

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

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

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

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

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Tabletti, kalvopäällysteinen.

50 mg tabletti:

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

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

100 mg tabletti:

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

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

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Sertraliini on tarkoitettu seuraavien tilojen hoitoon:

Vaikeat masennustilat. Vaikeiden masennustilojen uusiutumisen esto.

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

Pakko-oireinen häiriö aikuisilla sekä 6–17-vuotiailla pediatriisilla potilailla.

Sosiaalisten tilanteiden pelko.

Traumaperäinen stressireaktio.

4.2 Annostus ja antotapa

Annostus

Aloitushoito

Masennus ja pakko-oireinen häiriö

Sertraliinihoito aloitetaan annoksella 50 mg/vrk.

Paniikkihäiriö, traumaperäinen stressireaktio ja sosiaalisten tilanteiden pelko

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

Annoksen titraaminen

Masennus, pakko-oireinen häiriö, paniikkihäiriö, sosiaalisten tilanteiden pelko ja traumaperäinen stressireaktio

Jos hoitovastetta ei saavuteta 50 mg:n annoksella, potilas voi hyötyä annoksen suurentamisesta. Annosta tulisi suurentaa 50 mg:n 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 masennustilojen uusiutumisten estämiseksi. Useimmissa tapauksissa suositusannos tähän tarkoitukseen on sama kuin se, jota käytetään meneillään olevan masennusjakson hoitoon. Masennuspotilaita on hoidettava oireettomuuden varmistamiseksi riittävän pitkään, vähintään 6 kuukautta.

Paniikkihäiriö ja pakko-oireinen häiriö

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

Pediatriset potilaat

Lapset ja nuoret, joilla on pakko-oireinen häiriö

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

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

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

Tehoa lasten vaikeiden masennustilojen hoidossa ei ole osoitettu.

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

Iäkkäät potilaat

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

Maksan vajaatoimintaa sairastavat potilaat

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

Munuaisten vajaatoimintaa sairastavat potilaat

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

Antotapa

Sertraline Accord otetaan kerran vuorokaudessa joko aamulla tai illalla.

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

Vieroitusoireet sertraliinihoidon lopettamisen yhteydessä

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

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

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

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

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Serotoniinioireyhtymä tai maligni neuroleptioireyhtymä

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

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

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

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

Varovaisuutta on noudatettava silloin, kun sertraliinia annetaan samanaikaisesti muiden sellaisten lääkkeiden kanssa, jotka lisäävät serotonergisen neurotransmission vaikutuksia, kuten amfetamiinit, tryptofaani, fenfluramiini, 5-HT-agonistit ja mäkikuismaa (*hypericum*

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

QTc-ajan pidentyminen / kääntyvien kärkien takykardia

Sertraliinin markkinoille tulon jälkeen on raportoitu tapauksia QTc-ajan pidentymisestä ja kääntyvien kärkien takykardiasta.

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

Hypomanian tai manian aktivoituminen

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

Skitsofrenia

Skitsofreniapotilaiden psykoottiset oireet voivat pahentua.

Kouristuskohtaukset

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

Itsemurha/itsemurha-ajatukset/itsemurhayritykset tai kliininen paheneminen

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

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

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

Potilaita ja erityisesti suuren riskin potilaita tulee seurata tarkkaan etenkin lääkeshoidon alkuvaiheessa ja kun tehdään muutoksia annostukseen. Potilaiden (ja heidän hoitajiensa) tulee

kiinnittää huomiota mahdolliseen masennuksen kliiniseen pahenemiseen, itsemurhakäyttäytymiseen tai -ajatuksiin ja epätavallisiin muutoksiin käyttäytymisessä. Jos tällaista esiintyy, tulee välittömästi hakeutua lääkärin hoitoon.

Pediatriset potilaat

Sertraliinia ei tule käyttää lasten ja alle 18-vuotiaiden nuorten hoitoon, lukuun ottamatta 6–17-vuotiaita potilaita, joilla on pakko-oireinen häiriö. Lapsilla ja nuorilla tehdyissä kliinisissä tutkimuksissa havaittiin itsetuhoista käyttäytymistä (itsemurhayrityksiä ja itsemurha-ajatuksia) ja vihamielisyyttä (pääasiassa aggressiivisuutta, vastustavaa käyttäytymistä ja vihaa) useammin masennuslääkkeitä saaneilla kuin lumelääkettä saaneilla. Jos sertraliinia silti kliinisen tarpeen perusteella päätetään käyttää, potilasta on seurattava tarkoin itsetuhoisten oireiden varalta. Lisäksi on vain vähän kliinistä kokemusta pitkäaikaishoidon turvallisuudesta lasten ja nuorten kasvuun, seksuaalisen kypsymisen sekä kognitiivisen ja käyttäytymisen kehityksen suhteen. Valmisteen markkinoille tulon jälkeen on raportoitu muutamia tapauksia, joissa kasvu on hidastunut ja puberteetti viivästynyt, mutta kliininen relevanssi ja syy-yhteys on vielä epäselvä (ks. kohdasta 5.3 vastaavat prekliiniset turvallisuustiedot). Lääkärin on seurattava pitkäaikaishoitoa saavia lapsipotilaita kasvussa ja kehityksessä ilmenevien poikkeavuuksien varalta.

Epänormaali verenvuoto

SSRI-lääkkeiden käytön yhteydessä on ilmoitettu ihoon liittyviä verenvuotohäiriöitä, kuten ekkymoosia ja purppuraa, ja muita verenvuototapahtumia, kuten verenvuotoja maha-suolikanavassa tai gynekologisia verenvuotoja. Varovaisuutta on noudatettava, kun SSRI-lääkkeitä käyttävä potilas käyttää samanaikaisesti erityisesti verihäiriöiden toimintaan tunnetusti vaikuttavia lääkkeitä (esim. antikoagulantit, epätyypilliset psykoosilääkkeet ja fentiatsiinit, useimmat trisykliset masennuslääkkeet, asetyylisalisylihappo ja 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). Jos potilaalla on oireinen hyponatremia, on harkittava sertraliinihoidon lopettamista ja annettava asianmukaista lääketieteellistä hoitoa. Hyponatremian merkkejä ja oireita ovat päänsärky, keskittymisvaikeus, muistin heikentyminen, sekavuus, voimattomuus ja tasapainon heikkeneminen, joka voi aiheuttaa kaatumisia. Vaikeammissa ja/tai akuuteissa tapauksissa ilmenneitä merkkejä ja oireita ovat aistiharhat, pyörtyminen, kouristuskohtaus, kooma, hengityspysähdys ja kuolema.

Vieroitusoireet sertraliinihoidon lopettamisen yhteydessä

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

Vieroitusoireiden riski voi riippua useista tekijöistä, kuten hoidon kestosta ja annoksesta sekä annoksen pienentämistahdistista. Yleisimmin ilmoitettuja reaktioita ovat heitehuimaus, aistihäiriöt (mukaan lukien tuntoharhat), unihäiriöt (mukaan lukien unettomuus ja voimakkaat unet), agitaatio tai ahdistuneisuus, pahoinvointi ja/tai oksentelu, vapina ja päänsärky. Nämä oireet ovat yleensä lieviä tai keskivaikeita, mutta joillakin potilailla ne voivat olla 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.

Maksan vajaatoiminta

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

Munuaisten vajaatoiminta

Sertraliini metaboloituu laajasti, ja muuttumatonta lääkettä erittyy virtsaan vain vähän. Lievää ja keskivaiketta (kreatiniinin puhdistuma 30–60 ml/min) tai keskivaiketta ja vaikeaa (kreatiniinin puhdistuma 10–29 ml/min) munuaisten vajaatoimintaa sairastaneilla potilailla toistuvassa annossa saadut farmakokineettisten parametrien (AUC_{0-24} tai C_{max}) arvot eivät eronneet merkittävästi verrokkiryhmästä. Sertraliiniannostusta ei tarvitse muuttaa munuaisten vajaatoiminnan asteen perusteella.

Iäkkäät potilaat

Yli 700 yli 65-vuotiasta potilasta osallistui klinisiin tutkimuksiin. Haittavaikutukset ja niiden ilmaantuvuus iäkkäillä olivat samankaltaisia kuin nuoremmillakin potilailla. SSRI- ja SNRI-lääkkeisiin, myös sertraliiniin, on kuitenkin yhdistetty kliinisesti merkittävää hyponatremiaa iäkkäillä potilailla, joilla tämän haittavaikutuksen riski voi olla suurentunut (ks. kohta 4.4 Hyponatremia).

Diabetes

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

Sähkösoikkihoito

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

Greippimehu

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

Häiriöt virtsan seulontatesteissä

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

Ahdaskulmaglaukooma

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

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.

Natrium

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

Vasta-aiheista

Monoamiinioksidaasin estäjät

Irreversiibelit MAO:n estäjät (esim. selegiliini)

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

Reversiibeli, selektiivinen MAO:n estäjä (moklobemidi)

Serotoniinioireyhtymän riskin vuoksi sertraliinia ei pitäisi antaa yhdessä reversiibelin, selektiivisen MAO:n estäjän (kuten moklobemidin) kanssa. Reversiibelillä MAO:n estäjällä annetun hoidon lopettamisen jälkeen sertraliinihoidon voi aloittaa nopeamminkin kuin vasta 14 päivän kuluttua. Sertraliini suositellaan lopetettavaksi vähintään 7 päivää ennen kuin hoito reversiibelillä MAO:n estäjällä aloitetaan (ks. kohta 4.3).

Reversiibeli, epäselektiivinen MAO:n estäjä (linetsolidi)

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

Vaikeita haittavaikutuksia on ilmoitettu esiintyneen potilailla, joiden MAO:n estäjähoito (esim. metyleenisininen) on äskettäin lopetettu ja joille on aloitettu sertraliinihoito, tai joiden sertraliinihoito on äskettäin lopetettu ennen MAO:n estäjähoidon aloittamista. Tällaisia haittavaikutuksia ovat olleet vapina, myoklonus, hikoilu, pahoinvointi, oksentelu, kasvojen kuumoitus ja punoitus, heitehuimaus ja kuume, johon on liittynyt neuroleptioireyhtymää muistuttavia piirteitä, kouristuskohtaukset ja kuolema.

Pimotsidi

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

Samanaikaista käyttöä sertraliinin kanssa ei suositella

Keskushermostoon vaikuttavat lääkkeet ja alkoholi

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

Muut serotonergiset lääkkeet

Ks. kohta 4.4.

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

Varotoimet

QT-aikaa pidentävät lääkkeet

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

Litium

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

Fenytoiini

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

Triptaanit

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

Varfariini

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

Siksi protrombiiniaikaa on seurattava tarkoin sertraliinihoitoa aloitettaessa tai lopetettaessa.

Muut lääkeyhteisvaikutukset, digoksiini, atenololi, simetidiini

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

Verihiutaleiden toimintaan vaikuttavat lääkkeet

Verenvuotoriski voi suurentua, jos SSRI-lääkkeiden, sertraliini mukaan lukien, kanssa käytetään samanaikaisesti verihäiriövaikuttavien lääkkeiden (esim. tulehduskipulääkkeitä, asetyylisalisyylihappoa ja tiklopidiinia) tai muita verenvuotoriskiä mahdollisesti suurentavia lääkkeitä (ks. kohta 4.4).

Sytokromi P450:n kautta metaboloituvat aineet

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

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

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

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

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

Metamitsoli

Sertraliinin samanaikainen käyttö metamitsolin kanssa, joka on metaboloivien entsyymien, mukaan lukien CYP2B6 ja CYP3A4, induktori, saattaa vähentää sertraliinin pitoisuuksia plasmassa ja mahdollisesti heikentää kliinistä tehoa. Sen vuoksi on suositeltavaa noudattaa varovaisuutta, kun metamitsolia ja sertraliinia annetaan samanaikaisesti; kliinistä vastetta ja/tai lääkeainetasoja tulisi seurata tarvittaessa.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

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

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

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

Epidemiologiset tutkimukset viittaavat siihen, että SSRI-lääkkeiden käyttöön, erityisesti raskauden loppuaikana, saattaa liittyä kohonnut keuhkoverenkierron vastus vastasyntyneillä (PPHN). Havaittu riski oli noin viisi tapaus 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 synnytyksestä 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 (ks. kohta 5.3). Tapausselostukset joitakin SSRI-lääkkeitä käyttäneistä ihmisistä ovat osoittaneet, että vaikutus siittiöihin on palautuva.

Tähän mennessä vaikutusta ihmisen hedelmällisyyteen ei ole havaittu.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

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

4.8 Haittavaikutukset

Yleisin haittavaikutus on pahoinvointi. Sosiaalisten tilanteiden pelon hoidossa miehillä ilmeni seksuaalisia toimintahäiriöitä (siemensyöksyn epäonnistuminen) 14 %:lla sertraliniiryhmässä verrattuna 0 %:lla lumelääkeryhmässä. Mainitut haittavaikutukset ovat annoksesta riippuvaisia ja usein luonteeltaan ohimeneviä hoidon jatkuessa.

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

Taulukossa 1 on haittavaikutukset, joita on havaittu valmisteen markkinoille tulon jälkeen (esiintymistiheys tuntematon) ja lumekontrolloiduissa kliinisissä tutkimuksissa (käsittää yhteensä 2 542 sertraliinia saanutta potilasta ja 2 145 lumelääkettä saanutta potilasta), joissa tutkittiin masennusta, pakko-oireista häiriötä, paniikkihäiriötä, traumaperäistä stressireaktiota ja sosiaalisten tilanteiden pelko.

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

Taulukko 1: Haittavaikutukset

Haittavaikutusten esiintymistiheys lumekontrolloiduissa kliinisissä tutkimuksissa, jotka koskivat masennusta, pakko-oireista häiriötä, paniikkihäiriötä, traumaperäistä stressireaktiota ja sosiaalisten tilanteiden pelko. Yhdistetty analyysi ja kokemukset markkinoille tulon jälkeen.

Elinjärjestelmä	Hyvin yleinen ($\geq 1/10$)	Yleinen ($\geq 1/100$, < $1/10$)	Melko harvinainen ($\geq 1/1000$, < $1/100$)	Harvinainen ($\geq 1/10\ 000$, < $1/1\ 000$)	Esiintymistiheys tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin)
Infektiot		Ylähengitystieinfektio, nielutulehdus, riniitti	gastroenteriitti, välikorvatulehdus	divertikuliitti [§]	
Hyvän- ja pahanlaatuiset ja määrittelemättömät kasvaimet (mukaan lukien kystat ja polyypit)			neoplasma		

Veri ja imukudos				lymfadenopatia , trombosytopenia*§, leukopenia*§	
Immuunijärjestelmä			yliherkkyys*, kausiallergia*	anafylaksia muistuttava reaktio*	
Umpieritys			kilpirauhasen vajaatoiminta*	hyperprolaktinemia*§, antidiureettisen hormonin epäasianmukainen eritys*§	
Aineenvaihdunta ja ravitsemus		ruokahalun vähentyminen, ruokahalun lisääntyminen*		hyperkolesterolemia, diabetes*, hypoglykemia*, hyperglykemia*§, hyponatremia§	
Psyykkiset häiriöt	unettomuus	ahdistuneisuus* , masennus*,agitatio*, sukupuolivietin heikkentyminen*, hermostuneisuus, depersonalisaatio, painajaisunet, hampaiden narskuttelu	itsemurhaajatukset/ käyttäytyminen , psykoottinen häiriö*, epänormaali ajattelu, apatia, aistiharhat*, aggressiivisuus*, euforinen mieliala*, vainoharhaus	dissosiaatiohäiriö*§, poikkeavat unet*§, lääkeriippuvuus, unissakävely, ennenaikainen siemensyöksy	
Hermosto	heitehuimaus, päänsärky*, uneliaisuus	vapina, liikehäiriöt (mukaan lukien ekstrapyramidaaliset oireet, kuten hyperkinesia, hypertonia, dystonia,hampaiden narskuttelu tai epänormaali kävely), tuntoharhat*, hypertonia*, tarkkaavuuden häiriö, makuain häiriö	muistinmenetyks, hypestesia*, tahaton lihassupistelu*, pyörtyminen*, hyperkinesia*, migreeni*, konvulsio*, asentohuimaus, epänormaali koordinaatio, puheen tuottamisen häiriö	kooma*, akatisia (ks. kohta 4.4), dyskinesia, hyperestesia, aivoverisuonten spasmi (mukaan lukien palautuva aivoverisuonten supistumisen oireyhtymä ja Call-Flemingin oireyhtymä)*§, psikomotorinen levottomuus*§ (ks. kohta 4.4), aistihäiriö, koreoatetoosi§,	

				<p>lisäksi ilmoitettiin serotoniinioire yhtymään* tai maligniin neuroleptioireyhtymään liittyviä merkkejä ja oireita: joissakin tapauksissa samanaikaiseen serotonergisten lääkkeiden käyttöön liittyi agitaatio, sekavuus, hikoilu, ripuli, kuume, kohonnut verenpaine, jäykkyys ja takykardia[§]</p>	
Silmät		näköhäiriö*	Mustuaisten laajeneminen*	<p>näkökentän puutos, glaukooma, kaksoiskuvat, valonarkuus, hyfeema[§], erikokoiset mustuaiset^{*§}, epänormaali näkökyky[§], kyynelintehäiriö</p>	makulopatia
Kuulo ja tasapainoelin		korvien soiminen*	korvakipu		
Sydän		sydämentykytys*	takykardia*, sydänhäiriö	<p>sydäninfarkti^{**§}, kääntyvien kärkien takykardia^{*§} (ks. kohdat 4.4 ja 4.5), bradykardia, QT_c ajan pidentyminen* (ks. kohdat 4.4 ja 4.5)</p>	
Verisuonisto		kuumat aallot*	Epänormaali verenvuoto (kuten ruoansulatuskanavan	perifeerinen iskemia	

			verenvuoto)*,k ohonnut verenpaine*,kas -vojen kuumitus ja punoitus, hematuria*,		
Hengityselimet , rintakehä ja välirikarsina		haukottelu*	hengenahdistus , nenäverenvuot o*, bronkospasmi*	hyperventilaati o,interstitiaalinen keuhkosairaus* §, laryngospasmi, dysfonia, stridor*§, hypoventilaatio , hikka	
Ruoansulatusel imistö	pahoinvointi, ripuli, suun kuivuminen	Ruoansulatush äi-riöt, ummetus*, vatsakipu*, oksentelu*, ilmavaivat	meleena, hammashäiriö, ruokatorvituleh dus, kielitulehdus, peräpukamat, syljen liikaeritys, nielemishäiriö, röyhtäily, kielen häiriö	suun haavautuminen , haimatulehdus* §, hematoketsia, kielen haavautuminen , suutulehdus	Mikroskooppin en koliitti
Maksa ja sappi				epänormaali maksan toiminta, vakavat maksatapahtum at (mukaan lukien maksatulehdus, keltaisuus ja maksan vajaatoiminta)	
Iho ja ihonalainen kudos		liikahikoilu, ihottuma*	Periorbitaalinen turvotus*, nokkosihottum a*, hiustenlähtö*, kutina*, purppura*, ihotulehdus, ihon kuivuminen, kasvoturvotus, kylmä hiki	vakavat ihon haittavaikutuks et, (SCAR): esim. Stevens- Johnsonin oireyhtymä* ja epidermaalinen nekrolyysi*§, ihoreaktio*§, valonherkkyys§ , angioedeema, epänormaali hiuslaatu, epänormaali ihontuoksu,	

				rakkuloiva ihotulehdus, follikulaarinen ihottuma	
Luusto, lihakset ja sidekudos		selkäkipu, nivelkipu*, lihaskipu	nivelrikko, lihasten nykiminen, lihaskrampit*, lihasheikkous	rabdomyolyysi*§, luuhäiriö	trismus
Munuaiset ja virtsatiet			Tihentynyt virtsaamistarve, virtsaamishäiriö, virtsaumpi*, virtsanpidätyskyvyttömyys*, polyuria, nokturia	hidastunut virtsaamisen aloittaminen*, oliguria,	
Sukupuolielimet ja rinnat	Siemensyöksyn epäonnistuminen	kuukautishäiriöt*, erektiohäiriö	Seksuaalinen toimintahäiriö (ks. kohta 4.4), menorragia, verenvuotoa emättimestä, naisen seksuaalinen toimintahäiriö (ks. kohta 4.4)	galaktorrea*, atrofinen vulvovaginiitti, eritevuoto sukupuolielimistä, balanopostiitti*§, gynekomastia*, priapismi*	Synnytyksen jälkeinen verenvuoto**;
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	väsymys*	sairaudentunneta*, rintakipu*, voimattomuus*, kuume*	ääreisturvotus*, kylmänväristyksen, kävelyhäiriö*, jano	tyrä, lääketoleranssin heikkeneminen	*
Tutkimukset		painonnousu*	Alaniiniamiinotransferaasin suureneminen*, aspartaattiamiinotransferaasin suureneminen*, painonlasku	veren kolesterolitasonnousu*, epänormaalit kliiniset laboratoriotulokset, epänormaali siemenneste, verihiutaleiden toiminnan muuttuminen*§	
Vammat ja myrkytykset		vaurio			
Kirurgiset ja lääketieteelliset toimenpiteet				Vasodilaatiotoinenmenpide	

* Haittavaikutukset on havaittu valmisteen markkinoilletulon jälkeen

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

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

Sertraliinihoidon lopettamisen yhteydessä ilmenevät vieroitusoireet

Sertraliinihoidon lopettaminen (etenkin äkillisesti) aiheuttaa tavallisesti vieroitusoireita. 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).

Äikkäät potilaat

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

Pediatriset potilaat

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

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

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

Melko harvinainen ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$): QT-ajan piteneminen EKG:ssä (ks. kohdat 4.4, 4.5 ja 5.1), itsemurhayritys, konvulsio, ekstrapyramidaalinen häiriö, tuntoharha, masennus, aistiharha, purppura, hyperventilaatio, anemia, epänormaali maksan toiminta, alaniiniaminotransferaasin suureneminen, virtsarakkotulehdus, herpes simplex, ulkokorvatulehdus, korvakipu, silmäkipu, mustuaisten laajeneminen, sairaudentunne, hematuria, pustulaarinen ihottuma, riniitti, vaurio, painonlasku, lihasten nykiminen, poikkeavat unet, apatia, albuminuria, tihentynyt virtsaamistarve, polyuria, rintojen kipuilu, kuukautishäiriö, hiustenlähtö, ihotulehdus, ihohäiriö, epänormaali ihontuoksu, nokkosihottuma, hampaiden narskuttelu, kasvojen kuumoitus ja punoitus.

Esiintyvyys tuntematon: kastelu

Luokkavaikutukset

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

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

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

www-sivusto: www.fimea.fi

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

4.9 Yliannostus

Toksisuus

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

Oireet

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

QTc-ajan pidentymisestä / kääntyvien kärkien takykardiasta on ilmoitettu sertraliinin yliannostuksen jälkeen; siksi EKG-seurantaa suositellaan aina sertraliinin yliannostustapauksissa (ks. kohdat 4.4, 4.5 ja 5.1).

Hoito

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

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

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

Vaikutusmekanismi

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

subjektiivisiä vaikutuksia, jotka viittaisivat mahdolliseen altistamiseen väärinkäytölle. Sen sijaan alpratsolaamin ja d-amfetamiinin tutkimushenkilöt pisteyttivät lumelääkettä huomattavasti korkeammalle, kun mittarina oli lääkkeestä pitäminen, euforia ja altistaminen väärinkäytölle. Sertraliini ei aiheuttanut d-amfetamiinin kaltaista stimulaatiota ja ahdistuneisuutta eikä alpratsolaamiin liittyvää sedaatiota ja psykomotorisen toiminnan heikkenemistä. Sertraliini ei vahvistanut kokaiinin tarvetta reesusapinoilla, jotka oli opetettu annostelevaan itselleen kokaiinia, eikä se korvannut niillä 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 muuttajia (enemmän erilaisten aineiden väärinkäyttöä, traumaperäisen stressireaktion pitempi kesto, trauman aiheuttaja jne.), jotka korreloivat heikentyneen vaikutuksen kanssa.

Sydämen elektrofysiologia

QT_c-aikaa on tutkittu erikseen perusteellisessa tutkimuksessa, jossa terveille vapaaehtoisilla tutkimushenkilöille tuotettu vakaan tilan altistus oli supraterapeutinen (hoitoannos 400 mg/vrk eli kaksi kertaa suurempi kuin suositeltava enimmäisvuorokausiannos): Kaksisuuntaisen 90 %:n luottamusvälin yläraja (11,666 ms) QT_c:n erolle (pienimmän neliösumman keskiarvo) sertraliinin ja lumelääkkeen välillä oli suurempi kuin ennalta määritetty 10 ms:n raja-arvo 4 tuntia annoksen ottamisen jälkeen. QT_c:n ja plasman sertraliinipitoisuuden välillä todettiin altistus-vasteanalyysissä lievästi positiivinen suhde (0,036 ms/[ng/ml]; p < 0,0001). Altistus-vastemallin perusteella kliinisesti merkittävän QT_c:n pidentymisen (eli 90 %:n luottamusväli ylittää 10 ms) aiheuttava sertraliinipitoisuuden kynnyсарvo on vähintään 2,6 kertaa suurempi kuin suurimmalla suositellulla sertraliiniannoksella (200 mg/vrk) saavutettava keskimääräinen C_{max}-pitoisuus (86 ng/ml) (ks. kohdat 4.4, 4.5, 4.8 ja 4.9).

Lasten pakko-oireinen häiriö

Sertraliinin (50–200 mg/vrk) turvallisuutta ja tehoa on tutkittu avohoidossa olleilla lapsilla (6–12-vuotiailla) ja nuorilla (13–17-vuotiailla), joilla oli pakko-oireinen häiriö mutta ei masennusta. Lumelääkkeellä sokkoutetun yhden viikon valmistelujakson jälkeen potilaat satunnaistettiin saamaan 12 viikon ajan vaihtelevan suuruista joko sertraliini- tai lumelääkeannosta. Aloitusannos lapsille (6–12-vuotiaille) oli 25 mg. Sertraliiniryhmään satunnaistetuilla potilailla osoitettiin merkittävämpää paranemista kuin lumelääkeryhmään satunnaistetuilla mitattuna seuraavilla asteikoilla: Children's Yale-Brown Obsessive Compulsive Scale CY-BOCS (p = 0,005), NIMH Global Obsessive Compulsive Scale

($p = 0,019$) ja CGI Improvement ($p = 0,002$). Lisäksi CGI Severity -asteikolla todettiin sertraliiniryhmässä voimakkaampi suuntaus paranemiseen ($p = 0,089$) kuin lumelääkeryhmässä. Lumelääkeryhmässä CYBOCS-pistemäärä oli lähtötilanteessa keskimäärin $22,25 \pm 6,15$ ja CY-BOCS-pistemäärän muutos lähtötilanteesta keskimäärin $-3,4 \pm 0,82$. Sertraliiniryhmässä CY-BOCS-pistemäärä oli lähtötilanteessa keskimäärin $23,36 \pm 4,56$ ja CY-BOCS-pistemäärän muutos lähtötilanteesta keskimäärin $-6,8 \pm 0,87$. Post hoc -analyysissa hoitoon vastanneista [määritelmä: potilaat, joilla CY-BOCS-pistemäärä (tehon ensisijainen mittari) väheni vähintään 25 % lähtötilanteesta päätetapahtumaan] 53 % oli sertraliinilla hoidettuja potilaita ja 37 % lumelääkkeellä hoidettuja potilaita ($p = 0,03$).

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

Pediatriset potilaat

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

5.2 Farmakokinetiikka

Imeytyminen

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

Jakautuminen

Noiin 98 % verenkierrossa olevasta lääkkeestä on sitoutunut plasman proteiineihin.

Biotransformaatio

Sertraliini läpikäy laajan alkureitin metabolian maksassa.

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

Eliminaatio

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

Lineaarisuus/ei-lineaarisuus

Sertraliinin farmakokinetiikan on osoitettu olevan annokseen suhteutettua annoksella 50–200 mg.

Farmakokinetiikka erityisryhmissä

Pediatriset potilaat, joilla on pakko-oireinen häiriö

Sertraliinin farmakokinetiikkaa on tutkittu 29:llä 6–12-vuotiaalla lapsipotilaalla ja 32:lla 13–17-vuotiaalla nuorella potilaalla. Potilaiden annos suurennettiin asteittain 32 päivän kuluessa määrään 200 mg/vrk joko aloitusannoksesta 25 mg ja 25 mg:n kertalisäyksin tai aloitusannoksesta 50 mg ja 50 mg:n kertalisäyksin. Hoito 25 mg:lla ja 50 mg:lla oli yhtä hyvin siedetty. 200 mg:n annoksella saavutetussa vakaassa tilassa sertraliinipitoisuudet plasmassa olivat 6–12-vuotiaiden ryhmässä noin 35 % suuremmat kuin 13–17-vuotiaiden

ryhmässä ja 21 % suuremmat kuin aikuisten verrokkiryhmässä. Poikien ja tyttöjen välillä ei ollut merkittäviä eroja puhdistumassa. Siksi lapsille, erityisesti pienipainoisille lapsille, suositellaan pientä aloitusannosta ja annoksen suurentamista 25 mg:n lisäyksin. Nuorille voidaan käyttää samaa annostusta kuin aikuisille.

Nuoret ja iäkkäät potilaat

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

Maksan vajaatoiminta

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

Munuaisten vajaatoiminta

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

Farmakogenomiikka

Sertraliinin pitoisuus plasmassa oli noin 50 % korkeampi hitailla CYP2C19-metaboloijilla verrattuna nopeisiin 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 urosten hedelmällisyyteen. Havaittu sikiötoksisuus liittyi luultavasti emotoksisuuteen.

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

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

Nuorilla eläimillä tehdyt tutkimukset

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

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Tabletin ydin:

Kalsiumvetyfosfaattidihydraatti (E341)

Mikrokiteinen selluloosa (E460)

Hydroksipropyyliselluloosa (E463)

Natriumtärkkelysglykolaatti (tyyppi A)

Magnesiumstearaatti (E470b)

Kalvopäällyste:

Opadry White , joka sisältää:

Hypromelloosi 2910 (5mPa.s) (E464)

Makrogoli 400 (E1521)

Polysorbaatti 80 (E433)

Titaanidioksidi (E171)

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kestoaika

Läpipainopakkaus: 3 vuotta

Purkit: 24 kuukautta

6.4 Säilytys

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkaus koko (pakkauskoot)

Sertraline Accord -tabletit on pakattu valkoisiin, läpinäkymättömiin PVC/alumiiniläpipainopakkauksiin ja HDPE-purkkipakkauksiin

Pakkauskoot:

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

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

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

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

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

MT nr: 32927

MT nr: 32928

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 15.03.2016

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

13.06.2022

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Sertraline Accord 50 mg filmdragerade tabletter
Sertraline Accord 100 mg filmdragerade tabletter

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje tablett innehåller sertralinhydroklorid motsvarande 50 mg sertralin.
Varje tablett innehåller sertralinhydroklorid motsvarande 100 mg sertralin.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Filmdragerad tablett.

50 mg:

Vita, bikonvexa, kapselformade, filmdragerade tabletter. På ena sidan märkta med "I" och "C" på vardera sida om brytskåran, ingen märkning på andra sidan. Tabletten kan delas i två lika stora doser.

Längd: cirka 10,5 mm, bredd: cirka 4,2 mm.

100 mg:

Vita, bikonvexa, kapselformade, filmdragerade tabletter, märkta med "IJ" på ena sidan och ingen märkning på andra sidan.

Längd: cirka 13,3 mm, bredd: cirka 5,2 mm.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Sertraline Accord 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.

Posttraumatiskt stressyndrom (PTSD).

4.2 Dosering och administreringsätt

Dosering

Behandlingsstart

Depression och OCD:

Sertralin behandlingen bör inledas med en dos på 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

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 lägsta möjliga för effekt, med justering därefter beroende på behandlingssvar.

Depression:

Behandling under en längre tid kan också vara lämpligt för att förebygga återkommande episoder av 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, minst 6 månader, för att säkerställa att de är symtomfria.

Paniksyndrom och OCD:

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

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 även avsnitt 4.4).

Äldre patienter

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

Patienter med nedsatt leverfunktion

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

längre doseringsintervall ska användas till patienter med nedsatt leverfunktion (se avsnitt 4.4). Sertralin bör inte användas vid gravt nedsatt leverfunktion, då inga kliniska data finns (se avsnitt 4.4).

Patienter med nedsatt njurfunktion

Ingen doseringsjustering är nödvändig för patienter med nedsatt njurfunktion (se avsnitt 4.4).

Administreringssätt

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

Sertraline Accord tabletter kan tas tillsammans med eller utan mat.

Utsättningssymtom vid avbrytande av sertralin behandling

Hastigt avbrytande av behandlingen bör undvikas. Då behandling med sertralin ska upphöra bör dosen minskas gradvis under en period om minst en till två veckor för att minska risken för utsättningssymtom (se avsnitt 4.4 och 4.8). Om oacceptabla symtom uppstår efter en dosminskning eller i samband med avslutande av behandlingen kan en återgång till den tidigare förskrivna 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 utsättning av behandling med en irreversibel MAO-hämmare. Sertralin måste sättas ut minst 7 dagar innan behandling med en irreversibel MAO-hämmare påbörjas (se avsnitt 4.5).

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

4.4 Varningar och försiktighet

Serotonergt syndrom eller malignt neuroleptikasyndrom

Utvecklingen av 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 serotonerga läkemedel (inklusive andra serotonerga antidepressiva läkemedel, amfetaminer, triptaner), med läkemedel som försämrar metabolismen av serotonin (inklusive MAO-hämmare, t.ex. metylenblått), antipsykotika, andra dopaminantagonister och med opiater (inklusive buprenorfin).

Patienterna ska observeras med avseende på tecken eller symtom på serotonergt syndrom eller malignt neuroleptikasyndrom (se avsnitt 4.3)

Byte från selektiva serotoninåterupptagshämmare (SSRI-preparat), 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 såsom fluoxetin.

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

Samtidig administrering av sertralin och andra läkemedel som förstärker den serotonerga neurotransmissionen såsom amfetaminer, tryptofan, fenfluramin och 5-HT-agonister eller

Johannesört (*hypericum perforatum*) ska ske med försiktighet och om möjligt undvikas på grund av risken för farmakodynamisk interaktion.

Förlängning av QT-intervallet/torsade de pointes (TdP)

Fall av förlängt QT-intervall och TdP har rapporterats efter godkännandet för försäljning av sertralin, främst hos patienter med andra riskfaktorer för förlängning av QT-intervallet/TdP. Effekten på förlängt QTc-intervall bekräftades i en noggrann studie av QTc-intervall hos friska frivilliga försökspersoner med ett statistiskt signifikant positivt exponering responsförhållande. Därför bör sertralin användas med försiktighet hos patienter med ytterligare riskfaktorer för QT-förlängning, däribland: hjärtsjukdom, hypokalemi eller hypomagnesemi, hereditet för förlängt QTc-intervall, bradykardi eller samtidig användning av läkemedel som förlänger QTc-intervallet (se avsnitt 4.5 och 5.1).

Aktivering av hypomani eller mani

Symtom på mani/hypomani har rapporterats hos ett litet antal patienter som behandlats med marknadsförda antidepressiva läkemedel och läkemedel mot tvångssyndrom, inklusive sertralin. Sertralin ska användas med försiktighet till patienter med mani/hypomani i anamnesen och behandlingen ska noggrant övervakas av läkare. Sertralin bör sättas ut hos patienter som går in i manisk fas.

Schizophrenia

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. Sertralin bör sättas ut hos patienter som utvecklar kramper.

Suicid/suicidtankar/suicidförsök eller klinisk försämring

Depression är förknippat med en ökad risk för suicidtankar, självdestruktivt beteende och suicid (suicidrelaterade händelser). Denna risk kvarstår tills signifikant förbättring inträtt. Eftersom det kan ta flera veckor innan förbättring uppnås bör patienterna följas upp noggrant fram till dess förbättring sker. Det är en generell klinisk erfarenhet att självmordsrisken kan vara förhöjd i det tidiga skedet av förbättringen.

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

Det är känt att patienter med suicidrelaterade händelser i anamnesen eller patienter med påtagliga suicidtankar innan behandlingen påbörjas har en ökad risk för suicidtankar eller suicidförsök och bör observeras noga under behandlingen. En metaanalys baserad på placebokontrollerade kliniska prövningar av antidepressiva läkemedel hos vuxna patienter med psykiska 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, ska följas noga, särskilt 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.

Pediatrik 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 suicidsymtom. Dessutom finns det endast begränsade kliniska data rörande långsiktig säkerhet hos barn och ungdomar inklusive effekt på tillväxt, sexuell mognad samt kognitiv och beteendemässig utveckling. Ett fåtal fall av hämmad tillväxt och försenad pubertet har rapporterats efter godkännandet för försäljning. Den kliniska relevansen och kausaliteten är ännu oklar (se avsnitt 5.3 för motsvarande prekliniska säkerhetsuppgifter). Läkare måste kontrollera barn och ungdomar under långtidsbehandling med avseende på abnormitet i tillväxt och utveckling.

Onormala blödningar/blödningar

Onormala blödningar inklusive blödningar från huden (ekchymos och purpura) och andra typer av blödningar, t.ex. gastrointestinal eller gynekologisk blödning, inklusive blödning med dödlig utgång, 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 med tidigare blödningssjukdomar (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 anti-diuretiskt hormon (SIADH). Fall av natriumnivåer i serum lägre 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”). 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 allvarigare och/eller akuta fall har varit hallucinationer, synkope, kramper, koma, andningsstillestånd och dödsfall.

Utsättningsymtom vid avbrytande av sertralin behandling

Utsättningsymtom 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 utsättningsymtom 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 oro, illamående och/eller kräkningar, tremor och huvudvärk är de vanligast rapporterade biverkningarna. Vanligtvis är dessa symptom lätta till måttliga, men hos vissa patienter kan de vara svåra. De uppträder vanligtvis under de första dagarna efter avbrytande av behandling, men sådana symptom har i mycket sällsynta fall även rapporterats hos patienter som av misstag glömt en dos. I allmänhet är dessa symptom övergående och upphör vanligtvis inom 2 veckor,

även om de hos vissa individer kan vara långvariga (2–3 månader eller mer). Det rekommenderas därför att sertralin trappas ut gradvis under en period av flera veckor eller månader när behandlingen avslutas, beroende på patientens behov (se avsnitt 4.2).

Akatisi/psykomotorisk rastlöshet

Behandling med sertralin har förknippats 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 multipeldosstudie på patienter med lätt och stabil cirros visade förlängd eliminationshalveringstid och cirka tre gånger högre AUC- och C_{max} -värden jämfört med friska försökspersoner. Det var inga signifikanta skillnader i plasmaproteinbindningen mellan de två grupperna. Sertralin ska 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 oförändrat läkemedel utsöndras via urinen. I studier på patienter med lätt till måttligt nedsatt njurfunktion (kreatininclearance 30–60 ml/min) eller måttligt till gravt 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. Sertralindoseringen behöver inte justeras med hänsyn till graden av nedsatt njurfunktion.

Användning hos äldre

Över 700 äldre patienter (>65 år) har deltagit i kliniska studier. Biverkningsmönstret och förekomsten av biverkningar hos äldre liknade dem hos yngre patienter. SSRI- eller SNRI-läkemedel, inklusive sertralin, har emellertid förknippats med fall av kliniskt signifikant hyponatremi hos äldre patienter, som kan löpa högre risk att få denna biverkning (se ”Hyponatremi” i avsnitt 4.4).

Diabetes

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

Samtidigt intag av sertralin och grapefruktjuice rekommenderas inte (se avsnitt 4.5).

Störning vid urinanalys

Falskt positiva provsvar vid urinanalys av bensodiazepiner med immunanalysscreening har rapporterats hos patienter som tar sertralin. Detta beror på brist på specificitet för screeningmetoden. Falskt positiva provsvar 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.

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.

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

Kontraindicerat

Monoaminoxidashämmare

Irreversibla MAO-hämmare (t.ex. selegilin)

Sertralin får inte användas i kombination med irreversibla MAO-hämmare, såsom selegilin. Sertralin får sättas in tidigast 14 dagar efter utsättning av behandling med en irreversibel MAO-hämmare. Sertralin måste sättas ut minst 7 dagar innan behandling med en irreversibel MAO-hämmare påbörjas (se avsnitt 4.3).

Reversibel, selektiv MAOA-hämmare (moklobemid)

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

Reversibel, icke-selektiv MAO-hämmare (linezolid)

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

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

Pimozid

Ökade pimozidnivåer om cirka 35 % har visats i en studie av en låg engångsdos av pimozid (2 mg). Dessa förhöjda nivåer medförde inte några förändringar 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 av 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 sertralin behandling rekommenderas ändå inte.

Andra serotonerga läkemedel

Se avsnitt 4.4.

Försiktighet rekommenderas också vid administrering av fentanyl (vid generell anestesi eller vid behandling av kronisk smärta), andra serotonerga läkemedel (inklusive andra antidepressiva läkemedel, amfetaminer, triptaner), och med andra opiater (inklusive buprenorfin).

Särskilda försiktighetsåtgärder

Läkemedel som förlänger QT-intervallet

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

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 av tremor jämfört med placebo, vilket indicerar en möjlig farmakodynamisk interaktion. Vid kombinationsbehandling med sertralin och litium bör patienterna övervakas 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 av 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 inducerare av CYP3A4, t.ex. fenobarbital, karbamazepin, Johannesört och rifampicin kan orsaka en minskning av plasmanivåerna av sertralin.

Triptaner

Vid samtidig behandling med sertralin och sumatriptan har sällsynta rapporter efter godkännandet för försäljning beskrivit patienter med kraftlöshet, hyperreflexi, okoordinerat rörelsemönster, förvirring, ångest och agitation. Symtom på serotonergt syndrom kan också uppkomma med andra läkemedel i samma klass (triptaner). Om samtidig behandling med sertralin och triptaner är kliniskt befogad rekommenderas 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 inte känd. 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).

Läkemedel som metaboliseras via cytokrom P450

Sertralin kan ge en lätt till måttlig hämning av CYP2D6. Långtidsbehandling med sertralin 50 mg dagligen visade på måttligt förhöjda (medelvärde 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, särskilt vid högre doser av sertralin.

Sertralin hämmar inte CYP3A4, CYP2C9, CYP2C19 och CYP1A2 på en kliniskt signifikant nivå. Detta har bekräftats i interaktionsstudier *in vivo* 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 ökade 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 orsaka en ännu större ökning av sertralinoxponering. Detta berör även måttliga CYP3A4-hämmare, t.ex. aprepitant, erytromycin, flukonazol, verapamil och diltiazem. Intag av potenta CYP3A4-hämmare ska undvikas under behandling med sertralin.

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

Metamizol

Samtidig administrering av sertralin och metamizol, som är en inducerare av metaboliserande enzymer inklusive CYP2B6 och CYP3A4 kan leda till sänkta plasmakoncentrationer av sertralin och en potentiell minskning av den kliniska effekten. Därför bör försiktighet iakttas 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 belägg 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 har använt sertralin under senare stadier av graviditeten: andnöd, cyanos, apné, kramper, instabil kroppstemperatur, matningssvårigheter, kräkningar, hypoglykemi, hypertoni, hypotoni, hyperreflexi, tremor, skakningar, irritabilitet, letargi, ihållande gråt, somnolens och sömnsvårigheter.

Dessa symtom kan bero antingen på serotonerga effekter eller utsättningsymtom. I de flesta fall börjar dessa komplikationer omedelbart eller strax efter förlossningen (<24 timmar).

Epidemiologiska data har påvisat att användning av SSRI-preparat under graviditet, särskilt i slutet av graviditeten, kan öka risken för persistent pulmonell hypertension hos den nyfödde (PPHN). Den observerade risken var cirka 5 fall på 1 000 graviditeter.

Hos de som inte använder SSRI förekommer 1 till 2 fall PPHN per 1000 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 sertralin nivåerna i bröstmjölk visar att små kvantiteter av sertralin och dess metabolit N-desmetylsertralin utsöndras i bröstmjölk. Allmänt försumbara till upptäckbara 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.

I Tabell 1 presenteras de biverkningar som observerats efter godkännandet för försäljning (ingen känd frekvens) och i placebokontrollerade kliniska prövningar (inkluderande totalt

2 542 patienter som fick sertralin och 2 145 som fick placebo) i form av depression, OCD, paniksyndrom, PTSD och social fobi.

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

Tabell 1: Biverkningar					
Frekvens biverkningar som observerats i placebokontrollerade kliniska prövningar av depression, OCD, paniksyndrom, PTSD och social fobi. Poolad analys och erfarenhet efter godkännandet.					
Organsystem	Mycket vanliga (≥1/10)	Vanliga (≥1/100, <1/10)	Mindre vanliga (≥1/1 000, <1/100)	Sällsynta (≥1/10 000, <1/1 000)	Ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data)
Infektioner och infestationer		övre luftvägsinfektion, faryngit, rinit	gastroenterit, otitis media	divertikulit§	
Neoplasier; benigna, maligna och ospecificerade (samt cystor och polyper)			neoplasm		
Blodet och lymfsystemet				lymfadenopati, trombocytopeni*§, leukopeni*§	
Immunsystemet			överkänslighet*, säsongallergi*	anafylaktoid reaktion*	
Endokrina systemet			hypotyreos*	hyperprolaktinemi*§, inadekvat insöndring av ADH*§	
Metabolism och nutrition		minskad aptit, ökad aptit*		hyperkolesterolemi, diabetes mellitus*, hypoglykemi*, hyperglykemi*§, hyponatremi*§	
Psykiska störningar	insomni	ångest*, depression*, agitation*, minskad libido*, oro, depersonalisation, mardrömmar, bruxism*	suicidtankar/suicidalt beteende, psykotisk störning*, onormala tankar, apati, hallucinationer*, aggression*, eufori*, förföljelsetmani	konversionsstörning*§, paroniri*§, läkemedelsberoende, sömngång, för tidig utlösning	
Centrala och perifera nervsystemet	yrsel, huvudvärk*, somnolens	tremor, rörelsestörningar (inklusive extrapyramidala symtom såsom hyperkinesi,	amnesi, hypoestesi*, ofrivilliga muskelkontraktioner*, synkope*, hyperkinesi*,	koma*, akatysi (se avsnitt 4.4), dyskinesi, hyperestesi, cerebrovaskulär spasm (inklusive reversibelt cerebralt	

Tabell 1: Biverkningar

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

Organsystem	Mycket vanliga (≥1/10)	Vanliga (≥1/100, <1/10)	Mindre vanliga (≥1/1 000, <1/100)	Sällsynta (≥1/10 000, <1/1 000)	Ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data)
		hypertoni, dystoni, tandgnissling eller onormal gång), parestesi*, hypertoni*, uppmärksamhetsstörning, dysgeusi	migrän*, konvulsioner*, postural yrsel, onormal koordination, talstörning	vasokonstriktions-syndrom och Call-Flemings syndrom)*§, psykomotorisk rastlöshet)*§ (se avsnitt 4.4), sensoriska störningar, koreoatetos§, tecken och symtom på serotonergt syndrom* eller malignt neuroleptikasyndrom 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*	skotom, glaukom, diplopi, fotofobi, hyphema)*§, olikstora pupiller)*§, onormal syn§, störning i tårflödet	makulopati
Öron och balansorgan		tinnitus*	öronvärk		
Hjärtat		palpitationer*	takykardi*, störningar i hjärtfunktionen	hjärtinfarkt)*§, Torsade dePointes)*§ (se avsnitt 4.4, 4.5 och 5.1), bradykardi, Förlängt QTc-intervall* (se avsnitt 4.4, 4.5 och 5.1)	
Blodkärl		värmevallningar*	onormala blödningar (såsom gastrointestinal blödning)*, hypertoni*,	perifer ischemi	

Tabell 1: Biverkningar

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

Organsystem	Mycket vanliga (≥1/10)	Vanliga (≥1/100, <1/10)	Mindre vanliga (≥1/1 000, <1/100)	Sällsynta (≥1/10 000, <1/1 000)	Ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data)
			värmevallningar, hematuri*		
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum		gäspningar*	dyspné, näsblod*, bronkospasm*	hyperventilation, interstitiell lungsjukdom*§, laryngospasm, dysfoni, stridor*§, hypoventilation, hicka	
Magtarmkanalen	illamående, diarré, muntorrhet	dyspepsi, förstoppning*, buksmärta*, kräkningar*, väderspänning	melena, tandproblem, esofagit, glossit, hemorrojder, onormalt hög salivavsöndring, dysfagi, rapningar, störningar i tungan	munsår, pankreatit*§, hematochezi, tungsår, stomatit	mikroskopisk kolit
Lever och gallvägar				onormal leverfunktion, allvarliga leverbiverkningar (inklusive hepatit, gulsot och leversvikt)	
Hud och subkutan vävnad		hyperhidros, utslag*	periorbitalt ödem*, urtikaria*, alopeci*, pruritus*, purpura*, dermatit, hudtorrhet, ansiktsödem, kallsvettning	sällsynta rapporter om svåra hudreaktioner (SCAR), t.ex. Stevens-Johnsons syndrom* och epidermal nekrolys*§, hudreaktion*§, fotosensitivitet§, angioödem, onormal hårstruktur, onormal hudlukt, bullös dermatit, follikeluts lag	
Muskuloskeletala systemet och bindväv		ryggsmärta, artralgi*, myalgi	osteoartrit, muskelryckningar, muskelkramper*, muskelsvaghet	rabdomyolys*§, bensjukdom	trismus*
Njurar och urinvägar			pollakisuri, miktionsstörning, urinretention, urininkontinens*, polyuri, nokturi	Blåstömningssvårigheter*, oliguri	
Reproduktions-	ejakulationssvikt	oregelbundna	sexuell dysfunktion	galaktorré*, atrofisk	Postpartum-

Tabell 1: Biverkningar

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

Organsystem	Mycket vanliga (≥1/10)	Vanliga (≥1/100, <1/10)	Mindre vanliga (≥1/1 000, <1/100)	Sällsynta (≥1/10 000, <1/1 000)	Ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data)
organ och bröstkörtel		menstruationer*, erektil dysfunktion	(se avsnitt 4.4), menorrhagi, vaginal blödning, sexuell dysfunktion hos kvinnor (se avsnitt 4.4)	vulvovaginit, genital flytning, balanopostit*§, gynekomasti*, priapism*	blödning**
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	trötthet*	sjukdomskänsla*, smärta i bröstet*, asteni*, pyrexia*	perifert ödem*, frossa, gångsvårigheter*, törst	bråck, minskad läkemedelstolerans	
Undersökningar		viktuppgång*	ökat ALAT*, ökat ASAT*, viktnedgång*	ökat serumkolesterol*, onormala kliniska laboratorieresultat, onormal sperma, förändrad trombocyt-funktion*§	
Skador och förgiftningar och behandlingskomplikationer		skada			
Kirurgiska och medicinska åtgärder				Kärlutvidgnings-operation	

* Biverkning identifierad efter godkännandet

§ Biverkningsfrekvensen utgörs av den beräknade övre gränsen för det 95-procentiga konfidensintervallet med användning av "The Rule of 3".

**Denna biverkning har rapporterats för den terapeutiska klassen SSRI-/SNRI-läkemedel (se avsnitt 4.4 och 4.6).

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 oro, illamående och/eller kräkningar, tremor och huvudvärk är de vanligast rapporterade biverkningarna. 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 nedtrappning av dosen när behandling av sertralin ska avslutas (se avsnitt 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).

Pediatriisk 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 QT på EKG (se avsnitt 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, pustulöst utslag, rinit, skada, viktnedgång, muskelryckningar, onormala drömmar, apati, albuminuri, pollakisuri, polyuri, bröstsmärta, menstruationsrubbnings, 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 via:

webbplats: 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 mindre frekvent.

QT-förlängning/torsade de pointes har rapporterats efter överdosering av sertralin; EKG-övervakning rekommenderas därför alltid vid överdosering av sertralin (se avsnitt 4.4, 4.5 och

5.1)..

Behandling

Det finns ingen specifik antidot för sertralin. Etablera och upprätthåll fri luftväg och säkerställ, 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, jämte allmän symtomatisk och understödjande behandling. På grund av den stora distributionsvolymen för sertralin är forcerad diures, dialys, hemoperfusion och utbytestransfusion sannolikt inte till någon 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 sertralin inte sederande och inverkar inte på den psykomotoriska funktionen. På grund av sertralins selektiva hämning av 5-HT-upptaget förstärker det inte 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 påvisat någon missbruksbenägenhet. I en jämförande, placebokontrollerad, dubbelblind, randomiserad studie av missbruksbenägenheten hos sertralin, alprazolam och d-amfetamin hos människa gav sertralin inte 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 %.

Posttraumatiskt stressyndrom (PTSD)

Kombinerade data från tre 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 sammanslagna 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, källa till trauma osv.) som har samband med minskad effekt.

Kardiell elektrofysiologi

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

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 de 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 sertralingroupen 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 sertralingroupen 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 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 långsiktig säkerhet och effekt saknas för barn.

Pediatrik population

Det finns inga tillgängliga data 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. Föda påverkar inte signifikant biotillgängligheten för

sertralintabletter.

Distribution

Cirka 98 % av cirkulerande läkemedel binds till plasmaproteiner.

Metabolism

Sertralin genomgår omfattande första-passage-metabolism i levern.

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

Eliminering

Den genomsnittliga halveringstiden för sertralin är cirka 26 timmar (inom området 22–36 timmar). I överensstämmelse med den terminala elimineringshalveringstiden är ackumuleringen ungefär tvåfaldig upp till steady state-koncentrationerna, som uppnås efter en vecka vid dosering en gång dagligen. Halveringstiden för N-desmetylsertralin är inom området 62–104 timmar. Sertralin och N-desmetylsertralin genomgår båda omfattande metabolism hos människa, och de därav följande metaboliterna utsöndras i feces och urin i lika mängd.

Endast en liten mängd (<0,2 %) av oförändrat sertralin utsöndras i urinen.

Linjäritet/icke-linjäritet

Sertralin uppvisar dosproportionell farmakokinetik i dosområdet 50–200 mg.

Farmakokinetiken hos särskilda patientgrupper

Barn med OCD

Farmakokinetiken för sertralin 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 i åldersgruppen 6–12 år cirka 35 % högre än i åldersgruppen 13–17 år och 21 % högre än i 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 avsnitt 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 metabolisörer av CYP2C19 jämfört med snabba metabolisörer. Den kliniska betydelsen av detta är oklar och patienter bör titreras baserat på klinisk respons.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Gängse studier avseende säkerhetsfarmakologi, allmäntoxicitet, gentoxicitet och karcinogenicitet visade inte några särskilda risker för människa.

Reproduktionstoxicitetsstudier på djur har inte visat några tecken på teratogenicitet eller negativa effekter på fertiliteten hos handjur. Den fostertoxicitet som observerats berodde troligen på modertoxicitet.

Minskad postnatal överlevnad och kroppsvikt hos avkomman sågs endast under de första dagarna efter födseln. Belägg fanns för att den tidiga postnatala mortaliteten berodde på *in utero*-exponering efter dag 15 i dräktigheten. De fördröjningar i den postnatala utvecklingen som har setts hos avkommor från behandlade djurmödrar berodde förmodligen på effekter hos modern och är därför inte relevant vad avser risk hos människa.

Data från djurstudier på gnagare och 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 på dag 21–56 efter födseln (doser på 10, 40 eller 80 mg/kg/dag) med en doseringsfri återhämningsfas upp till dag 196 efter födseln. Försenad könsomognad förekom hos han- och honråttor vid olika dosnivåer (hanar vid 80 mg/kg och honor vid 10 mg/kg), trots detta fynd fanns inga sertralin-relaterade effekter på någon av de effektmått för han- eller hondjurs fortplantning som utvärderades. Dessutom observerades även dehydrering, pigmenterad sekretion från näsan och en minskad genomsnittlig viktökning på 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 återhämningsfasen 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

Tablettkärna:

Kalciumvätefosfatdihydrat (E341)

Mikrokristallin cellulosa (E460)

Hydroxipropylcellulosa (E463)

Natriumstärkelseglykolat (typ A)

Magnesiumstearat (E470b)

Filmdragering:

Opadry vit innehållande:

Hypromellos 2910 (5mPa.s) (E464)

Makrogol 400 (E1521)

Polysorbat 80 (E433)

Titandioxid (E171)

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

Blisterförpackning: 3 år

Burkar: 2 år

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Tabletterna är förpackade i vita, ogenomskinliga blisterförpackningar av PVC/aluminium och förpackning med HDPE-burk.

Förpackningsstorlekar:

Blisterförpackning: 10, 14, 28, 30, 42, 50, 56, 84, 90 eller 100 tabletter.

Förpackning med HDPE-burk: 50 mg - 250 tabletter, 100 mg - 250 och 500 tabletter (endast för sjukhusbruk).

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion (och övrig hantering)

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Accord Healthcare B. V.
Winthontlaan 200
3526 KV Utrecht
Nederländerna

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

MT nr: 32927

MT nr: 32928

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 15.03.2016

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

13.06.2022