala störningar (t.ex. illamående och kräkningar), takykardi, tremor, agitation och yrsel. Koma har rapporterats men mindre frekvent.

QTc-förlängning/torsade de pointes har rapporterats efter överdosering av sertralin, EKG-övervakning rekommenderas därför alltid vid överdosering av sertralin (se avsnitten 4.4, 4.5 och 5.1).

#### *Behandling*

Det finns ingen specifik antidot för sertralin. Det rekommenderas att man kontrollerar luftvägarna och säkerställer, om så krävs, 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 vitala funktioner rekommenderas också samt allmän symtomatisk och stödjande 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 hämmar starkt och selektivt upptaget av serotonin (5-HT) i nervterminalerna *in vitro*. Detta resulterar i potentierad effekt av 5-HT hos djur. Det 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 var inte sertralin sederande och inverkar inte på den psykomotoriska funktionen. På grund av sin selektiva hämning av 5-HT-upptaget förstärker inte sertralin den katekolaminerga aktiviteten. Sertralin har ingen affinitet till muskarin- (kolinerga), serotonin-, dopamin-, adrenerga, histamin-, GABA- eller bensodiazepinreceptorer. Vid långtidsadministrering av sertralin på djur nedregleras noradrenerga receptorer i hjärnan, vilket också påvisats med andra kliniskt effektiva antidepressiva 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 tydde 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 på rhesusapor som tränats i att självadministrera kokain. Inte heller ersätter det vare sig d-amfetamin eller pentobarbital som särskild stimulans hos rhesusapor.

#### Klinisk effekt och säkerhet

##### *Egentlig depression*

En studie har utförts på primärvårdspatienter med depression, som i slutet av en initial 8-veckors, öppen behandlingsfas svarade på sertralin 50–200 mg dagligen. Dessa patienter (n=295) randomiserades till att fortsätta behandlingen i en dubbelblind studie under 44 veckor med sertralin 50–200 mg dagligen eller placebo. Patienter som fick sertralin visade en statistiskt signifikant lägre återfallsfrekvens än placebobehandlade patienter. Den genomsnittliga dosen för dem som fullföljde behandlingen var 70 mg 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 %.

##### *Post-traumatiskt stressyndrom (PTSD)*

Kombinerade data från 3 studier på PTSD i normalpopulationen fann en lägre svarsfrekvens hos män jämfört med kvinnor. I de två positiva normalpopulationsstudierna var svarsfrekvensen för män respektive kvinnor gentemot placebobehandling liknande (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 från kvinnor mer robusta, och männen associerades med andra variabler vid studiestart (mer substansmissbruk, längre duration och källa till trauma etc.) som har samband med minskad effekt.

##### *Hjärtelektrofysiologi*

I en grundlig QTc-studie avsedd för detta ändamål som genomfördes vid steady state vid supratherapeutisk exponering hos friska frivilliga (behandlade med 400 mg/dag, två gånger den maximala rekommenderade dagliga dosen) var den övre gränsen för 2-sidigt 90 % KI för den tidsmatchade genomsnittliga minsta kvadrat-skillnaden av QTcF mellan sertralin och placebo (11,666 msec) större än den fördefinierade tröskeln på 10 msec vid 4 timmar efter dos. Analysen av

förhållandet mellan exponering och svar visade ett svagt positivt resultat mellan QTcF och plasmakoncentrationerna av sertralin (0,036 msek/[ng/ml];  $p < 0,0001$ ). Utgående från exponering-svar-modellen är tröskeln för kliniskt signifikant förlängning av QTcF (d.v.s. för att förutspådd 90 % KI överstiger 10 msek) minst 2,6 gånger större än genomsnittligt  $C_{max}$  (86 ng/ml) efter den högsta rekommenderade dosen sertralin (200 mg/dag) (se avsnitten 4.4, 4.5, 4.8 och 4.9).

#### *OCD 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 (OCD). Efter en veckas enkelblind inledande behandling med placebo tilldelades patienterna slumpvis behandling under 12 veckor med en flexibel dos av antingen sertralin eller placebo. Barn (6–12 år) fick en initialdos på 25 mg. De patienter som randomiserades till sertralin visade signifikant större förbättring än dem som randomiserades till placebo enligt Yale-Browns OCD-skala för barn (CY-BOCS) ( $p=0,005$ ), den globala OCD skalan NIMH ( $p=0,019$ ) och CGI-skalan för förbättring ( $p=0,002$ ). En trend mot större förbättring i sertralingruppen än i placebogruppen sågs också enligt CGI-skalan för svårighetsgrad ( $p=0,089$ ). På CY-BOCS var medelvärde vid studiestart och förändring från studiestart för placebogruppen  $22,25 \pm 6,15$  respektive  $-3,4 \pm 0,82$ . För sertralingruppen var medelvärde vid studiestart och förändring från studiestart  $23,36 \pm 4,56$  respektive  $-6,8 \pm 0,87$ . I en post-hoc analys var andelen patienter som svarade på behandlingen [definierades som en minskning enligt CY-BOCS-skalan om 25 % eller mer (primärt effektmått) från studiestart till studieslut], 53 % av de sertralinbehandlade patienterna, jämfört med 37 % av de placebobehandlade patienterna ( $p=0,03$ ).

Data avseende säkerhet och effekt över lång tid saknas för barn och ungdomar.

Inga data finns tillgängliga för barn under 6 år.

## **5.2 Farmakokinetiska egenskaper**

### *Absorption*

Efter en oral dos om 50–200 mg, givet en gång dagligen i 14 dagar till människa, återfinns maximala plasmakoncentrationer av sertralin 4,5–8,4 timmar efter den dagliga administreringen av läkemedlet. Intag av föda förändrar inte signifikant biotillgängligheten hos sertralin tabletter.

### *Distribution*

Cirka 98 % av cirkulerande läkemedel binds till plasmaproteiner.

### *Metabolism*

Sertralin genomgår omfattande första passage-metabolism i levern. Baserat på kliniska 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-glykoprotein substrat *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 urinen i lika mängd. Endast en liten mängd ( $< 0,2$  %) av oförändrat sertralin utsöndras i urinen.

### *Linjäritet/icke-linjäritet*

Sertralins farmakokinetik är dosproportionell inom området 50–200 mg.

## Farmakokinetiken hos särskilda patientgrupper

### *Barn med OCD*

Sertralins farmakokinetik har studerats hos 29 barn i åldrarna 6–12 år och 32 ungdomar i åldrarna 13–17 år. Patienterna titrerades gradvis upp till en daglig dos om 200 mg inom 32 dagar, antingen med startdos om 25 mg och därefter stegvisa ökningar eller med startdos om 50 mg och ökningar. Båda regimerna, om 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, särskilt barn med låg kroppsvikt. Till ungdomar kan samma dos som till vuxna ges.

### *Ungdomar och äldre*

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

### *Nedsatt leverfunktion*

Hos patienter med leverskada är 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 ber titreras baserat på klinisk respons.

## **5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter**

Gångse 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 postnatale mortaliteten berodde på *in utero* exponering efter dag 15 i dräktigheten. De fördröjningar i den postnatale utvecklingen som har setts hos avkommor från behandlade djurmödrar berodde förmodligen på effekter hos modern och är därför inte relevant vad avser risk hos människa.

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

### *Juvenila djurstudier*

En toxikologisk studie på unga råttor har utförts där sertralin administrerades oralt till han- och honråttor mellan dag 21–56 efter födseln (doser på 10, 40 eller 80 mg/kg/dag) med en doseringsfri återhämtningsfas upp till dag 196 efter födseln. Försenad könsmognad förekom hos han- och honråttor vid olika dosnivåer, hanar vid 80 mg/kg och honor vid  $\geq 10$  mg/kg), trots detta fynd fanns inga sertralin relaterade effekter på någon av de endpoints för han- eller hondjurs fortplantning som utvärderades. Dessutom så observerades även uttorkning, pigmenterad sekretion från näsan och en minskad genomsnittlig viktökning mellan dag 21–56 efter födseln. Samtliga av de ovan nämnda effekterna som kan härledas till administreringen av sertralin gick tillbaka någon gång under den doseringsfria återhämtningsfasen av 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**

#### *Tabletkärna*

Mikrokristallin cellulosa  
Kalciumvätefosfatdihydrat  
Hyprolos  
Natriumstärkelseglykolat (typ A)  
Magnesiumstearat

#### *Filmdragering*

Hypromellos  
Talk  
Titandioxid (E171)

### **6.2 Inkompatibiliteter**

Ej relevant.

### **6.3 Hållbarhet**

2 år

### **6.4 Särskilda förvaringsanvisningar**

Inga särskilda förvaringsanvisningar

### **6.5 Förpackningstyp och innehåll**

Blister (Al/PVC)

Förpackningsstorlekar: 10, 14, 15, 20, 28, 30, 50, 50 x 1, 60, 98, 100.

Tablettburk av polyeten med barnsäkert skruvlock (polyeten).

Förpackningsstorlekar: 30, 50, 100, 250, 300, 500.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

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

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

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

HEXAL A/S

Edvard Thomsens Vej 14

2300 Köpenhamn S

Danmark

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

50 mg: 19555

100 mg: 19556

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

Datum för det första godkännandet: 14.12.2004

Datum för den senaste förnyelsen: 14.11.2008

**10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN**

20.02.2024