

1. НАИМЕНОВАНИЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

ASENTRA® film-coated tablets 50 mg /АСЕНТРА филмирани таблетки 50 мг
ASENTRA® film-coated tablets 100 mg /АСЕНТРА филмирани таблетки 100 мг

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

1 филмирана таблетка съдържа 50 mg sertraline под формата на sertraline hydrochloride.
1 филмирана таблетка съдържа 100 mg sertraline под формата на sertraline hydrochloride.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Филмирани таблетки.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1. Терапевтични показания

Различни форми и стадии на депресивни заболявания, включително такива, съпроводени с тревожност. След получаване на задоволителен отговор, продължаването на лечението със sertraline е ефективно за предотвратяване на рецидив на началния епизод на депресия или на други депресивни епизоди, включително съпътстващи симптоми на тревожност.

Обсесивно-компулсивни разстройства (възрастни и деца над 6-годишна възраст).

Панически разстройства.

Посттравматично стресово разстройство (PTSD).

4.2. Дозировка и метод на приложение

Депресия

Обичайната доза sertraline е 50 mg веднъж дневно, сутрин или вечер. Ако лечението не е ефективно, дневната доза може постепенно да се увеличи с 50 mg на интервали не по-малки от 1 седмица до максимално 200 mg дневно.

Обсесивно-компулсивни разстройства

Възрастни

Началната доза е 50 mg sertraline веднъж дневно, сутрин или вечер. Дневната доза може постепенно да се увеличи с 50 mg на интервали не по-малки от 1 седмица до максимално 200 mg дневно.

Деца

Деца от 6 до 12 години: Началната доза е 25 mg sertraline веднъж дневно, сутрин или вечер. След една седмица тя може да се увеличи до 50 mg веднъж дневно.

Деца от 13 до 17 години: Началната доза е 50 mg sertraline веднъж дневно, сутрин или вечер. Дневната доза може постепенно да се увеличи с 50 mg през интервали не по-малки от 1 седмица до максимално 200 mg дневно.

Панически разстройства и посттравматично стресово разстройство (PTSD)

Началната доза е 25 mg sertraline веднъж дневно, сутрин или вечер. След една седмица дневната доза може да се увеличи до 50 mg sertraline веднъж дневно, след това тя може постепенно да се увеличава с 50 mg през интервали не по-малки от 1 седмица до максимално 200 mg дневно.

Началото на клиничния ефект може да се наблюдава след 7 дни. Както при всички антидепресанти, оптималният ефект от лечението се наблюдава едва след 2 до 4 седмици.

МИНИСТЕРСТВО НА ЗДРАВЕОПАЗВАНЕТО	
Приложение към разрешение за употреба №	11763/11764 24.10.05
683/11.10.05	<i>[Signature]</i>

При поддържащо лечение за профилактика на рецидив или поява на нови депресивни епизоди се препоръчва прилагането на най-ниските ефективни дози, които се титрират в съответствие с терапевтичния отговор.

Не се изисква намаление на дозата при пациенти в напреднала възраст.

Asentra таблетки може да се вземат с храна или на гладно.

4.3. Противопоказания

Свърхчувствителност към sertraline или някои други съставки на лекарството; едновременно лечение с MAO инхибитори и pimozide.

4.4. Специални предупреждения и специални предпазни мерки при употреба

При пациенти с нарушена чернодробна функция се препоръчват по-ниски дози или по-големи интервали на дозиране.

Безопасната употреба на sertraline при деца, с изключение за лечение на obsesivno-kompulsivni разстройства, още не е доказана.

Проconvulsivният ефект на sertraline е по-слаб отколкото този на трицикличните антидепресанти, но въпреки това лекарството не се препоръчва за пациенти с епилепсия, с изключение на случаите, когато има категорична необходимост от него.

При поява на епилептични гърчове лечението със sertraline трябва да се преустанови.

До постигане на ремисия не може да се изключи напълно възможността от опит за самоубийство, поради което депресираните и склонните към самоубийство пациенти трябва внимателно да се наблюдават.

При появата на алергични реакции (обрив, уртикария) с неизвестна етиология се препоръчва лечението с Asentra да се преустанови.

Между прекъсването на лечението с MAO инхибитори и началото на лечението със sertraline трябва да минат две седмици или MAO инхибиторите не трябва да се използват до 14 дни след преустановяване на лечението със sertraline.

Както при другите антидепресанти, при пациенти с биполарни разстройства по време на лечение със sertraline може да се активират внезапно мания или хипомания.

4.5. Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Има съобщения за повишени стойности на иначе стабилни плазмени нива на трицикличните антидепресанти, поради което не се препоръчва едновременно лечение.

Има редки съобщения от постмаркетинговото наблюдение за поява на гадене, хиперрефлексия и нарушения на координацията при едновременно прилагане на инхибитори на обратното залавяне на серотонина (citalopram, fluoxetine, fluvoxamine, paroxetine, sertraline) и sumatriptan. Поради това се препоръчва мониториране на пациентите.

Много антидепресанти, инхибитори на обратното залавяне на серотонина, включително и sertraline, и повечето трициклични антидепресанти инхибират биохимичната активност на цитохром P4502D6 изоензим и по този начин може да увеличат плазмената концентрация на лекарства, които се метаболизират от P4502D6. Лекарствата, при които трябва да се има предвид такова взаимодействие, са тези, които се метаболизират предимно от P4502D6 и които имат тесен терапевтичен индекс, напр. трицикличните антидепресанти и антиаритмичните средства от клас I C propafenone и flecainide. Едновременното приложение на sertraline с лекарствата, които се метаболизират от P4502D6, може да изисква използването на по-ниски дози на тези лекарства. При едновременно лечение след преустановяване на лечението със sertraline дозата на лекарствата, прилагани едновременно с него, трябва да се коригира.



При едновременно приложение на литий се препоръчва внимание и мониториране на плазмените нива на лития. Литият може да потенцира серотониновата активност на sertraline.

Едновременното приложение на неспецифични серотонинергични лекарства, напр. trazodone, fenfluramine и dexfenfluramine, засилва серотониновите ефекти на sertraline. Едновременното приложение на sertraline и невролептици или metoclopramide може да индуцира екстрапирамидни нежелани реакции.

Не може да се изключат взаимодействия, когато sertraline се използва едновременно с други лекарства, свързани в голяма степен с плазмените протеини (digitoxin, warfarin). Едновременното приложение на антиепилептични средства, някои антибиотици (erythromycin, rifampicin) и бета-блокери може да повиши плазмените нива на sertraline.

Има съобщения, макар и много редки, за епилептични пристъпи при пациенти, лекувани с tramadol. Тъй като sertraline намалява гърчовия праг, не се препоръчва едновременно лечение с tramadol.

Едновременното приложение с триптофан потенцира серотониновата активност на sertraline.

Сокът от грейпфрут може да повиши плазмените нива на sertraline.

Едновременният прием на sertraline и алкохол не се препоръчва.

Едновременната употреба на лекарства, съдържащи екстракт от жълт кантарион (*Hypericum perforatum*), също не се препоръчва поради възможността за засилване на серотониновите ефекти.

4.6. Бременност и кърмене

Безопасността на употребата на sertraline по време на бременност и кърмене не е установена. Лекарството се прилага само в отделни спешни случаи, когато очакваната полза за майката оправдава потенциалния риск за детето.

4.7. Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Лекарството може да намали психофизичните способности на пациентите, особено при едновременна консумация на алкохол или лекарства с инхибиторен ефект върху ЦНС. Способността за шофиране на моторни превозни средства и работа с машини трябва да се преценява индивидуално от лекаря, като се вземат предвид тежестта на основното заболяване, отговора на лечението и възможните нежелани реакции.

4.8. Нежелани реакции

Може да възникнат следните нежелани реакции: гадене, диария или редки изхождания, запек, анорексия, диспепсия, тремор, ажитация, главоболие, прекомерно потене, сухота в устата, сексуална дисфункция (напр. нередовен менструален цикъл, еректилна дисфункция, забавяне на еякулацията), замайване, безсъние, прекомерна сънливост, намален апетит и загуба на тегло.

Тези нежелани реакции обикновено са леки и отзвучават при продължително лечение. Редките нежелани реакции включват: повръщане, коремна болка, конвулсии, атаксия (като екстрапирамидни симптоми и нарушения на походката), алергични реакции (затруднения в дишането или опресия в гръдния кош, подути клепачи, лице или устни, уртикария, сърбеж на цялото тяло), нередовен менструален цикъл, хиперпролактинемия, галакторея, гинекомастия, приапизъм, хипотиреоидизъм, кожни обриви (включително редки случаи на erythema multiforme).

Съобщават се отделни случаи на панкреатит, хепатит, жълтеница и чернодробна недостатъчност.



Има спонтанни съобщения за сърцебиене, болка в гърдите, хипертензия, хипотензия, оток, синкоп и тахикардия.

Както при другите антидепресанти, има отделни съобщения за парестезии, депресивни симптоми, халюцинации, агресивни реакции, ажитация, мания/хипомания, тревожност и психози. Тези нежелани реакции обаче не могат да се отличат от естествения ход на основното заболяване.

Има спонтанни съобщения за обратима хипонатриемия. Хипонатриемия се е появявала предимно при пациенти в напреднала възраст, болни, лекувани с диуретици, и пациенти с намаление на обема на телесните течности. Възможна е връзка с нарушения на секрецията на антидиуретичния хормон.

Може да възникнат повишени стойности на чернодробните ензими, но те се връщат към нормата след преустановяване на лечението.

Има отделни съобщения за симптоми като тромбоцитопения, увредена тромбоцитна функция, спорадично кървене, левкопения, пурпура, но причинно-следствената връзка с приложението на sertraline е несигурна.

След преустановяване на лечението със sertraline много рядко може да се появят замаяване, тремор, тревожност, гадене и сърцебиене.

4.9. Предозиране

Предозирането може да предизвика серотонинов синдром с гадене, повръщане, сънливост, тахикардия, ажитация, замаяване, възбуда, диария, прекомерно потене, миоклонус и хиперрефлексия. Лечението е симптоматично. Необходимо е да се осигури адекватно вентилиране и снабдяване с кислород и да се мониторира сърдечния ритъм и виталните показатели. Не се препоръчва предизвикване на повръщане. Препоръчва се стомашна промивка с адекватна протекция на дихателните пътища непосредствено след поглъщането. Трябва да се приложи и активиран въглен. Няма специфичен антидот.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1. Фармакодинамични свойства

Механизмът на действие на sertraline е селективно инхибиране на залавянето на серотонина в невроните на ЦНС. Проучвания в терапевтични дози при човека са показали, че sertraline блокира залавянето на серотонина в тромбоцитите. Изследванията на възможността за свързване с рецепторите са показали, че sertraline има незначителен афинитет към адренергичните (α_1 , α_2 , β), холинергичните, GABA, допаминергичните, хистаминовите, серотонинергичните и бензодиазепиновите рецептори. Поради това sertraline няма кардиотоксични, седативни и антихолинергични ефекти.

5.2. Фармакокинетични свойства

Фармакокинетиката на sertraline е линейна, пропорционална на дозата в границите от 50 до 200 mg. След перорално приложение на дози от 50 mg до 200 mg sertraline веднъж дневно в продължение на 14 дни максимални серумни нива на sertraline са наблюдавани 4.5 до 8.4 часа след приема на лекарството. Средното време на полуживот на sertraline е 26 часа. Равновесни плазмени нива на sertraline се достигат след една седмица при приемане веднъж дневно. Приблизително 98% от sertraline се свързва с плазмените протеини. Обемът на разпределение е 20 l/kg.

Фармакокинетичните показатели при юноши и хора в напреднала възраст не се различават значително от тези, наблюдавани при възрастните между 18 и 65 години. Сравнението на фармакокинетичните показатели не е показало разлики между сутрешните и вечерните дози.

Приемът на храна е увеличил $C_{\max}$ с 25% и е предизвикал средно намаление на $t_{\max}$ от 8 часа на 5.5 часа.

Sertraline е подложен на екстензивен метаболизъм на първо преминаване през черния дроб. Основният метаболит в плазмата, N-desmethylsertraline, е значително по-слабо активен *in vitro* отколкото sertraline (около 20 пъти). Времето на полуелиминиране на този метаболит варира между 62 и 104 часа. Както sertraline, така и неговият главен метаболит, се подлагат на по-нататъшен метаболизъм и метаболитите се екскретират във фекалиите и урината в еднаква степен. Само малки количества (<0.2%) непроменен sertraline се отделят в урината.

5.3. Предклинични данни за безопасност

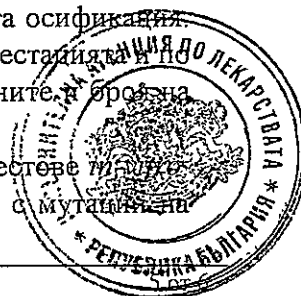
След перорално приложение sertraline е показал минимална остра и хронична токсичност и минимален ефект върху репродукцията на мишки, плъхове, зайци и кучета. Освен това, sertraline не притежава мутагенен и канцерогенен потенциал.

Минималните летални дози, определени след еднократно перорално приложение на sertraline, варират между 300 и 350 mg/kg при мишки и между 750 и 1000 mg/kg при плъхове. Симптомите на токсичност са били: хиперактивност, депресия, слабост, намалена консумация на храна, намалено наддаване на тегло и конвулсии при леталните дози. Макроскопското изследване не е показало патологични промени.

Изследванията на токсичността при многократно приложение на sertraline на мишки, плъхове и кучета са показали, че черният дроб е прицелният орган на токсичната активност на sertraline. Установени са хепатомегалия, хепатоцелуларна хипертрофия, повишена активност на серумните трансаминази и пролиферация на гладкия ендоплазмен ретикулум. При мишки и плъхове е наблюдавана чернодробна стеатоза. Най-честите клинични признаци на токсичност при кучета, получавали 10 до 90 mg/kg sertraline в продължение на една година, са били мидриаза, преходна хиперактивност/безпокойство и анорексия с намаление на теглото. При едно куче, което е умряло един ден след прилагането на 80 mg/kg sertraline, са наблюдавани конвулсии. По време на едно проучване с продължителност една година, при което sertraline е даван в дози до 90 mg/kg, не са наблюдавани смъртни случаи или конвулсии.

Sertraline не е оказал ефект върху сексуалното поведение на млади мъжки плъхове, но при сексуално активни животни еякулацията е била потенцирана. Установено е, че дневни дози до 80 mg/kg (около 20 пъти над човешката доза при сравнение на база mg/kg) намалява фертилността на мъжките и женските животни. Не е наблюдаван ембриотоксичен или тератогенен ефект върху плъхове и зайци. При плъхове е наблюдавано слабо забавяне на осификацията на фетусите, което и било свързано с ниско тегло при раждането поради токсичните ефекти на активното вещество върху майките. Максималната доза на sertraline, давана на зайци, е причинила тежка токсичност при майките, което се е проявило със забавяне на феталната осификация. При женски плъхове, третирани със sertraline през последната трета от гестацията и по време на кърменето, е установено повишаване на броя на мъртвородените и броят на умрелите плъхчета до 4 дни след раждането.

Лекарството няма мутагенен ефект, което е доказано с многобройни тестове: тест за бактериални мутации със и без метаболитно активиране, тест с мутационни



миша лимфома, *in vitro* изследване на човешки лимфоцити и *in vivo* тест за цитогенетични аберации на миши костен мозък.

Продължителното приложение на sertraline на плъхове не е било свързано с канцерогенен ефект.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ СВОЙСТВА

6.1. Списък на помощните вещества

Calcium hydrogenphosphate dihydrate, anhydrous calcium hydrogenphosphate, sodium starch glycollate, microcrystalline cellulose, hydroxypropyl cellulose, talc, magnesium stearate, hydroxypropyl methylcellulose, titanium dioxide (E 171), propylene glycol.

6.2. Несъвместивости

Не са известни.

6.3. Срок на годност

5 години.

6.4. Специални предпазни мерки при употреба

Да се съхранява на места, недостъпни за деца.

6.5. Вид и съдържание на опаковката

Блистерна опаковка (PVC фолио, алуминиево фолио): 28 филмирани таблетки от 50 mg.

Блистерна опаковка (PVC фолио, алуминиево фолио): 28 филмирани таблетки от 100 mg.

6.6. Указания за употреба и работа с продукта

Не е приложимо.

7 ИМЕ И АДРЕС НА ПРОИЗВОДИТЕЛЯ И ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

KRKA, d.d., Novo mesto, Slovenia

8 РЕГИСТРАЦИОНЕН НОМЕР

9 ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШЕНИЕ ЗА УПОТРЕБА/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

10 ДАТА НА ПОСЛЕДНА РЕДАКЦИЯ НА КХП

27.09.2002 г.

