

## **1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

Zoloft 20 mg/ml konsentraatti oraaliliuosta varten

## **2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT**

Yksi millilitra sisältää 20 mg sertraliinia (sertraliinihydrokloridina).

Apuaineet, joiden vaikutus tunnetaan: butyylihydroksitolueeni, etanoli ja glyseroli.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

## **3. LÄÄKEMUOTO**

Konsentraatti oraaliliuosta varten:

Kirkas, väritön liuos ruskeassa lasipullossa. Pullossa on kierrekorkki, johon on kiinnitetty kalibroitu tiputin.

## **4. KLIINiset TIEDOT**

### **4.1 Käyttöaiheet**

Sertraliini on tarkoitettu seuraavien tilojen hoitoon:

Vaikeat masennusjaksot. Vaikeiden masennusjaksojen rekurrenssin esto.

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

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

Sosiaalinen ahdistuneisuushäiriö.

Traumaperäinen stressireaktio.

### **4.2 Annostus ja antotapa**

#### Annostus

#### Aloitushoito

*Masennus ja pakko-oireinen häiriö*

Sertraliinihoito aloitetaan annoksella 50 mg/vrk.

*Paniikkihäiriö, traumaperäinen stressireaktio ja sosiaalinen ahdistuneisuushäiriö*

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

#### Annoksen titraaminen

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

Jos hoitovastetta ei saavuteta 50 mg:n annoksella, potilas voi hyötyä annoksen suurentamisesta.

Annosta tulisi suurentaa 50 mg:n kertalisäyksen enintään kerran viikossa suurimpaan

suositusannokseen (200 mg/vrk) saakka. Annosta saa muuttaa enintään kerran viikossa, koska sertraliinin eliminaation puoliintumisaika on 24 tuntia.

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

### Ylläpitohoito

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

### *Masennus*

Pitkäkestoisempi hoito voi olla asianmukaista myös vaikeiden masennusjaksojen rekurrenssin estämiseksi. Useimmissa tapauksissa suositusannos tähän tarkoitukseen on sama kuin jota käytetään meneillään olevan masennusjakson hoitoon. Masennuspotilaita on hoidettava oireettomuuden varmistamiseksi riittävän pitkään, vähintään 6 kuukautta.

### *Paniikkihäiriö ja pakko-oireinen häiriö*

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

### Iäkkäät potilaat

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

### Maksan vajaatoimintapotilaat

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

### Munuaisten vajaatoimintapotilaat

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

### Pediatriset potilaat

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

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

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

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

Tehoa lasten vaikeiden masennusjaksojen hoidossa ei ole osoitettu.

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

### Antotapa

Sertraliini otetaan kerran vuorokaudessa joko aamulla tai illalla.

Sertraliinikonsentraatin oraaliliuosta varten voi ottaa joko ruoan kanssa tai ilman ruokaa.

Sertraliinikonsentraatti oraaliliuosta varten on laimennettava ennen käyttöä (ks. kohta 6.6).

#### 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).

Sertraliinikonsentraattia oraaliiliuosta varten ei saa käyttää yhdessä disulfiraamin kanssa oraalikonsentraatin sisältämän alkoholin vuoksi (ks. kohdat 4.4 ja 4.5).

### **4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet**

#### Serotoniinioireyhtymä tai maligni neuroleptioireyhtymä

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

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

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

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

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

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

Sertraliinin markkinoille tulon jälkeen on raportoitu tapauksia QT-ajan pidentymisestä ja kääntyvien kärkien takykardiasta. Suurin osa raporteista koski potilaita, joilla oli myös muita QT-ajan pidentymiseen/kääntyvien kärkien takykardiaan altistavia riskitekijöitä. Tämän vuoksi varovaisuutta on syytä noudattaa hoidettaessa potilaita, joilla on QT-ajan pidentymiseen altistavia riskitekijöitä.

#### Hypomanian tai manian aktivoituminen

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

#### Skitsofrenia

Skitsofreniapotilaiden psykoottiset oireet voivat pahentua.

#### Kouristuskohtaukset

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

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

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

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

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

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

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

#### Epänormaali verenvuoto

SSRI-lääkkeiden käytön yhteydessä on ilmoitettu verenvuotohäiriöitä, mukaan lukien ihoon liittyviä verenvuotoja (ekkymoosia ja purppuraa), ja muita verenvuototapahtumia, kuten verenvuotoja maha-suolikanavassa tai gynekologisia verenvuotoja, myös kuolemaan johtaneita verenvuotoja. Varovaisuutta on noudatettava, kun SSRI-lääkkeitä käyttävä potilas käyttää samanaikaisesti erityisesti verihiutaleiden toimintaan tunnetusti vaikuttavia lääkkeitä (esim. antikoagulantit, epätyypilliset psykoosilääkkeet ja fentiatsiinit, useimmat trisykliset masennuslääkkeet, asetyylisalisyylihappo ja ei-steroidiset tulehduskipulääkkeet). Varovaisuutta on noudatettava myös hoidettaessa potilaita, joilla on anamneesissa verenvuotohäiriöitä (ks. kohta 4.5).

#### Hyponatremia

SSRI- tai SNRI-lääkkeiden, myös sertraliinin, käyttö voi johtaa hyponatremiaan. Monissa tapauksissa hyponatremia näyttäisi johtuvan antidiureettisen hormonin epäasianmukaisen erityksen oireyhtymästä (SIADH). Joissakin tapauksissa seerumin natriumtason on ilmoitettu olevan alle 110 mmol/l. SSRI- ja SNRI-lääkkeiden aiheuttaman hyponatremian riski voi olla suurentunut iäkkäillä potilailla. Riski voi olla suurentunut myös diureetteja käyttävillä potilailla tai potilailla, joilla on muusta syystä johtuva nestevaje (ks. läkkäät 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, pyörtäminen, kouristuskohtaus, kooma, hengityspysähdys ja kuolema.

#### Vieroitusoireet sertraliinihoidon lopettamisen yhteydessä

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

Vieroitusoireiden riski voi riippua useista tekijöistä, kuten hoidon kestosta ja annoksesta sekä annoksen pienentämisvauhdista. 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/psyykomotorinen levottomuus

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

#### Heikentynyt maksan toiminta

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

#### Heikentynyt munuaisten toiminta

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

#### Iäkkäät potilaat

Yli 700 yli 65-vuotiaasta potilasta osallistui kliinisiin 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.

#### Sähköhoito (ECT)

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

#### Greippimehu

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

#### Häiriöt virtsan seulontatesteissä

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

#### Ahdaskulmaglaukooma

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

#### Sertraliinikonsentraatti oraaliliuosta varten

Sertraliinikonsentraatti oraaliliuosta varten sisältää 12 % etanolia (ks. kohdat 4.3 ja 4.5), glyserolia ja butyylihydroksitolueenia.

Etanoli: Valmisteen sisältämä alkoholi on otettava huomioon, jos potilaan maksan toiminta on heikentynyt, potilaalla on alkoholin väärinkäyttöä, epilepsia, aivovamma tai -sairaus tai jos hän on raskaana tai lapsi.

Butyylihydroksitolueeni: voi ärsyttää silmiä, ihoa ja limakalvoja.

Glyseroli: voi suurina annoksina aiheuttaa päänsärkyä, vatsakipua ja ripulia.

#### Lateksiyliherkkyys

Tämän lääkevalmisteen pakkaus sisältää lateksia. Lateksi voi aiheuttaa vakavia allergisia reaktioita.

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

#### Samanaikainen käyttö sertraliinin kanssa vasta-aiheista

#### Monoamiinioksidaasin estäjät

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

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

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

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 potilailla, joiden MAO:n estäjähoito (esim. metyyleenisininen) 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, kouristuskohotukset 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 suoritustakykyyn. Sertraliinin ja alkoholin samanaikaista käyttöä ei kuitenkaan suositella.

#### *Muut serotonergiset lääkkeet*

Katso kohta 4.4.

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

#### Samanaikainen käyttö sertraliinin kanssa edellyttää erityisiä varotoimia

#### *QT-aikaa pidentävät lääkkeet*

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

#### *Litium*

Terveille vapaaehtoisille tutkimushenkilöille tehdyissä lumekontrolloiduissa tutkimuksissa litiumin ja sertraliinin samanaikainen anto ei muuttanut litiumin farmakokinetiikkaa merkittävästi, mutta lisäksi

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 pitkäaikaikäisyssä 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 poissulkea ettei muut CYP3A4:n induktorit kuten esim. fenobarbitaali, karbamatsepiini, mäkikuisma tai rifampisiini voisi pienentää sertraliinin pitoisuutta plasmassa.

#### Triptaanit

Sertraliinin markkinoilletulon jälkeen joissakin harvinaisissa tapauksissa on ilmoitettu sertraliinin ja sumatriptaanin samanaikaisen käytön jälkeen voimattomuutta, hyperrefleksiaa, ataksiaa, sekavuutta, ahdistuneisuutta ja agitaatiota. Serotoniinioreyhtymän 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 verihiutaleiden toimintaan vaikuttavia lääkkeitä (esim. ei-steroidisia tulehduskipulääkkeitä, asetyylisalisyylihappoa ja tiklopidiinia) tai muita verenvuotoriskiä mahdollisesti suurentavia lääkkeitä (ks. kohta 4.4).

#### Hermo-lihasliitoksen salpaajat

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

#### Sytokromi P450:n kautta metaboloituvat lääkkeet

Sertraliini voi estää CYP2D6:ta lievästi tai kohtalaisesti. Kun sertraliinia annettiin pitkäkestoisesti 50 mg/vrk, desipramiinin (CYP2D6-isoentsyymin aktiivisuuden merkkiaine) vakaan tilan pitoisuus plasmassa suureni kohtalaisesti (keskimäärin 23–37 %). Muilla, 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 suoritettussa vaihtovuoroisessa tutkimuksessa sertraliinin pitoisuus plasmassa lisääntyi noin 100 %, kun päivittäin juotiin kolme lasillista greippimehua. Tästä syystä greippimehun käyttöä tulisi välttää sertraliinihoidon aikana (ks. kohta 4.4).

Greippimehun yhteisvaikutustutkimukseen perustuen, ei voida sulkea pois että sertraliinin ja voimakkaiden CYP3A4:n estäjien, esim. proteaasiinhibiittorit, ketokonatsoli, itrakonatsoli, posakonatsoli, vorikonatsoli, klaritromysiini, telitromysiini ja nefatsodoni yhteiskäyttö voisi johtaa vielä suurempaan sertraliinialtistukseen. Tämä koskee myös kohtalaisia CYP3A4:n estäjiä kuten aprepitanttia, erytromysiinia, flukonatsolia, verapamiilia ja diltiatseemia. Voimakkaiden CYP3A4:n estäjien käyttöä pitää välttää sertraliinihoidon aikana.

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

#### Sertraliinikonsentraatti oraaliliuosta varten ja disulfiraami

Konsentraatti oraaliliuosta varten sisältää pienen määrän alkoholia. Etanolin nauttiminen disulfiraamin kanssa aiheuttaa haittavaikutuksen niin kauan kuin seerumissa on disulfiraamia tai asetaldehydidehydrogenaasin aktiviteetti on vähäistä. Tämä vaikutus saattaa maksan toiminnasta riippuen kestää jopa kaksi viikkoa viimeisestä disulfiraamiannoksesta laskettuna, tosin yksi viikko on tyypillisempi vaikutuksen kesto tavanomaisia annoksia käytettäessä. Tämän vuoksi sertraliinikonsentraattia oraaliliuosta varten ei saa käyttää yhdessä disulfiraamin kanssa eikä 14 päivään disulfiraamin käytön lopettamisesta (ks. kohdat 4.3 ja 4.4).

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

### Raskaus

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

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

Vastasyntyneitä on tarkkailtava, jos äidin sertraliinin käyttö jatkuu raskauden loppuvaiheeseen, erityisesti viimeiseen kolmannekseen, asti. Vastasyntyneellä voi ilmetä seuraavia oireita, jos äidin sertraliinin käyttö on jatkunut raskauden loppuvaiheeseen: hengitysvajausoireyhtymä, syanoosi, hengityspysähdys, kouristuskohaukset, ruumiinlämmön vaihtelut, ruokintavaikeus, oksentelu, hypoglykemia, lisääntynyt lihasjänteys, hypotonia, hyperrefleksia, vapina, säpsähtely, ärtyvyys, letargia, jatkuva itkeminen, uneliaisuus ja nukkumisvaikeus. Nämä oireet saattavat johtua joko serotonergisista vaikutuksista tai vieroitusoireista. Suurimmassa osassa tapauksista komplikaatiot alkavat heti tai pian (< 24 tuntia) synnytyksen jälkeen.

Epidemiologiset tutkimukset viittaavat siihen, että SSRI:ien käyttöön, erityisesti raskauden loppuaikana, saattaa liittyä kohonnut keuhkoverenkierron vastus vastasyntyneillä (PPHN). Havaittu riski oli noin viisi tapausta 1000 raskautta kohti. Väestössä keskimäärin esiintyy 1-2 PPHN-tapausta 1000 raskautta kohti.

### Imetys

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

### Hedelmällisyys

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

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

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

## **4.8 Haittavaikutukset**

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

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

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

Joidenkin 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 sosiaalista ahdistuneisuushäiriötä. Yhdistetty analyysi ja kokemukset markkinoilletulon jälkeen (esiintymistiheys tuntematon).

| Hyvin yleiset<br>( $\geq 1/10$ )                                             | Yleiset<br>( $\geq 1/100 - < 1/10$ )               | Melko harvinaiset<br>( $\geq 1/1\,000 - < 1/100$ ) | Harvinaiset<br>( $\geq 1/10\,000 - < 1/1\,000$ )     | Hyvin harvinaiset<br>( $< 1/10\,000$ ) | Esiintymistiheys tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin) |
|------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------|----------------------------------------------------|------------------------------------------------------|----------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------|
| <i>Infektiot</i>                                                             |                                                    |                                                    |                                                      |                                        |                                                                                 |
|                                                                              | Nielutulehdus                                      | Ylähengitystieinfektio, riniitti                   | Divertikuliitti, gastroenteriitti, välikorvatulehdus |                                        |                                                                                 |
| <i>Hyvän- ja pahanlaatuiset kasvaimet (mukaan lukien kystat ja polyypit)</i> |                                                    |                                                    |                                                      |                                        |                                                                                 |
|                                                                              |                                                    |                                                    | Neoplasma†                                           |                                        |                                                                                 |
| <i>Veri ja imukudos</i>                                                      |                                                    |                                                    |                                                      |                                        |                                                                                 |
|                                                                              |                                                    |                                                    | Lymfadenopatia                                       |                                        | Leukopenia, trombositopenia                                                     |
| <i>Immuunijärjestelmä</i>                                                    |                                                    |                                                    |                                                      |                                        |                                                                                 |
|                                                                              |                                                    | Yliherkkyys                                        | Anafylaksia muistuttava reaktio                      |                                        | Allergia                                                                        |
| <i>Umpieritys</i>                                                            |                                                    |                                                    |                                                      |                                        |                                                                                 |
|                                                                              |                                                    | Kilpirauhasen vajaatoiminta                        |                                                      |                                        | Hyperprolaktinemia, antidiureettisen hormonin epäasianmukainen eritys           |
| <i>Aineenvaihdunta ja ravitsemus</i>                                         |                                                    |                                                    |                                                      |                                        |                                                                                 |
|                                                                              | Ruokahalun vähentyminen, ruokahalun lisääntyminen* |                                                    | Diabetes, hyperkolesterolemia, hypoglykemia          |                                        | Hyponatremia, hyperglykemia                                                     |
| <i>Psyykkiset häiriöt</i>                                                    |                                                    |                                                    |                                                      |                                        |                                                                                 |
| Unettoisuus                                                                  | Masennus*, depersonalisaatio, painajaisunet,       | Aistiharhat*, aggressiivisuus*, euforinen          | Dissosiaatiohäiriö, lääkeriippuvuus, psykoottinen    |                                        | Poikkeavat unet                                                                 |

| <b>Hyvin yleiset</b><br>(≥ 1/10)                                               | <b>Yleiset</b><br>(≥ 1/100 –< 1/10)                                                                 | <b>Melko harvinaiset</b><br>(≥ 1/1 000 –< 1/100)                                                                                                                           | <b>Harvinaiset</b><br>(≥ 1/10 000 –< 1/1 000)                                                              | <b>Hyvin harvinaiset</b><br>(< 1/10 000) | <b>Esiintymistiheys tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin)</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
|--------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| (19 %)                                                                         | ahdistuneisuus*, agitaatio*, hermostuneisuus, sukupuolivietin heikkeneminen*, hampaiden narskuttelu | mieliala*, apatia, epänormaali ajattelu                                                                                                                                    | häiriö*, harhaluuloisuus, itsemurha-ajatukset/-käyttäytyminen***, unissakävely, ennenaikainen siemensyöksy |                                          |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
| <i>Hermosto</i>                                                                |                                                                                                     |                                                                                                                                                                            |                                                                                                            |                                          |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
| Heitehui-<br>maus<br>(11 %),<br>uneliaisuus<br>(13 %),<br>päänsärky<br>(21 %)* | Tuntoharhat*, vapina, liiallinen lihasjänteys, makuaistin häiriö, tarkkaavuuden häiriö              | Konvulsio*, tahaton lihassupistelu*, epänormaali koordinaatio, hyperkinesia, muistinmenetys, hypestesia*, puheen tuottamisen häiriö, asentohuimaus, pyörtyminen, migreeni* | Kooma*, koreoatetoosi, dyskinesia, hyperestesia, aistihäiriö                                               |                                          | Liikehäiriöt (mukaan lukien ekstrapyramidaaliset oireet, kuten hyperkinesia, hypertonia, liiallinen lihasjänteys, hampaiden narskuttelu tai epänormaali kävely).<br><br>Lisäksi ilmoitettiin serotoniini-oireyhtymään tai maligniin neuroleptioireyhtymään liittyviä merkkejä ja oireita: joissakin tapauksissa samanaikaiseen serotonergisten lääkkeiden käyttöön liittyi agitaatio, sekavuus, hikoilu, ripuli, kuume, kohonnut verenpaine, |

| Hyvin yleiset<br>( $\geq 1/10$ )                | Yleiset<br>( $\geq 1/100 - < 1/10$ ) | Melko harvinaiset<br>( $\geq 1/1\,000 - < 1/100$ )   | Harvinaiset<br>( $\geq 1/10\,000 - < 1/1\,000$ )                                      | Hyvin harvinaiset<br>( $< 1/10\,000$ ) | Esiintymistiheys tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin)                                                                                                                           |
|-------------------------------------------------|--------------------------------------|------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                                 |                                      |                                                      |                                                                                       |                                        | jäykkyys ja takykardia.<br>Akatisia ja psykomotorinen levottomuus (ks. kohta 4.4), aivoverisuonten spasmi (mukaan lukien palautuva aivoverisuonten supistumisen oireyhtymä ja Call-Flemingin oireyhtymä). |
| <i>Silmät</i>                                   |                                      |                                                      |                                                                                       |                                        |                                                                                                                                                                                                           |
|                                                 | Näköhäiriö                           | Mustuaisten laajeneminen*                            | Glaukooma, kyynelintien häiriö, näkökentän puutos, kaksoiskuvat, valonarkuus, hyfeema |                                        | Epänormaali näkökyky, erikokoiset mustuaiset                                                                                                                                                              |
| <i>Kuulo ja tasapainoelin</i>                   |                                      |                                                      |                                                                                       |                                        |                                                                                                                                                                                                           |
|                                                 | Korvien soiminen*                    | Korvakipu                                            |                                                                                       |                                        |                                                                                                                                                                                                           |
| <i>Sydän</i>                                    |                                      |                                                      |                                                                                       |                                        |                                                                                                                                                                                                           |
|                                                 | Sydämentykytys*                      | Takykardia                                           | Sydäninfarkti, bradykardia, sydänhäiriö                                               |                                        | QT-ajan pidentyminen, kääntyvien kärkien takykardia                                                                                                                                                       |
| <i>Verisuonisto</i>                             |                                      |                                                      |                                                                                       |                                        |                                                                                                                                                                                                           |
|                                                 | Kuumat aallot*                       | Kohonnut verenpaine*, kasvojen kuumoitus ja punoitus | Perifeerinen iskemia, hematuria                                                       |                                        | Epänormaali verenvuoto (kuten ruoansulatuskanavan verenvuoto)                                                                                                                                             |
| <i>Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina</i> |                                      |                                                      |                                                                                       |                                        |                                                                                                                                                                                                           |

| <b>Hyvin yleiset</b><br>( $\geq 1/10$ )                    | <b>Yleiset</b><br>( $\geq 1/100 - < 1/10$ )                       | <b>Melko harvinaiset</b><br>( $\geq 1/1\,000 - < 1/100$ )                                                                 | <b>Harvinaiset</b><br>( $\geq 1/10\,000 - < 1/1\,000$ )                                                      | <b>Hyvin harvinaiset</b><br>( $< 1/10\,000$ ) | <b>Esiintymistiheys tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin)</b>                                                                              |
|------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                                            | Haukottelu*                                                       | Bronkospasmi*, hengenahdistus, nenäverenvuoto                                                                             | Laryngospasmi, hyperventilaatio, hypoventilaatio, stridor, dysfonia, hikka                                   |                                               | interstitiaalinen keuhkosairaus                                                                                                                                     |
| <i>Ruoansulatuselimistö</i>                                |                                                                   |                                                                                                                           |                                                                                                              |                                               |                                                                                                                                                                     |
| Ripuli (18 %), pahoinvointi (24 %), suun kuivuminen (14 %) | Vatsakipu*, oksentelu*, ummetus*, ruoansulatushäiriöt, ilmavaivat | Ruokatorvitulehdus, nielemishäiriö, peräpukamat, syljen liikaeritys, kielen häiriö, röyhtäily                             | Meleena, hematoketsia, suutulehdus, kielen haavautuminen, hammashäiriö, kielitulehdus, suun haavautuminen    |                                               | Haimatulehdus                                                                                                                                                       |
| <i>Maksa ja sappi</i>                                      |                                                                   |                                                                                                                           |                                                                                                              |                                               |                                                                                                                                                                     |
|                                                            |                                                                   |                                                                                                                           | Epänormaali maksan toiminta                                                                                  |                                               | Vakavat maksatapahtumat (myös: maksatulehdus, keltaisuus ja maksan vajaatoiminta)                                                                                   |
| <i>Iho ja ihonalainen kudos</i>                            |                                                                   |                                                                                                                           |                                                                                                              |                                               |                                                                                                                                                                     |
|                                                            | Ihottuma*, liikkahikoilu                                          | Periorbitaalinen turvotus*, kasvoturvotus, purppura*, hiustenlähtö*, kylmä hiki, ihon kuivuminen, nokkosihottuma*, kutina | Ihotulehdus, rakkuloiva ihotulehdus, follikulaarinen ihottuma, epänormaali hiuslaatu, epänormaali ihontuoksu |                                               | Harvinaiset ilmoitukset ihon vaikeista haittavaikutuksista: esim. Stevens-Johnsonin oireyhtymä ja epidermaalinen nekrolyysi, angioedeema, valonherkkyys, ihoreaktio |
| <i>Luusto, lihakset ja sidekudos</i>                       |                                                                   |                                                                                                                           |                                                                                                              |                                               |                                                                                                                                                                     |
|                                                            | Nivelkipu, lihaskipu                                              | Nivelrikko, lihasheikkous, selkäkipu, lihasten                                                                            | Luuhäiriö                                                                                                    |                                               | Lihaskrampit                                                                                                                                                        |

| <b>Hyvin yleiset</b><br>( $\geq 1/10$ )              | <b>Yleiset</b><br>( $\geq 1/100 - < 1/10$ ) | <b>Melko harvinaiset</b><br>( $\geq 1/1\,000 - < 1/100$ )                                                         | <b>Harvinaiset</b><br>( $\geq 1/10\,000 - < 1/1\,000$ )                                                        | <b>Hyvin harvinaiset</b><br>( $< 1/10\,000$ ) | <b>Esiintymistiheys tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin)</b> |
|------------------------------------------------------|---------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------|
|                                                      |                                             | nykiminen                                                                                                         |                                                                                                                |                                               |                                                                                        |
| <i>Munuaiset ja virtsatiet</i>                       |                                             |                                                                                                                   |                                                                                                                |                                               |                                                                                        |
|                                                      |                                             | Nokturia, virtsaumpi*, polyuria, tihentynyt virtsaamistarve, virtsaamishäiriö, virtsanpidätyskyvyttömyys*         | Oliguria, hidastunut virtsaamisen aloittaminen                                                                 |                                               |                                                                                        |
| <i>Sukupuolielimet ja rinnat**</i>                   |                                             |                                                                                                                   |                                                                                                                |                                               |                                                                                        |
| Siemen-syöksyn epäonnistuminen<br>(14 %)             | Erektiohäiriö                               | Verenvuoto emättimestä, seksuaalinen toimintahäiriö, naisen seksuaalinen toimintahäiriö, kuukautishäiriöt         | Menorragia, atrofinen vulvovaginiitti, balanopostiitti, eritevuoto sukupuolielimistä, priapismi*, galaktorrea* |                                               | Gynekomastia                                                                           |
| <i>Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat</i> |                                             |                                                                                                                   |                                                                                                                |                                               |                                                                                        |
| Väsymys<br>(10 %)*                                   | Rintakipu*, sairaudentunne*                 | Ääreisturvotus, kylmänväristykset, kuume*, voimattomuus*, jano                                                    | Tyrä, lääketoleranssin heikkeneminen, kävelyhäiriö                                                             |                                               |                                                                                        |
| <i>Tutkimukset</i>                                   |                                             |                                                                                                                   |                                                                                                                |                                               |                                                                                        |
|                                                      |                                             | Alaniiniaminotransferaasin suureneminen*, aspartaattiaminotransferaasin suureneminen*, painonlasku*, painonnousu* | . Epänormaali siemenneste, veren kolesterolitason nousu                                                        |                                               | Epänormaalit kliiniset laboratoriotulokset, verihiutaleiden toiminnan muuttuminen      |
| <i>Vammat ja myrkytykset</i>                         |                                             |                                                                                                                   |                                                                                                                |                                               |                                                                                        |
|                                                      |                                             |                                                                                                                   | Vaurio                                                                                                         |                                               |                                                                                        |
| <i>Kirurgiset ja lääketieteelliset toimenpiteet</i>  |                                             |                                                                                                                   |                                                                                                                |                                               |                                                                                        |
|                                                      |                                             |                                                                                                                   | Vasodilaatiotoimenpide                                                                                         |                                               |                                                                                        |

| <b>Hyvin yleiset</b><br>( $\geq 1/10$ ) | <b>Yleiset</b><br>( $\geq 1/100 - < 1/10$ ) | <b>Melko harvinaiset</b><br>( $\geq 1/1\,000 - < 1/100$ ) | <b>Harvinaiset</b><br>( $\geq 1/10\,000 - < 1/1\,000$ ) | <b>Hyvin harvinaiset</b><br>( $< 1/10\,000$ ) | <b>Esiintymistiheys tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin)</b> |
|-----------------------------------------|---------------------------------------------|-----------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------|-----------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------|
|-----------------------------------------|---------------------------------------------|-----------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------|-----------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------|

*Jos haitallinen kokemus ilmeni masennuksen, pakko-oireisen häiriön, paniikkihäiriön, traumaperäisen stressireaktion tai sosiaalisen ahdistuneisuushäiriön yhteydessä, elinjärjestelmän termi luokiteltu uudelleen masennustutkimuksissa käytetyllä elinjärjestelmän termillä.*

*† Yhdellä sertraliinia saaneella potilaalla ilmoitettiin neoplasma vs ei yhdelläkään lumelääkeryhmässä.*

*\* Näitä haittavaikutuksia on ilmennyt myös valmisteen markkinoilletulon jälkeen*

*\*\* Näissä haittavaikutuksissa potilaiden lukumäärä on ilmoitettu erikseen sukupuolen mukaan: sertraliini (1 118 miestä, 1 424 naista, lumelääke (926 miestä, 1 219 naista))*

*Pakko-oireisessa häiriössä vain lyhyitä, 1–12 viikon tutkimuksia*

*\*\*\* Itsemurha-ajatuksia ja -käyttäytymistä on raportoitu sertraliinihoidon aikana tai pian hoidon lopettamisen jälkeen (ks. kohta 4.4).*

#### 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).

#### Läkkäät potilaat

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

#### Pediatriset potilaat

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

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

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

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

*Tuntematon:* Kastelu.

#### Luokkavaikutukset



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

#### Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

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

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

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

00034 FIMEA

## **4.9 Yliannostus**

### Toksisuus

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

### Oireet

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

Sertraliinin yliannostustapauksissa on ilmoitettu QT-ajan pidentymistä ja kääntyvien kärkien takykardiaa; siksi EKG-seurantaa suositellaan aina sertraliinin yliannostuksen yhteydessä.

### Hoito

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

## **5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET**

### **5.1 Farmakodynamiikka**

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

#### Vaikutusmekanismi

Sertraliini estää serotoniinin (5-HT:n) neuronaalista soluunottoa *in vitro* potentisti ja spesifisesti; tämä johtaa eläimillä 5-HT:n vaikutusten voimistumiseen. Sertraliinin vaikutus noradrenaliinin ja dopamiinin neuronaaliseen takaisinottoon on hyvin heikko. Kliinisinä annoksina sertraliini estää serotoniinin soluunottoa ihmisen verihiutaleissa. Se ei vaikuta eläimiin stimuloivasti, sedatiivisesti, antikolinergisesti eikä kardiotoksisesti. Terveille vapaaehtoisille tutkimushenkilöille tehdyissä

kontrolloiduissa tutkimuksissa sertraliini ei aiheuttanut sedaatiota eikä häirinnyt psykomotorista suoritusta. Selektiivisenä 5-HT:n takaisinoton estäjänä sertraliini ei vahvista katekolaminergistä vaikutusta. Sertraliinilla ei ole affiniteettia (kolinergisiin) muskariini-, serotonergisiin, dopaminergisiin, adrenergisiin, histaminergisiin, GABA- eikä bentsodiatsepiinireseptoreihin. Sertraliinin pitkäaikaisantoon eläimille liittyi aivojen adnoreseptorien vähenemistä (down-regulation). Sama vaikutus on muillakin kliinisesti tehokkailla masennuslääkkeillä ja pakko-oireisten häiriöiden lääkkeillä.

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

### Kliininen teho ja turvallisuus

#### Vaikea masennustila

Tutkimuksessa ne masennusta sairastaneet avohoitopotilaat, joilla saavutettiin hoitovaste 8-viikkoisen avoimen aloitushoidon loppuun mennessä sertraliiniannoksella 50–200 mg/vrk (n = 295), satunnaistettiin saamaan vielä 44 viikon ajan kaksoissokkoutettua jatkohoitoa: potilaat saivat joko 50–200 mg/vrk sertraliinia tai lumelääkettä. Sertraliinipotilailla todettiin tilastollisesti merkitsevästi vähemmän relapseja kuin lumelääkettä saaneilla. Keskimääräinen annos hoidossa loppuun saakka pysyneillä oli 70 mg/vrk. Hoitoon vastanneita (%) (määritelmä: potilaat, joilla ei todettu relapsia) oli sertraliiniryhmässä 83,4 % ja lumelääkeryhmässä 60,8 %.

#### Traumaperäinen stressireaktio

Yhdistetyt tulokset kolmesta tutkimuksesta, jotka koskivat traumaperäistä stressireaktiota yleisväestössä, osoittivat, että miehet vastasivat hoitoon harvemmin kuin naiset. Kahdessa yleisväestöllä tehdyssä, tuloksiltaan tilastollisesti merkitsevässä tutkimuksessa sertraliini- ja lumelääkehoitoon vastanneita miehiä ja naisia oli suurin piirtein saman verran (naiset: 57,2 % vs 34,5 %; miehet 53,9 % vs 38,2 %). Yleisväestöllä tehtyihin tutkimuksiin osallistui yhteensä 184 miestä ja 430 naista, minkä vuoksi naisia koskevat tulokset ovat vakaampia ja miehiin liittyi muita lähtötilanteen muuttujia (enemmän erilaisten aineiden väärinkäyttöä, traumaperäisen stressireaktion pitempi kesto, trauman aiheuttaja, jne.), jotka korreloivat heikentyneen vaikutuksen kanssa.

#### Lasten pakko-oireinen häiriö

Sertraliinin (50–200 mg/vrk) turvallisuutta ja tehoa on tutkittu avohoidossa olleilla lapsilla (6–12 v) ja nuorilla (13–17 v), joilla oli pakko-oireinen häiriö mutta ei masennusta. Lumelääkkeellä sokkoutetun yhden viikon valmistelujakson jälkeen potilaat satunnaistettiin saamaan 12 viikon ajan vaihtelevan suuruista joko sertraliini- tai lumelääkeannosta. Aloitusannos lapsille (6–12 v) oli 25 mg. Sertraliiniryhmään satunnaistetuilla potilailla osoitettiin merkittävämpää paranemista kuin lumelääkeryhmään satunnaistetuilla mitattuna seuraavilla asteikoilla: Children's Yale-Brown Obsessive Compulsive Scale CY-BOCS (p = 0,005), NIMH Global Obsessive Compulsive Scale (p = 0,019) ja CGI Improvement (p = 0,002). Lisäksi CGI Severity -asteikolla todettiin sertraliiniryhmässä voimakkaampi suuntaus paranemiseen (p = 0,089) kuin lumelääkeryhmässä. Lumelääkeryhmässä CY-BOCS-pistemäärä oli lähtötilanteessa keskimäärin 22,25±6,15 ja CY-BOCS-pistemäärän muutos lähtötilanteesta keskimäärin -3,4±0,82. Sertraliiniryhmässä CY-BOCS-pistemäärä oli lähtötilanteessa keskimäärin 23,36±4,56 ja CY-BOCS-pistemäärän muutos lähtötilanteesta keskimäärin -6,8±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 ( $C_{max}$ ) plasmassa saavutetaan 4,5–8,4 tunnin kuluttua, kun lääkettä otetaan päivittäin. Ruoka ei muuta merkittävästi tablettien biologista hyötyosuutta.

Ruoka ei muuta merkittävästi sertraliinikonsentraatin (oraaliliuosta varten) biologista hyötyosuutta.

#### Jakautuminen

Noin 98 % verenkierrossa olevasta lääkkeestä on sitoutunut plasman proteiineihin.

#### Biotransformaatio

Sertraliini läpikäy laajan alkureitin metabolian maksassa.

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

#### Eliminaatio

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

#### Lineaarisuus/ei-lineaarisuus

Sertraliinin farmakokinetiikka on annoksesta riippuvainen vaihteluvälillä 50–200 mg.

#### Farmakokinetiikka erityisryhmissä

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

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

##### *Nuoret ja iäkkäät potilaat*

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

### Heikentynyt maksan toiminta

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

### Heikentynyt munuaisten toiminta

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

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

## **5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta**

Farmakologista turvallisuutta, toistuvan altistuksen aiheuttamaa toksisuutta, geenitoksisuutta ja karsinogeenisuutta koskevien konventionaalisten tutkimusten tulokset eivät viittaa erityiseen vaaraan ihmisille. Eläimillä tehdyissä lisääntymistoksisissa tutkimuksissa ei saatu näyttöä teratogeenisuudesta tai haittavaikutuksista miehen hedelmällisyydelle. Havaittu sikiötoksisuus liittyi luultavasti emotoksisuuteen. Poikasten syntymän jälkeinen eloonjääneisyys ja ruumiinpaino vähenivät vain syntymää välittömästi seuranneina ensimmäisinä päivinä. Näyttöä saatiin siitä, että varhainen kuolleisuus syntymän jälkeen johtui 15:nneen tiineyspäivän jälkeisestä altistuksesta kohdussa. Hoitoa saaneiden emojen poikasilla syntymän jälkeen todetut kehitysviiveet johtuivat luultavasti emoihin kohdistuneista vaikutuksista eivätkä siten ole merkityksellisiä ihmiseen kohdistuvan riskin suhteen.

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

### *Nuorilla eläimillä tehdyt tutkimukset*

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

## **6. FARMASEUTTISET TIEDOT**

### **6.1 Apuaineet**

glyseroli (E422)  
etanoli  
butyylihydroksitolueeni (E321)  
levomentoli

### **6.2 Yhteensopimattomuudet**

Sertraliinikonsentraatti oraaliliuosta varten ei tule sekoittaa muiden kuin kohdassa 6.6. mainittujen nesteiden kanssa.

### **6.3 Kestoaika**

3 vuotta. Avatun pullon käyttöikä 28 vrk.

## **6.4 Säilytys**

Säilytä alle 30 °C.

## **6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko**

Sertraliinikonsentraatti oraaliliuosta varten on saatavilla 60 ml:n ruskeassa lasipullossa. Pullossa on kierrekorkki, johon on kiinnitetty kalibroitu tiputin.

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

Ei erityisvaatimuksia.

Sertraliinikonsentraatti oraaliliuosta varten sisältää 20 mg/ml sertraliinia. Se on laimennettava ennen käyttöä. Ota pullosta tarvittava määrä sertraliinikonsentraattia lääkepakkauksessa mukana olevalla pipetillä ja laimenna se noin 120 ml:lla (*yhdeällä lasillisella*) vettä, inkiväärilimonadia, sitruuna-/limesoodavettä, virvoitusjuomaa tai appelsiinimehua. Älä sekoita sertraliinikonsentraattia oraaliliuosta varten minkään muun kuin edellä mainittujen nesteiden kanssa. Annos on otettava heti laimentamisen jälkeen. Valmista annos vasta juuri ennen sen ottamista. Joskus liuos voi vaikuttaa sekoittamisen jälkeen hieman samealta; tämä on normaalia.

## **7. MYYNTILUVAN HALTIJA**

Pfizer Oy, Tietokuja 4, 00330 Helsinki

## **8. MYYNTILUVAN NUMERO**

13965

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

*Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä:* 25.10.1999

*Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä:* 13.10.2008

## **10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

19.11.2015