

## 1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Asentra, 50 mg õhukese polümeerikattega tablett  
Asentra, 100 mg õhukese polümeerikattega tablett

## 2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab sertraliinvesinikkloriidi, mis vastab 50 mg sertraliinile.  
Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab sertraliinvesinikkloriidi, mis vastab 100 mg sertraliinile.

INN. *Sertralinum*

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

## 3. RAVIMVORM

Õhukese polümeerikattega tablett.

Valged, ümmargused, õhukese polümeerikattega, kaldservadega, poolitusjoonega tabletid.  
Tableti saab jagada võrdseteks annusteks.

## 4. KLIINILISED ANDMED

### 4.1 Näidustused

Sertraliin on näidustatud järgmiste seisundite raviks:

Rasked depressiivsed episoodid. Raskete depressiivsete episoodide retsidiivide vältimine.

Paanikahäire agorafobiaga või ilma.

Obsessiiv-kompulsiivne häire (OKH) täiskasvanutel ja pediaatrilistel patsientidel vanuses 6...17 aastat.

Sotsiaalne ärevushäire.

Posttraumaatiline stresshäire (PTSH).

### 4.2 Annustamine ja manustamisviis

#### Manustamisviis

Sertraliini manustatakse üks kord ööpäevas hommikul või õhtul.

Sertraliini tabletti võib manustada koos toiduga või ilma.

#### Annustamine

#### Ravi alustamine

#### *Depressioon ja OKH*

Sertraliinravi alustatakse annusega 50 mg ööpäevas.

#### *Paanikahäire, PTSH ja sotsiaalne ärevushäire*

Ravi alustatakse annusega 25 mg ööpäevas. Ühe nädala pärast tuleb annust suurendada 50 mg-ni üks kord ööpäevas. Selline annustamisskeem vähendab ravi algstaadiumis paanikahäirele iseloomulike kõrvaltoimete esinemissagedust.

#### Annuse kohandamine

### *Depressioon, OKH, paanikahäire, sotsiaalne ärevushäire ja PTSH*

Patsientidele, kelle ravivastus annusele 50 mg ei ole piisav, võib manustada suuremaid annuseid. Annust võib suurendada 50 mg kaupa vähemalt ühenädalase intervalliga kuni maksimaalse annuseni 200 mg ööpäevas. Annust ei tohi muuta sagedamini kui üks kord nädalas, sest sertraliini eliminatsiooni poolväärtusaeg on 24 tundi.

Ravitoime hakkab ilmema ligikaudu 7 päeva pärast. Siiski on täieliku ravitoime saavutamiseks tavaliselt vajalikud pikemad perioodid, eriti obsessiiv-kompulsiivse häire korral.

### *Säilitusravi*

Pikaajalise ravi korral tuleb kasutada väikseimat toimivat annust, mida võib sõltuvalt ravivastusest vastavalt vajadusele kohandada.

### *Depressioon*

Pikaajaline ravi võib olla samuti sobiv raskete depressiivsete episoodide (MDE) retsidiivide vältimiseks. Enamustel juhtudel on soovitatav annus MDE retsidiivi vältimiseks sama, mida kasutatakse olemasoleva episoodi puhul. Depressiooniga patsiente tuleb ravida piisavalt pika aja vältel (vähemalt 6 kuud), et kindlustada sümptomite täielik kadumine.

### *Paanikahäire ja OKH*

Ravi jätkamise otstarbekust tuleb paanikahäire ja obsessiiv-kompulsiivse häire korral regulaarselt hinnata, sest nende häirete korral ei ole relapside ärahoidmine tõestatud.

### *Pediaatrilised patsiendid*

#### *Obsessiiv-kompulsiivse häirega lapsed ja noorukid*

13...17-aastased: algannus on 50 mg üks kord ööpäevas.

6...12-aastased: algannus on 25 mg ööpäevas. Ühe nädala pärast võib annust suurendada 50 mg-ni üks kord ööpäevas.

Kui soovitud ravivastust ei saada, võib annust mõne nädala jooksul vastavalt vajadusele 50 mg kaupa suurendada. Suurim ööpäevane annus on 200 mg. Siiski tuleb annuse suurendamisel üle 50 mg ööpäevas üleannustamise vältimiseks silmas pidada, et laste kehakaal on täiskasvanute omast reeglina väiksem. Annuse muutmiste vaheline intervall peab olema vähemalt üks nädal.

Tõhusust laste raske depressiooni korral ei ole näidatud.

Andmed alla 6-aastaste laste kohta puuduvad (vt ka lõik 4.4).

### *Kasutamine eakatel*

Eakatele patsientidele tuleb ravimit annustada ettevaatlikult, sest neil võib esineda suurem hüponatremia risk (vt lõik 4.4).

### *Kasutamine maksapuudulikkusega patsientidele*

Maksahaigusega patsientidele tuleb sertraliini manustada ettevaatusega. Maksakahjustusega patsiendid peavad kasutama väiksemaid annuseid või manustama ravimit harvemini (vt lõik 4.4). Sertraliini ei tohi kasutada raske maksakahjustuse korral, sest selle kohta puuduvad kliinilised andmed (vt lõik 4.4).

### *Kasutamine neerupuudulikkusega patsientidele*

Neerupuudulikkusega patsientide annuse kohandamine ei ole vajalik (vt lõik 4.4).

### *Sertraliinravi lõpetamisel esinemud võõrutusnähtud*

Ravi ei tohi lõpetada järsku. Sertraliinravi lõpetamisel tuleb annust vähendada järk-järgult vähemalt 1...2 nädala jooksul, et vähendada võõrutusnähtude tekkeriski (vt lõigud 4.4 ja 4.8). Kui annuse

vähendamisel või ravi lõpetamisel tekivad talumatud sümptomid, võib kaaluda ravi jätkamist eelnevalt kasutatud annusega. Seejärel võib arst jätkata annuse vähendamist, kuid aeglasemalt.

### 4.3 Vastunäidustused

Ülitundlikkus toimeaine või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainete suhtes.

Samaaegne ravi pöördumatu toimega monoamiini oksüdaasi (MAO) inhibiitoritega on serotoniinisündroomi tekkeohu tõttu vastunäidustatud. Serotoniinisündroomi sümptomid on agiteeritus, treemor ja hüpertermia. Ravi sertraliiniga ei tohi alustada vähemalt 14 päeva vältel pärast ravi lõpetamist pöördumatu toimega MAO inhibiitoriga. Ravi sertraliiniga tuleb lõpetada vähemalt 7 päeva enne ravi alustamist pöördumatu MAO toimega inhibiitoriga (vt lõik 4.5).

Samuti on vastunäidustatud sertraliini kasutamine samaaegselt pimosiidiga (vt lõik 4.5).

### 4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

#### *Serotoniinisündroom (SS) või maliigne neuroleptiline sündroom (MNS)*

SSRI-de, sealhulgas sertraliini kasutamisel, on teatatud potentsiaalselt eluohtlike sündroomide, nagu serotoniinisündroomi (SS) või maliigse neuroleptilise sündroomi (MNS) tekkest. SS-i või MNS-i tekkeohu suureneb, kui SSRI-dega samal ajal kasutatakse serotoninergilisi ravimeid (sh triptaanid), serotoniini metabolismi kahjustavaid ravimeid (sh MAO inhibiitorid), antipsühhootikume ja teisi dopamiini antagonistide. Patsiente tuleb jälgida SS-i või MNS-i sündroomi nähtude ja sümptomite ilmnemise suhtes (vt lõik 4.3).

#### *Üleviimine selektiivsetelt serotoniini tagasihaarde inhibiitoritelt (SSRI-delt), antidepressantidelt või antiobsessiivsetelt ravimitelt*

Teistelt SSRI-delt, antidepressantidelt ja antiobsessiivsetelt ravimitelt sertraliinile üleviimise optimaalse ajastamise kohta on vähe kontrollitud andmeid. Nimetatud ravimitelt, eriti pikatoimelistelt ravimitelt, nagu fluoksetiin, peab sertraliinile üleviimine toimuma ettevaatlikult ja arstliku kontrolli all.

#### *Teised serotoninergilised ravimid, nagu trüptofaan, fenfluramiin ja 5-HT agonistid*

Sertraliini manustamine koos teiste ravimitega, mis tugevdavad serotoninergilise neurotransmissiooni toimeid, nagu trüptofaan, fenfluramiin või 5-HT agonistid, või taimsed ravimid, nagu naistepuna (*Hypericum perforatum*), peab toimuma ettevaatlikult ning võimaluse korral tuleb seda vältida, sest esineb farmakodünaamilise koostoime võimalus.

#### *Mania/hüpomania aktiveerumine*

Väikesel osal patsientidest, keda raviti kasutusel olevate antidepressantide ja antiobsessiivsete ravimite, sealhulgas sertraliiniga, on täheldatud mania/hüpomania sümptomite tekkimist. Seetõttu tuleb sertraliini manustada ettevaatlikult mania/hüpomania anamneesiga patsientidele. Arst peab patsienti tähelepanelikult jälgima. Kõigil patsientidel, kellel algab mania faas, tuleb sertraliinravi katkestada.

#### *Skisofreenia*

Skisofreenilistel patsientidel võivad süveneda psühhootilised sümptomid.

#### *Krambid*

Sertraliinravi ajal võivad tekkida krambid: sertraliini kasutamist tuleb vältida ebastabiilse epilepsiaga patsientidel ja kontrolli all oleva epilepsiaga patsiente tuleb tähelepanelikult jälgida. Krampide tekkimisel tuleb sertraliinravi lõpetada.

#### *Suitsiid/suitsiidimõtted/suitsiidikatsed või kliiniline halvenemine*

Depressioon on seotud suitsiidimõtete, enesevigastamise ja suitsiidi (suitsiidiga seotud juhtumite) suurenenud ohuga, mis püsib kuni remissiooni saabumiseni. Kuna paranemist ei pruugi ilmneda

esimese paari või enama ravinädala jooksul, tuleb patsiente hoolikalt jälgida kuni paranemise ilmnemiseni. Nagu näitab kliiniline kogemus, võib paranemise algstaadiumides suitsiidioht suureneda.

Suitsiididega seotud juhtude suurenenud risk võib olla seotud ka muude psüühikahäiretega, mille raviks sertraliini kasutatakse. Lisaks võivad need haigused esineda depressiooniga samaaegselt. Seetõttu tuleb muude psüühikahäiretega patsientide ravimisel rakendada samu ettevaatusabinõusid nagu depressiooniga patsientide ravimisel.

Patsientidel, kellel on esinenud suitsiidiga seotud juhte või kellel esinevad suitsiidimõtted enne ravi alustamist, on teadaolevalt suurem risk suitsiidimõteteks või -katseks ning neid tuleb ravi ajal hoolikalt jälgida. Antidepressante saavate psühhiaatriliste häiretega täiskasvanute hulgas läbiviidud platseebokontrollitud kliiniliste uuringute meta-analüüs näitas antidepressante saavate alla 25-aastaste patsientide suitsidaalse käitumise suurenenud riski võrreldes platseeboga.

Ravikuuriga peaks kaasnema patsientide, iseäranis kõrge riskiga patsientide, põhjalik järelvalve, seda eriti ravi alguses ja annuse muutmise järel. Patsiente (ja nende hooldajaid) tuleb teavitada vajadusest jälgida tervislikku seisundit iga võimaliku kliinilise halvenemise (kaasa arvatud uute sümptomite teke), suitsiidimõtete/suitsidaalse käitumise ja ebatavaliste muutuste suhtes käitumises ning pöörduda sellistel juhtudel kohe arsti poole.

#### *Kasutamine lastel ja alla 18-aastastel noorukitel*

Sertraliini ei tohi kasutada laste ja alla 18-aastaste noorukite raviks, välja arvatud obsessiivkompulsiivse häirega 6...17 aasta vanuste patsientide puhul. Kliinilistes uuringutes esines antidepressantidega ravitud lastel ja noorukitel platseeborühmaga võrreldes rohkem suitsidaalset käitumist (suitsiidikatseid ja suitsiidimõtteid) ning vaenulikkust (peamiselt agressiivsust, vastanduvat käitumist ja viha). Kui kliiniline seisund siiski nõuab ravi alustamist, tuleb patsienti suitsidaalse käitumise sümptomite tekke osas hoolikalt jälgida. Lisaks ei ole küllaldaselt ohutusalast teavet ravimi kasutamise pikaajalise mõju kohta laste ja noorukite kasvamisele, küpsemisele ning kognitiivsele ja käitumuslikule arengule. Arstid peavad pikaajalise ravi vältel jälgima pediaatrilisi patsiente nende organsüsteemide muutuste suhtes.

#### *Ebanormaalsed veritsused/hemorraagia*

SSRI-de kasutamisega seoses on teatatud ebanormaalsetest veritsustest, nagu nahaalused verevalumid ja purpur ja muud hemorraagilised sündmused, nagu gastrointestinaalne või günekoloogiline verejooks.

SSRI-de kasutamisel peavad olema ettevaatlikud eriti need patsiendid, kes tarvitavad samaaegselt ravimeid, mis teadaolevalt mõjutavad trombotsüütide funktsiooni (nt antikoagulandid, atüüpilised antipsühhootikumid ja fenotiasiinid, enamus tritsüklilistest antidepressantidest, atsetüülsalitsüülhape ja mittesteroidsed põletikuvastased ained (MSPVA-d)), ning patsiendid, kellel on varem esinenud ebanormaalseid veritsusi (vt lõik 4.5).

#### *Hüponatreemia*

SSRI-de või SNRI-de, sealhulgas sertraliiniga ravimisel võib esineda hüponatreemiat. Paljudel juhtudel näib hüponatreemia tekkivat antidiureetilise hormooni liignõristuse sündroomi (SIADH) tulemusena. On esinenud seerumi naatriumisaldust alla 110 mmol/l.

Eakatel patsientidel on SSRI-de ja SNRI-de kasutamise korral suurem risk hüponatreemia tekkimiseks.

Ka diureetikume kasutataval või muul viisil dehüdreeritud patsientidel võib esineda suurem risk (vt *Kasutamine eakatel*). Sümptomaatilise hüponatreemiaga patsiendid peavad sertraliini kasutamise lõpetama ja arstid peavad määrama sobivama ravi. Hüponatreemia nähud ja sümptomid hõlmavad peavalu, kontsentreerumisraskusi, mäluhäireid, segasust, nõrkust ja tasakaaluhäireid, mis võivad põhjustada kukkumisi. Tõsisemate ja/või ägedamate juhtudega kaasnevad nähud ja sümptomid hõlmavad hallutsinatsioone, minestust, krampe, koomat, hingamisseiskust ja surma.

#### *Sertraliinravi lõpetamisel esinenud võõrutusnähud*

Võõrutusnähtude seoses ravi lõpetamisega on sagedased, eriti kui ravi lõpetamine toimub järsku (vt lõik 4.8). Kliinilistes uuringutes esines sertraliiniga ravitud patsientidel võõrutusnähte 23% nendest, kes lõpetasid sertraliini kasutamise, võrreldes 12% nendest, kes jätkasid sertraliinravi.

Võõrutusnähtude tekkerisk sõltub mitmest tegurist, sealhulgas ravi kestusest, kasutatavast annusest ja annuse vähendamise kiirusest. Kõige sagedasemad nähud on peapööritus, sensoorsed häired (sealhulgas paresteesia), unehäired (sealhulgas unetus ja pingelised unenäod), agitatsioon või ärevus, iiveldus ja/või oksendamine, treemor ja peavalu. Üldiselt on need sümptomid kerged kuni mõõdukad, kuid mõnedel patsientidel võivad need olla küllaltki tugevad. Tavaliselt esinevad need esimestel päevadel pärast ravi lõpetamist, kuid väga harvadel juhtudel on selliseid sümptomeid täheldatud ka patsientidel, kes on tahtmatult annuse vahele jätnud. Üldiselt on need sümptomid isepiirduvad ja mõõduvad tavaliselt 2 nädala jooksul, kuigi mõnel juhul võivad kauem kesta (2...3 kuud või enam). Seetõttu soovitatakse ravi lõpetamisel sertraliini annust järk-järgult vähendada mitme nädala või kuu jooksul vastavalt patsiendi vajadustele (vt lõik 4.2).

#### *Akatiisia/psühhomotoorne rahutus*

Sertraliini kasutamist on seostatud akatiisia tekkimisega, mida iseloomustab subjektiivne ebameeldiv või kurnav rahutus ja liikumisvajadus, millega sageli kaasneb võimetus rahulikult istuda või seista. Seda esineb kõige tõenäolisemalt paari esimese ravikuu jooksul. Nende sümptomite tekkimisel võib annuse suurendamine olla kahjulik.

#### *Maksakahjustus*

Sertraliin metaboliseerub ulatuslikult maksas. Kergekujulise stabiilse maksatsirroosiga patsientidel läbi viidud korduva manustamise farmakokineetiline uuring näitas eliminatsiooni poolväärtusaja pikenedamist ning ligikaudu kolm korda suuremat AUC-d ja Cmax-i võrreldes terve maksafunktsiooniga patsientidega. Kahe rühma vahel ei täheldatud mingit märkimisväärset erinevust plasmavalkudega seondumises. Sertraliini peavad maksahaigusega patsiendid ettevaatlikult kasutama. Maksakahjustusega patsientidele tuleb manustada väiksemaid annuseid või suurendada manustamisintervalle. Sertraliini ei tohi kasutada raske maksakahjustusega patsiendid (vt lõik 4.2).

#### *Neerukahjustus*

Sertraliin metaboliseerub ulatuslikult, ja ravimi eritumine uriiniga muutumatul kujul on vähemtähtis eliminatsioonitee. Uuringutes, mis viidi läbi kergekujulise kuni mõõduka neerukahjustusega (kreatiniini kliirens 30...60 ml/min) patsientidel või mõõduka kuni raskekujulise neerukahjustusega (kreatiniini kliirens 10...29 ml/min) patsientidel, ei erinenud korduva manustamise farmakokineetilised parameetrid (AUC<sub>0-24</sub> või Cmax) oluliselt kontrollrühma vastavatest näitajatest. Neerukahjustuse astmest lähtuvalt ei vaja sertraliini annus kohandamist.

#### *Kasutamine eakatel*

Kliinilistes uuringutes on osalenud üle 700 eaka patsiendi (>65-aastased). Kõrvaltoimete profiil ja nende esinemissagedus olid eakatel samasugused kui noorematel täiskasvanutel.

SSRI-sid või SNRI-sid, sealhulgas sertraliini, on siiski seostatud kliiniliselt olulise hüponatreemia juhtudega eakate patsientide puhul, kellel võib olla suurem risk selle kõrvaltoime esinemiseks (vt hüponatreemia kohta lõik 4.4).

#### *Suhkurtõbi*

Suhkurtõvega patsientidel võib ravimine SSRI-ga muuta vere suhkrusisaldust. Vajaduse korral tuleb insuliini ja/või suukaudsete diabeedivastaste ravimite annust kohandada.

#### *Elektrišokkravi*

Kliinilisi uuringuid, mis hindaksid sertraliinravi ja EKR kombineeritud kasutamisest tulenevaid riske või eeliseid, ei ole läbi viidud.

#### *Greipfruudimahl*

Sertraliini ei soovitata manustada koos greipfruudimahlaga (vt lõik 4.5)

#### *Toime uriini sõeltestidele*

Sertraliini võtvatel patsientidel on teatatud valepositiivsetest uriini immuunanalüüsi sõeltestidest bensodiasepiinide suhtes. Selle põhjuseks on sõeltestide vähene spetsiifilisus. Valepositiivseid testitulemusi võib oodata mitme päeva jooksul pärast sertraliinravi lõpetamist. Sertraliini eristavad bensodiasepiinidest testid, nagu gaaskromatograafia/massispektromeetria,.

#### *Suletudnurga glaukoom*

SSRI-d, sealhulgas sertraliin, võivad mõjutada pupillide suurust, mis põhjustab müdriaasi. Taoline müdriaatiline toime võib ahendada silma nägemisvälja, mis põhjustab silmasisese rõhu tõusu ja suletud nurga glaukoomi, seda eriti eelsoodumusega patsientidel. Seetõttu tuleb sertraliini ettevaatusega kasutada suletud nurga glaukoomiga või glaukoomi anamneesiga patsientidel.

### **4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed**

#### *Vastunäidustused*

##### *Monoaminooksüdaasi inhibiitorid*

##### *Pöördumatu toimega MAO inhibiitorid (nt selegiliin)*

Sertraliini ei tohi kasutada samaaegselt pöördumatu toimega MAO inhibiitoritega nagu näiteks selegiliin. Ravi sertraliiniga ei tohi alustada vähemalt 14 päeva vältel pärast ravi lõpetamist pöördumatu toimega MAO inhibiitoriga. Ravi sertraliiniga tuleb lõpetada vähemalt 7 päeva enne ravi alustamist pöördumatu toimega MAO inhibiitoriga (vt lõik 4.3).

##### *Pöörduva toimega selektiivne MAO inhibiitor (moklobemiid)*

Serotoniinisündroomi tekkeohu tõttu ei ole sertraliini samaaegne kasutamine koos pöörduva toimega selektiivse MAO inhibiitoriga (näiteks moklobemiid) soovitatav. Pärast pöörduva toimega MAO inhibiitori kasutamise lõpetamist võib ravi sertraliiniga alustada lühema võõrutusperioodi järel kui 14 äeva. Ravi sertraliiniga on soovitatav lõpetada vähemalt 7 päeva enne ravi alustamist pöörduva toimega MAO inhibiitoriga (vt lõik 4.3).

##### *Pöörduva toimega mitteselektiivsed MAO inhibiitorid (linesoliid)*

Antibiootikum linesoliid on nõrk pöörduva toimega mitteselektiivne MAO inhibiitor, mida ei tohi kasutada samal ajal koos sertraliiniga (vt lõik 4.3).

Patsientidel, kes on hiljuti kasutanud mõnda MAO inhibiitorit ja kellel on alustatud ravi sertraliiniga või kes on mõni aeg enne ravi alustamist MAO inhibiitoriga kasutanud sertraliini, ja kellel on täheldatud tõsiseid kõrvaltoimeid, nagu treemor, müokloonus, diaforees, iiveldus, oksendamine, punetus, pearinglus ja hüpertermia koos neuroleptilist maliigset sündroomi meenutavate nähtudega, krambid ning surm.

##### *Pimosiid*

Uuringus, mis jälgis 2 mg pimosiidi ühekordse annuse koosmanustamist sertraliiniga, täheldati pimosiidi plasmakontsentratsiooni suurenemist ligikaudu 35% võrra. Selle taseme tõusuga ei kaasnenud mingeid muutusi EKG-s. Arvestades kirjeldatud koostoime ebaselget toimemehhanismi ja pimosiidi kitsast terapeutilist indeksit, on sertraliini ja pimosiidi koosmanustamine vastunäidustatud (vt lõik 4.3).

#### *Sertraliiniga koosmanustamine ei ole soovitatav*

##### *KNS-i depressandid ja alkohol*

Sertraliini 200 mg annuse manustamine ööpäevas koos alkoholi, karbamasepiini, haloperidooli või fenütoiiniga ei võimendanud viimaste toimet kognitiivsele ega psühhomotoorsele funktsioonile tervete vabatahtlike puhul. Siiski ei ole sertraliinravi ajal soovitatav alkoholi tarbida.

##### *Teised serotoninergilised ravimid*

Vt lõik 4.4.

Ettevaatus on samuti vajalik fentanüüli puhul, kui seda kasutatakse üldanesteesias või kroonilise valu ravis.

### Spetsiaalsed ettevaatusabinõud

#### *Liitium*

Platseeboga kontrollitud uuringus tervete vabatahtlikega ei muutnud sertraliini manustamine koos liitiumiga oluliselt liitiumi farmakokineetikat, kuid suurenes treemori esinemissagedus võrreldes platseeborühmaga, mis viitab farmakodünaamilise koostoime võimalusele. Sertraliini samaaegsel manustamisel koos liitiumiga tuleb patsiente vastavalt jälgida.

#### *Fenütoiin*

Platseeboga kontrollitud uuring tervete vabatahtlikega näitab, et sertraliini krooniline manustamine annuses 200 mg ööpäevas ei põhjusta fenütoiini metabolismi kliiniliselt olulist pärssimist. Sellele vaatamata soovitatakse fenütoiini plasmakontsentratsioone pärast sertraliinravi alustamist jälgida ja fenütoiini annust vastavalt kohandada, sest mõnedel juhtudel on esinenud sertraliini kasutatavatel patsientidel kõrge fenütoiini kontsentratsioon. Lisaks võib sertraliini ja fenütoiini samaaegne manustamine põhjustada sertraliini plasmakontsentratsiooni vähenemist. Ei saa välistada, et teised CYP3A4 indutseerijad nagu nt fenobarbitaal, karbamasepiin, naistepuna, rifampitsiin võivad põhjustada sertraliini plasmakontsentratsiooni vähenemist.

#### *Triptaamid*

Harva on teatatud turustamisjärgselt juhtudest, mis kirjeldavad nõrkuse, hüperrefleksia, koordinatsioonihäirete, segasuse, ärevuse ja agitatsiooni tekkimist patsientidel pärast sertraliini ja sumatriptani koosmanustamist. Kasutamisel koos samasse klassi kuuluvate ravimitega (triptaanid) võivad tekkida serotonergilise sündroomi nähud. Kui kliiniliselt on õigustatud sertraliini ja triptaanide samaaegne kasutamine, soovitatakse patsienti vastavalt jälgida (vt lõik 4.4).

#### *Varfariin*

Sertraliini samaaegne manustamine annuses 200 mg ööpäevas koos varfariiniga põhjustas väikese, kuid statistiliselt olulise protrombiiniaja pikenemise, mis harvadel juhtudel võib mõjutada INR-i väärtust. Seega tuleb sertraliinravi alustamisel või lõpetamisel jälgida hoolikalt protrombiiniaega.

#### *Muud koostoimed, digoksiin, atenolool, tsimetidiin*

Koosmanustamine tsimetidiiniga põhjustas sertraliini kliirensi olulist vähenemist. Nende muutuste kliiniline tähtsus ei ole teada. Sertraliin ei mõjuta atenolooli beeta-adrenoblokeerivat toimet. Samuti ei täheldatud sertraliini 200 mg ööpäevase annuse korral koostoimet digoksiiniga.

#### *Trombotsüütide funktsiooni mõjutavad ravimid*

Kui trombotsüütide funktsiooni mõjutavaid ravimeid (nt MSPVA-d, atsetüülsalitsüülhape ja tiklopidiin) või teisi, verejooksude tekkeriski suurendavaid ravimeid kasutatakse koos SSRI-dega sealhulgas sertraliiniga, võib verejooksude risk suurenedada (vt lõik 4.4).

#### *Tsütokroom P450 vahendusel metaboliseeruvad ravimid*

Sertraliin võib toimida nõrga kuni mõõduka CYP 2D6 inhibiitorina. Sertraliini 50 mg ööpäevase annuse kroonilisel manustamisel esines mõõdukas desipramiini (isoensüüm CYP 2D6 aktiivsuse parameeter) tasakaalukontsentratsiooni suurenemine plasmas (keskmiselt 23...37%). Kliiniliselt olulised koostoimed võivad esineda teiste CYP 2D6 substraatidega, millel on kitsas terapeutiline indeks, nagu 1C klassi antiarütmikumid (propafenoon ja flekainiid), tritsüklilised antidepressandid ja tüüpilised antipsühhootikumid, eriti suuremate sertraliini annuste korral.

Sertraliin ei inhibeeri kliiniliselt olulisel määral CYP 3A4, CYP 2C9, CYP 2C19 ega CYP 1A2. See on tõestatud *in vivo* koostoime uuringutes CYP3A4 substraatidega (endogeenne kortisool, karbamasepiin, terfenadiin, alprasolaam), CYP2C19 substraadi diasepaamiga ning CYP2C9

substraatide tolbutamiidi, glibenklamiidi ja fenütoiiniga. *In vitro* uuringud näitavad, et sertraliinil on kas vähene CYP 1A2 pärssiv toime või puudub see üldse.

Kaheksal tervel jaapanlasel läbi viidud ristuva ülesehitusega uuringus suurendas kolme klaasi greipfruudimahla joomine ööpäevas sertraliini plasmakontsentratsiooni ligikaudu 100% võrra. Seetõttu tuleb greipfruudimahla tarbimist vältida sertraliini ravi ajal (vt lõik 4.4).

Tuginedes koostoime uuringule greipfruudimahlaga, ei saa välistada, et sertraliini ja tugevate CYP3A4 inhibiitorite nagu proteaasi inhibiitorite, ketokonasooli, itrakonasooli, posakonasooli, vorikonasooli, klarütromütsiini, telitromütsiini ja nefasodooni samaaegne manustamine põhjustaks sertraliini kontsentratsiooni suurenemist. See puudutab ka mõõdukaid CYP3A4 inhibiitoreid nagu aprepitant, erütromütsiin, flukonasool, verapamiil ja diltiaseem. Sertraliinravi ajal tuleb vältida samaaegset ravi CYP3A4 inhibiitoritega.

CYP2C19 aeglastel metaboliseerijatel on kiirete metaboliseerijatega võrreldes sertraliini plasmasisaldus ligikaudu 50% suurem (vt lõik 5.2). Seetõttu ei saa välistada koostoimete võimalust CYP2C19 tugevatoimeliste inhibiitoritega, nagu omeprasool, lansoprasool, pantoprasool, rabeprasool, fluoksetiin, fluvoksamiin.

#### **4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine**

##### *Rasedus*

Rasedate kohta puuduvad vastavad hästi kontrollitud uuringud. Siiski ei näidanud oluline andmete hulk tõendeid kaasasündinud väärarendite põhjustamise kohta sertraliini poolt. Loomkatsetes esinesid toimed reproduktiivsusele, mille põhjuseks oli arvatavasti toksilisus emasloomale ravimi farmakodünaamilise toime ja/või otsese farmakodünaamilise toime tõttu lootele (vt lõik 5.3).

On teatatud, et sertraliini kasutamine raseduse ajal põhjustab mõnedel vastsündinutel, kelle emad on saanud sertraliini, sümptomeid, mis on samalaadsed võõrutusreaktsioonidega. Sellist fenomeni on täheldatud ka teiste SSRI antidepressantide puhul. Sertraliini ei soovitata kasutada raseduse ajal, välja arvatud juhtudel, kui naise kliiniline seisund on selline, et ravi oodatav kasu ületab võimaliku riski.

Kui ema on sertraliini kasutanud raseduse hilistes staadiumites, eriti kolmandal trimestril, tuleb vastsündinuid jälgida. Kui ema kasutas sertraliini raseduse hilistes staadiumites, võivad vastsündinul esineda järgmised sümptomid: hingamisdistress, tsüanoos, apnoe, krampid, kehatemperatuuri ebastabiilsus, toitumisraskused, oksendamise, hüpoglükeemia, hüpertoonia, hüpotoonia, hüperrefleksia, treemor, värisemissoodumus, ärrituvus, letargia, pidev nutmine, unisus ja magamisraskused. Nende sümptomite põhjuseks võivad olla kas serotonergilised toimed või võõrutusnähud. Enamusel juhtudel algavad tüsistused kohe või varsti (<24 tundi) pärast sünnitust.

Epidemioloogilised andmed on viidanud, et SSRI-de kasutamine raseduse ajal, eelkõige raseduse hilises etapis, võib suurendada vastsündinute püsiva pulmonaalhüpertensiooni (*persistent pulmonary hypertension in the newborn, PPHN*) riski. Täheldatud risk oli ligikaudu viis juhtu 1000 raseduse kohta. Üldpopulatsioonis esineb 1...2 PPHN-i juhtu 1000 raseduse kohta.

##### *Imetamine*

Avaldatud andmed sertraliinisalduse kohta rinnapiimas näitavad, et rinnapiima eritub väheses koguses sertraliini ja selle metaboliiti *N*-desmetüülsertraliini. Üldiselt leiti imikute seerumist ebaolulisi kuni avastamatuid kontsentratsioone, välja arvatud ühel imikul, kellel esines seerumikontsentratsioon 50% ema omast (kuid ilma märgatavate mõjudeta tervisele). Senini ei ole sertraliini kasutavate imetavate emade lastel teatatud kõrvaltoimete esinemisest, kuid seda riski ei saa välistada. Imetavad emad tohivad sertraliini kasutada vaid siis, kui arst otsustab, et ravist saadav kasu kaalub üle võimalikud ohud.

##### *Fertiilsus*



Loomkatsetest saadud andmed ei näita sertraliini mõju viljakusele (vt lõik 5.3). Inimeste puhul on aruanded mõndade SSRI-ga näidanud, et mõju spermatoosoidide kvaliteedile on pöörduv. Seni ei ole täheldatud sertraliini mõju inimese fertiilsusele.

#### 4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Kliinilise farmakoloogia uuringud on tõestanud, et sertraliin ei mõjuta psühhomotoorseid funktsioone. Kuid patsienti tuleb hoiatada, et psühhotroopsed ravimid võivad nõrgendada vaimseid või füüsilisi võimeid, mis on vajalikud potentsiaalselt ohtlike toimingute sooritamiseks, nagu autojuhtimine või masinate käsitlemine.

#### 4.8 Kõrvaltoimed

Kõige sagedasem kõrvaltoime on iiveldus. Meeste sotsiaalse ärevushäire ravimisel täheldati seksuaalfunktsiooni häiret (ejakulatsioonihäiret) sertraliinirühmas 14% ja platseeborühmas 0%. Need kõrvaltoimed on annusest sõltuvad ja sageli mööduvad iseenesest ravi jätkamisel.

Topeltpimedates platseeboga kontrollitud uuringutes OKH, paanikahäire, PTSH ja sotsiaalse ärevushäirega patsientidel oli sageli täheldatud kõrvaltoimete profiil sarnane sellega, mida täheldati kliinilistes uuringutes depressiooniga patsientidel.

*Tabelis 1* on toodud kõrvaltoimed, mis on saadud turustamisjärgselt (teadmata sagedus) ja platseeboga kontrollitud kliinilistest uuringutest depressiooni, OKH, paanikahäire, PTSH ja sotsiaalse ärevushäirega patsientidel (hõlmab kokku 2542 sertraliinravi saanud ja 2145 platseebot saanud patsienti).

Mõnede tabelis 1 loetletud kõrvaltoimete tugevus ja esinemissagedus võivad ravi käigus väheneda ja selle tõttu tavaliselt ravi ei lõpetata.

##### *Tabel 1: Kõrvaltoimed*

Kõrvaltoimete esinemissagedus platseeboga kontrollitud kliinilistes uuringutes depressiooni, OKH, paanikahäire, PTSH ja sotsiaalse ärevushäirega patsientidel. Ühendatud analüüs ja turustamisjärgne kogemus (teadmata sagedus).

Väga sage (≥1/10)	Sage (≥1/100 kuni <1/10)	Aeg-ajalt (≥1/1000 kuni <1/100)	Harv (≥1/10000 kuni <1/1000)	Väga harv (<1/10000)	Sagedus teadmata
<i>Infektsioonid ja infestatsioonid</i>					
	Farüingiit	Ülemiste hingamisteede infektsioon, nohu	Divertikuliit, gastroenteriit, keskkõrvapõletik		
<i>Hea-, pahaloomulised ja täpsustamata kasvaja (sealhulgas tsüstid ja polüübid)</i>					
			Kasvaja†		
<i>Vere ja lümfisüsteemi häired</i>					
			Lümfadenopaatia		Leukopeenia, trombotsütopeenia
<i>Immuunsüsteemi häired</i>					
					Anafülaktoidne

					reaktsioon, allergiline reaktsioon, allergia
<i>Endokriinsüsteemi häired</i>					
					Hüperprolaktineemia, hüpotüreoidism ja ADH liignõrised sündroom
<i>Ainevahetus- ja toitumishäired</i>					
	Anoreksia, söögiisu suurenemine*		Hüperkolesteroleemia, hüpopglükeemia		Hüponatreemia, diabeet, hüperglükeemia
<i>Psühhiaatrilised häired</i>					
Unetus (19%)	Depressioon*, depersonalisatsioon, luupainajad, ärevus*, agitatsioon*, erutuvus, libiido langus*, hammaste krigistamine	Hallutsinatsioonid*, eufooriline meeleolu*, apaatia, ebanormaalne mõtlemine	Konversioonihäire, ravimisõltuvus, psühhootiline häire*, agressiivsus*, paranoia, suitsiidimõtted/suitsidaalne käitumine***, uneskõndimine, enneagne ejakulatsioon		Paroniiria
<i>Närvisüsteemi häired</i>					
Peapööritus (11%), unisus (13%), peavalu (21%)*	Paresteesia*, treemor, hüpertooniam, düsgeusia, tähelepanuhäire	Krambid*, tahtmatud lihaskontraktsioonid*, koordinatsioonihäired, hüperkineesia, amneesia, hüpesteesia*, kõnehäired, posturaalne peapööritus, migreen*	Kooma*, koreoatetoos, düskineesia, hüperesteesia, sensoorsed häired		Liikumishäired (sealhulgas ekstrapüramidaalsed sümptomid nagu hüperkineesia, hüpertooniam, düstooniam, hammaste krigistamine või kõndimishäired), minestus. On täheldatud ka serotoniinisündroomile iseloomulikke nähte ja sümptomeid, mis mõnikord kaasnevad serotoniinergiliste ravimite samaaegse kasutamisega ja mis hõlmasid agitatsiooni, segasust, diaforee-

					si, kõhulahtisust, palavikku, hüpertensiooni, lihasjäikust ja tahhükardiat. Akatiisia ja psühhomotoorne rahutus (vt. lõik 4.4). tserebrovasculaire spasmi (sh pöörduv tserebraalne vasokonstriksiooni sündroom ja CallFleming'i sündroom)
<i>Silma kahjustused</i>					
	Nägemishäired		Glaukoom, pisarateede haigused, skotoom, diploopia, fotofoobia, hüpheem, müdriaas*		Ebanormaalne nägemine, ebavõrdsed pupillid
<i>Kõrva ja labürindi kahjustused</i>					
	Tinnitus*	Kõrvavalu			
<i>Südame häired</i>					
	Südamepekslemine*	Tahhükardia	Müokardi infarkt, bradükardia, südamehäired		
<i>Vaskulaarsed häired</i>					
	Kuumahood*	Hüpertensioon*, õhetus	Perifeerne isheemia		Verejooksud (nagu ninaverejooks, seedetrakti verejooks või hematuuria)
<i>Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired</i>					
	Haigutamine*	Bronhospasm*, düspnoe, ninaverejooks	Larüngospasm, hüperventilatsioon, hüpoventilatsioon, striidor, düsfoonia, luksumine		Interstitsiaalne kopsuhaigus
<i>Seedetrakti häired</i>					
Kõhulahtisus (18%), iiveldus (24%), suukuivus	Kõhuvalu*, oksendamine*, kõhukinnisus*, düspepsia, kõhupuhitus	Ösofagiit, düsfaagia, hemorroidid, liigne süljeeritus, keele kahjustused,	Veriroe, veri väljaheites, stomatiit, keele haavandumine, hambavalu, keelepõletik, suu		Pankreatiit

(14%)		röhitsus	haavandumine		
<i>Maksa ja sapiteede häired</i>					
			Maksatalitluse häire		Rasked maksahäired (sealhulgas hepatiit, ikterus ja maksapuudlikkus)
<i>Naha ja nahaaluskoe kahjustused</i>					
	Lööve*, suurenenud higistamine	Periorbitaalne turse*, purpur*, alopeetsia*, külm higi, kuiv nahk, urtikaaria*	Dermatiit, bulloosdermatiit, follikulaarne lööve, ebanormaalne juuste tekstuur, ebanormaalne nahalõhn		Harva on teatatud tõsistest nahareaktsioonidest (SCAR): nt. Stevens-Johnsoni sündroom ja epidermaalne nekrolüüs, angioödeem, näo turse, valgustundlikkus, nahareaktsioonid, sügelus
<i>Lihaskoe ja sidekoe kahjustused</i>					
	Müalgia	Osteoartriit, lihasnõrkus, seljavalu, lihastõmbused	Luuhäired		Artralgia, lihaskrambid
<i>Neerude ja kuseteede häired</i>					
		Nüktuuria, kusepeetus*, polüuuria, pollakisuuria, urineerimishäired	Oliguuria, kusepidamatus*, urineerimiskõhklus		
<i>Reproduktiivse süsteemi ja rinnanäärme häired**</i>					
Ejakulatsioonihäire (14%)	Seksualfunktsiooni häire, erektsioonihäire	Tupeverejooks, naistel seksuaalfunktsiooni häire	Menorraagia, atrofiline vulvovaginiit, balanopostiit, voolus suguelunditest, priapism*, galaktorröa*		Günekomastia, ebaregulaarne menstruatsioon
<i>Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid</i>					
Väsimus (10%)*	Valu rinnus*	Halb enesetunne*, külmavärinad, palavik*, asteenia*, janu	Song, süstekoha fibroos, ravimitaluvuse vähenemine, kõndimishäired, mitte hinnatav kõrvaltoime		Perifeerne turse
<i>Uuringud</i>					
		Kehakaalu langus*,	Alaniinaminotransferaasi aktiivsuse		Kõrvalekalded kliiniliste

		kehakaalu tõus*	suurenemine*, aspartaataminotransfe- raasi aktiivsuse suurenemine*, ebanormaalsed seemnerakud		laboratoorsete analüüside tulemustes, vereliistakute funktsiooni muutused, seerumi koleste- roolisisalduse suurenemine
<i>Vigastus ja mürgistus</i>					
			Vigastus		
<i>Kirurgilised ja meditsiinilised protseduurid</i>					
			Vasodilatatsiooni- protseduur		

*Kui kõrvaltoime esines depressiooni, OKH, paanikahäire, PTSH ja sotsiaalse ärevushäire korral, klassifitseeritakse põhimõistet depressiooniuuringute põhimõistete kohaselt.*

*† Kasvaja esines ühel patsiendil sertraliinirühmas, platseeborühmas kasvajaid ei esinenud.*

*\* Kõrvaltoimed, mida täheldati ka turustamisjärgsel.*

*\*\* Klassifitseerija kasutab selles mõlemat sugu hõlmavas rühmas suurt arvu patsiente: sertraliin (1118 meest, 1424 naist), platseebo (926 meest, 1219 naist).*

*OKH puhul olid uuringud lühiajalised, vaid 1...12-nädalased.*

*\*\*\* Sertraliinravi ajal või varsti pärast ravi lõpetamist on teatatud suitsiidimõtete ja suitsidaalse käitumise juhtudest (vt lõik 4.4).*

#### *Sertraliinravi lõpetamisel esinenud võõrutusnähud*

Sertraliinravi lõpetamisel (eriti järsul) tekivad sageli võõrutusnähud. Kõige sagedasemad nähud on peapööritus, sensoorsed häired (sealhulgas vääraistingud), unehäired (sealhulgas unetus ja pingelised unenäod), agitatsioon või ärevus, iiveldus ja/või oksendamine, treemor ja peavalu. Üldiselt on need kõrvaltoimed kerged kuni mõõdukad ja isemööduvad, siiski võivad need mõnedel patsientidel olla tõsised ja/või pikaajalised. Seetõttu soovitakse sertraliinravi lõpetada annuse järk-järgulise vähendamisega (vt lõigud 4.2 ja 4.4).

#### *Eakad patsiendid*

SSRI-sid või SNRI-sid, sealhulgas sertraliini, on seostatud kliiniliselt olulise hüponatreemia tekkimisega eakatel patsientidel, kellel võib olla suurem risk selle kõrvaltoime tekkimiseks (vt lõik 4.4).

#### *Pediaatriline populatsioon*

Sertraliiniga ravitud enam kui 600 pediaatrilisel patsiendil oli kõrvaltoimete profiil üldiselt samasugune kui täiskasvanutega läbi viidud uuringutes. Kontrollitud uuringutes (n=281 sertraliiniga ravitud patsienti) täheldati järgmisi kõrvaltoimeid:

*Väga sage (≥1/10):* peavalu (22%), unetus (21%), kõhulahtisus (11%) ja iiveldus (15%).

*Sage (≥1/100 kuni <1/10):* valu rinnus, mania, palavik, oksendamine, isutus, emotsionaalne labiilsus, agressiivsus, agitatsioon, erutuvus, tähelepanuhäire, peapööritus, hüperkineesia, migreen, unisus, treemor, nägemishäired, suukuivus, düspepsia, luupainajad, väsimus, kusepidamatus, lööve, akne, ninaverejooks, kõhupuhitus.

*Aeg-ajalt (≥1/1000 kuni <1/100):* EKG QT-intervalli pikenemine, suitsiidikatsed, krampid, ekstrapüramidaalsed häired, paresteesia, depressioon, hallutsinatsioonid, purpur, hüperventilatsioon, aneemia, maksatalitluse häired, alaniinaminotransferaasi aktiivsuse suurenemine, tsüstiit, lihtherpes, väliskõrvapõletik, kõrvalvalu, silmavalu, müdriaas, halb enesetunne, hematuuria, mädavilliline lööve, riniit, vigastus, kehakaalu langus, lihastõmbused, ebanormaalsed unenäod, apaatia, albuminuuria, pollakisuuria, polüuuria, rindade valulikkus, menstruaatsioonihäired, alopeetsia, dermatiit, nahakahjustused, ebanormaalne nahalõhn, urtikaaria, hammaste krigistamine, nahaõhetus.

*Sagedus teadmata: enurees*

#### *Farmakoloogilisele klassile omased toimed*

Peamiselt 50-aastastel ja vanematel patsientidel läbi viidud epidemioloogilistes uuringutes näidati luumurdude riski suurenemist patsientidel, kes said SSRI-sid ja tritsüklilisi antidepressante. Seda riski põhjustav mehhanism ei ole teada.

#### Võimalikest kõrvaltoimetest teavitamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teavitada ka pärast ravimi müügiloa väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse teavitada kõigist võimalikest kõrvaltoimetest [www.ravimiamet.ee](http://www.ravimiamet.ee) kaudu.

## **4.9 Üleannustamine**

### *Toksilisus*

Lähtudes olemasolevatest andmetest, on sertraliinil üleannustamise korral suur ohutusvaru. On registreeritud sertraliini üleannustamisi kuni 13,5 g. Surmajuhtumeid on täheldatud seoses sertraliini üleannustamisega siis, kui ravimit on kombineeritud teiste ravimite ja/või alkoholiga. Seetõttu tuleb iga üleannustamist käsitleda kui intensiivravi vajavat juhtu.

### *Sümptomid*

Üleannustamise sümptomid on serotoniini vahendatud kõrvaltoimed, nagu unisus, seedetrakti häired (iiveldus ja oksendamine), tahhükardia, treemor, agitatsioon ja peeringlus. Harvemini on täheldatud koomat.

### *Ravi*

Sertraliini jaoks ei ole spetsiifilist antidooti. Vajadusel vabastada hingamisteed ning tagada piisav hapniku juurdepääs ja kopsude ventilatsioon. Üleannustamise ravis tuleb kaaluda aktiivsõe kasutamist, mida võib kasutada koos lahtistiga ja mis võib olla vähemalt sama tõhus kui maoloputus. Oksendamise esilekutsumist ei soovitata. Tuleb jälgida südame tööd ja teisi elutähtsaid näitajaid koos samaaegse üldiste ja sümptomaatiliste toetavate meetmete rakendamisega. Sertraliini suure jaotusruumala tõttu ei ole tõenäoliselt kasu forsseeritud diureesist, dialüüsist, hemoperfusioonist ega verevahetusest.

## **5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED**

### **5.1 Farmakodünaamilised omadused**

Farmakoterapeutiline rühm: Selektiivsed serotoniini tagasihaarde inhibiitorid (SSRI),  
ATC-kood: N06AB06.

Sertraliin on tugev ja spetsiifiline neuronaalse serotoniini (5-HT) tagasihaarde inhibiitor *in vitro*, mis põhjustab 5-HT toimete võimendumist loomadel. Sertraliinil on vaid väga nõrk toime noradrenaliini ja dopamiini neuronaalsele tagasihaardele. Kliinilistes annustes blokeerib sertraliin inimesel serotoniini seondumist trombotsüütidega. See ei avalda loomadel stimuleerivat, sedatiivset ega antikolinergilist toimet ega kardiotoksilisust. Kontrollitud uuringutes tervete vabatahtlikega ei tekitanud sertraliin sedatsiooni ega mõjutanud psühhomotoorseid funktsioone. Kooskõlas 5-HT tagasihaarde selektiivse pärssimisega ei suurenda sertraliin katehoolaminergilist aktiivsust. Sertraliinil puudub afiinsus muskariini- (kolinergiliste), serotoninergiliste, dopaminergiliste, adrenergiliste, histaminergiliste, GABA- või bensodiasepiiniireseptorite suhtes. Sertraliini kroonilise manustamisega loomadele kaasnes aju noradrenaliiniireseptorite tundlikkuse vähenemine, mida on täheldatud ka teiste kliiniliselt efektiivsete antidepressantide ja antiobsessiivsete ravimite puhul.

Sertraliin ei tekita sõltuvust. Platseeboga kontrollitud topeltpimedas randomiseeritud uuringus, milles võrreldi sertraliini, alprasolaami ja *d*-amfetamiini kalduvust inimestel sõltuvust tekitada, ei avaldanud

sertraliin positiivseid subjektiivseid toimeid, mis viitaksid sõltuvust tekitavale potentsiaalile. Vastupidi, uuritavad isikud hindasid nii alprasolaami kui ka *d*-amfetamiini meeldivust, eufooriat ja sõltuvust tekitavat potentsiaali platseebost tunduvalt suuremaks. Sertraliin ei tekitanud *d*-amfetamiini kasutamise kaasnepatoloogiat ega ärevust ning alprasolaami kasutamise kaasnepatoloogiat ega psühhomotoorseid funktsioonide häirimist. Sertraliin ei tekitanud iha reesusmakaakidel, keda on õpetatud endale ise kokaiini manustama, ka ei kujuta sertraliin endast aseainet reesusmakaake ergutavale *d*-amfetamiinile ega pentobarbitaalile.

### Kliinilised uuringud

#### *Raske depressiivne häire*

Korraldati uuring, milles osalesid depressiooniga ambulatoorsed haiged, kes esialgses 8-nädalases avatud ravifaasi uuringus olid reageerinud sertraliini annusele 50...200 mg päevas. Need patsiendid ( $n=295$ ) randomiseeriti 44 nädalat kestnud topeltpimedasse uuringusse, milles neile jätkati sertraliinravi manustamist annuses 50...200 mg ööpäevas või anti platseebot. Sertraliinirühmas täheldati haigushoogude kordumise sageduse statistiliselt olulist vähenemist võrreldes platseeborühmaga. Uuringu lõpetajatel oli keskmine annus 70 mg ööpäevas. Ravile allunute protsent (defineeritud kui patsiendid, kellel ei esinenud retsidiive) oli sertraliini- ja platseeborühmas vastavalt 83,4% ja 60,8%.

#### *Posttraumaatiline stressihäire (PTSH)*

Kolme posttraumaatilise stressihäirega patsientide üldpopulatsioonis tehtud uuringu kombineeritud andmetel täheldati meestel naistega võrreldes väiksemat ravile reageerimise määra. Kahes üldpopulatsiooni uuringus oli meeste ja naiste ravile reageerimise määr platseeborühmaga võrreldes sarnane (naised: 57,2% vs 34,5%; mehed: 53,9% vs 38,2%). Mees- ja naissoost patsientide arv summaarses üldpopulatsioonis oli vastavalt 184 ja 430, mistõttu naistel täheldatud tulemust võib pidada usaldusväärsemaks. Lisaks sellele esines meestel sagedamini muid lähtetaseme muutujaid (ravimite ja narkootikumide kuritarvitamine, stressihäire pikem kestvus, trauma allikas), mis korreleeruvad neil täheldatud väiksema toimega.

#### *Pediaatriliste patsientide OKH*

Sertraliini (50...200 mg päevas) ohutust ja tõhusust uuriti obsessiiv-kompulsiivse häirega (OKH) ja ilma depressioonita laste (6...12-aastased) ja noorukite (13...17-aastased) ambulatoorses ravis. Pärast ühenädalast ühekordse pimemenetlusega platseebo sissejuhatavat perioodi randomiseeriti patsiendid juhuslikkuse alusel saama paindliku annusega ravi kas sertraliini või platseeboga 12 nädala jooksul. Laste ravi (vanuses 6...12 eluaastat) alustati esialgu annusega 25 mg ööpäevas. Sertraliini saanud patsientidel esines oluliselt suurem paranemine laste Yale-Browni obsessiiv-kompulsiivsuse skaalal CY-BOCS ( $p=0,005$ ), NIMH üldisel obsessiiv-kompulsiivsuse skaalal ( $p=0,019$ ) ja CGI paranemise skaalal ( $p=0,002$ ). Lisaks esines suundumus suuremaks paranemiseks sertraliinirühmas võrreldes platseeboga ka CGI raskusastme skaalal ( $p=0,089$ ). CY-BOC keskmised lähtetaseme ja sellega võrreldava muutuse skoorid platseeborühmas olid vastavalt  $22,25 \pm 6,15$  ja  $-3,4 \pm 0,82$ , samal ajal kui sertraliinirühmas olid keskmised lähtetaseme ja sellega võrreldava muutuse skoorid vastavalt  $23,36 \pm 4,56$  ja  $-6,8 \pm 0,87$ . *Post hoc* analüüsis oli ravile reageerinuid [(defineeritud kui patsiendid, kellel täheldati uuringu lõpuks CY-BOC skoori (uuringu esmane tulemusnäitaja)  $\geq 25\%$  vähenemist võrreldes lähtetasemega)] sertraliinirühmas 53% ja platseeborühmas 37% ( $p=0,03$ ).

Pikaajased ohutuse ja tõhususe andmed pediaatrilise populatsiooni kohta puuduvad.

Andmed alla 6-aastaste laste kohta puuduvad.

## **5.2 Farmakokineetilised omadused**

### *Imendumine*

Annuste vahemikus 50...200 mg on sertraliinil annusest sõltuv farmakokineetika. 50...200 mg annuste suukaudsel manustamisel inimestele üks kord ööpäevas 14 päeva jooksul saabub sertraliini

maksimaalne kontsentratsioon plasmas 4,5...8,4 tundi pärast ravimi manustamist. Toit ei muuda oluliselt sertraliinitablettide biosaadavust.

#### *Jaotumine*

Ligikaudu 98% veres ringlevast ravimist on seondunud plasmavalkudega.

#### *Biotransformatsioon*

Sertraliin metaboliseerub ulatuslikult esmasel maksapassaažil.

Kliinilistele ja *in vitro* andmetele tuginedes võib arvata, et sertraliin metaboliseerub mitme metabolismiraja vahendusel, nagu CYP3A4, CYP2C19 (vt lõik 4.5) ja CYP2B6. Sertraliin ja tema peamine metaboliit desmetüülsertraliin on *in vitro* ka P-glükoproteiini substraatideks.

#### *Eliminatsioon*

Sertraliini keskmine poolväärtusaeg on 26 tundi (vahemik 22...36 tundi). Kooskõlas lõpliku eliminatsiooni poolväärtusajaga kumuleerub aine peaaegu kahekordselt enne tasakaalukontsentratsiooni saabumist, mis saabub üks kord ööpäevas manustamise korral ühe nädala pärast. *N*-desmetüülsertraliini poolväärtusaeg on vahemikus 62...104 tundi. Sertraliin ja *N*desmetüülsertraliin metaboliseeruvad inimestel ulatuslikult ja metaboliidid erituvad väljaheite ja uriiniga võrdsetes kogustes. Ainult väike kogus (<0,2%) sertraliini eritub muutumatult uriiniga.

#### *Spetsiifiliste patsiendirühmade farmakokineetika*

##### *Obsessiiv-kompulsiivse häirega pediaatrilised patsiendid*

Sertraliini farmakokineetikat uuriti 29 pediaatrilisel patsiendil vanuses 6...12 aastat ja 32 noorukist patsiendil vanuses 13...17 aastat. Patsientide annust suurendati järk-järgult kuni 200 mg-ni ööpäevas 32 päeva jooksul; algannuseks oli kas 25 mg või 50 mg ja annust suurendati samade inkrementidega. Nii 25 mg kui 50 mg režiim olid võrdselt hästi talutavad. 200 mg annuse tasakaalukontsentratsiooni puhul olid sertraliini plasmakontsentratsioonid 6...12-aastaste rühmas ligikaudu 35% suuremad võrreldes 13...17-aastaste rühmaga ja 21% suuremad võrreldes täiskasvanute võrdlusrühmaga. Olulisi erinevusi kliirensis poiste ja tüdrukute vahel ei esinenud. Seetõttu soovitatakse lastele, eriti väikese kehakaaluga lastele algannust 25 mg ja annuse suurendamist samuti 25 mg kaupa. Noorukitele võib ravimit annustada nagu täiskasvanutele.

##### *Noorukid ja eakad patsiendid*

Noorukite või eakate patsientide farmakokineetiline profiil ei erine oluliselt 18...65-aastaste täiskasvanute omast.

##### *Maksafunktsiooni kahjustus*

Maksakahjustusega patsientidel on sertraliini poolväärtusaeg pikem ja AUC suureneb kolm korda (vt lõigud 4.2 ja 4.4).

##### *Neerukahjustus*

Mõõduka kuni raske neerukahjustusega patsientidel ei esinenud olulist sertraliini akumulereerumist.

##### *Farmakogenoomika*

CYP2C19 aeglastel metaboliseerijatel oli sertraliini plasmasisaldus kiirete metaboliseerijatega võrreldes ligikaudu 50% võrra suurem. Selle kliiniline tähendus ei ole selge, seetõttu tuleb patsientidele leida sobiv annus nende kliinilise ravivastuse alusel.

### **5.3 Prekliinilised ohutusandmed**

Farmakoloogilise ohutuse, kroonilise toksilisuse, genotoksilisuse, kartsinogeensuse ja reproduktsioonitoksilisuse mittekliinilised uuringud ei ole näidanud kahjulikku toimet inimesele. Reproduktsioonitoksilisuse uuringutes loomadel ei täheldatud teratogeensust ega mõju isasloomade fertiilsusele. Täheldatud fetotoksilisus oli arvatavasti seotud toksilisusega emasloomale. Postnataalne



poegade elulemus ja kehakaal olid vähenenud ainult esimestel sünnijärgsetel päevadel. Leiti tõendeid, et varase postnataalse suremuse põhjuseks oli *in utero* ekspositsioon pärast tiinuse 15. päeva. Postnataalse arengu pidurdumine, mis esines ravitud emasloomade poegadel, oli ilmselt tingitud mõjust emasloomadele ja ei ole seetõttu inimriski jaoks oluline. Loomade andmed närilistelt ja mitte-närilistelt ei näita mõju fertiilsusele.

## **6. FARMATSEUTILISED ANDMED**

### **6.1 Abiainete loetelu**

#### Tableti sisu:

Kaltsiumvesinikfosfaat (dihüdraadina)

Mikrokristalne tselluloos

Naatriumglükolaattärklis

Hüdroksüpropüültselluloos

Talk

Magneesiumstearaat

#### Tableti kate:

Hüpromelloos

Titaandioksiid (E171)

Talk

Propüleenglükool

### **6.2 Sobimatus**

Ei kohaldata.

### **6.3 Kõlblikusaeg**

5 aastat.

### **6.4 Säilitamise eritingimused**

See ravimpreparaat ei vaja säilitamisel eritingimusi.

### **6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu**

Blisterpakend (PVC-foolium, alumiiniumfoolium), 50 mg või 100 mg õhukese polümeerikattega tabletid, 28 tabletti pakendis.

### **6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks**

Erinõuded puuduvad.

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

## **7. MÜÜGILOA HOIDJA**

Krka, d.d., Novo mesto

Šmarješka cesta 6

8501 Novo mesto

Sloveenia

**8. MÜÜGILOA NUMBRID**

50 mg: 397502  
100 mg: 397602

**9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV**

4.10.2002/28.03.2013

**10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV**

Ravimiametis kinnitatud detsembris 2013