

RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

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 pediatrilistel patsientidel vanuses 6...17 aastat.

Sotsiaalne ärevushäire.

Posttraumaatiline stresshäire (PTSH).

4.2 Annustamine ja manustamisviis

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.

Eakad patsiendid

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

Maksakahjustusega patsiendid

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).

Neerukahjustusega patsiendid

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

Lapsed

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).

Manustamisviis

Sertraliini manustatakse üks kord ööpäevas hommikul või õhtul.

Sertraliini tabletti võib manustada koos toiduga või ilma.

Sertraliinravi lõpetamisel esinenud võõrutusnähud

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 abiainetete suhtes.

Samaaegne ravi pöördumatu toimega monoamiini oksüdaasi (MAO) inhibiitoritega on serotoniinisündroomi tekkeoht 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 teatud potentsiaalselt eluohtlike sündroomide, nagu serotoniinisündroomi (SS) või maliigse neuroleptilise sündroomi (MNS) tekkest. SS-i või MNS-i tekkeoht suureneb, kui SSRI-dega samal ajal kasutatakse teisi serotoninergilisi ravimeid (sh teised serotoninergilised antidepressandid, amfetamiinid, triptaanid), serotoniini metabolismi kahjustavaid ravimeid (sh MAO inhibiitorid, nt metüleensinine), antipsühhootikume ja teisi dopamiini antagonistide ning opiaate (sh buprenorfiin). 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 amfetamiinid, 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.

QT-intervalli pikenemine/torsade de pointes (TdP)

Turuletulekujärgselt on sertraliini kasutamisel teatud QT-intervalli pikenemisest ja TdP tekkest. Enamikul juhtudel esines seda patsientidel, kellel oli ka teisi QT-intervalli pikenemise ja TdP riskitegureid. Toimet QT-intervalli pikenemisele kinnitati tervete vabatahtlikega tehtud põhjalikus QT-intervalli uuringus, kus täheldati ekspositsiooni ja ravivastuse vahelist statistiliselt olulist positiivset korrelatsiooni. Seetõttu peab sertraliini kasutama ettevaatusega patsientidel, kellel esinevad QT-intervalli pikenemise täiendavad riskifaktorid, nt südamehaigus, hüpokaleemia või hüpomagneseemia, preeksamneesis QT-intervalli pikenemine, bradükardia ja QT-intervalli pikendavate ravimite samaaegne kasutamine (vt lõigud 4.5 ja 5.1).

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

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 platseebkontrollitud 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 ebataavaliste muutuste suhtes käitumises ning pöörduda sellistel juhtudel koheselt arsti poole.

Lapsed

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 on ainult piiratud kliinilised andmed saadaval ravimi kasutamise pikaajalise mõju kohta lastel ja noorukitel, sealhulgas kasvamisele, seksuaalsele küpsemisele ning kognitiivsele ja käitumuslikule arengule. Turuletulekujärgselt on teatatud mõnest kasvupeetuse ja hilinevad puberteedi juhtumist. Nende leidude kliiniline tähtsus ja põhjus on siiani selgusetu (vastavate prekliiniliste ohutusandmete kohta vt lõik 5.3). Arstid peavad pikaajalise ravi vältel jälgima lapsi nende kasvamise ja arengu suhtes.

Ebanormaalsed veritsused/hemorraagia

SSRI-de kasutamisega seoses on teatatud ebanormaalsetest veritsustest, sealhulgas nahaga seotud veritsused (nahaalused verevalumid ja purpur) ja muud hemorraagilised sündmused, nagu gastrointestinaalne või günekoloogiline verejooks, sealhulgas surmaga lõppenud hemorraagiad. 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).

SSRI-d/SNRI-d võivad suurendada sünnitusjärgse hemorraagia riski (vt lõigud 4.6, 4.8).

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*). Süмптоomaatilise 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

Võõrutusnähud 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 mööduvad 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_{0–24} 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 bensodiasepiiniinide suhtes. Selle põhjuseks on sõeltestide vähene spetsiifilisus. Valepositiivseid testitulemusi võib oodata mitme päeva jooksul pärast sertraliinravi lõpetamist. Sertraliini eristavad bensodiasepiiniinidest 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.

Seksuaalfunktsiooni häired

Selektiivsed serotoniini tagasihaarde inhibiitorid (SSRI)/serotoniini-noradrenaliini tagasihaarde inhibiitorid (SNRI) võivad põhjustada seksuaalfunktsiooni häirete sümptomeid (vt lõik 4.8). Teatatud on pikaajalise seksuaalfunktsiooni häire juhtudest, mille korral sümptomid on vaatamata SSRI/SNRI kasutamise lõpetamisele püsinud.

Naatrium

See ravim sisaldab vähem kui 1 mmol (23 mg) naatriumi ühes tabletis, see tähendab on põhimõtteliselt “naatriumivaba”.

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 tohi sertraliini samaaegselt kasutada koos pöörduva toimega selektiivse MAO inhibiitoriga (näiteks moklobemiid). 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).

On teatatud rasketest kõrvaltoimetest patsientidel, kes on hiljuti kasutanud mõnda MAO inhibiitorit (nt metüleensinist) 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, diafoores, 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 kaasnud 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 (kasutatakse üldanesteesias või kroonilise valu ravis), teiste serotonergiliste ravimite (sh teised serotoninergilised antidepressandid, amfetamiinid, triptaanid) ja teiste opiaatide puhul (sh buprenorfiin).

Spetsiaalsed ettevaatusabinõud

Ravimid, mis pikendavad QT-intervalli

QT-intervalli piknemise ja/või ventrikulaarsete arütmiate (nt *torsade de pointes*) tekke risk võib suurened teiste QT-intervalli pikendavate ravimite samaaegsel kasutamisel (nt mõned antipsühhootikumid ja antibiootikumid) (vt lõigud 4.4 ja 5.1).

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 kasutataval patsientidel kõrge fenütoiini kontsentratsioon. Lisaks võib sertraliini ja fenütoiini samaaegne manustamine põhjustada sertraliini plasmakontsentratsiooni vähenemist. Ei saa välistada, et teised CYP3A4 indutserijad nagu nt fenobarbitaal, karbamasepiin, naistepuna, rifampitsiin võivad põhjustada sertraliini plasmakontsentratsiooni vähenemist.

Triptaanid

Harva on teatatud turustamisjärgselt juhtudest, mis kirjeldavad nõrkuse, hüperrefleksia, koordinatsioonihäirete, segasuse, ärevuse ja agitatsiooni tekkimist patsientidel pärast sertraliini ja sumatriptaani 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 suurened (vt lõik 4.4).

Neuromuskulaarsed blokaatorid

SSRI-d võivad vähendada plasma koliinesteraasi aktiivsust, põhjustades mivakuuriumi või teiste neuromuskulaarsete blokaatorite toimet tekkinud neuromuskulaarse blokaadi pikenemist.

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.

Sertraliini samaaegne manustamine metamisooliga, mis on metaboliseerivate ensüümide nagu CYP2B6 ja CYP3A4 indutseerija, võib põhjustada sertraliini plasmakontsentratsiooni vähenemist koos võimaliku kliinilise efektiivsuse vähenemisega. Seetõttu tuleb metamisooli ja sertraliini samaaegsel manustamisel olla ettevaatlik, vajadusel tuleb jälgida kliinilist vastust ja/või ravimi sisaldust.

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, toitumiskasvatus, oksendamine, hüpoglükeemia, hüpertoonia, hüpotoonia, hüperrefleksia, treemor, värisemissoodumus, ärrituvus, letargia, pidev nutmine, unisus ja magamiskasvatus. Nende sümptomite põhjuseks võivad olla kas serotonergilised toimed või võõrutusnähtud. 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.

Vaatlusandmed näitavad sünnitusjärgse hemorraagia riski suurenemist (vähem kui 2 korda) pärast kokkupuudet SSRId/SNRIdga kuu aja jooksul enne sünnitust (vt lõigud 4.4, 4.8).

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 spermatooside 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 käsitsemine.

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 turuletulekujärgne kogemus.					
Organsüsteemi klass	Väga sage (≥1/10)	Sage (≥1/100 kuni <1/10)	Aeg-ajalt (≥1/1000 kuni <1/100)	Harv (≥1/10 000 kuni <1/1000)	Teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel)
<i>Infektsioonid ja infestatsioonid</i>		Ülemiste hingamisteede infektsioon, farüngiit, nohu	Gastroenteriit, keskkõrvapõletik	Divertikuliit [§]	
<i>Hea-, pahaloomulised ja täpsustamata kasvaja (sealhulgas tsüstid ja polüübid)</i>			Kasvaja		
<i>Vere ja lümfisüsteemi häired</i>				Lümfadenopaatia, trombotsütopeenia* [§] , leukopeenia* [§]	
<i>Immuunsüsteemi häired</i>			Ülitundlikkus*, hooajaline allergia*	Anafülaktoidne reaktsioon	
<i>Endokriinsüsteemi häired</i>			Hüpotüreoidism*	Hüperprolaktineemia* [§] , antidiureetilise hormooni liignõristus* [§]	
<i>Ainevahetus- ja toitumishäired</i>		Söögiisu vähenemine, söögiisu suurenemine*		Hüperkolesteroleemia, diabeet*, hüperglükeemia*, hüperglükeemia* [§] , hüponatreemia* [§]	
<i>Psühhiaatrilised häired</i>	Unetus	Ärevus*, depressioon*, agitatsioon*, libiido langus*, närvilisus, depersonalisatsioon, luupainajad, hammaste krigistamine	Suitsiidimõtted/ suitsidaalne käitumine, psühhootiline häire*, ebanormaalne mõtlemine, apaatia, hallutsinatsioonid*, agressiivsus*, eufooriline meeleolu*, paranoia	Konversioonihäire* [§] , paroniiria* [§] , ravimisõltuvus, unes kõndimine, enneaegne ejakulatsioon	

<i>Närvisüsteemi häired</i>	Pearinglus, peavalu*, unisus	Treemor, liikumishäired (sealhulgas ekstrapüramidaalsed sümptomid nagu hüperkineesia, hüpertoonia, düstoonia, hammaste krigistamine või kõndimishäired), paresteesia*, hüpertoonia*, tähelepanuhäire, düsgeusia,	Amneesia, hüpesteesia*, tahtmatud lihaskontraktsioonid*, minestus*, hüperkineesia*, migreen*, krambid*, posturaalne pearinglus, koordinatsiooni-häired, kõnehäired	Kooma*, akatiisia (vt lõik 4.4), düskineesia, hüpersteesia, tserebrovaskulaarne spasm (sh pöörduv tserebraalne vasokonstriksiooni sündroom ja CallFleming'i sündroom)*§, psühhomotoorne rahutus*§ (vt. lõik 4.4), sensoorsed häired, koreoatetoos*§, on täheldatud ka serotoniinisündroomile * või maliigse neuroleptilise sündroomile iseloomulikke nähte ja sümptomeid, mis mõnikord kaasnevad serotoninergiliste ravimite samaaegse kasutamisega ja mis hõlmasid agitatsiooni, segasust, diaforesi, kõhulahtisust, palavikku, hüpertensiooni, lihasjäikust ja tahhükardiat§	
<i>Silma kahjustused</i>		Nägemishäired*	Müdriaas*	Skotoom, glaukoom, diploopia, fotofoobia, hüpheem*§, ebavõrdse suurusega pupillid*§, ebanormaalne nägemine§, pisarateede häired	Makulopaatia
<i>Kõrva ja labürindi kahjustused</i>		Tinnitus*	Kõrvalvalu		
<i>Südame häired</i>		Südamepekslemine*	Tahhükardia, südame häired	Müokardi infarkt*§, <i>Torsade de pointes</i> *§ (vt lõigud 4.4, 4.5 ja 5.1), bradükardia, QT intervalli pikenemine* (vt lõigud 4.4, 4.5 ja 5.1)	
<i>Vaskulaarsed häired</i>		Kuumahood*	Ebatavalised verejooksud (nagu seedetrakti verejooks)*, hüpertensioon*, nahaõhetus, hematuuria	Perifeerne isheemia	
<i>Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired</i>		Haigutamine*	Düspnoe, ninaverejooks*, bronhospasm*	Hüperventilatsioon, interstitsiaalne kopsuhaigus*§, larüngospasm, düsfoonia, striidor*§, hüpoventilatsioon,	

				luksumine	
<i>Seedetrakti häired</i>	Iiveldus, kõhulahtisus, suukuivus	Düspepsia, kõhukinnisus*, kõhuvalu*, oksendamise*, kõhupuhitus	Veriroe, hamba kahjustus, ösofagiit, keelepõletik, hemorroidid, liigne süljeeritus, düsfaagia, röhitsus, keele kahjustused	Suu haavandumine, pankreatiit*§, veri väljaheites, keele haavandumine, stomatiit	Mikroskoopiline koliit
<i>Maksa ja sapiteede häired</i>				Maksatalitluse häire, tõsised maksahäired (sh hepatiit, ikterus ja maksapuudulikkus)	
<i>Naha ja nahaaluskoe kahjustused</i>		Suurenenud higistamine, lööve*	Periorbitaalne turse*, urtikaaria*, alopeetsia*, sügelus, purpur*, dermatiit, kuiv nahk, näoturse, külm higi	Harva on teatatud rasketest nahareaktsioonidest (SCAR): nt. Stevensi-Johnsoni sündroom* ja epidermaalne nekrolüüs*§, nahareaktsioon*§, valgustundlikkus§, angioödeem, ebanormaalne juuste tekstuur, ebanormaalne nahalõhn, bulloosdermatiit, follikulaarne lööve	
<i>Lihaste, luustiku ja sidekoe kahjustused</i>		Seljavalu, artralgia*, müalgia	Osteoartriit, lihastõmbused, lihaskrambid*, lihasnõrkus,	Rabdomüolüüs*§, luuhäired	Trismus*
<i>Neerude ja kuseteede häired</i>			Pollakisuuria, urineerimishäired, kusepeetus, kusepidamatus*, polüuuria, nüktuuria	Urineerimiskõhklus*, oliguuria	
<i>Reproduktiivse süsteemi ja rinnaäärme häired**</i>	Ejakulatsiooni-häire	Ebaregulaarne menstruatsioon*, erektsioonihäire	Seksaalfunktsiooni häire, menorraagia, tupeverejooks, naistel seksuaalfunktsiooni häire	Galaktorröa*, atroofiline vulvovaginiit, voolus suguelunditest, balanopostiit*§, günekomastia*, priapism*	Sünnitusjärgne hemorraagia**
<i>Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid</i>	Väsimus*	Halb enesetunne*, valu rinnus*, asteenia*, palavik*	Perifeerne turse*, külmavärinad, kõndimishäired*, janu	Song, ravimitaluvuse vähenemine	
<i>Uuringud</i>		Kehakaalu tõus*	Alaniinaminotransferaasi aktiivsuse suurenemine*, aspartaataminotransferaasi aktiivsuse suurenemine*, kehakaalu langus*	Seerumi kolesteroolisisalduse suurenemine*, kõrvalekalded kliiniliste laboratoorsete analüüside tulemustes, ebanormaalised seemnerakud, vereliistakute funktsiooni muutused*§	
<i>Vigastus, mürgistus ja protseduuri</i>		Vigastus			

<i>tüsistused</i>				
<i>Kirurgilised ja meditsiinilised protseduurid</i>				Vasodilatatsiooni- protseduur
*Turuletulekujärgselt täheldatud kõrvaltoime				
§ Kõrvaltoime esinemissagedus, mis on 95% usaldusvahemiku hinnanguline ülemine piir kolmanda reegli alusel.				
** Sellest juhust on teavitatud SSRI-de/SNRI-de ravimirühmas (vt lõigud 4.4, 4.6).				

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 soovitatakse sertraliinravi lõpetada annuse järk-järgulise vähendamisega (vt lõigud 4.2 ja 4.4).

Eakad

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).

Lapsed

Sertraliiniga ravitud enam kui 600 lapsel 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 (vt lõigud 4.4, 4.5 ja 5.1), suitsiidikatsed, krampid, ekstrapüramidaalsed häired, paresteesia, depressioon, hallutsinatsioonid, purpur, hüperventilatsioon, aneemia, maksatalitluse häired, alaniinaminotransferaasi aktiivsuse suurenemine, tsüstiit, lihtherpes, väliskõrvapõletik, kõrvavalu, silmavalu, müdriaas, halb enesetunne, hematuria, mädavilliline lööve, riniit, vigastus, kehakaalu langus, lihastõmbused, ebanormaalsed unenäod, apaatia, albuminuuria, pollakisuuria, polüuuria, rindade valulikkus, menstruaaltsioonihäired, 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 teatamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teatada ka pärast ravimi müügiloa väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse kõigist võimalikest kõrvaltoimetest teatada www.ravimiamet.ee kaudu.

4.9 Üleannustamine

Toksilisus

Sertraliinil on üleannustamise korral ohutusvaru, mis sõltub patsiendi populatsioonist ja/või samaaegselt kasutatavast ravimist. Surmajuhtumeid on täheldatud seoses sertraliini üleannustamisega siis, kui ravimit on kasutatud üksinda või kombineeritud teiste ravimite ja/või alkoholiga. Seetõttu tuleb igal üleannustamist käsitleda kui intensiivravi vajavat juhtu.

Sümptomid

Üleannustamise sümptomid on serotoniini vahendatud kõrvaltoimed, nagu unisus, seedetrakti häired (iiveldus ja oksendamine), tahhükardia, treemor, agitatsioon ja pearinglus. Teatatud on ka koomast, kuid harvemini.

Sertraliini üleannustamisel on teatatud QT-intervalli pikenemisest/*torsade de pointes*'est; seetõttu on kõikide sertraliini üleannustamiste puhul soovitatav EKG monitooring (vt lõigud 4.4, 4.5 ja 5.1).

Ravi

Sertraliini jaoks ei ole spetsiifilist antidooti. Soovitatav on vabastada hingamisteed ning vajadusel 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. Samuti on soovitatav jälgida südame tööd (nt EKG) ja 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.

Toimemehhanism

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. Koosõlas 5-HT tagasihaarde selektiivse pärssimisega ei suurenda sertraliin katehoolaminergilist aktiivsust. Sertraliinil puudub afiinsus muskariini- (kolinergiliste), serotoninergiliste, dopaminergiliste, adrenergiliste, histaminergiliste, GABA- või bensodiasepiini retseptorite suhtes. Sertraliini kroonilise manustamisega loomadele kaasnes aju noradrenaliiniretseptorite 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 kaasnepi stimulatsiooni ega ärevust ning alprasolaami kasutamise kaasnepi sedatsiooni ega psühhomotoorsete funktsioonide häirimist. Sertraliin ei tekita iha reesusmakaakidel, keda on õpetatud endale ise kokaiini manustama, ka ei kujuta sertraliin endast aseainet reesusmakaake ergutavale *d*-amfetamiinile ega pentobarbitaalile.

Kliiniline efektiivsus ja ohutus

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 retsidiivi) 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.

Südame elektrofüsioloogia

Spetsiaalses põhjalikus QTc uuringus, kus supratherapeutilise ekspositsiooni järel saavutatud tasakaaluseisundit hinnati tervetel vabatahtlikel (kellele manustati maksimaalsest soovitatavast ööpäevasest annusest kaks korda suurem annus, 400 mg ööpäevas), oli sertraliini ja platseebo vahelise QTcF ajalisel sobitatud vähimruutude keskmise erinevuse kahepoolse 90% CI ülempiir (11,666 millisekundit) suurem kui eelmääratletud 10 millisekundiline lävipiir 4 tundi pärast annuse manustamist. Ekspositsiooni ja ravivastuse analüüs osutas QTcF ja sertraliini plasmakontsentratsioonide vahelisele kergelt positiivsele korrelatsioonile (0,036 millisekundit/(ng/ml); $p < 0,0001$). Ekspositsiooni ja ravivastuse mudeli põhjal on QTcF kliiniliselt olulise pikeneduse lävipiir (st 10 millisekundi ületamise tõenäosus usaldusnivool 90% CI) vähemalt 2,6 korda suurem kui sertraliini maksimaalse soovitatava annuse (200 mg ööpäevas) annustamise järgne keskmine C_{max} (86 ng/ml) (vt lõigud 4.4, 4.5, 4.8 ja 4.9).

Laste 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% ($p=0,03$).

Pikaajgsed ohutuse ja tõhususe andmed laste kohta puuduvad.

Lapsed

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.

Eritumine

Sertraliini keskmine poolväärtusaeg on 26 tundi (vahemik 22...36 tundi). Kooskõlas lõpliku eliminatsiooni poolväärtusajaga kumuleerub aine peaaegu kahekordselt enne tasakaalukontsentratsiooni saavutamist, 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 võrdses kogustes. Ainult väike kogus (<0,2%) sertraliini eritub muutumatult uriiniga.

Lineaarsus/mittelineaarsus

Annustevahemikus 50...200 mg on sertraliinil annusest sõltuv farmakokineetika.

Spetsiifiliste patsiendirühmade farmakokineetika

Obsessiiv-kompulsiivse häirega lapsed

Sertraliini farmakokineetikat uuriti 29 lapsel 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

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

Maksakahjustus

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

Neerukahjustus

Mõõduka kuni raske neerukahjustusega patsientidel ei esinenud olulist sertraliini akumulierumist.

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.

Noorloomade uuringud

Rottidel läbi viidud noorloomade toksilisuse uuringus manustati isas- ja emasrottidele sertraliini suukaudselt 21...56 poegimisjärgsel päeval (annustes 10, 40 või 80 mg/kg/ööpäevas) ning annusevabas taastumisfaasis kuni 196. poegimisjärgse päevani. Seksuaalse küpsuse hilinemist esines isas- ja emasloomadel erinevatel annustamise tasemetel (isasloomadel 80 mg/kg ja emasloomadel ≥ 10 mg/kg), kuid vaatamata sellele leiule puudus sertraliiniga seotud toime mis tahes isas- või emasloomade hinnatavatele reproduktiivsetele tulemusnäitajatele. Lisaks täheldati 21...56 poegimisjärgsel päeval dehüdratsiooni, kromorinorröad ja keskmise kaaluübe vähenemist. Kõik eelpool mainitud sertraliini manustamisele omistatavad toimed taandusid mingil hetkel uuringu annusevabas taastumisfaasis. Sertraliini saanud rottidel ei ole nende toimete kliinilist tähtsust tuvastatud.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Tableti sisu:

Kaltsiumvesinikfosfaat (dihüdraadina)
Mikrokristalliline tselluloos
Naatriumglükolaattärklis
Hüdroksüpropüültselluloos
Talk
Magneesiumstearaat

Tableti kate:

Hüpromelloos
Titaandioksiid (E171)
Talk
Propüleenglükool

6.2 Sobimatus

Ei kohaldata.

6.3 Kõlblikkusaeg

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
Slovenia

8. MÜÜGILOA NUMBRID

50 mg: 397502
100 mg: 397602

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 4.10.2002
Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 28.03.2013

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

November 2021