

1. НАИМЕНОВАНИЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

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

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

1 филмирана таблетка съдържа 50 mg сертралин (sertraline) под формата на сертралин хидрохлорид (sertraline hydrochloride).

1 филмирана таблетка съдържа 100 mg сертралин (sertraline) под формата на сертралин хидрохлорид (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 сертралин 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 сертралин 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 сертралин 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 сертралин 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 сертралин 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 сертралин веднъж дневно, сутрин или вечер. След една седмица дневната доза може да се увеличи до 50 mg сертралин 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.

Кратка характеристика на продукта - Приложение 1

Към РУ 1857-8 / 07.07.08г.

Одобрено: 15/25.03.08

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.

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

Наблюдават се симптоми на отнемането при прекратяване на лечението със сертралин

Внезапното прекратяване на приемането трябва да се избягва. Когато се спира лечението с Асентра, дозата трябва да се намалява постепенно за период от поне две седмици, за да се редуцира риска от реакции на отнемането (виж раздел 4.4 и раздел 4.8). Ако се появят непоносими симптоми, след понижаване на дозата или при прекратяване на лечението, тогава с пациента трябва да се обсъди прилагането на последната предписана доза. Впоследствие, лекарят може да продължи понижаването на дозата, но в по-ниска степен.

4.3. Противопоказания

Свръхчувствителност към сертралин или някои други съставки на лекарството; едновременно лечение с MAO инхибитори и пимозид.

4.4. Специални предупреждения и специални предпазни мерки при употреба

Употреба при деца и подрастващи под 18 години

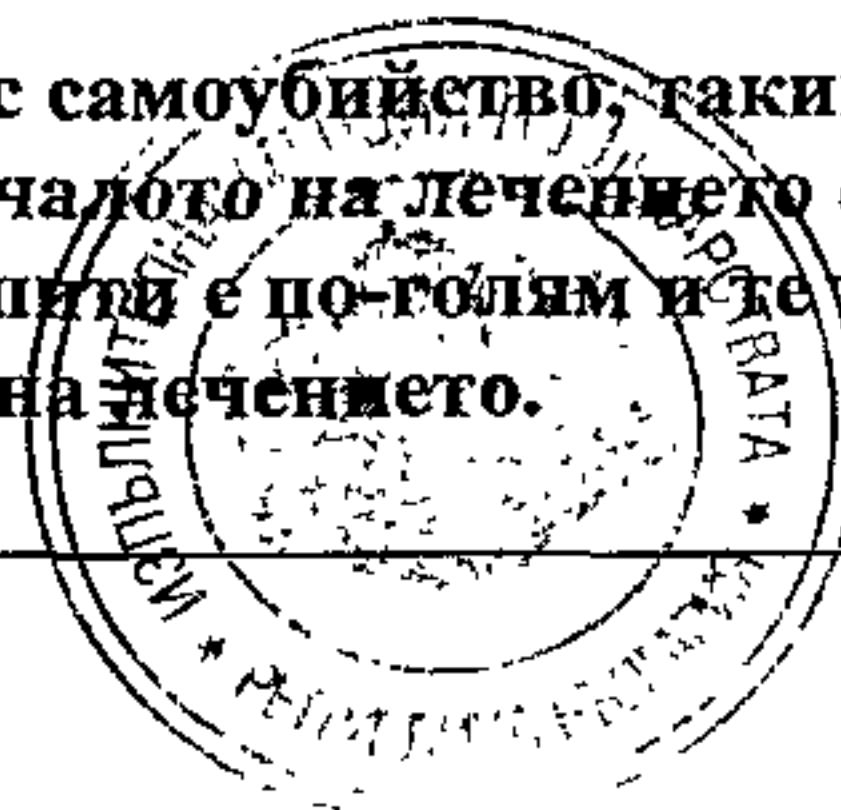
Асентра не трябва да се използва за лечение на деца и подрастващи под 18 годишна възраст, с изключение на пациенти, страдащи от обесивно-компулсивни разстройства. Самоубийствени прояви (опит за самоубийство и самоубийствени мисли) и враждебност (предимно агресия, противопоставяне и гняв) бяха по-често наблюдавани в клинични изпитвания при деца и подрастващи, лекувани с антидепресанти, отколкото при тези лекувани с плацебо. В случай че, поради клинична нужда, все пак бъде взето решение за лечение с Асентра, пациентът трябва да се наблюдава внимателно за поява на симптоми на самоубийство. В допълнение липсват дългосрочни данни за безопасност при деца и подрастващи, по отношение на растежа, половото съзряване и познавателното и поведенческо развитие

Самоубийство/суицидни намерения или влошаване на клиничните симптоми:

Депресията се свързва с повишен риск от суицидни намерения, самонараняване и самоубийство (събития, свързани със самоубийство). Този риск съществува до настъпване на сигнификантна ремисия. Тъй като подобрение може и да не настъпи пред първите няколко или повече седмици от лечението, пациентът трябва да се наблюдава много внимателно до настъпване на такова подобрение. Най-общо, клиничната практика показва, че рискът от самоубийство може да се повиши през ранните стадии на възстановяването.

Другите психични състояния, при които се предписва сертралин, също могат да бъдат свързани с повишен риск от събития, свързани със самоубийство. Като допълнение, тези състояния може да са придружени с голямо депресивно разстройство. Същите предпазни мерки се налагат и когато се лекуват пациенти с голямо депресивно разстройство, както при лечението на пациенти с други психични заболявания.

При пациенти с история за събития, свързани със самоубийство, такива с прояви на значително изразени суицидни идеи преди началото на лечението е известно, че риска от суицидни намерения или суицидни опити е по-голям и те трябва да бъдат проследявани много внимателно по време на лечението.



Като допълнение, съществува вероятност от повишаване на риска за самоубийствено поведение при млади възрастни.

Пациентите (и тези които се грижат за тях) трябва да бъдат уведомени за необходимостта за наблюдение за появата на подобни състояния и да потърсят незабавна лекарска помощ при настъпване на подобни симптоми.

Атаксия/психомоторно неспокойство: Използването на сертралин се свързва с развитието на атаксия, характеризираща се със субективно неприятно или изтощаващо неспокойство и необходимост от движение, често придружено от невъзможност да се седи или стои. Това най-често може да настъпи през първите няколко седмици от лечението. При пациенти, при които се развият тези симптоми повишаването на дозата е нежелателно.

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

Проконвулсивният ефект на сертралин 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 сертралин 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 Асентра да се преустанови.

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

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

Симптоми на отнемането, свързани с прекратяване на лечението със сертралин
Симптомите на отнемането при прекратяване на лечението са чести, особено, ако прекратяването е внезапно (виж раздел 4.8).

Риска от симптоми на отнемането зависи от различни фактори, включващи продължителност на лечението, дозировка и степента на понижаване на дозата. Замаяност, сензорни нарушения (включително парестезии), нарушения на съня (включващи безсъние и интензивно сънуване), възбуда или безпокойство, гадене и/или повръщане, тремор и главоболие са най-често съобщаваните реакции. Най-общо тези симптоми са леки до умерени, но при някои пациенти могат и да са тежки. Те обикновено възникват през първите няколко дни от прекратяване на лечението, но за такива симптоми има и съобщения при пациенти, които неволно са пропуснали доза. Най-общо тези симптоми са ограничени и обикновено изчезват за две седмици въпреки, че при някои пациенти те могат да продължат и по-дълго (2-3 месеца и повече). По тази причина се съветва Асентра да се намалява постепенно по време на прекратяване на лечението за период от няколко седмици или месеца съобразено с нуждите на пациента (виж "Симптоми на отнемането при прекратяване на приема на сертралин", раздел 4.2).

4.5. Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие МАО инхибитори - виж раздел 4.3 и 4.4.



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 (циталопрам, флуоксетин, флувоксамин, пароксетин, сертралин) и суматриптан. Поради това се препоръчва мониториране на пациентите.

Много антидепресанти, инхибитори на обратното залавяне на серотонина, включително и сертралин, 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 IC пропafenон и flecaïnide. Едновременното приложение на сертралин с лекарства, метаболизиращи се от P4502D6, може да изисква използването на по-ниски дози на тези лекарства. При едновременно лечение след преустановяване на лечението със сертралин дозата на лекарствата, прилагани едновременно с него, трябва да се увеличи.

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

Едновременното приложение на неспецифични серотонинергични лекарства, напр. тразодон, фенфлурамин и дексфенфлурамин, засилва серотониновите ефекти на сертралин.

Едновременното приложение на sertraline и невролептици или метоклопрамид може да индуцира екстрапирамидни нежелани реакции.

Не може да се изключат взаимодействия, когато сертралин се използва едновременно с други лекарства, свързани в голяма степен с плазмените протеини (дигитоксин, варфарин).

Едновременното приложение на антиепилептични средства, някои антибиотици (еритромицин, рифампицин) и бета-блокери може да повиши плазмените нива на сертралин.

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

Едновременното приложение с триптофан потенцира серотониновата активност на сертралин.

Сокът от грейпфрут може да повиши плазмените нива на сертралин.

Едновременният прием на сертралин 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 сертралин по време на бременност и кърмене не е установена. Лекарството се прилага само в отделни специални 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), **суицидни намерения/поведение (виж раздел 4.4)**, психомоторно неспокойство/атаксия (**виж раздел 4.4**), 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.

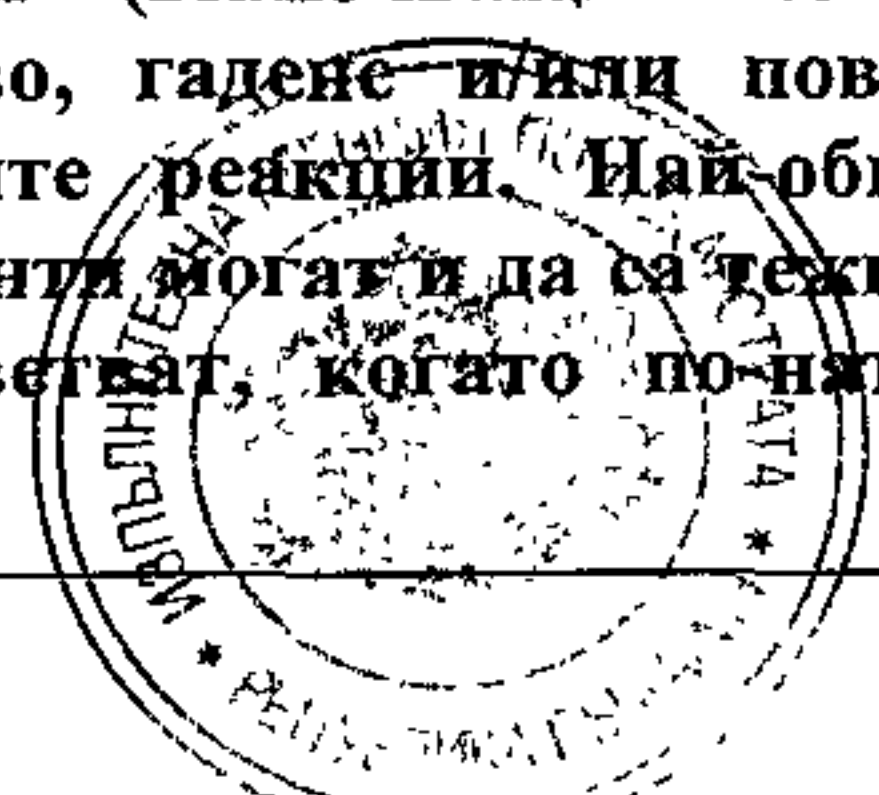
Може да възникнат повишени стойности на чернодробните ензими, но те се връщат към нормата след преустановяване на лечението.

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

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

Симптоми на отнемането наблюдавани при прекратяване на лечението с SSRI лекарствени продукти

Прекратяването на приема на сертралин (в частност - при внезапно спиране), най-често води до симптоми на отнемането. Замайност, сензорни нарушения (включващи парестезии), нарушения на съня (включващи безсъние и интензивно сънуване), възбуда или безпокойство, гадене и/или повръщане, тремор и главоболие са най-често съобщаваните реакции. Най-общо тези симптоми са леки до умерени, но при някои пациенти могат и да са тежки и/или по-продължителни. По тази причина те се съветват, когато по-нататъшно



лечение не е необходимо, да понижават постепенно приемането на продукта до окончателното спиране (виж раздел 4.2 и раздел 4.4).

4.9. Предозиране

Предозирането може да предизвика серотонинов синдром с гадене, повръщане, сънливост, тахикардия, ажитация, замайване, 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 сертралин е селективно инхибиране на залавянето на серотонина в невроните на ЦНС. Проучвания в терапевтични дози при човека са показали, че сертралин блокира залавянето на серотонина в тромбоцитите. Изследванията на възможността за свързване с рецепторите са показали, че сертралин има незначителен афинитет към адренергичните (α_1 , α_2 , бета), холинергичните, GABA, допаминергичните, хистаминовите, серотонинергичните и бензодиазепиновите рецептори. Поради това сертралин няма кардиотоксични, седативни и антихолинергични ефекти.

5.2. Фармакокинетични свойства

Фармакокинетиката на сертралин е линейна, пропорционална на дозата в границите от 50 до 200 mg. След перорално приложение на дози от 50 mg до 200 mg сертралин веднъж дневно в продължение на 14 дни максимални серумни нива на сертралин са наблюдавани 4.5 до 8.4 часа след приема на лекарството. Средното време на полуживот на сертралин е 26 часа. Равновесни плазмени нива на сертралин се достигат след една седмица при приемане веднъж дневно.

Приблизително 98% от сертралин 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.

Сертралин е подложен на екстензивен метаболизъм на първо преминаване през черния дроб. Основният метаболит в плазмата, N-дезметилсертралин, е значително по-слабо активен *in vitro* отколкото сертралин (около 20 пъти). Времето на полуетиминиране на този метаболит варира между 62 и 104 часа. Както сертралин, 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 сертралин е показал минимална остра и хронична токсичност и минимален ефект върху репродукцията на мишки, плъхове, зайци и кучета. Освен това, сертралин не притежава мутагенен и канцерогенен потенциал.

Минималните летални дози, определени след еднократно перорално приложение на сертралин, 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 сертралин на мишки, плъхове и кучета са показали, че черният дроб е прицелният орган на токсичната активност на сертралин. 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 сертралин 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 сертралин, 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.

Сертралин 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 броя на умрелите плъхчета до 4 дни след раждането.

Лекарството няма мутагенен ефект, което е доказано с многобройни тестове *in vitro*: тест за бактериални мутации със и без метаболитно активиране, тест с мутации на миша лимфома, *in vitro* изследване на човешки лимфоцити и *in vivo* тест за цитогенетични аберации на миши костен мозък.

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

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ СВОЙСТВА

6.1. Списък на помощните вещества

калциев хидрогенфосфат дихидрат, калциев хидрогенфосфат, безводен, натриев нишестен гликолат, микрокристална целулоза, хидроксипропил целулоза, талк, магнезиев стеарат, хидроксипропил метилцелулоза, титаниев диоксид (E 171), пропиленгликол.

6.2. Несъвместивости

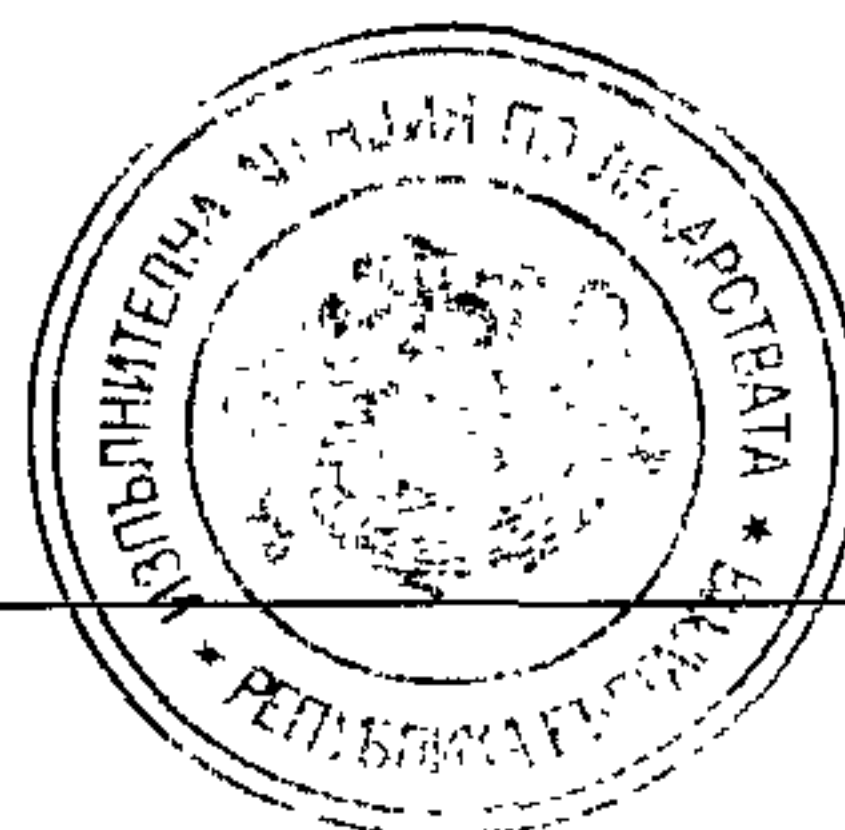
Не са известни.

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 ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА И ПРОИЗВОДИТЕЛ

KRKA, D.D., NOVO MESTO, ŠMARJEŠKA CESTA 6, 8501 NOVO MESTO, СЛОВЕНИЯ

8 РЕГИСТРАЦИОНЕН НОМЕР

20050296

20050297

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

16.05.2005 год.

10 ДАТА НА ПОСЛЕДНА РЕДАКЦИЯ НА КХП

15.03.2008 г.

