

## КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

### 1. ТЪРГОВСКО НАИМЕНОВАНИЕ НА ЛЕКАРСТВОТО

Stimuloton® 100 mg film-coated tablets  
Стимулотон 100 mg филмирани таблетки

МИНИСТЕРСТВО НА ЗДРАВЕСОПАЗНАЕТО

Приложение към  
разрешение за употреба № 11-10630/06.04.05rr

### 2. КОЛИЧЕСТВЕН И КАЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка филмирана таблетка съдържа 100 mg от лекарственото вещество sertraline, под формата на sertraline hydrochloride. Помощните вещества са посочени в т. 6.1.

671/29.03.05 М. М. М.

### 3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Филмирани таблетки за перорална употреба.

Таблетки от 100 mg: Бели или почти бели, без миризма, биконвексни филмирани таблетки със стилизирано "E" и "272" на едната страна и линия за разчупване по другата страна.

### 4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

#### 4.1 Терапевтични показания

Stimuloton е показан за лечение на:

- депресия (униполарна, биполарна, съчетана с тревожност)
- профилактика на униполарна рекурентна депресия
- остро и хронично obsесивно-компулсивно разстройство
- паническо разстройство (с или без агорафобия)
- посттравматично стресово разстройство

Stimuloton може да бъде прилаган за лечение на obsесивно-компулсивни разстройства в детската възраст, при деца над 6 години.

#### 4.2 Дозировка и начин на приложение

##### Възрастни:

За лечение на депресия и obsесивно-компулсивно разстройство: обичайната дневна доза е 50 mg еднократно дневно, по което и да е време на деня, независимо от приема на храна.

При пациенти с паническо разстройство: препоръчва се да се започне с дневна доза от 25 mg (тези пациенти се повлияват по-силно и при тях може да се появят нежелани реакции). Тази доза може да бъде увеличена до 50 mg дневна доза след 1 седмица.

Ако терапевтичните резултати са незадоволителни, дневната доза може да



бъде увеличавана с 50 mg всяка седмица до достигане на максимум от 200 mg дневна доза, ако пациентът показва добра поносимост към лекарствения продукт. Добри терапевтични резултати се получават в рамките на 7-дневно лечение. За развитие на пълния терапевтичен ефект са необходими 2-4 седмици лечение. При пациенти с обесивно-компулсивно разстройство може да са необходими 8-12 седмици за постигане на добри терапевтични резултати. Поддържащата доза трябва да е най-малката ефективна доза.

#### Деца:

Безопасността и ефикасността на лекарственото вещество при деца под 6 годишна възраст не са изследвани.

Лечението на подрастващи на възраст 13-17 години с обесивно-компулсивно разстройство започва с начална доза 50 mg дневно.

Деца на възраст 6-12 години могат да бъдат лекувани с дневна доза 25 mg в продължение на 1 седмица, като дозата после се увеличава на 50 mg дневно. Ако резултатът не е адекватен, дозата може да се увеличава с по 50 mg на седмица. Винаги трябва да се взема предвид телесното тегло на детето, ако дневната доза надвишава 50 mg. Продължителното лечение се провежда с минималната терапевтично ефективна доза.

При посттравматично стресово разстройство лечението започва с 25 mg дневно, като след 1 седмица дозата трябва да бъде увеличена на 50 mg веднъж дневно. Ако няма ясни доказателства за задоволителен терапевтичен резултат лечението трябва да се спре.

При пациенти с депресия (включително такава, съчетана с тревожност) и посттравматично стресово разстройство понякога са необходими дневни дози, по-високи от 50 mg. Ако ефектът на лекарството е недостатъчен, а поносимостта е добра при ниските дози, може дневната доза да бъде увеличавана с 50 mg на всеки няколко седмици до достигане на максимум от 200 mg дневна доза.

След постигане на оптимален терапевтичен резултат, дозата трябва да бъде намалена до възможно най-ниската ефективна доза. Последната трябва да бъде прилагана и при случаи на продължително лечение, с евентуално последващо намаляване или увеличаване, в зависимост от лечебния резултат.

Пациенти в напреднала възраст: няма необходимост от намаляване на дозите при тези пациенти.

При пациенти с увредена чернодробна функция прилагането на Stimuloton трябва да става много внимателно. При тежко увреждане трябва да се намали дозата или да се увеличи междудозовия интервал (виж Предпазни мерки). Като се има предвид времето на полупелиминиране на лекарственото вещество – 24 часа, промените в дозировката не трябва да се правят на интервали по-малки от 1 седмица.

При пациенти с увреждане на бъбречната функция не се налага намаление на дозата (виж Предпазни мерки).



### 4.3 Противопоказания

Stimuloton не бива да се прилага при:

- свръхчувствителност към лекарственото вещество или към някое от помощните вещества на филмираните таблетки
- пациенти, на лечение с MAO-инхибитори. Едновременното приложение на Stimuloton с MAO инхибитори е противопоказано. При преминаване от лечение с единия вид лекарства към другия, е необходимо да се направи пауза от 14 дни.
- пациенти с нестабилна епилепсия
- деца под 6 години (в тази възрастова група не са изпитвани безопасност и ефикасност на лекарството)
- пациенти, на лечение с rimozide. Едновременното приложение на двете лекарства е противопоказано.

### 4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Тъй като едновременното приложение на MAO инхибитори и селективни инхибитори на обратния захват на серотонина (включително sertraline) може да доведе до много тежки, а понякога и фатални последици, такава комбинация е противопоказана (за повече информация, виж т. 4.5 Взаимодействия с други лекарства и други видове взаимодействия).

Няма достатъчно данни за прилагането на Stimuloton при пациенти на електроконвулсивно лечение. Възможната полза или риск не са документирани.

Подобно на другите антидепресанти, мания и хипоманийни състояния са описани при много малък брой пациенти, приемащи sertraline.

Пациентите, страдащи от депресия, са с повишен риск за извършване на самоубийство. Този риск продължава да съществува докато пациентът не влезе в ремисия. Пациентите с депресия трябва да бъдат поставени под наблюдение при започване на лечението до достигане на оптимален терапевтичен резултат.

Докладвани са епилептиформни припадъци при пациенти с депресия (0.08%) и при пациенти с obsesивно-компулсивно разстройство (0.2%), лекувани със sertraline. Не е установена обаче причинна връзка. Няма достатъчно опит по отношение на лечението на пациенти с епилепсия със sertraline. Пациенти с нестабилна епилепсия не трябва да приемат това лекарство. При пациенти, получили гърчове приемът на лекарството се спира и се препоръчва регулярно медицинско наблюдение.

Sertraline се метаболизира главно в черния дроб. Фармакокинетични проучвания с единична доза при пациенти с лека степен на чернодробна цироза показват удължено време на полуелиминиране и увеличена област под кривата (AUC). Следователно при пациенти с увредена чернодробна функция прилагането на sertraline трябва да става внимателно, като или се намалява дозата, или се увеличава междудозовия интервал. Липсва достатъчно клиничен опит при лечение на пациенти с тежко увредена чернодробна функция. При тези пациенти sertraline трябва да се избягва.



Както беше доказано в проучвания с единична и последователни дози sertraline, фармакокинетиката му не е значително променена при пациенти с леки и умерени нарушения на бъбречната функция (клирънс на креатинина 20-50 ml/min) и при пациенти с тежка бъбречна недостатъчност (клирънс на креатинина < 20 ml/min.). Това е наблюдавано при проучвания с единична и повтарящи се дози sertraline. Следователно при тези пациенти не е необходимо намаление на дозата.

#### 4.5 Взаимодействие с други лекарства и други видове взаимодействия

##### *Инхибитори на моноаминоксидазата (MAO инхибитори):*

Наблюдавани са тежки усложнения при едновременното приложение на sertraline и MAO инхибитори (включително селективните MAO инхибитори selegiline и moclobemide, обратими инхибитори на моноаминоксидазата, RIMA). Някои от докладваните случаи са наподобявали серотониновия синдром. Подобни случаи, някои от които с фатален изход са били наблюдавани след комбинирано лечение MAO инхибитор и антидепресант (различен от sertraline), а също и при случаи, когато започването на лечението с MAO инхибитор е било непосредствено след прекъсване на лечението с антидепресанта. При едновременното приложение на MAO инхибитор и селективен инхибитор на обратния захват на серотонина могат да се появят следните симптоми: хипертермия, ригидност, миоклонус, дисфункция на вегетативната нервна система (бързи флукутации на параметри на дихателната и/или съдовата функция), промени в психическото състояние като обърканост, раздразнителност, повишена възбудимост, която може да премине в делириум или кома в някои случаи. Следователно, sertraline не трябва да бъде прилаган заедно с MAO инхибитори, нито през 14-те дни след спирането на лечението с MAO инхибиторите, а също така в 14-дневен период след спиране на лечението със sertraline не трябва да се прилагат MAO инхибитори.

##### *Потискащи централната нервна система (ЦНС) вещества и алкохол:*

Ефектите на алкохола, carbamazepine или haloperidol върху когнитивните и психомоторни функции не бяха променени под влияние на въздействието на 200 mg sertraline на ден при здрави доброволци. Въпреки това, съвместното приложение на sertraline и лекарства, повлияващи ЦНС трябва да става с изключително внимание, а консумацията на алкохол по време на лечението със sertraline не трябва да се поощрява.

*Pimozide:* Увеличение на плазменото му ниво е било наблюдавано в проучване с единична ниска доза pimozide (2 mg) при едновременно приложение на sertraline, като това не е било съпроводено с промени в ЕКГ. Механизмът на това взаимодействие е неясен и поради малката терапевтична ширина на pimozide едновременното приложение на двете лекарства е противопоказано.

Sertraline се свързва с плазмените протеини и едновременното даване на други лекарства с подобна характеристика носи опасност от лекарствени взаимодействия.

*Cimetidine:* Клирънсът на sertraline е значително намален при едновременното му приложение със cimetidine. Не е ясно клиничното значение на този факт.



*Кумаринови производни:*

Наблюдавано е значително удължаване на протромбиновото време при едновременното им приложение със sertraline. При започване на лечението със sertraline и при прекратяването му се препоръчва изследване на протромбиновото време.

*Лекарства, метаболизиращи се от cytochrome P450 2D6 изоензима:*

Продължителното лечение със sertraline 50 mg дневна доза се свързва с повишение на равновесната плазмена концентрация на desipramine (субстанция, използвана за маркиране на активността на CYP450 2D6 изоензима).

Лекарства, метаболизирани от други cytochrome P450 ензимни системи: CYP 3A3/4 изоензим медираното бета-хидроксилиране на ендогенния кортизол, метаболизма на carbamazepine и terfenadine не се повлияват от продължително лечение с 200 mg sertraline, както е докладвано в in vitro проучвания за лекарствени взаимодействия. Плазмените концентрации на tolbutamide, phenytoin и warfarin не се променят при продължително лечение със sertraline в доза 200 mg дневно. Следователно може да се направи заключението, че sertraline не потиска CYP 2C9. Същата доза sertraline не предизвиква промяна в серумните нива на diazepam, което показва липса на инхибиране на CYP 2C19. Според in vitro проучвания sertraline не упражнява или има само минимален потискащ ефект върху CYP 1A2.

*Lithium:*

Не са наблюдавани значителни промени във фармакокинетиката на lithium при едновременното му прилагане със sertraline в плацебо контролирани проучвания при здрави доброволци. Тремор обаче се проявява по-често, отколкото при плацебо, което говори за възможно фармакодинамично взаимодействие. Тъй като това е случаят и с други селективни инхибитори на обратното захващане на серотонина, едновременното приложение на sertraline със серотонинергични лекарства (напр. lithium) изисква повишено внимание.

*Серотонинергични лекарства:*

Нуждата от период на "очистване" (wash-out period) при преминаване от лечение с един инхибитор на обратното захващане на серотонина към друг не е установена. Затова е необходимо внимание при преминаване от един инхибитор на друг. Едновременното приложение на tryptophan или fenfluramine със sertraline трябва да се избягва.

*Микрозомна ензимна индукция:*

Sertraline причинява минимална чернодробна ензимна индукция при клинични проучвания. Едновременното приложение на sertraline с antipyrine в дневна доза 200 mg е причинило значително намаление на времето на полуелиминиране на antipyrine, макар че този ефект се проявява в едва 5% от случаите.

*Atenolol:*

Sertraline не променя бета блокиращия ефект на атенолол при едновременно приложение.

*Glibenclamid u digoxin:*

Не е наблюдавано взаимодействие след прилагане на sertraline 200 mg с всяко от горните лекарства.



#### 4.6 Бременност и кърмене

Данни от контролирани проучвания при бременни жени няма, следователно прилагането на sertraline при бременни жени може да стане само след внимателна преценка на съотношението риск / полза. Жени в детородна възраст, които ще бъдат лекувани със sertraline трябва да бъдат посъветвани да предприемат ефективни контрацептивни мерки.

Sertraline се екскретира чрез майчиното мляко. Тъй като няма проведени контролирани проучвания при хора, не се препоръчва лечението със sertraline по време на кърмене.

Ако е взето решение за назначаване на лечение, кърменето трябва да бъде спряно.

#### 4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Монотерапията със sertraline не е свързвана с увреждане на психомоторната функция. Едновременната употреба на Stimuloton с други лекарства обаче, може да доведе до нарушение на психомоторната функция. Следователно е необходима внимателна индивидуална оценка за всеки пациент и неговото лечение, преди да се вземе решение дали може да шофира, да работи с машини или да извършва дейности с повишен риск.

#### 4.8 Нежелани лекарствени реакции

От страна на вегетативната нервна система: нарушения в еякулацията (14%), мидриаза, сухота в устата (15%), изпотяване (7%).

От страна на централната и периферната нервна система: сънливост (14%), замаяност (13%), тремор (9%), безсъние (22%), намалено либидо (5%), раздразнителност (6%); рядко шум в ушите, кома, припадъци, главоболие. Наблюдавани са екстрапирамидни симптоми, дискинезия, конвулсии без да е намерена причинна връзка с лечението.

Могат да се появят парестезия, хипоестезия, хиперкинезия, хипертонус, атаксия, симптоми на депресия, еуфория, кошмарни сънища, халюцинации, агресивни реакции, възбуда, безпокойство и психоза. Тези симптоми са трудно отграничими от симптоматиката на основното заболяване и могат да се проявят и при лечение и с други антидепресанти.

Нарушения в движенията са били наблюдавани главно при пациенти с анамнеза за такива или при пациенти на невролептично лечение.

От страна на гастро-интестиналния тракт: анорексия (6%) или увеличен апетит, диария (20%), нарушение в храносмилането (8%), флатуленция (3%), гадене (28%), повръщане (4%); рядко болки в стомаха, запек, панкреатит, хепатит, иктер, чернодробна недостатъчност.

Може да се появят слабост (12%), уморяемост, зачервяване на кожата (2%), обрив (рядко erythema multiforme), треска, прозяване, замъглено зрение (4%), гръдна болка, бронхоспазм.

Ендокринни и метаболитни нарушения като хипотиреоидизъм, нередовен менструален цикъл, гинекомастия, хиперпролактинемия, галакторея, са били наблюдавани без да е намерена причинна връзка с лечението.



Наблюдавани са също наддаване / загуба на тегло, артралгия, мускулни крампи, синдром на Stevens-Johnson, скърцане със зъби.

Лабораторна находка: асимптомно увеличение на трансаминазите (GOT, GPT) се наблюдава рядко (0.8%) и е докладвано след 9 седмици на лечение със sertraline. Прекратяване на лечението води до нормализиране на увеличените нива на ензимите. Рядко се намира увеличен серумен холестерол. По време на лечението може да се появи реверзиблена хипонатриемия, предимно при по-възрастни пациенти и такива на лечение с диуретици и други лекарства. Следователно това е резултат от неадекватна секреция на антидиуретичен хормон.

Нечесто са наблюдавани реакции на свръхчувствителност (сърбеж, уртикария) по време на лечението със sertraline; рядко – анафилактични реакции.

Нежелани реакции от страна на сърдечно-съдовата система (тахикардия, сърцебиене, периферен оток, синкоп, хипертония) са били свързани с лечението със sertraline, а също и ангиоедем.

От страна на хемопоетичната система: нарушена функция на тромбоцитите, абнормно кървене (епистаксис, гастроинтестинално кървене, хематурия, пурпура, тромбоцитопения, левкопения).

Прекратяване на лечението с лекарствения продукт рядко води до развитие на синдром на отнемане (възбуда, тревожност, виене на свят, главоболие, гадене и парестезия).

#### 4.9 Предозиране

Тежки симптоми на предозиране не са наблюдавани при монотерапия със sertraline, дори при прилагане на високи дози. Съвместното приложение на лекарствения продукт с алкохол или други лекарства са причинили сериозни последици на предозирането, някои от които завършили с фатален изход.

Симптоми: сомнолентност, гадене, повръщане, тахикардия, тревожност и мидриаза.

Лечение: Няма специфичен антидот. Необходимо е интензивно поддържащо лечение. Не се препоръчва индуцирано повръщане.

Приложението на активен въглен може да е по-успешно от стомашна промивка. Поддържането на свободни дихателни пътища е задължително, както и мониторирането на жизнените функции. Sertraline има голям обем на разпределение, следователно приложението на форсирана диуреза, диализа и хемоперфузия/хемотрансфузия са от малка полза.

### 5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

#### 5.1 Фармакодинамика

Фармакотерапевтична група: антидепресант от типа на селективни инхибитори на обратното захващане на серотонина (SSRI).

АТС код: N06A B06



Механизъм на действие: sertraline селективно потиска обратното захващане на серотонина в синапсите на мозъка и почти не повлиява метаболизма на норадреналина и допамина. В терапевтична дозировка sertraline потиска обратното захващане на серотонина в човешки тромбоцити. Не упражнява стимулиращ, седативен, антихолинергичен или кардиотоксичен ефект, както е установено в експерименти на животни. Седативен ефект или промяна в психомоторните способности не се наблюдават при приложение на sertraline при здрави доброволци. Sertraline няма афинитет към рецепторите на мускарин, серотонин, допамин, адреналин, хистамин, ГАМК и бензодиазепини. Подобно на другите антидепресанти, продължителното лечение със sertraline при експерименти на животни е свързано с намаляване броя на норадренергичните рецептори (down-regulation). За разлика от трицикличните антидепресанти не се наблюдава увеличаване на теглото при лечение със sertraline. В някои случаи е била наблюдавана загуба на тегло. Не е наблюдавано развитие на психическа или физическа зависимост при леченето със sertraline.

Ефектът на sertraline е бил проучен при деца на възраст 6 – 17 години с обесивно-компулсивно разстройство в 12 седмично, плацебо контролирано проучване. Лечението при децата започна с дневна доза 25 mg, която след една седмица беше увеличена на 50 mg дневно. Нежеланите реакции по-чести при групата на sertraline от колкото при плацебо групата бяха: главоболие, безсъние, ажитация (6 – 12 години); безсъние, безапетитие, тремор (13 – 17 години). Има ограничени доказателства за ефективността и безопасността на лекарството за периоди на лечение по-продължителни от 12 седмици.

## 5.2 Фармакокинетика

### НАЧАЛО НА ДЕЙСТВИЕ

Антидепресивният ефект се проявява след двуседмично редовно лечение, пиков отговор се развива след 6-седмично лечение.

### РЕЗОРБЦИЯ

Sertraline се резорбира бавно в стомашночревния тракт, като достига пикови плазмени нива 4.5 – 8.4 часа след перорално приложение. Стабилно ниво на плазмената концентрация се постига обикновено след едноседмично лечение при еднократна дневна доза.

### РАЗПРЕДЕЛЕНИЕ

Свързването на sertraline с плазмените протеини е приблизително 98%. Обемът на разпределение е повече от 20 l/kg.

### МЕТАБОЛИЗЪМ И ЕКСКРЕЦИЯ

Sertraline подлежи на екстензивен метаболизъм при първо преминаване през черния дроб (first-pass metabolism) посредством N-деметиране. Главният метаболит, N-desmethylsertraline има по-слаб ефект от лекарственото вещество. И двата се метаболизират до алкохол и оксим





неактивни метаболити. Тези метаболити се екскретират в еднаква степен с урината и фецеса. 0.2% от лекарственото вещество се екскретира непроменено с урината. Времето на полуелиминиране на sertraline е 22 – 36 часа, независимо от възрастта и пола. Времето на полуелиминиране на N-desmethylsertraline е 62 – 104 часа.

Времето на полуелиминиране на sertraline и областта под кривата време/концентрация (AUC) са увеличени при увредена чернодробна функция. Леко, средно тежко или тежко увредена бъбречна функция не оказва значителен ефект върху фармакокинетиката на sertraline, както е доказано в проучвания, с повтаряща се доза.

Sertraline се екскретира в майчиното мляко. Не е известно дали преминава през плацентарната бариера.

Sertraline не може да се диализира.

### 5.3 Предклинични данни за безопасност

#### ТОКСИЧНОСТ ПРИ ЕДИНИЧНА ДОЗА

Остра токсичност при единична доза е изследвана при женски и мъжки плъхове и мишки. Давани са били дози от 100 – 1000 mg/kg и 750 – 3200 mg/kg при мишки и плъхове, респективно. Проучвания за токсичност при интраперитонеално приложение на единична доза от лекарственото вещество са били проведени при мъжки мишки и плъхове. Давани са били дози от 50-170 mg/kg и 30-150 mg/kg при мишки и плъхове, респективно. Хиперактивност, депресия, слабост, намален прием на храна и потискане наддаването на тегло са наблюдавани и при двата случая. Не са били наблюдавани големи патологични промени. Абдоминални висцерални сраствания са докладвани и при двата животински вида след интраперитонеалното приложение на лекарството.

LD<sub>50</sub> :

След перорално приложение	След интраперитонеално приложение
Мишки (мъжки): 350 mg/kg	Мишки (мъжки): 50 mg/kg
Мишки (женски): 300 mg/kg	
Плъхове (мъжки): 1000 mg/kg	Плъхове (мъжки): 50 mg/kg
Плъхове (женски): 750 mg/kg	

#### ТОКСИЧНОСТ ПРИ ПОВТАРЯЩИ СЕ ДОЗИ

Краткосрочни проучвания с повтарящи се дози са проведени при плъхове за 16 дни, с перорално приложение на sertraline в дози 40, 80 и 160 mg/kg. При животните третирани с най-високата доза се появи анорексия и при някои случаи агресивност, а смърт е била наблюдавана при едно животно на 7-ия ден на проучването (след приема на седмата доза). Повишените серумни аланин и аспартат аминотрансферазни активности също са били наблюдавани при животните, третирани с най-високите дози. При всички дози са наблюдавани дозо-зависимо увеличение на масата на черния дроб и наличие на хипетрофирални хепатоцити.

Горните дози са били приложени и на кучета. Наблюдавани са мидриаза,



слабост на задните крайници, хиперактивност и безапетитие при дози по-големи от 40 mg/kg.

Увеличена активност на алкалната фосфатаза беше наблюдавана при дози 80 mg и 160 mg/kg дневно, а увеличение на трансaminaзната активност – при доза 160 mg/kg дневно. Лимфоидно изчерпване беше също наблюдавано 7-14 дни след третирането при повечето от кучетата, независимо от дозата. Бяха проведени 3 месечни проучвания при плъхове и кучета с дози 10, 40 и 80 mg/kg. Хиперактивност и анорексия с потиснато наддаване на тегло бяха докладвани при плъховете, третирани с най-високите дози.

Дозо-зависимо увеличение на теглото на черния дроб заедно с хепатоцитна хипертрофия бяха докладвани при всички дози. Микроскопски мастни промени в черния дроб бяха наблюдавани при 10 от общо 15 мъжки животни, третирани с 80 mg/kg дневна доза.

Подобна находка беше докладвана при кучетата. Лимфоидно изчерпване също беше намерено при кучетата, третирани с най-високите дози.

#### ХРОНИЧНА ТОКСИЧНОСТ

Едно 6 месечно проучване при кучета беше проведено със sertraline в дози 10, 30 и 90 mg/kg. Резултатите бяха същите като при по-кратките проучвания (напр. хиперактивност, безапетитие, загуба на телесно тегло, повишени чернодробни ензими). Също така беше демонстриран потенциал за индукция на чернодробните микрозомални ензими.

#### ТОКСИЧНИ ВЛИЯНИЯ ВЪРХУ РЕПРОДУКТИВНАТА СПОСОБНОСТ И ЕФЕКТИ ВЪРХУ ФЕРТИЛИТЕТА

Няколко проучвания бяха проведени върху мъжки и женски CD плъхове със sertraline в дози 10, 40 и 80 mg/kg, преди и по време на размножителния период. Женските плъхове също бяха третирани през цялата бременност. Възникването на бременност беше редуцирано с 52 % в групите, третирани с 80 mg/kg в сравнение с контролните животни. Дозо-свързано намаление на преживяемостта на потомството беше също наблюдавано при дози  $\geq 40$  mg/kg. Фертилността при мъжките животни не беше повлияна от третирането със sertraline и тератогенни ефекти не бяха доказани при тези проучвания.

#### ЕМБРИОТОКСИЧНОСТ И ПЕРИНАТАЛНА ТОКСИЧНОСТ

Бременни CD плъхове и бременни новозеландски бели зайци бяха третирани със sertraline по време на органогенезата (10, 20 и 80 mg/kg при плъхове; 5, 20 и 40 mg/kg при зайци). Не бяха открити доказателства за тератогенност или ембриотоксичност. Sertraline (10, 20 и 80 mg/kg) беше приложен на бременни плъхове от 15 ден след имплантацията на яйцеклетката до 20 ден след раждането. Най-ниският индекс на преживяемост на потомството беше докладван при групата третирана с най-висока доза. Постнаталното развитие беше забавено при потомството на майките, третирани с 20 или 80 mg/kg.

Не бяха наблюдавани външни или органични аномалии при потомството, което загива в кърмаческа възраст, нито при това, което е пожертвано за изследване по време на отбиването.



Размяна на потомството беше извършено за да се оценят лекарствено-свързаните ефекти върху майките и потомството поотделно. Плъхчета от майки, третирани с 80 mg/kg sertraline бяха отгледани от нетретирани майки, а плъхчета от нетретирани майки бяха отгледани от третирани такива. Пренатално експонираните плъхчета показаха повишена смъртност дори след като бяха отгледани от нетретирани майки. Още, тези плъхчета показаха първоначално намаление на телесното тегло, което беше наваксано при отглеждането. Постепенно намаляване на телесното тегло беше също наблюдавано при нетретирани плъхчета, отгледани от третирани майки. Беше наблюдавано също и забавено развитие. Sertraline в доза 80 mg/kg беше приложен на бременни плъхове (от ден 0 до ден 5, ден 10 или ден 15 след оплождането, по време на бременността). 56% от живородените плъхчета не преживяха 4 постнатален ден. Това показва, че непосредственият пренатален период е критичен за преживяемостта на плъхчетата. Клиничната релевантност на тези находки е неустановена.

#### МУТАГЕННОСТ

Sertraline не предизвиква мутации на генно ниво при Ames микробни проби с или без активиране на метаболизма при няколко щама *Salmonella typhimurium* (при дози до 20 mg/плака).

Sertraline не индуцира мутации на хромозомно ниво в костен мозък на мишки, третирани с 80 mg/kg p.o. (in vivo цитогенетичен тест за аберации), нито в човешки лимфоцити (in vitro цитогенетична проба) при дози до 5.0 µg/ml. Концентрации на sertraline от 1-20 µg/ml не предизвикаха увеличение на честотата на мутациите при L5178Y миши лимфом (ТК +/-) клетки, в присъствие или отсъствие на екзогенна метаболитна активация от S9 микросоми от черен дроб на нормален плъх. Никой от гореспоменатите тестове не даде доказателства за генна токсичност.

#### КАРЦИНОГЕННОСТ

2 годишни проучвания с 10, 20 и 40 mg/kg sertraline бяха проведени при мишки и плъхове. При мишките беше докладвано 35% увеличение на чернодробната маса при всички животни. Честотата на хепатоцелуларни аденоми при мъжките животни беше значително увеличена при третирани в сравнение с контролните. При плъховете чернодробната маса беше също увеличена при женските на средни дози и при мъжките на високи дози. При всички дози се появи вакуолиране на отделни клетки. Женските плъхове показаха увеличение честотата на тироидни фоликуларно-клетъчни аденоми. Вероятно те са свързани с ензим индуциращия потенциал на sertraline.

Въпреки това тези проучвания не могат да бъдат разглеждани като предсказващи лекарствено-свързания канцерогенен риск за други видове, включително човека.



## 6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

### 6.1 Помощни вещества

Освен лекарственото вещество, всяка филмирана таблетка съдържа :  
Magnesium stearate Ph.Eur., Hydroxypropyl cellulose Ph.Eur., Sodium starch  
glycollate (тип А) ВР, Calcium hydrogen phosphate dehydrate Ph.Eur.,  
Microcrystalline cellulose Ph.Eur.  
Обвивката съдържа Hupromellose 2910 Ph.Eur., Macrogol 6000 Ph.Eur.,  
Titanium dioxide C.I.77891 E.E.C 171 Ph.Eur.

### 6.2 Несъвместимости

Не са известни.

### 6.3 Срок годност

Таблетки от 100 mg: 2 години

### 6.4 Специални условия на съхранение

Да се съхранява под 25<sup>0</sup>С.

### 6.5 Вид и състав на опаковката

Алуминиев PVC/PVdC блистер, съдържащ филмирани таблетки.  
Блистерите са поставени в картонена опаковка заедно с листовката за  
пациента.

### 6.6 Указания за употреба и приложение

Виж точка 4.2.

## 7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EGIS Pharmaceuticals Ltd.  
1106 Budapest, Kereszturi ut 30-38  
HUNGARY  
Phone: ( 36-1) 265 5555  
Fax: (36-1) 265 5529

## 8. ПРОИЗВОДИТЕЛ

EGIS Pharmaceuticals Ltd.  
1106 Budapest, Kereszturi ut 30-38  
HUNGARY  
Phone: ( 36-1) 265 5555  
Fax: (36-1) 265 5529



**9. РЕГИСТРАЦИОНЕН НОМЕР**

**10. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШЕНИЕ ЗА УПОТРЕБА**

**11. ДАТА НА (ЧАСТИЧНА) ПРОВЕРКА НА ТЕКСТА**

Юли 2004.

