

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Асентра, 50 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Асентра, 100 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Действующее вещество: сертралин.

Асентра, 50 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Каждая таблетка содержит 55,95 мг сертралина гидрохлорида, эквивалентно 50 мг сертралина.

Асентра, 100 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Каждая таблетка содержит 111,9 мг сертралина гидрохлорида, эквивалентно 100 мг сертралина.

Полный перечень вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

Асентра, 50 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Круглые, двояковыпуклые таблетки, покрытые пленочной оболочкой белого цвета, с фаской, с риской на одной стороне. Таблетку можно разделить на равные дозы.

Асентра, 100 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Круглые, слегка двояковыпуклые таблетки, покрытые пленочной оболочкой белого цвета, с фаской, с риской на одной стороне. Таблетку можно разделить на равные дозы.

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ

4.1. Показания к применению

Препарат Асентра показан к применению у взрослых в возрасте от 18 лет и старше

- Большие депрессивные эпизоды. Профилактика больших депрессивных эпизодов.
- Обсессивно-компульсивные расстройства (ОКР).
- Панические расстройства (с агорафобией или без нее).
- Посттравматические стрессорные расстройства (ПТСР).
- Социальная фобия.

Препарат Асентра показан к применению у детей и подростков в возрасте 6–17 лет.

- Обсессивно-компульсивные расстройства (ОКР).

4.2. Режим дозирования и способ применения

Режим дозирования

Начальная доза

Депрессия и обсессивно-компульсивные расстройства (ОКР)

Начальная доза сертралина – 50 мг в сутки.

Панические расстройства, ПТСР и социальная фобия

Начальная доза сертралина – 25 мг в сутки.

Дозу увеличивают через 1 неделю до 50 мг в сутки. Применение препарата по такой схеме позволяет снизить частоту ранних нежелательных реакций лечения, характерных для панического расстройства.

Подбор дозы

Депрессия, ОКР, панические расстройства, ПТСР и социальная фобия

При недостаточном эффекте применения сертралина в дозе 50 мг в сутки суточную дозу допускается повышать с шагом не более 50 мг в сутки и интервалом не чаще, чем раз в неделю (принимая во внимание 24-часовой конечный период полувыведения ($T_{1/2}$)) до максимальной рекомендуемой дозы, составляющей 200 мг в сутки.

Начальный терапевтический эффект может проявиться в течение 7 дней, однако полный эффект обычно достигается через 2–4 недели (или даже в течение более длительного времени при ОКР).

Поддерживающая доза

Поддерживающая доза при длительном лечении должна быть минимальной эффективной, с проведением соответствующей коррекции в зависимости от терапевтического эффекта.

При больших депрессивных эпизодах терапию следует продолжать не менее 6 месяцев.

При ОКР и паническом расстройстве следует регулярно оценивать необходимость продолжения терапии, так как при этих состояниях профилактика рецидивов не показана.

Синдром «отмены»

Следует избегать резкой отмены препарата Асентра. При необходимости отмены терапии следует постепенно снижать дозу сертралина в течение не менее 1–2 недель с целью минимизации риска развития синдрома «отмены» (см. разделы 4.4., 4.8.). В случае возникновения тяжелых нежелательных реакций (НР) в течение периода снижения дозы или после отмены препарата, следует рассмотреть возможность возобновления терапии в прежней дозе. В дальнейшем врач может возобновить снижение дозы, но с более длительными интервалами.

Особые группы пациентов

Пациенты пожилого возраста

У пациентов пожилого возраста препарат следует применять с осторожностью из-за повышенного риска развития гипонатриемии. Препарат применяют в том же диапазоне доз, что и у более молодых пациентов.

Пациенты с нарушением функции печени

У пациентов с печеночной недостаточностью следует применять меньшие дозы или увеличивать интервал между приемами препарата (см. раздел 4.4.). Не следует применять сертралин у пациентов с печеночной недостаточностью тяжелой степени (отсутствуют клинические данные).

Пациенты с нарушением функции почек

С учетом незначительной почечной экскреции сертралина коррекция его дозы в зависимости от выраженности почечной недостаточности не требуется (см. раздел 4.4.).

Дети

Препарат Асентра не применяется для лечения детей и подростков в возрасте младше 18 лет, за исключением пациентов с ОКР в возрасте 6–17 лет (см. раздел 4.4.).

ОКР

Безопасность и эффективность сертралина установлены у детей с ОКР (в возрасте от 6 до 17 лет).

Подросткам в возрасте 13–17 лет: начальная доза – 50 мг один раз в сутки.

Детям в возрасте 6–12 лет: начальная доза – 25 мг один раз в сутки с последующим увеличением дозы через 1 неделю до 50 мг один раз в сутки.

В дальнейшем при недостаточном эффекте дозы 50 мг в сутки возможно повышение дозы в течение нескольких недель. Максимальная доза составляет 200 мг в сутки. Не следует изменять дозу чаще 1 раза в неделю.

Было показано, что у пациентов с депрессией и ОКР в возрасте 6–17 лет фармакокинетический профиль сертралина сходен с таковым у взрослых. Однако, чтобы избежать передозировки, при увеличении дозы более 50 мг необходимо принимать во внимание меньшую массу тела у детей по сравнению со взрослыми.

Безопасность и эффективность препарата у детей с большим депрессивным расстройством не выявлена.

$T_{1/2}$ сертралина составляет приблизительно одни сутки, поэтому изменение дозы должно происходить с интервалом не менее 1 недели.

Способ применения

Внутрь, один раз в сутки утром или вечером вне зависимости от приема пищи.

4.3. Противопоказания

- Гиперчувствительность к сертралину и/или к любому из вспомогательных веществ, перечисленных в разделе 6.1.
- Детский возраст до 6 лет (при ОКР), для остальных показаний препарат противопоказан пациентам в возрасте до 18 лет.
- Одновременное применение сертралина с ингибиторами моноаминоксидазы (ИМАО) необратимого действия в связи с риском развития серотонинового синдрома, проявляющегося ажитацией, тремором и гипертермией. Не следует начинать прием сертралина в течение 14 дней после отмены необратимых ИМАО, а терапию сертралином следует прекратить за 7 дней до начала терапии необратимыми ИМАО (см. разделы 4.4., 4.5.).
- Одновременное применение с пимозидом (см. раздел 4.5.).

4.4. Особые указания и меры предосторожности при применении

С осторожностью

Следует соблюдать осторожность при применении сертралина у пациентов с органическими заболеваниями головного мозга (в т. ч. с задержкой умственного развития), эпилепсией, печеночной и/или почечной недостаточностью, выраженным снижением массы тела.

Также следует соблюдать осторожность при одновременном применении сертралина с другими препаратами, усиливающими серотонинергическую нейротрансмиссию (см. раздел 4.5.).

Необходимо соблюдать осторожность при назначении селективных ингибиторов обратного захвата серотонина (СИОЗС) в сочетании с препаратами, обладающими подтвержденной способностью влиять на функцию тромбоцитов (см. раздел 4.4.).

Необходимо соблюдать осторожность при одновременном применении сертралина и трициклических антидепрессантов (см. раздел 4.5.).

Следует соблюдать осторожность при применении сертралина у пациентов с факторами риска удлинения интервала QTc на электрокардиограмме (ЭКГ) или развития желудочковой тахикардии типа «пируэт».

Особые указания

Сертралин не следует назначать одновременно с ИМАО в течение 14 дней до начала приема ИМАО и в течение 14 дней после их отмены.

Следует контролировать концентрацию трициклических антидепрессантов в плазме крови с целью оценки необходимости коррекции дозы.

При одновременном применении сертралина и толбутамида необходимо контролировать концентрацию глюкозы в крови (см. раздел 4.5.).

Серотониновый синдром

При применении СИОЗС описаны случаи развития серотонинового синдрома и злокачественного нейролептического синдрома (ЗНС). Риск данных осложнений повышается при одновременном применении СИОЗС с другими серотонинергическими средствами (включая триптаны и фентанил и их аналоги, трамадол, декстрометорфан, тапентадол, мепередин, метадон, пентазоцин, бупренорфин, амфетамины), а также препаратами, влияющими на метаболизм серотонина (в том числе ИМАО), антипсихотическими средствами и другими антагонистами дофаминовых рецепторов. Проявлениями серотонинового синдрома могут быть изменения психического статуса (в частности агитация, галлюцинации, кома), вегетативная лабильность (тахикардия, колебания артериального давления, гипертермия), изменения нейромышечной передачи (гиперрефлексия, нарушение координации движений) и/или нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта (тошнота, рвота и диарея). Некоторые проявления серотонинового синдрома, в том числе гипертермия, ригидность мышц, вегетативная лабильность с возможными быстрыми колебаниями параметров жизненно важных функций, а также изменения психического статуса, могут напоминать симптоматику, развивающуюся при ЗНС. Необходимо наблюдать за состоянием пациентов на предмет развития клинических проявлений серотонинового синдрома и ЗНС.

Удлинение интервала QTc или желудочковая тахикардия типа «пируэт»

Во время пострегистрационного применения сертралина сообщалось о случаях удлинения интервала QTc на ЭКГ и о случаях развития желудочковой тахикардии типа «пируэт». Большинство случаев отмечалось у пациентов с факторами риска развития таких состояний. В детальном исследовании QTc у здоровых добровольцев была установлена статистически значимая положительная причинно-следственная связь между удлинением интервала QTc и воздействием сертралина. Поэтому следует с осторожностью применять сертралин у пациентов с факторами риска удлинения QTc, такими как заболевания сердца, гипокалиемия или гипوماгнемия, удлинение QTc в семейном анамнезе, брадикардия и одновременное применение препаратов, удлиняющих интервал QTc.

Переход с других СИОЗС, антидепрессантов или антиобсессивных препаратов

Необходимый интервал между отменой одного СИОЗС и началом приема другого подобного препарата не установлен. Необходимо соблюдать осторожность при переходе на сертралин с других СИОЗС, антидепрессантов или антиобсессивных препаратов, особенно длительнодействующих, например, с флуоксетина.

При замене одного ингибитора нейронального захвата серотонина на другой нет необходимости в «отмывочном периоде». Однако требуется соблюдать осторожность при изменении лечения.

Прочие серотонинергические препараты, например, триптофан, фенфлурамин и 5-НТ-агонисты

Одновременное применение сертралина с другими препаратами с выраженным влиянием на нейротрансмиттерную передачу (такими как триптофан, фенфлурамин, 5-НТ-агонисты или фитопрепараты, препараты Зверобоя продырявленного) следует проводить с осторожностью и по возможности избегать, учитывая потенциальное фармакодинамическое взаимодействие.

Суицидальное поведение

Депрессия связана с повышенным риском суицидальных мыслей, склонностью к нанесению себе повреждений и суицидами. Такой риск сохраняется вплоть до устойчивой ремиссии. Учитывая, что улучшение состояния пациента может не наступить в первые несколько недель терапии или дольше, следует осуществлять тщательный контроль пациентов до наступления такого улучшения. Также обычным является повышение риска суицида на начальных этапах выздоровления.

Другие заболевания, по поводу которых может быть назначен сертралин, также могут быть связаны с повышенным риском суицидальных событий. Кроме того, эти заболевания могут сопровождать большое депрессивное расстройство. В связи с этим, следует осуществлять такие же меры предосторожности, как и при лечении большого депрессивного расстройства.

У пациентов с суицидальными наклонностями в анамнезе или пациентов, склонных к суицидальному мышлению, до начала терапии отмечается более высокий риск суицидальных мыслей или попыток суицида. Такие пациенты должны также находиться под тщательным медицинским наблюдением во время терапии.

Всех пациентов, особенно входящих в группы риска, получающих терапию сертралином, следует тщательно наблюдать с целью выявления развития или ухудшения симптомов суицидального поведения. Пациентов, их родственников и опекунов следует предупредить о необходимости контролировать состояние пациента на предмет возникновения или ухудшения депрессии, появления суицидальных мыслей или поведения, а также на предмет любых изменений в поведении, особенно в начале терапии и при любом изменении дозы препарата. Следует также иметь в виду риск суицидальных попыток, особенно у пациентов с депрессией. В связи с этим с целью уменьшения риска передозировки необходимо

принимать минимальную дозу препарата, обеспечивающую достаточный терапевтический эффект.

У пациентов с депрессией и другими психическими расстройствами имеется риск суицидального поведения. Сами по себе эти заболевания являются сильными предрасполагающими факторами такого поведения. Было установлено, что у детей, подростков и молодых людей (в возрасте 18–24 лет) с депрессией или другими психическими нарушениями антидепрессанты (СИОЗС и другие) по сравнению с плацебо повышают риск возникновения суицидальных мыслей и суицидального поведения. Поэтому при применении сертралина или любых других антидепрессантов у детей, подростков и молодых людей (младше 24 лет) следует оценить риск суицида и пользу от их применения. Кроме того, не было отмечено увеличения риска суицидального поведения у взрослых пациентов старше 24 лет, а у пациентов в возрасте 65 лет и старше отмечали снижение такого риска.

Синдром «отмены»

При отмене препарата часто возникают симптомы синдрома «отмены», особенно в случае резкой отмены приема препарата. Симптомы синдрома «отмены» наблюдались у 23 % пациентов, которые прекратили прием сертралина, и у 12 % пациентов, которые продолжили прием препарата. Риск проявления этих симптомов зависит от нескольких факторов, включая длительность терапии и дозировку, а также скорость снижения дозы. Наиболее частыми НР бывают головокружение, нарушения чувствительности (включая парестезию), нарушения сна (включая бессонницу и глубокий сон), агитация или тревога, тошнота и/или рвота, тремор и головная боль (см. раздел 4.8.). Обычно эти симптомы легкой и средней степени тяжести, тем не менее, в некоторых случаях они могут быть тяжелыми. Обычно эти симптомы возникают в течение первых нескольких дней отмены терапии, но имеются очень редкие сообщения о развитии таких симптомов у пациентов, которые по неосторожности пропустили дозу. Обычно эти проявления не усугубляются и проходят в течение двух недель, за исключением некоторых случаев, когда они могут длиться дольше (2–3 месяца или более). В связи с этим рекомендуется отменять препарат постепенно, снижая дозу в течение нескольких недель или месяцев, в зависимости от состояния пациента (см. раздел 4.2.).

Акатизия/психомоторное возбуждение

Применение сертралина может быть связано с развитием акатизии, характеризующейся субъективным ощущением дискомфорта или беспокойства и потребностью двигаться, сопровождающейся неспособностью сидеть или стоять на месте спокойно. Чаще всего

такие симптомы наблюдаются в первые недели лечения. Увеличение дозы у таких пациентов может нанести вред.

Нарушение функции печени

При необходимости применения сертралина у пациентов с нарушением функции печени следует рассмотреть возможность снижения дозы препарата или частоты приема. Не следует принимать сертралин у пациентов с нарушением функции печени тяжелой степени.

Нарушение функции почек

Учитывая незначительную почечную экскрецию сертралина, было установлено, что коррекции его дозы в зависимости от выраженности почечной недостаточности не требуется.

Электросудорожная терапия

Возможная польза или риск подобного комбинированного лечения не изучен (клинические данные отсутствуют).

Судороги

Опыта применения сертралина у пациентов с судорожным синдромом нет, поэтому следует избегать его применения у пациентов с нестабильной эпилепсией, а пациентов с контролируемой эпилепсией необходимо тщательно наблюдать во время лечения. При появлении судорог препарат следует отменить.

Активация мании/гипомании

Во время клинических исследований до внедрения сертралина на рынок, гипомания и мания наблюдались примерно у 0,4 % пациентов, получавших сертралин. Случаи активации мании/гипомании описаны также у небольшой части пациентов с маниакально-депрессивным психозом, получавших другие антидепрессанты или антиобсессивные средства. У пациентов с манией или гипоманией в анамнезе применять сертралин следует с осторожностью. Необходимо тщательное наблюдение врача, и в случае, если у пациента проявляются любые признаки маниакального состояния, следует отменить прием сертралина.

Шизофрения

У пациентов, страдающих шизофренией, может наблюдаться обострение психотических симптомов.

Патологические кровотечения/кровотечения

Имеются сообщения о развитии кровотечений или кровоизлияний (от экхимозов и пурпур до жизнеугрожающих кровотечений/кровоизлияний) на фоне применения СИОЗС. Необходимо соблюдать осторожность при назначении СИОЗС в сочетании с препаратами, обладающими подтвержденной способностью к влиянию на функцию тромбоцитов

(например, атипичные антипсихотики и фенотиазины, большинство трициклических антидепрессантов, ацетилсалициловая кислота и нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП)), а также у пациентов с геморрагическими заболеваниями в анамнезе. Кроме того, при применении сертралина с антикоагулянтами непрямого действия рекомендуется контролировать протромбиновое время в начале лечения сертралином и после его отмены.

Прием лекарственных препаратов групп СИОЗС, селективных ингибиторов обратного захвата серотонина и норадреналина (СИОЗСН) может повышать риск развития послеродового кровотечения (см. разделы 4.6., 4.8.).

Гипонатриемия

Транзиторная гипонатриемия чаще развивается у пациентов пожилого возраста, у пациентов с обезвоживанием или при приеме диуретиков. Данную НР связывают с синдромом неадекватной секреции антидиуретического гормона. Сообщалось о случаях снижения содержания натрия в плазме крови ниже 110 ммоль/л. При развитии автоматической гипонатриемии сертралин следует отменить и назначить адекватную терапию, направленную на коррекцию содержания натрия в плазме крови. Признаки и симптомы гипонатриемии включают головную боль, нарушение концентрации внимания, нарушение памяти, слабость и неустойчивость, что может приводить к падениям. В более тяжелых случаях могут возникнуть галлюцинации, обморок, судороги, кома, остановка дыхания и летальный исход.

В связи с тем, что имеется четкая взаимосвязь развития депрессии и ОКР, депрессии и панических расстройств, депрессии и ПТСР, депрессии и социальной фобии, при проведении терапии пациентам с ОКР, паническими расстройствами, ПТСР и социальной фобией следует соблюдать те же меры предосторожности, как и при терапии депрессии.

Переломы

На основании данных эпидемиологических исследований было установлено, что при применении ингибиторов обратного захвата серотонина (ИОЗС), включая сертралин, повышается риск переломов. Механизм, приводящий к повышению риска, до конца не ясен.

Пациенты пожилого возраста

Профиль НР у пациентов пожилого возраста и молодого возраста не отличается. У пациентов пожилого возраста препарат следует применять с осторожностью из-за повышенного риска развития гипонатриемии.

Сахарный диабет/нарушение контроля концентрации глюкозы в крови

При применении СИОЗС, в том числе сертралина, отмечались случаи обострения сахарного диабета и/или нарушения контроля концентрации глюкозы в крови (гипергликемия и

гипогликемия) у пациентов с или без сахарного диабета. В связи с этим, следует контролировать концентрацию глюкозы в крови. Особенное внимание требуется пациентам с сахарным диабетом, так как им может потребоваться коррекция дозы гипогликемических средств для приема внутрь и/или инсулина.

Закрытоугольная глаукома

СИОЗС, включая сертралин, влияют на размер зрачка, что приводит к мидриазу. При этом отмечается сужение угла передней камеры глаза, что приводит к повышению внутриглазного давления и развитию закрытоугольной глаукомы, особенно у пациентов с предрасположенностью. Следует с осторожностью применять препарат у пациентов с закрытоугольной глаукомой или с глаукомой в анамнезе.

Сексуальная дисфункция

СИОЗС/ИОЗСН могут вызывать симптомы сексуальной дисфункции. Сообщалось о длительной сексуальной дисфункции, симптомы которой сохранялись и после прекращения приема СИОЗС/ИОЗСН.

Лабораторные методы

У пациентов, принимавших сертралин, отмечали ложноположительные результаты иммунологических тестов мочи на бензодиазепины. Это связано с низкой специфичностью скрининговых тестов. Также ложноположительные результаты могут отмечаться в течение нескольких дней после отмены терапии сертралином. Дополнительные тесты, такие как газовая хроматография и масспектрометрический метод, помогут отличить сертралин от бензодиазепинов.

Грейпфрутовый сок

Не рекомендуется одновременное применение сертралина и грейпфрутового сока.

Дети

Сертралин противопоказан для лечения детей и подростков в возрасте младше 18 лет, за исключением пациентов с ОКР в возрасте 6–17 лет. Суицидальные наклонности (попытки суицида или суицидальные мысли) и враждебность (преимущественно агрессивность, оппозиционное поведение и гнев) чаще наблюдались у пациентов, получающих терапию антидепрессантами, чем у пациентов, получающих плацебо. В случае, если на основании клинической оценки пациента было принято решение проводить терапию, следует тщательно контролировать состояние пациента на предмет симптомов суицидального поведения. Кроме того, следует учитывать, что данные о влиянии препарата на рост, половое созревание и когнитивное и поведенческое развитие ребенка ограничены. При долгосрочной терапии пациентов детского возраста врачи должны осуществлять мониторинг на предмет отклонений от нормы в развитии.

4.5. Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия

Одновременное применение сертралина и следующих препаратов противопоказано

ИМАО

Необратимые ИМАО (например, селегилин)

Сертралин нельзя применять одновременно с необратимыми (неселективными) ИМАО, такими как селегилин. Сертралин противопоказан в течение минимум 14 дней после отмены необратимых (неселективных) ИМАО. Следует прекратить прием сертралина как минимум за 7 дней до начала терапии необратимыми (неселективными) ИМАО.

Обратимые селективные ИМАО-А (мокlobемид)

В связи с риском развития серотонинового синдрома не рекомендуется принимать одновременно обратимые селективные ИМАО (такие как мокlobемид) и сертралин. После применения обратимых ИМАО можно выдерживать более короткий, чем 14 дней, период до начала приема сертралина. Прием сертралина следует прекратить как минимум за 7 дней до начала терапии необратимыми (неселективными) ИМАО.

Обратимые неселективные ИМАО (линезолид и метиленовый синий)

Антибиотик линезолид представляет собой слабый обратимый неселективный ИМАО. Его не следует применять у пациентов, получающих терапию сертралином.

Были отмечены тяжелые НР у пациентов, которые недавно прекратили терапию ИМАО и начали прием сертралина или которые недавно отменили прием сертралина и начали терапию ИМАО. Эти реакции включали в себя тремор, миоклонус, диафорез, тошноту, рвоту, ригидность, «приливы» крови к коже лица, головокружение и гипертермию с симптомами, напоминающими ЗНС, лабильность вегетативной нервной системы (быстрые колебания параметров дыхательной и сердечно-сосудистой системы), изменения психического статуса, включая повышенную раздражительность, выраженное возбуждение, спутанность сознания (которое в некоторых случаях может перейти в делириозное состояние и кому), судороги и в отдельных случаях летальный исход.

Пимозид

При одновременном применении сертралина (в дозе 200 мг в сутки) и пимозиды (2 мг однократно) отмечалось увеличение концентрации пимозиды (приблизительно на 35 %), что не было связано с какими-либо изменениями на ЭКГ. Поскольку механизм этого взаимодействия неизвестен, а пимозид отличается узким терапевтическим индексом, одновременный прием пимозиды и сертралина противопоказан.

Одновременное применение сертралина и следующих препаратов не рекомендуется

Этанол

Несмотря на то, что при одновременном применении сертралина в дозе 200 мг ежедневно и этанола не отмечено потенцирования эффекта этанола, употребление спиртных напитков и препаратов, содержащих этанол, во время лечения сертралином не рекомендуется.

Лекарственные средства, угнетающие центральную нервную систему

Одновременное применение сертралина и лекарственных средств, угнетающих центральную нервную систему, требует пристального внимания. Потенцирования эффекта при одновременном применении сертралина в дозе 200 мг ежедневно и карбамазепина, галоперидола или фенитоина на когнитивную и психомоторную функцию у здоровых пациентов не отмечено.

Препараты, влияющие на серотонинергическую передачу

Необходимо соблюдать осторожность при одновременном применении сертралина с другими препаратами, усиливающими серотонинергическую нейротрансмиссию, такими как триптофан, фенфлурамин, 5-НТ-агонисты, трамадол или Зверобой продырявленный. Подобное одновременное применение по возможности должно быть исключено, учитывая вероятность фармакодинамического взаимодействия.

Также следует соблюдать осторожность при одновременном применении фентанила, других серотонинергических средств (включая серотонинергические антидепрессанты, амфетамины, триптаны), других опиоидов (включая бупренорфин) и сертралина.

Одновременное применение сертралина и следующих препаратов следует осуществлять с осторожностью

Литий

Фармакокинетика лития не изменяется при одновременном применении с сертралином. Однако отмечалось усиление тремора, что может говорить о возможном фармакодинамическом взаимодействии. При одновременном применении сертралина с препаратами лития следует постоянно наблюдать за пациентами, а также контролировать концентрацию лития в плазме крови с целью коррекции дозы препарата.

Фенитоин

Длительное применение сертралина в дозе 200 мг в сутки не оказывает клинически значимого воздействия на метаболизм фенитоина. Имеются отдельные сообщения о повышении концентрации фенитоина при одновременном применении с сертралином. В связи с этим рекомендуется тщательно контролировать концентрацию фенитоина в плазме крови (особенно у пациентов с сопутствующими заболеваниями или одновременно получающих другую терапию) с момента назначения сертралина с соответствующей коррекцией дозы фенитоина. Кроме того, фенитоин может снижать концентрацию сертралина в плазме крови.

Невозможно также исключить способность других индукторов изофермента CYP3A4 (например, фенобарбитал, карбамазепин, препараты Зверобоя продырявленного, рифампицин) снижать концентрацию сертралина в плазме крови.

Метамизол

Совместное применение сертралина с метамизолом, который является индуктором изоферментов, включая CYP2B6 и CYP3A4, может привести к снижению концентрации сертралина в плазме крови с потенциальным снижением клинической эффективности. Поэтому рекомендуется соблюдать осторожность при одновременном применении метамизола и сертралина; необходимо контролировать клиническую эффективность и/или концентрацию препарата в плазме крови.

Триптаны

Отмечаются редкие случаи возникновения слабости, повышения сухожильных рефлексов, нарушения координации движений, спутанности сознания, тревоги и возбуждения у пациентов, одновременно принимающих сертралин и суматриптан. Симптомы серотонинового синдрома могут также проявляться при одновременном применении сертралина с другими препаратами этого же класса (триптанами). При необходимости одновременного применения сертралина и триптанов рекомендуется наблюдение за пациентами.

Антикоагулянты непрямого действия (варфарин)

При одновременном применении антикоагулянтов непрямого действия с сертралином (в дозе 200 мг в сутки) отмечается незначительное, но статистически достоверное увеличение протромбинового времени (см. раздел 4.4.), что в некоторых случаях может приводить к дисбалансу значений международного нормализованного отношения (МНО). В связи с этим следует тщательно контролировать протромбиновое время в период начала терапии сертралином и в период отмены препарата.

Атенолол

При одновременном применении сертралин не изменяет β -адреноблокирующее действие атенолола.

Глибенкламид и дигоксин

При применении сертралина в суточной дозе 200 мг лекарственного взаимодействия с этими препаратами не выявлено.

Циметидин

Одновременное применение в значительной степени снижает клиренс сертралина.

Препараты, влияющие на функцию тромбоцитов

При одновременном применении СИОЗС, включая сертралин, и препаратов, повышающих риск кровотечений или влияющих на функцию тромбоцитов (например, НПВП, ацетилсалициловая кислота и тиклопидин), может отмечаться повышение риска кровотечений.

Препараты, удлиняющие интервал QTc

При одновременном применении сертралина и препаратов, удлиняющих интервал QTc, риск удлинения интервала QTc и развития желудочковой тахикардии типа «пируэт» повышается.

Миорелаксанты

СИОЗС могут снижать активность холинэстеразы в плазме крови, что приводит к увеличению продолжительности блокирующего действия мивакаурия или других миорелаксантов на нервно-мышечную проводимость.

Прочие

Сертралин связывается с белками плазмы крови. Поэтому необходимо учитывать возможность его взаимодействия с другими препаратами, связывающимися с белками плазмы крови (например, диазепам, толбутамид и варфарин), хотя в проведенных исследованиях не было отмечено какого-либо взаимодействия.

Лекарственные средства, метаболизируемые изоферментом CYP2D6

Сертралин может действовать как слабый или умеренный ингибитор изофермента CYP2D6. Длительное лечение сертралином в дозе 50 мг в сутки повышает (в среднем на 23–37 %) равновесную концентрацию в плазме крови дезипрамина (маркер активности изофермента CYP2D6). Клинически значимое взаимодействие отмечается также при одновременном применении с лекарственными средствами с узким терапевтическим индексом, в метаболизме которых принимает участие изофермент CYP2D6 (трициклические антидепрессанты, типичные антипсихотики, антиаритмические лекарственные средства IC класса – пропafenон, флекаинид) (см. раздел 4.4.).

Лекарственные средства, метаболизируемые другими изоферментами системы цитохрома P450 (изоферменты CYP3A3/4, CYP2C9, CYP2C19, CYP1A2)

Сертралин клинически значимо не ингибирует изоферменты CYP3A4, CYP2C9, CYP2C19 и CYP1A2.

Изофермент CYP3A3/4

В условиях *in vitro* было показано, что при длительном одновременном применении в дозе 200 мг в сутки сертралин не угнетает метаболизм карбамазепина, терфенадина, а также бетагидроксилирование эндогенного кортизола, осуществляемое изоферментом CYP3A3/4. Кроме того, сертралин в дозе 50 мг в сутки не угнетает метаболизм алпразолама.

Было установлено, что прием трех стаканов грейпфрутового сока ежедневно повышает концентрацию сертралина в плазме крови приблизительно на 100 %. Таким образом, следует избегать одновременного приема сертралина и грейпфрутового сока.

Основываясь на исследованиях взаимодействия сертралина и грейпфрутового сока, нельзя исключить, что одновременное применение сертралина и мощных ингибиторов изофермента CYP3A4 (например, ингибиторы протеазы, кетоконазол, итраконазол, позаконазол, вориконазол, кларитромицин, телитромицин и нефазодон) может приводить к большему повышению экспозиции сертралина. Это также касается умеренных ингибиторов изофермента CYP3A4 (например, апрепитант, эритромицин, флуконазол, верапамил и дилтиазем). Следует избегать применения мощных ингибиторов изофермента CYP3A4 во время терапии сертралином.

Изофермент CYP2C9

При одновременном применении сертралин снижает клиренс толбутамида. Однако сертралин не влияет на степень связывания толбутамида с белками плазмы крови и объем распределения. Предполагается, что изменение клиренса толбутамида связано с изменением метаболизма препарата. Таким образом, можно сделать заключение, что сертралин не угнетает изофермент CYP2C9.

Изофермент CYP2C19

Сертралин не влияет на концентрацию диазепама в сыворотке крови, что говорит об отсутствии ингибирования изофермента CYP2C19.

У пациентов, медленно метаболизирующих изофермент CYP2C19, отмечается увеличение концентрации сертралина в плазме крови на 50 % по сравнению с пациентами, быстро метаболизирующими этот изофермент. Нельзя исключить взаимодействия между мощными ингибиторами изофермента CYP2C19 (например, омепразол, лансопразол, пантопразол, рабепразол, флуоксетин, флувоксамин) и сертралином.

Изофермент CYP1A2

По данным исследований *in vitro* сертралин практически не влияет или минимально угнетает изофермент CYP1A2.

Индукция микросомальных ферментов печени

Сертралин вызывает минимальную индукцию ферментов печени. Одновременное применение сертралина в дозе 200 мг и антипирина приводит к небольшому (5 %), но достоверному уменьшению $T_{1/2}$ антипирина.

4.6. Фертильность, беременность и лактация

Беременность

Контролируемых исследований применения сертралина у беременных женщин не проводилось, поэтому применять препарат у данной категории пациентов стоит только в том случае, если ожидаемая польза для матери превышает потенциальный риск для плода. Однако в значительном объеме данных не было обнаружено доказательств индукции врожденных пороков развития у плода сертралином. Исследования на животных показали возможное влияние сертралина на репродуктивную функцию. Вероятно, это влияние связано с токсическим действием на организм матери, вызванным фармакодинамическими эффектами сертралина на плод.

У некоторых новорожденных, матери которых принимали сертралин во время беременности, наблюдались симптомы, сходные с симптомами синдрома «отмены». Этот феномен наблюдался и при приеме других антидепрессантов группы СИОЗС.

Данные наблюдений указывают на повышенный (менее чем в 2 раза) риск послеродового кровотечения после применения препаратов групп СИОЗС/СИОЗСН в течении одного месяца до родов.

Необходимо наблюдать за состоянием новорожденных, матери которых продолжали принимать сертралин на поздних сроках беременности (особенно в третьем триместре). У новорожденных, матери которых принимали сертралин на поздних сроках беременности, наблюдались следующие симптомы: респираторный дистресс-синдром, цианоз, апноэ, судороги, нестабильность температуры тела, затруднения при кормлении, рвота, гипогликемия, гипотонус, гипертонус, гиперрефлексия, тремор, подергивание мышц, повышенная возбудимость, летаргия, длительный плач, сонливость и трудности засыпания. Эти симптомы могут быть связаны с непосредственными серотонинергическими эффектами или могут являться симптомами синдрома «отмены» препарата. В большинстве случаев подобные осложнения начинаются непосредственно или вскоре (в течение 24 часов) после рождения.

Эпидемиологические исследования свидетельствуют, что применение СИОЗС при беременности (особенно на поздних сроках) может увеличивать риск персистирующей легочной гипертензии новорожденных (ПЛГН). Наблюдаемая частота ПЛГН составила приблизительно 5 случаев на 1000 новорожденных. При этом в общей популяции ПЛГН встречается с частотой 1–2 случая на 1000 беременностей.

Лактация

В грудном молоке в небольшом количестве обнаруживается сертралин и его метаболит N-десметилсертралин. В основном в плазме крови новорожденных обнаруживались незначительные количества сертралина, за исключением одного случая, когда в плазме крови новорожденного было обнаружено 50 % от концентрации в плазме крови матери (без

заметного влияния на состояние здоровья новорожденного). Лечение сертралином во время грудного вскармливания не рекомендуется. Если лечение необходимо, то кормление грудью следует прекратить.

Фертильность

Данные, полученные в исследованиях на животных, свидетельствуют, что сертралин не влияет на показатели фертильности (см. раздел 5.3.).

Согласно описанным клиническим случаям, прием некоторых СИОЗС оказывает влияние на качество спермы, но этот эффект обратим. До настоящего времени не наблюдалось никакого влияния сертралина на фертильность человека.

4.7. Влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами

Применение сертралина, как правило, не сопровождается нарушением психомоторных функций. Однако его применение одновременно с другими препаратами может привести к нарушению внимания и координации движений. Поэтому во время лечения сертралином управлять транспортными средствами, механизмами или заниматься деятельностью, связанной с повышенным риском, не рекомендуется.

4.8. Нежелательные реакции

Резюме профиля безопасности

Наиболее частой НР является тошнота. При лечении социальной фобии отмечали нарушение сексуальной функции (нарушение эякуляции) у мужчин в 14 % случаев при применении сертралина по сравнению с 0 % на фоне применения плацебо. Эти нежелательные явления зависят от дозы и часто проходят при продолжении терапии.

Нежелательные явления, наблюдавшиеся у пациентов с ОКР, паническим расстройством, ПТСР и социальной фобией не отличаются от таковых при большом депрессивном расстройстве.

Табличное резюме НР

В Таблице 1 представлена информация о НР, наблюдавшихся при применении сертралина, на основании данных, полученных во время пострегистрационных (частота неизвестна) и плацебо-контролируемых клинических исследований (исследования проводились с участием 2542 пациентов, получавших сертралин, и 2145 пациентов, получавших плацебо). Данные исследования проводились у пациентов с депрессией, ОКР, паническим расстройством, ПТСР или социальной фобией.

Некоторые НР, перечисленные в Таблице 1, при продолжении терапии могут уменьшаться по интенсивности и частоте и в целом не приводят к прекращению терапии.

Частота встречаемости определена следующим образом: очень часто ($\geq 1/10$), часто ($\geq 1/100$, но $< 1/10$), нечасто ($\geq 1/1000$, но $< 1/100$), редко ($\geq 1/10000$, но $< 1/1000$), очень редко ($< 1/10000$), частота неизвестна (на основании имеющихся данных оценить невозможно).

НР сгруппированы в соответствии с порядком на основании системно-органных классов (СОК).

Таблица 1

Нежелательная реакция	Частота
<i>Инфекции и инвазии</i>	
Фарингит, инфекции верхних дыхательных путей, ринит	Часто
Гастроэнтерит, средний отит	Нечасто
Дивертикулит**	Редко
<i>Доброкачественные, злокачественные и неуточненные новообразования (включая кисты и полипы)</i>	
Новообразования	Нечасто
<i>Нарушения со стороны крови и лимфатической системы</i>	
Лимфаденопатия, лейкопения***, тромбоцитопения***	Редко
<i>Нарушения со стороны иммунной системы</i>	
Гиперчувствительность*, аллергия*	Нечасто
Анафилактические реакции*	Редко
<i>Эндокринные нарушения</i>	
Гипотиреоз*	Нечасто
Гиперпролактинемия***, неадекватная секреция антидиуретического гормона***	Редко
<i>Нарушения метаболизма и питания</i>	
Снижение или повышение* аппетита	Часто
Сахарный диабет*, гипогликемия*, гиперхолестеринемия, гипонатриемия***, гипергликемия***	Редко
<i>Психические нарушения</i>	

Бессонница	Очень часто
Депрессивные симптомы*, снижение либидо*, деперсонализация, тревога*, ночные кошмары, ажитация*, скрежет зубами во сне*, повышенная возбудимость	Часто
Эйфория*, галлюцинации*, агрессивное поведение*, апатия, нарушение мышления, психотические нарушения*, параноидальное поведение, суицидальные мысли/поведение	Нечасто
Конверсионное расстройство*, **, лекарственная зависимость, хождение во сне, преждевременная эякуляция, болезненные сновидения*, **	Редко
<i>Нарушения со стороны нервной системы</i>	
Головная боль*, головокружение, сонливость	Очень часто
Парестезия*, тремор, гипертонус, дисгевзия, нарушение внимания, нарушение двигательной функции (в том числе экстрапирамидные расстройства, такие как гиперкинезия, гипертонус, дистония, скрежет зубами или нарушение походки)	Часто
Судороги*, непроизвольные мышечные сокращения*, нарушение координации, гиперкинезия*, амнезия, гипестезия*, нарушение речи, постуральное головокружение, мигрень*, обморок*	Нечасто
Кома*, хореоатетоз**, дискинезия, гиперестезия, сенсорные нарушения, акатизия и психомоторное возбуждение*, ** (см. раздел 4.4.), цереброваскулярный спазм*, ** (включая обратимую вазоконстрикцию сосудов головного мозга и синдром Колла-Флеминга). Также сообщалось о развитии симптомов серотонинового синдрома* или ЗНС, в некоторых случаях связанных с одновременным применением серотонинергических препаратов, которые включали следующие симптомы: ажитация, нарушение сознания, диафорез, диарея, лихорадка, повышение артериального давления, ригидность мышц, тахикардия**	Редко
<i>Нарушения со стороны органа зрения</i>	
Расстройство зрения*	Часто
Мидриаз*	Нечасто
Глаукома, нарушение функции слезного аппарата, скотома, диплопия, фотофобия, кровоизлияние в переднюю камеру глаза*, **, нарушение зрения**, разный размер зрачков*, **	Редко

Макулопатия	Частота неизвестна
<i>Нарушения со стороны органа слуха и лабиринта</i>	
Звон в ушах*	Часто
Боль в ушах	Нечасто
<i>Нарушения со стороны сердца</i>	
Ощущение сердцебиения*	Часто
Тахикардия, заболевание сердца	Нечасто
Инфаркт миокарда ^{*,**} , брадикардия, развитие желудочковой тахикардии типа «пируэт» ^{*,**} , удлинение интервала QTc на ЭКГ*	Редко
<i>Нарушения со стороны сосудов</i>	
«Приливы» крови к коже лица*	Часто
Кровотечения* (например, кровотечение из желудочно-кишечного тракта), повышение артериального давления*, гиперемия, гематурия*	Нечасто
Периферическая ишемия	Редко
<i>Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения</i>	
Зевота*	Часто
Бронхоспазм*, одышка, носовое кровотечение*	Нечасто
Ларингоспазм, гипервентиляция, гиповентиляция, стридор ^{*,**} , дисфония, икота, интерстициальное заболевание легких ^{*,**} , эозинофильная пневмония	Редко
<i>Желудочно-кишечные нарушения</i>	
Диарея, тошнота, сухость слизистой оболочки полости рта	Очень часто
Рвота*, боль в животе*, запор*, диспепсия, метеоризм	Часто
Эзофагит, дисфагия, геморрой, повышенное слюноотделение, поражение языка, отрыжка, мелена, поражение зубов, глоссит	Нечасто
Кровь в кале, стоматит, язвенное поражение языка, язвенное поражение слизистой оболочки полости рта, панкреатит ^{*,**}	Редко
Микроскопический колит	Частота неизвестна
<i>Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей</i>	

Нарушение функции печени, серьезные нарушения функции печени (включая гепатит, желтуху, печеночную недостаточность)	Редко
<i>Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей</i>	
Кожная сыпь *, повышенное потоотделение	Часто
Периорбитальный отек *, отек лица *, пурпура *, алопеция *, холодный пот, сухость кожи, крапивница *, кожный зуд *, дерматит	Нечасто
Буллезный дерматит, фолликулярная сыпь, нарушение текстуры волос, изменение запаха кожи, редкие случаи тяжелых кожных реакций, таких как токсический эпидермальный некролиз **, синдром Стивенса-Джонсона *, ангионевротический отек, кожная реакция **, фоточувствительность **	Редко
<i>Нарушения со стороны мышечной, скелетной и соединительной ткани</i>	
Миалгия, артралгия *, боль в спине	Часто
Остеоартрит, мышечная слабость, мышечные спазмы, мышечные судороги *	Нечасто
Рабдомиолиз **, нарушения со стороны костной ткани	Редко
Тризм *	Частота неизвестна
<i>Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей</i>	
Никтурия, задержка мочи, полиурия, учащенное мочеиспускание, нарушение мочеиспускания, недержание мочи *	Нечасто
Олигурия, задержка мочеиспускания	Редко
<i>Нарушения со стороны репродуктивной системы и молочных желез</i>	
Нарушение эякуляции	Очень часто
Эректильная дисфункция, нарушение менструального цикла *	Часто
Вагинальное кровотечение, нарушение половой функции, нарушение половой функции у женщин, меноррагия	Нечасто
Атрофический вульвовагинит, баланопостит **, выделения из половых органов, приапизм *, галакторея *, гинекомастия	Редко
Послеродовое кровотечение ***	Частота неизвестна
<i>Общие нарушения и реакции в месте введения</i>	

Повышенная утомляемость*	Очень часто
Боль в груди*, недомогание*, лихорадка*, астения*	Часто
Озноб, жажда, периферические отеки*, нарушение походки*	Нечасто
Грыжи, снижение переносимости препарата	Редко
<i>Лабораторные и инструментальные данные</i>	
Повышение массы тела*	Часто
Снижение массы тела*, повышение активности «печеночных» трансаминаз (аланинаминотрансферазы (АЛТ))* аспартатаминотрансферазы (АСТ))* в сыворотке крови	Нечасто
Нарушение свойств семенной жидкости, повышение концентрации холестерина в плазме крови*, отклонения от нормы результатов лабораторных анализов, нарушение функции тромбоцитов***	Редко
<i>Травмы, интоксикации и осложнения процедур</i>	
Травмы	Часто
<i>Хирургические и медицинские процедуры</i>	
Процедура вазодилатации	Редко

При регистрации нежелательного явления у пациентов с депрессией, ОКР, паническим расстройством, ПТСР и социальным тревожным расстройством нежелательное явление относят к классу органов, который использовался для классификации данного нежелательного явления в рамках исследований у пациентов с депрессией.

* Данные НР наблюдались также в пострегистрационных исследованиях.

** Частота НР распределена по верхней границе 95 %-го доверительного интервала с применением «Правила 3».

*** Данное нежелательное явление зарегистрировано как класс-эффект для препаратов групп СИОЗС/СИОЗСН (см. раздел 4.6.).

Описание отдельных НР

Класс-эффекты

Согласно эпидемиологическим исследованиям, проводившимся преимущественно с участием пациентов в возрасте 50 лет и старше, отмечался повышенный риск переломов костей у пациентов, принимавших СИОЗС и трициклические антидепрессанты. Механизм данной НР неизвестен.

Синдром «отмены»

Прекращение лечения сертралином (в особенности резкое) часто приводит к развитию синдрома «отмены», проявляющегося следующими симптомами: головокружение,

нарушение чувствительности (включая парестезию), нарушение сна (включая бессонницу и яркие сны), ажитация или психомоторное возбуждение, тошнота и/или рвота, тремор и головная боль (см. раздел 4.4.). В целом эти симптомы носят легкий, умеренный и ограниченный характер, тем не менее, у некоторых пациентов они могут быть тяжелыми и длительно сохраняться. В связи с этим, если пациент не нуждается в продолжении лечения сертралином, следует проводить постепенную отмену препарата путем плавного снижения дозы (см. раздел 4.2.).

Прочие особые популяции

Пациенты пожилого возраста

Применение СИОЗС или селективных ингибиторов обратного захвата норадреналина (СИОЗН), в том числе сертралина, в некоторых случаях было связано с развитием тяжелой гипонатриемии у пациентов пожилого возраста, для которых может быть характерен повышенный риск развития такого осложнения.

Дети

Профиль НР при применении сертралина у детей был в целом схожим с профилем безопасности у взрослых пациентов. В клинических исследованиях у детей отмечали следующие НР:

очень часто ($\geq 1/10$) – головная боль (22 %), бессонница (21 %), диарея (11 %), тошнота (15 %);

часто ($\geq 1/100$, но $< 1/10$) – боль в грудной клетке, мания, пирексия, рвота, анорексия, аффективная лабильность, агрессивное поведение, ажитация, повышенная возбудимость, нарушение внимания, головокружение, гиперкинезия, мигрень, сонливость, тремор, нарушение зрения, сухость слизистой оболочки полости рта, диспепсия, кошмарные сновидения, повышенная утомляемость, недержание мочи, кожная сыпь, акне, носовое кровотечение, метеоризм;

нечасто ($\geq 1/1000$, но $< 1/100$) – удлинение интервала QT на ЭКГ, попытки суицида, судороги, экстрапирамидные расстройства, парестезия, депрессивные симптомы, галлюцинации, пурпура, гипервентиляция, анемия, нарушение функции печени, повышение активности АЛТ в плазме крови, цистит, простой герпес, отит, боль в ушах, боль в глазных яблоках, мидриаз, недомогание, гематурия, пустулезная сыпь, ринит, травмы, снижение массы тела, непроизвольные сокращения мышц, нетипичные сновидения, апатия, альбуминурия, поллакиурия, полиурия, боль в груди, нарушения менструального цикла, алопеция, дерматит, поражения кожи, изменение запаха кожи, крапивница, скрежет зубами во сне, «приливы» крови к коже лица;

частота неизвестна (на основании имеющихся данных оценить невозможно) – энурез.

Сообщение о подозреваемых нежелательных реакциях

Важно сообщать о подозреваемых нежелательных реакциях после регистрации лекарственного препарата с целью обеспечения непрерывного мониторинга соотношения «польза – риск» лекарственного препарата. Медицинским работникам рекомендуется сообщать о любых подозреваемых нежелательных реакциях лекарственного препарата через национальные системы сообщения о нежелательных реакциях государств – членов Евразийского экономического союза.

Российская Федерация

109012, г. Москва, Славянская пл., д. 4, стр. 1

Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения

Тел.: +7 (800) 550 99 03

Адрес эл. почты: pharm@roszdravnadzor.gov.ru

Веб-сайт: <https://roszdravnadzor.gov.ru>

Республика Беларусь

220037, г. Минск, Товарищеский пер., д. 2а

УП «Центр экспертиз и испытаний в здравоохранении»

Тел.: +375 (17) 242 00 29

Факс: +375 (17) 242 00 29

Адрес эл. почты: rcpl@rceth.by

Веб-сайт: www.rceth.by

Республика Казахстан

010000, г. Астана, район Байконур, ул. А. Иманова, д. 13, БЦ «Нурсаулет 2»

РГП на ПХВ «Национальный центр экспертизы лекарственных средств и медицинских изделий» Комитета медицинского и фармацевтического контроля Министерства здравоохранения Республики Казахстан

Тел.: + 7 7172 235 135

Адрес эл. почты: farm@dari.kz

Веб-сайт: www.ndda.kz

Республика Армения

0051, г. Ереван, пр. Комитаса, д. 49/5

«Центр экспертизы лекарств и медицинских технологий» ГНКО

Тел.: +374 60 83 00 73

Адрес эл. почты: info@ampra.am, vigilance@pharm.am, letters@pharm.am

Веб-сайт: <http://www.pharm.am>

4.9. Передозировка

Возможно развитие тяжелого отравления, вплоть до комы и летального исхода при одновременном введении с другими препаратами и/или алкоголем или при применении в монотерапии. В связи с этим необходимо проводить интенсивную терапию при любой передозировке сертралином.

Симптомы

Передозировка может вызывать серотониновый синдром с удлинением интервала QT, развитием желудочковой тахикардии типа «пируэт», тошнотой, рвотой, сонливостью, тахикардией, ажитацией, головокружением, тремором, психомоторным возбуждением, диареей, повышенным потоотделением, миоклонусом и гиперрефлексией. В некоторых случаях отмечали развитие комы.

Безопасность применения препарата зависит от популяции пациентов и сопутствующей терапии.

Лечение

Специфических антидотов нет. Требуется интенсивная поддерживающая терапия и постоянное наблюдение за жизненно важными функциями организма (в том числе мониторинг ЭКГ, в связи с возможностью удлинения интервала QT на фоне приема сертралина). Вызывать рвоту не рекомендуется. Введение активированного угля вместе со слабительным может быть более эффективным, чем промывание желудка. Необходимо поддерживать проходимость дыхательных путей. У сертралина большой объем распределения, в связи с этим форсированный диурез, диализ, гемоперфузия или переливание крови могут оказаться безрезультатными.

5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

5.1. Фармакодинамические свойства

Фармакотерапевтическая группа: антидепрессанты, селективные ингибиторы обратного захвата серотонина

Код АТХ: N06AB06

Механизм действия и фармакодинамические эффекты

Сертралин – антидепрессант, мощный СИОЗС (5-НТ). Оказывает очень слабое влияние на обратный захват норадреналина и дофамина. При применении в терапевтических дозах сертралин блокирует обратный захват серотонина в тромбоцитах человека. В контролируемых клинических исследованиях не было отмечено стимулирующего, седативного или антихолинергического действия, а также не было отмечено нарушения психомоторных функций у добровольцев. Сертралин не вызывает лекарственной зависимости, не вызывает увеличение массы тела при длительном приеме.

На животных моделях показано, что благодаря селективному угнетению захвата 5-НТ, сертралин не усиливает катехоламиную активность, не обладает сродством к мускариновым (холинергическим), серотонинергическим, дофаминергическим, адренергическим, гистаминергическим, ГАМК- или бензодиазепиновым рецепторам. На животных моделях было показано, что сертралин также не обладает кардиотоксическим действием. Длительное применение у животных было связано с регуляцией рецепторов норадреналина в головном мозге по типу отрицательной обратной связи, характерной для других антидепрессантов и антиобсессивных препаратов.

Клиническая эффективность и безопасность

Сертралин не приводит к злоупотреблению препаратом. В плацебо-контролируемом двойном слепом сравнительном исследовании, изучавшем способность сертралина, алпразолама и декстроамфетамина к развитию злоупотребления, для сертралина не было отмечено такой способности. В противоположность этому наблюдению пациенты, получавшие алпразолам и декстроамфетамин, показали большую склонность к развитию злоупотребления препаратами по сравнению с плацебо. Степень склонности к злоупотреблению основывалась на измерении таких показателей, как способность препарата вызывать положительные эмоции, эйфорию и злоупотребление. Сертралин не оказывал ни стимулирующего, ни тревожного действия, характерного для приема декстроамфетамина, или седативного действия и психомоторного нарушения, характерного для приема алпразолама. У резус-макак, приученных к самостоятельному введению кокаина, прием сертралина не действовал как положительный стимул, в отличие от фенобарбитала и декстроамфетамина.

Большое депрессивное расстройство

В исследовании приняли участие амбулаторные пациенты с депрессией, которые ответили на лечение сертралином (50–200 мг в сутки) к концу первой 8-недельной открытой фазы лечения. Затем этих пациентов (N=295) рандомизировали в группу продолживших получать сертралин (50–200 мг в сутки) и в группу плацебо. Исследование продолжалось в течение 44 недель в двойном слепом режиме. У пациентов, принимавших сертралин, наблюдалось статистически более значимое снижение частоты рецидивов, чем у пациентов, принимавших плацебо. Средняя доза сертралина у пациентов, завершивших курс лечения, составляла 70 мг в сутки. Доля пациентов, ответивших на лечение (ответом на лечение считалось отсутствие рецидива), составила 83,4 % в группе сертралина и 60,8 % в группе плацебо.

ПТСР

Объединенные данные 3 исследований по изучению ПТСР в общей популяции показали, что у мужчин частота ответа на лечение ниже, чем у женщин. В двух исследованиях общей популяции, в которых были получены положительные результаты, частота ответа на лечение у мужчин и женщин в группах сертралина и плацебо была сопоставимой (женщины: 57,2 % в сравнении с 34,5 %; мужчины: 53,9 % в сравнении с 38,2 %). В общую популяцию исследования входили 184 мужчин и 430 женщин. В связи с этим, результаты лечения у женщин являются более достоверными. У мужчин наблюдалась зависимость между результатами лечения и исходными характеристиками (большая частота случаев злоупотребления препаратом, большая длительность заболевания, травмы и др.), которые коррелировали со снижением эффективности терапии.

Кардиоэлектрофизиология

В специальном детальном исследовании (в условиях стационара) влияния на интервал QTc при приеме доз, превышающих терапевтические (400 мг в сутки, что в два раза выше максимальной суточной дозы), здоровыми добровольцами среднее и согласованное во времени (верхняя граница двустороннего доверительного интервала (ДИ) 90 %) различие в значениях интервала QTcF сертралина и плацебо (11,666 мс) превышало установленную пороговую величину в 10 мс через 4 часа после применения препарата. Анализ зависимости «экспозиция-ответ» показал слабую положительную связь между интервалом QTcF и концентрацией сертралина в плазме крови (0,036 мс/(нг/мл); $p < 0,0001$). На основании модели зависимости «экспозиция-ответ» пороговая величина клинически значимого удлинения QTcF (ДИ 90 % превышает 10 мс), по крайней мере, в 2,6 раза больше, чем средняя максимальная концентрация (86 нг/мл) после приема максимальной суточной дозы сертралина (200 мг в сутки).

Пациенты детского возраста с ОКР

Безопасность и эффективность сертралина (в дозе 50–200 мг в сутки) изучали при лечении амбулаторных пациентов детского возраста (от 6 до 12 лет) и подростков (в возрасте от 13 до 17 лет) с ОКР без проявлений депрессии. После завершения однонедельного простого слепого вводного периода приема плацебо пациенты были рандомизированы в группы сертралина в вариабельной дозе или плацебо в течение 12 недель. Для детей в возрасте от 6 до 12 лет начальная доза сертралина составляла 25 мг. У пациентов, рандомизированных в группу сертралина, отмечалось значительно более выраженное улучшение состояния по сравнению с пациентами, получавшими плацебо, о чем свидетельствовали показатели оценки по Обсессивно-компульсивной шкале Йеля-Брауна (Children's Yale-Brown Obsessive Compulsive Scale CY-BOCS) ($p = 0,005$), Общей обсессивно-компульсивной шкале Национального института психического здоровья (National Institute of Mental Health

NIMH) ($p = 0,019$) и подшкале для оценки улучшения Шкалы общего клинического впечатления (Clinical Global Impression CGI) ($p = 0,002$). Кроме того, в группе сертралина отмечалась тенденция к более выраженному улучшению по подшкале оценки степени тяжести CGI ($p = 0,089$), чем в группе плацебо. В группе плацебо среднее значение показателя по шкале CY-BOCS на исходном уровне составляло $22,25 \pm 6,15$, а изменение этого показателя от исходного значения составило $-3,4 \pm 0,82$. В группе сертралина эти показатели составляли $23,36 \pm 4,56$ и $-6,8 \pm 0,87$ соответственно. По данным ретроспективного анализа, доля пациентов, ответивших на лечение, составила 53 % в группе сертралина и 37 % в группе плацебо ($p = 0,03$). Ответом на лечение считалось снижение значения показателя по шкале CY-BOCS, основного показателя эффективности, как минимум, на 25 % в конечной точке по сравнению с исходным значением.

Долгосрочные клинические исследования по оценке эффективности у детей не проводились.

Пострегистрационное исследование безопасности SPRITES

В наблюдательном пострегистрационном исследовании безопасности с участием 941 пациента в возрасте от 6 до 16 лет оценивалась долгосрочная безопасность терапии сертралином (в сочетании с психотерапией или без нее) в сравнении с психотерапией для когнитивного, эмоционального, физического и пубертатного созревания продолжительностью до 3 лет. Это исследование также проводилось в условиях клинической практики у детей и подростков с первичным диагнозом ОКР, депрессии или других тревожных расстройств. В нем оценивались когнитивная функция (оценка по тесту соединения цифр и букв (часть В) и метакогнитивному индексу из Опросника для оценки функций программирования и контроля у детей (Behaviour Rating Inventory of Executive Function BRIEF)), контроль поведения/эмоций (оценка по индексу контроля поведения из опросника BRIEF) и физическое/пубертатное созревание (оценка по стандартизованному индексу роста/массы тела/индексу массы тела (ИМТ) и шкале Таннера). Сертралин показан для применения у пациентов детского возраста только для детей в возрасте от 6 лет и старше с ОКР (см. раздел 4.1.).

Стандартизация по каждому основному критерию эффективности на основании нормальных значений для пола и возраста показала, что общие результаты соответствовали нормальному развитию. Статистически значимых различий по основным критериям эффективности, за исключением массы тела, не было. Статистически значимое изменение для стандартизованной массы тела наблюдалось по результатам сравнительных анализов, однако выраженность изменения массы тела была небольшой [среднее изменение (СО)

стандартизованных z-показателей $< 0,5$ CO]. Масса тела увеличивалась в зависимости от дозы сертралина.

Дети

Данные о применении сертралина у детей в возрасте от 0 до 6 лет отсутствуют.

5.2. Фармакокинетические свойства

Абсорбция

Максимальная концентрация ($C_{\max}$) в плазме крови и площадь под кривой «концентрация-время» (AUC) пропорциональны дозе в пределах 50–200 мг, при этом выявляется линейный характер фармакокинетической зависимости. $C_{\max}$ в плазме крови была достигнута через 4,5–8,4 часов после приема сертралина в дозе от 50 мг до 200 мг 1 раз в сутки в течение 14 дней. Абсорбция высокая, с медленной скоростью. Во время приема пищи биодоступность изменяется незначительно.

Распределение

Приблизительно 98 % сертралина связывается с белками плазмы крови.

Биотрансформация

Сертралин подвергается активному пресистемному метаболизму в печени.

Клинические данные и данные исследований *in vitro* свидетельствуют о том, что сертралин метаболизируется несколькими путями, в том числе с участием изоферментов CYP3A4, CYP2C19 и CYP2B6. В условиях *in vitro* сертралин и его основной метаболит – дезметилсертралин – также являются субстратами Р-гликопротеина.

Элиминация

Средний $T_{1/2}$ сертралина у молодых пациентов и пациентов пожилого возраста составляет 22–36 часов. Соответственно конечному $T_{1/2}$ наблюдается примерно двукратная кумуляция препарата до наступления равновесных концентраций через 1 неделю лечения (прием дозы 1 раз в сутки). $T_{1/2}$ N-десметилсертралина варьирует в пределах 62–104 часов. Сертралин и N-десметилсертралин активно биотрансформируются, образующиеся метаболиты выводятся в равных количествах почками и через кишечник. Сертралин в неизмененном виде выводится почками в незначительном количестве ($< 0,2$ %).

Линейность/нелинейность

В диапазоне доз от 50 до 200 мг фармакокинетика сертралина пропорциональна принятой дозе препарата.

Особые группы пациентов

Дети и подростки

Фармакокинетику сертралина изучали в группе из 29 пациентов в возрасте от 6 до 12 лет и 32 подростков в возрасте от 13 до 17 лет. Начальную дозу сертралина, которая составляла

25 мг или 50 мг в сутки, в течение 32 дней постепенно (с шагом 25 мг или 50 мг соответственно) повышали до 200 мг в сутки. Эти режимы приема сертралина (с шагом 25 мг и 50 мг) переносились одинаково хорошо. При приеме сертралина в дозе 200 мг концентрация сертралина в плазме крови в равновесном состоянии в группе пациентов 6–12 лет была приблизительно на 35 % выше, чем в группе пациентов 13–17 лет, и на 21 % выше, чем у взрослых в группе сравнения. Статистически значимых различий между мальчиками и девочками по величине клиренса сертралина не отмечалось. Таким образом, при применении сертралина у детей рекомендуется начинать лечение с низкой дозы и повышать ее с шагом 25 мг, особенно у детей с низкой массой тела. У подростков можно использовать те же дозы, что и для взрослых.

Подростки и пациенты пожилого возраста

Фармакокинетический профиль у подростков и пациентов пожилого возраста не отличается от фармакокинетического профиля у пациентов в возрасте от 18 до 65 лет.

Нарушение функции печени

При многократном приеме сертралина у пациентов с циррозом печени легкого течения наблюдается увеличение $T_{1/2}$ препарата и почти трехкратное увеличение AUC и C_{max} по сравнению с таковыми у здоровых людей. Существенных различий в связывании с белками плазмы крови в двух группах не отмечается. При применении сертралина у пациентов с нарушением функции печени необходимо обсудить целесообразность снижения дозы или увеличения интервала между приемами препарата.

Нарушение функции почек

Сертралин подвергается активной биотрансформации, поэтому почками в неизменном виде он выводится в незначительном количестве. У пациентов с почечной недостаточностью легкой и средней степени тяжести (клиренс креатинина (КК) 30–60 мл/мин) и у пациентов с почечной недостаточностью средней или тяжелой степени (КК 10–29 мл/мин) фармакокинетические параметры (AUC_{0-24} и C_{max}) сертралина при многократном его приеме существенно не отличались от таковых в группе контроля. Во всех группах $T_{1/2}$ сертралина был одинаков, равно как не было различий в связывании с белками плазмы крови. Учитывая незначительную почечную экскрецию сертралина, было установлено, что коррекции его дозы в зависимости от выраженности почечной недостаточности не требуется.

Фармакогеномика

У пациентов с низкой метаболизирующей активностью изофермента CYP2C19 концентрация сертралина в плазме крови была примерно на 50 % выше, чем у пациентов с высокой метаболизирующей активностью. Клиническое значение этих данных не

определено. Дозу препарата необходимо подбирать с учетом клинического ответа на лечение.

5.3. Данные доклинической безопасности

Данные доклинических исследований по фармакологической безопасности, токсичности при многократном введении, генотоксичности и канцерогенному потенциалу, не выявили особой опасности для людей. Исследования репродуктивной токсичности на животных не выявили тератогенных свойств сертралина; нежелательных эффектов в отношении фертильности самцов в этих исследованиях также не выявлено. Наблюдаемые проявления фетотоксичности, возможно, обусловлены токсическим воздействием на материнский организм. Снижение выживаемости потомства в постнатальном периоде и массы тела детенышей отмечалось только в первые сутки после рождения. Были получены доказательства того, что гибель потомства в раннем постнатальном периоде была обусловлена воздействием сертралина *in utero* в период развития после 15-го дня беременности. Задержка постнатального развития у потомства самок, которым вводили сертралин, возможно, обусловлена воздействием сертралина на материнский организм, а следовательно, эти изменения не представляют риска для людей.

Исследования на грызунах и других животных не выявили существенного воздействия сертралина на фертильность.

Исследования на молодых животных

Было проведено токсикологическое исследование на молодых крысах, в котором сертралин вводился перорально самцам и самкам крыс в постнатальный период с 21-го по 56 день включительно (в дозах 10, 40 или 80 мг/кг/сут.) с восстановительной фазой исследования без применения сертралина до 196 дня постнатального периода. Задержки полового созревания регистрировались у самцов и самок при различных дозах (у самцов при дозе 80 мг/кг, а у самок при дозе ≥ 10 мг/кг), но, несмотря на это, влияние, связанное с применением сертралина, на какие-либо поддающиеся оценке конечные точки репродуктивной функции у самцов или самок отсутствовало. Кроме того, с 21 по 56 день постнатального периода также наблюдались обезвоживание, хроморинорея и снижение среднего прироста массы тела. Все вышеупомянутые эффекты, объясняемые применением сертралина, были обратимыми в определенный момент времени в течение восстановительной фазы исследования без применения сертралина. Клиническая значимость этих эффектов, наблюдавшихся у крыс, которым вводили сертралин, не была установлена.

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1. Перечень вспомогательных веществ

Кальция гидрофосфат дигидрат

Целлюлоза микрокристаллическая

Карбоксиметилкрахмал натрия

Гипролоза

Тальк

Магния стеарат

Оболочка пленочная:

Опадрай 03Н28758 белый:

Гипромеллоза

Титана диоксид (Е171)

Тальк

Пропиленгликоль

6.2. Несовместимость

Неприменимо.

6.3. Срок годности (срок хранения)

2 года.

6.4. Особые меры предосторожности при хранении

Хранить при температуре не выше 25 °С, в оригинальном блистере.

6.5. Характер и содержание первичной упаковки

По 7 таблеток в блистере из ПВХ/алюминиевой фольги.

4 блистера вместе с листком-вкладышем помещают в пачку картонную.

6.6. Особые меры предосторожности при уничтожении использованного лекарственного препарата или отходов, полученных после применения лекарственного препарата, и другие манипуляции с препаратом

Особые требования отсутствуют.

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Словения

АО «КРКА, д.д., Ново место», Шмарьешка цеста 6, 8501 Ново место

Тел.: +386 7 331 21 11

Факс: +386 7 332 15 37

Адрес эл. почты: info@krka.biz

7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения

Претензии потребителей направлять по адресу:

Российская Федерация

ООО «КРКА-РУС»

143500, Московская обл., г. Истра, ул. Московская, д. 50

Тел.: +7 (495) 994 70 70

Факс: +7 (495) 994 70 78

Адрес эл. почты: krka-rus@krka.biz

Республика Беларусь

Представительство Акционерного общества «KRKA, tovarna zdravil, d.d., Novo mesto»
(Республика Словения) в Республике Беларусь

220114, г. Минск, ул. Филимонова, д. 25Г, офис 315

Тел.: 8 740 740 9230

Факс: 8 740 740 9230

Адрес эл. почты: info.by@krka.biz

Республика Казахстан

ТОО «КРКА Казахстан»

050040, г. Алматы, Микрорайон КОКТЕМ-1, дом 15А, офис 601

Тел.: + 7 (727) 311 08 09

Адрес эл. почты: info.kz@krka.biz

Республика Армения

Представительство «Крка, д.д., Ново место» в Республике Армения

0001, г. Ереван, ул. Налбандян, д. 106/1 («САЯТ-НОВА» БИЗНЕС-ЦЕНТР), офис 103

Тел.: + 374 11 560011

Адрес эл. почты: info.am@krka.biz

8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

ЛП-№(001967)-(РГ-RU)

**9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ (ПОДТВЕРЖДЕНИЯ РЕГИСТРАЦИИ,
ПЕРЕРЕГИСТРАЦИИ)**

Дата первой регистрации: 15 марта 2023 г.

10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА

Общая характеристика лекарственного препарата Асентра доступна на информационном портале Евразийского экономического союза в информационно-коммуникационной сети «Интернет» <https://eec.eaeunion.org>