

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА
ZOLOFT® (Sertraline) tablets 50 mg

1. ТЪРГОВСКО НАИМЕНОВАНИЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

ZOLOFT
ЗОЛОФТ

МИНИСТЕРСТВО НА ЗДРАВЕОПАЗВАНЕТО

Приложение към
разрешение за употреба № 11-13064/18.05.06

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

694 /11.04.06

Sertraline се предоставя под формата на филмирани таблетки за перорално приложение, които съдържат sertraline hydrochloride, еквивалентен на 50 mg sertraline.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Филмирани таблетки

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1. Показания

Sertraline се прилага за:

- лечение на симптомите на депресия, включително депресия със симптоми на тревожност, при пациенти с или без анамнеза за мания; предотвратяване на релапс или проява на нови епизоди на депресия след благоприятно повлияване;
- лечение на обесивно-компулсивни разстройства (ОКР); предотвратяване на рецидив на ОКР като поддържаща терапия след благоприятно повлияване;
- лечение на педиатрични пациенти с ОКР;
- паническо разстройство с или без агорафобия; предотвратяване на рецидив на паническо разстройство като поддържаща терапия след благоприятно повлияване;
- лечение на посттравматично стресово разстройство (ПТСР); предотвратяване на рецидив на ПТСР като поддържаща терапия след благоприятно повлияване;
- лечение на социална фобия (социално тревожно разстройство); за предотвратяване на рецидив на социална фобия след благоприятно повлияване.

4.2. Дозировка и начин на приложение

Sertraline трябва да се прилага веднъж дневно или сутрин, или вечер.

Таблетките sertraline могат да се приемат на гладно или по време на хранене.

Първоначално лечение:

Депресия и ОКР: Sertraline трябва да се назначава в доза от 50 mg/ден.

Паническо разстройство, ПТСР и социална фобия: Терапията трябва да започне с 25 mg/ден. След 1 седмица дозата трябва да се повиши на 50 mg веднъж дневно. При тази схема на дозиране е наблюдавана по-ниска честота на характерните за началния период на лечението нежелани лекарствени реакции.

Титриране:

Депресия, ОКР, паническо разстройство и ПТСР: Пациенти, които не се повлияват от доза 50 mg, могат да се повлияят от по-високи дози. Промените в дозата трябва да се правят през интервали от поне една седмица, като максималната доза е 200 mg/ден. Промени в дозирането не трябва да се правят по-често от веднъж седмично, като се има предвид, че времето на полуелиминиране на sertraline е 24 часа.



КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА
ZOLOFT® (Sertraline) tablets 50 mg

Благоприятно терапевтично повлияване може да е налице в рамките на седем дни от започване на лечението. За разгъване на пълния ефект обаче обикновено е необходим по-дълъг период, особено при ОКР.

Поддържаща терапия: При продължителна поддържаща терапия се прилага минималната ефективна доза, като последната се определя съобразно терапевтичния отговор.

Приложение при деца: Установени са ефективността и безопасността на терапия със sertraline при деца с ОКР (на възраст от 6 до 17 години). Приложението на sertraline при деца с ОКР (на възраст 13 – 17 години) трябва да започне с 50 mg дневно. Терапията при деца с ОКР (на възраст 6 – 12 години) трябва да започне с 25 mg дневно, като след една седмица дозата се повиши до 50 mg дневно. В случай, че повлияването не е налице, дозата може да се повишава постепенно с 50 mg/ден до 200 mg/ден. В клинично проучване на пациенти с депресия или ОКР на възраст от 6 до 17 години е установено, че sertraline има сходен фармакокинетичен профил с този при възрастни. В същото време, обаче, трябва да се има предвид по-ниското телесно тегло при децата в сравнение с възрастните при повишаване на дозата над 50 mg.

Титриране при деца и юноши: Като се има предвид, че времето на полуелиминиране на sertraline е 24 часа, промени в дозирането не трябва да се правят на интервали, по-малки от 1 седмица.

Приложение при пациенти в напреднала възраст: При пациенти в напреднала възраст се препоръчва приложението на sertraline в същите дози като при по-млади пациенти. Около 700 възрастни пациенти (>65 години) са участвали в клинични проучвания, които са показали ефикасността на sertraline при тази част от популацията. Характерът и появата на нежелани лекарствени реакции при пациенти в напреднала възраст са подобни на тези при по-млади пациенти.

Употреба при чернодробна недостатъчност: Употребата на sertraline при пациенти с чернодробни заболявания трябва да става много внимателно. Дозата трябва да е по-ниска или интервалът между приемите – по-дълъг в случай на нарушена чернодробна функция (вж. раздел 4.4. Специални предупреждения и специални предпазни мерки при употреба).

Употреба при бъбречна недостатъчност: Sertraline се метаболизира екстензивно. Екскрецията на непромененото лекарство с урината е второстепенен път на елиминиране. Както може да се очаква от ниската ренална екскреция на sertraline, дозирането не трябва да се променя според степента на бъбречното увреждане (вж. раздел 4.4. Специални предупреждения и специални предпазни мерки при употреба).

4.3. Противопоказания

Sertraline е противопоказан за приложение при пациенти с анамнестични данни за свръхчувствителност към sertraline.

Sertraline е противопоказан за приложение при пациенти, приемачи моноаминоксидазни инхибитори (MAO-инхибитори). (Вж. раздел 4.4. Специални предупреждения и специални предпазни мерки при употреба.)

Едновременната употреба с rimozide е противопоказана (вж. раздел 4.5. Лекарствени и други взаимодействия).

4.4. Специални предупреждения и специални предпазни мерки при употреба



КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА
ZOLOFT® (Sertraline) tablets 50 mg

Моноаминоксидазни инхибитори: Има данни за сериозни нежелани лекарствени реакции, в някои случаи фатални, възникнали във връзка с комбинирано приложение на sertraline и инхибитори на МАО, включващи селективни МАО-инхибитори (selegiline) и обратими МАО-инхибитори (moclobemide). В някои от случаите тези нежелани лекарствени реакции наподобяват серотонинов синдром, симптомите на който включват: хипертермия, ригидност, миоклонус, вегетативна нестабилност с възможни бързи промени на виталните функции, промени в психическия статус, които включват объркване, раздразнителност и изразена ажитация, която може да премине в делириум и кома. Поради това се препоръчва лечението със sertraline да започне не по-рано от 14 дни след преустановяване на лечението с инхибитори на МАО или приложението на МАО-инхибитор да започне не по-рано от 14 дни след прекъсване на терапията със sertraline (вж. раздел 4.3. Противопоказания).

Други серотонинергични препарати: Едновременното приложение на sertraline с други лекарства, които увеличават ефектите на серотонинергичната невротрансмисия като triptophan, fenfluramine или 5-HT агонисти, трябва да става внимателно и в случаите, в които е възможно, да се избягва поради възможност от възникване на фармакодинамични взаимодействия.

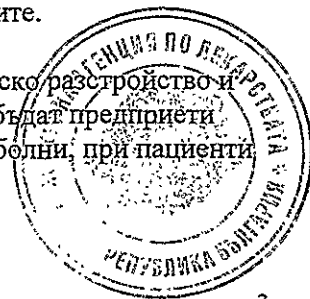
Преминаване от Селективни Инхибитори на Обратния Захват на Серотонина (СИОЗС), други антидепресанти или антиобсесивни лекарства към sertraline: Контролираният опит относно оптималното време за преминаване от СИОЗС, антидепресанти или антиобсесивни лекарства към sertraline е ограничен. Промяната на терапията трябва да става особено внимателно и след строга преценка, особено когато към sertraline се преминава след приложение на лекарства с продължително действие като fluoxetine. Не е установена продължителността на периода на очистване, който трябва да измине, преди преминаване от един СИОЗС на друг.

Активиране на мания/хипомания: По време на предмаркетингово проучване при 0.4% от пациентите, лекувани със sertraline, е наблюдавано индуциране на мания и хипомания. Активиране на мания/хипомания е наблюдавано при малък брой пациенти с тежки афективни нарушения по време на терапия с някои други антидепресанти и антиобсесивни лекарства.

Припадъци: При приложение на антидепресанти и антиобсесивни лекарства съществува потенциален риск от провокиране на припадъци. Докладвани са припадъци при приблизително 0.08% от пациентите, при които е прилаган sertraline в рамките на програма за лечение на депресията. Няма случаи на припадъци при пациенти, лекувани със sertraline, в рамките на програма за лечение на панически разстройства. При четирима пациенти от приблизително 1800 (0.2%), при които е прилаган sertraline в рамките на програма за лечение на ОКР, са регистрирани припадъци. Трима от тези пациенти са били подрастващи, двама с анамнеза за припадъци и един с фамилна анамнеза за припадъци, нито един от тях не е получавал антиконвулсант. Във всички тези случаи причинно-следствената връзка с приложението на sertraline не е сигурна. Тъй като липсват достатъчно данни за приложението на sertraline при пациенти с припадъци, приложението му трябва да се избягва при болни, страдащи от нестабилна епилепсия. Пациенти с контролирана епилепсия, при които се прилага sertraline, се поставят под внимателно наблюдение. При всеки пациент, при който възникнат припадъци, се налага прекъсване на терапията.

Суицидни опити: Тъй като склонността към опит за самоубийство е присъща за депресивно болните и може да персистира до настъпване на пълна ремисия, в началото на терапията е необходимо да се осигури постоянно наблюдение над пациентите.

Поради добре известната коморбидност на ОКР и депресия, на паническо разстройство и депресия, на ПТСР и депресия, и на социална фобия и депресия трябва да бъдат предприети същите мерки за сигурност, които се прилагат при лечение на депресивно болни, при пациенти с ОКР, паническо разстройство, ПТСР или социална фобия.



Приложение при чернодробна недостатъчност: Sertraline се метаболизира във висок процент в черния дроб. Фармакокинетично проучване след многократно дозиране при пациенти с лека стабилна цироза е показало удължаване на серумния полуживот и приблизително три пъти по-големи AUC и C_{max} в сравнение с тези параметри при пациенти с нормална чернодробна функция. Между двете групи не е била налице статистически значима разлика в плазменото протеиново свързване. Приложението на sertraline при пациенти с чернодробно заболяване трябва да става внимателно. При пациенти с увредена чернодробна функция е необходимо намаляване на дневната доза sertraline или увеличаване на интервала на дозиране.

Приложение при бъбречна недостатъчност: Поради това, че sertraline се метаболизира във висока степен в черния дроб, в урината се екскретира в непроменен вид малка част от лекарството. При пациенти с лека до средно тежка бъбречна недостатъчност (клирънс на креатинина 30 – 60 ml/min) или напреднала бъбречна недостатъчност (клирънс на креатинина 10 – 29 ml/min), при които е прилаган многократно sertraline, не е наблюдавана разлика във фармакокинетичните параметри (AUC_{0-24 ч.} или C_{max}) в сравнение с тези при здрави контроли. Във всички проучени групи плазменият полуживот и плазменото протеиново свързване са били сходни. Това проучване сочи, както може да се очаква от ниската бъбречна екскреция на sertraline, че дозата му не трябва да се променя съобразно степента на бъбречна недостатъчност.

Употреба при деца и подрастващи под 18-годишна възраст

Sertraline не трябва да се използва при лечението на деца и подрастващи на възраст под 18 години, освен при пациенти с обесивно-компулсивни разстройства. Поведения, насочени към осъществяване на самоубийство (опит за самоубийство и суицидни мисли) и враждебност (основно агресия, поведение на противопоставяне и гняв) са наблюдавани по-често в клиничните проучвания сред деца и подрастващи, лекувани с антидепресанти, сравнено с тези, лекувани с плацебо. Ако въпреки това се вземе решение за лечение въз основа на клинична необходимост, пациентите трябва да бъдат внимателно мониторираны за появата на суицидни симптоми. В допълнение, дългосрочни данни за безопасност при деца и подрастващи, касаещи растежа, съзряването и когнитивното и поведенческо развитие, липсват.

4.5. Лекарствени и други взаимодействия

MAO инхибитори: Вж. раздели 4.3. Противопоказания и 4.4. Специални предупреждения и специални предпазни мерки за употреба.

Pimozide: В клинично проучване с комбинирано приложение на ниска доза pimozide (2 mg) и sertraline са установени повишени концентрации на pimozide. Тези повишени нива не са били свързани с никакви промени в ЕКГ. Докато не се изясни механизма на това взаимодействие, поради тесния терапевтичен индекс на pimozide едновременното приложение на sertraline и pimozide е противопоказано.

Лекарства, които потискат ЦНС, и алкохол: Едновременният прием на sertraline 200 mg дневно с алкохол, carbamazepine, haloperidol, phenytoin не потенцира техните ефекти по отношение на познавателните и психомоторни функции при здрави хора. Независимо от това не се препоръчва едновременната употреба на sertraline и алкохол.

Литий: В плацебо-контролирани проучвания при здрави доброволци едновременното приложение на sertraline с литий не променя значително фармакокинетиката на sertraline, но се отчита увеличен тремор, сравнено с плацебо, което говори за евентуално фармакодинамично взаимодействие. При едновременното приложение на sertraline с други лекарства като литий,



КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА
ZOLOFT® (Sertraline) tablets 50 mg

които може да въздействат чрез серотонинергични механизми, е необходимо пациентите да бъдат внимателно наблюдавани.

Phenytoin: Плацебо-контролирано проучване при здрави доброволци е показало, че дългосрочното приложение на sertraline в доза 200 mg/ден не води до клинично значима инхибиция на метаболизма на phenytoin. Въпреки това е препоръчително да бъдат мониторираны плазмените концентрации на phenytoin след започване на терапия със sertraline със съответна промяна на дозата на phenytoin. В допълнение, едновременното приложение на phenytoin може да доведе до намаляване на плазмените концентрации на sertraline.

Sumatriptan: След маркетизирането на продукта в редки случаи са били налице съобщения за пациенти със слабост, хиперрефлексия, дискоординация, обърканост, тревожност и възбуда, последващи употребата на sertraline и sumatriptan. Ако е наложително едновременното приложение на sertraline и sumatriptan, е препоръчително внимателно наблюдение на пациента (вж. раздел 4.4. Специални предупреждения и специални предпазни мерки при употреба).

Други серотонинергични лекарства: Вж. раздел 4.4. Специални предупреждения и специални предпазни мерки при употреба.

Лекарства, свързващи се с плазмените протеини: Поради това, че sertraline се свързва с плазмените протеини, трябва да се има предвид възможността за лекарствени взаимодействия с други лекарства, които също се свързват с тези протеини.

В същото време в три формални проучвания върху взаимодействията респективно с diazepam, tolbutamide и warfarin sertraline не е оказал значителни ефекти върху свързването на субстрата с плазмените протеини (вж. подсекция Warfarin и Други лекарствени взаимодействия).

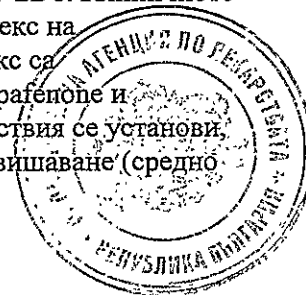
Warfarin: Едновременното приложение на sertraline 200 mg дневно с warfarin води до малко, но статистически значимо удължаване на протромбиновото време. Клиничното значение на този ефект не е установено, поради което се препоръчва мониториране на протромбиновото време в началото и след края на терапевтичния курс със sertraline.

Други лекарствени взаимодействия: Проведени са изследвания за възможни лекарствени взаимодействия със sertraline. Едновременното приложение на sertraline 200 mg дневно и diazepam или tolbutamide води до известни статистически значими промени в някои фармакокинетични параметри.

Едновременното приложение с cimetidine води до значително намаляване на клирънса на sertraline. Клиничното значение на тези факти е неустановено. Sertraline няма ефект върху бета-адренергичната активност на atenolol. Не са наблюдавани лекарствени взаимодействия при приложение на sertraline в доза 200 mg с glibenclamide или digoxin.

Електроконвулсивна терапия (ЕКТ): Липсват клинични данни за ползата или рисковете от комбинираното приложение на ЕКТ и sertraline.

Лекарства, метаболизиращи се от цитохром P-450 (CYP) 2D6: Има различия между антидепресантите по отношение на степента на инхибиране на изоензим CYP 2D6. Клиничното значение на този факт зависи от степента на инхибиция и терапевтичния индекс на съпътстващото лекарство. Субстрати на CYP 2D6 с тесен терапевтичен индекс са трицикличните антидепресанти и клас 1С антиаритмични лекарства като пропрафенол и flecainide. При проведените формални проучвания за лекарствени взаимодействия се установи, че при хронично дозиране на sertraline 50 mg дневно е налице минимално повишаване (средно



23 – 37%) на равновесната плазмена концентрация на desipramine (маркер за CYP 2D6 изоензимна активност).

Лекарства, метаболизираци се от други CYP ензими (CYP 3A3/4, CYP 2C9, CYP 2C19, CYP 1A2):

CYP 3A3/4: Проведените in-vivo проучвания върху тези взаимодействия сочат, че хроничното дозиране на sertraline 200 mg дневно не инхибира CYP 3A3/4-медираното 6-β-хидроксилиране на ендогенния кортизол или метаболизма на carbamazepine или terfenadine. В допълнение хроничното приложение на sertraline в доза 50 mg дневно не инхибира CYP 3A3/4-медирания метаболизъм на alprazolam. Данните показват, че sertraline не е клинично значим инхибитор на CYP 3A3/4.

CYP 2C9: Очевидната липса на клинично значими ефекти при хронично дозиране на sertraline 200 mg дневно върху плазмените концентрации на tolbutamide, phenytoin и warfarin предполага, че sertraline не е клинично значим инхибитор на CYP 2C9 (вж. подраздели Други лекарствени взаимодействия, Phenytoin, Warfarin).

CYP 2C19: Очевидната липса на клинично значими ефекти при хронично дозиране на sertraline 200 mg дневно върху плазмените концентрации на diazepam предполага, че sertraline не е клинично значим инхибитор на CYP 2C19 (вж. подраздел Други лекарствени взаимодействия).

CYP 1A2: Проведените in-vitro проучвания говорят за това, че sertraline има малък или въобще няма потенциал за инхибиране на CYP 1A2.

4.6. Бременност и кърмене

Проведени са проучвания за влияние върху репродуктивните функции на плъхове и зайци при дози, които надхвърлят съответно приблизително 20 и 10 пъти максималната дневна доза при хора, определена на база mg/kg т.т. При приложение на нито една доза не са установени данни за тератогенен ефект. При дози, надхвърлящи приблизително 2.5 – 10 пъти максималната дневна доза в mg/kg за хора, приложението на sertraline е свързано със забавена осификация на фетуса, което вероятно е вторично и е свързано с първични ефекти върху майката.

След приложение на sertraline при бременни животни в дози, надхвърлящи 5 пъти максималната доза за хора, изчислена на mg/kg, е наблюдавана по-ниска преживяемост на новородените. Подобни ефекти върху преживяемостта на новородените са описани и при други антидепресанти. Клиничното значение на тези ефекти е неизяснено.

Не са провеждани адекватни контролирани проучвания при бременни жени. Тъй като в редица случаи резултатите от репродуктивните проучвания при животни не могат да се екстраполират при хора, приложението на sertraline при бременни жени е допустимо само когато ползата от лечението в значителна степен надхвърля рисковете.

Отделни проучвания при малък брой кърмачки и техните деца говорят за незначителни или неустановими количества sertraline в серума на децата, въпреки че концентрациите в майчиното мляко са били по-високи, отколкото в серума на майката. Приложението при кърмачки не се препоръчва освен в случаите, когато по преценка на лекаря ползата от лечението надхвърля риска.

Ако sertraline бъде използван по време на бременност и/или лактация, лекарят трябва да е наясно, че има пост-маркетингови съобщения за симптоми, в това число такива, съвместими с



реакции на отнемане, при някои новородени, чиито майки са лекувани със СИОЗС антидепресанти, включително sertraline.

По време на лечение със sertraline на жени в детеродна възраст се препоръчва използването на адекватен метод за контрацепция.

4.7. Влияние върху способността за шофиране и работа с машини

В резултат на проведените клинични проучвания бе установено, че sertraline няма ефект върху психомоторните функции. В същото време, обаче, тъй като психотропните лекарства могат да нарушат психическите или физическите способности, необходими за осъществяване на потенциално опасни задачи като управление на МПС или работа с машини, е препоръчително пациентите да бъдат съответно предупредени.

4.8. Нежелани лекарствени реакции

Клинични проучвания

Следните нежелани лекарствени реакции се наблюдават значително по-често при sertraline в сравнение с плацебо при проучване с приложение на многократни дози при депресия:

Гастроинтестинални нарушения: диария/редки изпражнения, чувство за сухота в устата, диспепсия и гадене;

Метаболитни и хранителни нарушения: анорексия;

Нарушения на нервната система: виене на свят, сомнолентност и тремор;

Психиатрични нарушения: инсомния;

Репродуктивни/млечна жлеза: нарушения на сексуалните функции (основно забавена еякулация при мъже);

Кожа и подкожни тъкани: повишено изпотяване.

Профилът на нежеланите лекарствени реакции, наблюдавани най-често в клинични проучвания при пациенти с ОКР, паническо разстройство, ПТСР и социална фобия, са сходни с тези, наблюдавани в клиничните проучвания, проведени при пациенти с депресия.

Пост-маркетингова информация

Доброволни съобщения за нежелани събития при пациенти, получаващи sertraline, са получени след пускането му на пазара. Те включват:

Кръв/Лимфна система: левкопения и тромбоцитопения;

Нарушения в сърдечната функция: палпитации и тахикардия;

Слухови/вестибуларни нарушения: шум в ушите;

Ендокринни нарушения: хиперпролактинемия, хипотиреоидизъм и синдром на неправилна секреция на АДХ;

Зрителни нарушения: мидриаза и зрителни нарушения;

Гастроинтестинални нарушения: коремна болка, констипация, панкреатит и повръщане;

Общи нарушения: астения, гръдна болка, периферен оток, умора, треска и астения;

Чернодробни/жлъчни нарушения: тежки чернодробни увреждания (в това число хепатит, жълтеница и чернодробна недостатъчност) и безсимптомно покачване на серумните трансaminaзи (СГОТ и СГПТ);

Нарушения на имунната система: алергични реакции, алергия и анафилактоидна реакция;

Изследвания: абнормни стойности на лабораторните резултати, увредена тромбоцитна функция, повишен серумен холестерол, намаляване на телесното тегло и увеличаване на телесното тегло;

Метаболитни и хранителни нарушения: повишен апетит и хипонатриемия;

Мускуло-скелетни и съединително-тъканни нарушения: артралгия и мускулни крампи;



КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА
ZOLOFT® (Sertraline) tablets 50 mg

Нарушения на нервната система: кома, гърчове, главоболие, хипоестезия, мигрена, двигателни нарушения (в това число екстрапирамидни симптоми като хиперкинезия, хипертонус, скърцане със зъби или нарушения в походката), неволеви мускулни съкращения, парестезия и синкоп. Има също съобщения за признаци и симптоми, свързани със серотонинов синдром, в някои случаи асоциирани с едновременното приложение на серотонинергични лекарства, които включват възбуда, обърканост, силно потене, диария, треска, хипертония, ригидност и тахикардия;

Психиатрични: агресивни реакции, ажитация, тревожност, депресивни симптоми, еуфория, халюцинации, при жени – намалено либидо, при мъже – намалено либидо, неприятни или ужасяващи сънища и психози;

Бъбречни и уринарни нарушения: инконтиненция на урината и ретенция на урината;

Репродуктивни/млечна жлеза: галакторея, гинекомастия, нарушения в менструалния цикъл и приапизъм;

Респираторни, торакални и медиастинални нарушения: бронхоспазъм и прозяване;

Кожна и подкожни тъкани: алопеция, ангиоедема, оток на лицето, периорбитален оток, фотосензитивни кожни реакции, сърбеж, пурпура, обрив (включително в редки случаи тежки ексфолиативни кожни промени: синдром на Stevens – Johnson, епидермална некролиза) и уртикария;

Съдови нарушения: абнормно кървене (като епистаксис, гастроинтестинално кървене или хематурия), горещи вълни и хипертония;

Други: симптоми, последващи преустановяване на лечението със sertraline като ажитация, тревожност, виене на свят, главоболие, гадене и парестезия.

4.9. Предозиране

Въз основа на наличните данни може да се счита, че sertraline има широк терапевтичен интервал при предозиране. Описан е случай на предозиране на sertraline до 13.5 g. Отчетени са фатални случаи от предозиране на sertraline обикновено в комбинация с други лекарства и/или алкохол. Следователно, при всеки случай на предозиране пациентът трябва активно да се лекува. Симптомите на предозиране включват серотонин-медирирани нежелани лекарствени реакции като сомнолентност, гастроинтестинални нарушения (в това число гадене и повръщане), тахикардия, тремор, ажитация и виене на свят. По-рядко има съобщения за кома.

Липсват специфични антидоти на sertraline. Създайте и поддържайте дихателен път и осигурете адекватна вентилация и оксигенация, ако е необходимо. При лечение на епизоди на предозиране трябва да се има предвид, че активният въглен, който може да се комбинира с очистително, може да е равен по ефективност или да е по-ефективен от стомашната промивка и трябва да се има предвид при лечението на предозирането. Не се препоръчва предизвикване на повръщане. Наред с общата поддържаща и симптоматична терапия се препоръчва проследяване на сърдечните и други жизнени функции. Поради големия обем на разпределение на sertraline е малко вероятно приложението на форсирана диуреза, диализа, хемоперфузия или екссангвинотрансфузия да имат благоприятен ефект.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ ДАННИ

5.1. Фармакодинамични свойства

Sertraline е мощен и селективен инхибитор на обратния захват на серотонина (5-HT) в невроните *in vitro*, в резултат на което се потенцират ефектите на 5-HT при животни. Той има незначителен ефект върху постъпването на норадреналин и допамин в невроните. В терапевтични дози sertraline блокира обратния захват на серотонина в тромбоцитите при хора. Той не проявява стимулираща, седативна или антихолинергична активност или кардиотоксичност при животни. В контролирани проучвания при здрави доброволци sertraline



КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА
ZOLOFT® (Sertraline) tablets 50 mg

не индуцира седативен ефект и не предизвиква промени в психомоторните функции. Благодарение на селективното инхибиране на постъпването на 5-HT sertraline не води до повишаване на катехоламинергичната активност. Sertraline не притежава афинитет към мускариновите (холинергичните), серотонинергичните, допаминергичните, адренергичните, хистаминергичните, GABA или бензодиазепиновите рецептори. Хроничното дозиране на sertraline при животни е свързано с намаляване активността на мозъчните неадреналинови рецептори, като този ефект е наблюдаван и при другите клинично ефективни антидепресанти и антиобсесивни лекарства.

Не е демонстриран потенциал за развитие на зависимост към sertraline. В двойно сляпо, рандомизирано плацебо-контролирано проучване върху потенциала за развитие на зависимост към sertraline, alprazolam и d-amphetamine при хора sertraline не предизвиква позитивни субективни ефекти, които да говорят за потенциал за развитие на зависимост. За разлика от това пациентите са класирали значимо по-напред и alprazolam, и d-amphetamine в сравнение с плацебо по отношение на показатели като харесване на лекарството, еуфория и потенциал за пристрастяване. Sertraline не предизвиква нито стимулация, нито тревожност, които са свързани с приложението на d-amphetamine или седирание и психомоторни нарушения, свързани с приложението на alprazolam. Приложен при резус-маймуни, обучени да приемат сами кокаин, sertraline не е стимулирал приемането на опиата, нито пък е могъл да замести като дискриминативен стимул d-amphetamine или pentobarbital.

Клинични проучвания

Депресия

Проведено е клинично проучване, което включва депресивни амбулаторни пациенти, при които е наблюдаван ефект до края на началната 8-седмична открита фаза на лечение със sertraline 50 – 200 mg/ден. Тези пациенти (N=295) са били рандомизирани, за да продължат в двойно-сляпо проучване със sertraline 50 – 200 mg/ден или плацебо за 44 седмици. Наблюдавана е статистически значимо по-ниска честота на рецидивите при пациентите, приемащи sertraline, в сравнение с тези, приемащи плацебо. Средната доза за пациентите, завършили проучването, е била 70 mg/ден.

Обсесивно-компулсивно разстройство (ОКР)

В дългосрочно проучване пациентите, които отговарят на критериите на DSM-III-R за ОКР и при които е наблюдаван ефект по време на 52-седмично единично сляпо проучване със sertraline 50 – 200 mg/ден (N=224), са били рандомизирани да продължат със sertraline или да преминат на плацебо, за да бъде наблюдавана честотата на прекъсване на лечението поради рецидив или недостатъчен клиничен ефект за период до 28 седмици. Пациентите, които са продължили терапията със sertraline, са имали значително по-ниска честота на прекъсване на лечението поради рецидив или недостатъчен клиничен ефект през следващите 28 седмици в сравнение с тези, получаващи плацебо. Тази тенденция е наблюдавана при мъже и жени.

Паническо разстройство

В дългосрочно проучване пациентите, които отговарят на критериите на DSM-III-R за паническо разстройство и при които е наблюдаван ефект по време на 52-седмично открито проучване със sertraline 50 – 200 mg/ден (N=183), са били рандомизирани да продължат със sertraline или да преминат на плацебо, за да бъде наблюдавана честотата на прекъсване на лечението поради рецидив или недостатъчен клиничен ефект за период до 28 седмици. Пациентите, които са продължили терапията със sertraline, са имали значително по-ниска честота на прекъсване на лечението поради рецидив или недостатъчен клиничен ефект през следващите 28 седмици в сравнение с тези, получаващи плацебо. Тази тенденция е наблюдавана при мъже и жени.

Посттравматично стресово разстройство (ПТСР)



В дългосрочно проучване пациентите, които отговарят на критериите на DSM-III-R за ПТСР и при които е наблюдаван ефект по време на 24-седмично открито проучване със sertraline 50 – 200 mg/ден (N=96), са били рандомизирани да продължат със sertraline или да преминат на плацебо, за да бъде наблюдавана честотата на рецидивите за период до 28 седмици. Пациентите, които са продължили терапията със sertraline, са имали значително по-ниска честота на рецидиви през следващите 28 седмици в сравнение с тези, получаващи плацебо. Тази тенденция е наблюдавана при мъже и жени.

Социална фобия

В клинично проучване за профилактика на рецидивите на социална фобия пациентите, които са се повлияли добре в края на 20-седмично, многоцентрово клинично проучване с титриране на дозите, в което е сравняван sertraline (50 – 200 mg/ден) с плацебо, са били повторно рандомизирани за допълнително 24-седмично продължаване на лечението със sertraline (50 – 200 mg/ден) или за замяна с плацебо, като пациентите, повлияли се от плацебо, остават на плацебо. При пациентите, които са продължили терапията със sertraline, е отчетено статистически значимо понижаване на честотата на рецидивите по време на това 24-седмично клинично проучване, отколкото при пациентите, рандомизирано подбрани да бъдат прехвърлени на лечение с плацебо.

5.2. Фармакокинетични данни

В интервала от 50 до 200 mg sertraline проявява пропорционална на дозата фармакокинетика. При мъже след ежедневно приложение на 50 – 200 mg, приемани еднократно дневно в продължение на 14 дни, максималните серумни концентрации се достигат между 4.5 – 8.4 часа след приема. Фармакокинетичният профил при подрастващи и хора в напреднала възраст не се различава значително от този при хора между 18 и 65 години. Средният плазмен полуживот на sertraline е приблизително 22 – 36 часа. В съответствие с терминалното време на полуживот, за да се постигнат равновесни серумни концентрации, е необходимо двукратно кумулиране, което е налице една седмица след началото на приложение на лекарството при еднократно дозиране. Приблизително 98% от циркулиращото в системното кръвообращение лекарство е свързано с плазмените протеини. При проучвания при животни е установено, че sertraline има голям обем на разпределение.

Фармакокинетиката на sertraline при деца с ОКР се е оказала сравнима с тази, наблюдавана при възрастни (въпреки че педиатричните пациенти метаболизират sertraline с известна по-висока ефективност). В същото време във връзка с по-ниското телесно тегло (особено на деца между 6 – 12 години) се препоръчва приложението на по-ниски дози за педиатрични пациенти с цел да се избегнат твърде високите плазмени нива.

Sertraline претърпява значителен метаболизъм при първото си преминаване през черния дроб. Основният метаболит в плазмата, N-desmethylsertraline, е значително по-слабо активен от sertraline (около 20 пъти) *in vitro*, а при фармакологични проучвания с *in-vivo* модели на депресия въобще не е демонстрирал активност. Плазменият полуживот на N-desmethylsertraline е между 62 – 104 ч. Sertraline и N-desmethylsertraline се метаболизират във висока степен при хора, като получените метаболити се екскретират в еднаква степен в урината и фецеса. Малко количество (< 0.2%) непроменен sertraline се екскретира в урината.

Едновременният прием с храна не променя значително бионаличността на таблетите sertraline.

5.3. Предклинични данни за безопасност

Проведените обширни проучвания при животни по отношение безопасността на лекарството, при които е използвано хронично дозиране, показват, че sertraline се толерира



КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА
ZOLOFT® (Sertraline) tablets 50 mg

добре и при дози, значително надхвърлящи клинично ефективните. Установено е, че sertraline не притежава мутагенни ефекти.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1. Списък на помощните вещества

Calcium hydrogenphosphate

Microcrystalline cellulose

Hydroxypropyl cellulose

Sodium starch glucolate

Magnesium stearate

White opadry*

Clear opadry**

* White opadry съдържа methylhydroxypropylcellulose, titanium dioxide (E171), polyethylene glycol и polysorbate 80;

** Clear opadry съдържа methylhydroxypropylcellulose и polyethylene glycol.

6.2. Физико-химични несъвместимости

Няма.

6.3. Срок на годност

5 години.

6.4. Специални условия на съхранение

Да се съхранява при температура под 30°C.

6.5. Вид и съдържание на опаковката

PVC блистери с алуминиево фолио, поставени в картонена опаковка, съдържаща 28 таблетки.

6.6. Препоръки при употреба

Няма.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

PFIZER EUROPE MA EEIG, Ramsgate Road, Sandwich, Kent, England CT13 9NJ

8. РЕГИСТРАЦИОНЕН НОМЕР

20000514

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ ЗА УПОТРЕБА

Дата на първо одобрение: 05.10.1993



КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА
ZOLOFT® (Sertraline) tablets 50 mg

Пререгистрация: 07.09.2000

10. ДАТА НА (ЧАСТИЧНА) АКТУАЛИЗАЦИЯ НА ТЕКСТА

