

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА



1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

АСЕНТРА® таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 50 мг и 100 мг

Сертралин (sertraline)

НД РБ

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

6592 - 2018

1 таблетка, покрытая пленочной оболочкой, содержит 50 мг сертралина в виде сертралина гидрхлорида (55,95 мг) или 100 мг сертралина в виде сертралина гидрхлорида (111,90 мг).

Вспомогательные вещества перечислены в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

50 мг: круглые таблетки со скошенным краем и с насечкой на одной стороне, белого цвета, покрытые пленочной оболочкой. Таблетки могут быть поделены на две равные части.

100 мг: круглые таблетки со скошенным краем и с насечкой на одной стороне, белого цвета, покрытые пленочной оболочкой. Таблетки могут быть поделены на две равные части.

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ

4.1 Показания к применению

Препарат назначается взрослым для лечения:

- больших депрессивных расстройств;
- профилактики рецидивов больших депрессивных расстройств;
- панических расстройств с или без агорафобии;
- обсессивно-компульсивных расстройств (ОКР);
- социальных тревожных расстройств;
- посттравматических стрессовых расстройств (ПТСР).

Асентра показана для лечения обсессивно-компульсивных расстройств (ОКР) у педиатрических пациентов в возрасте от 6 до 17 лет.

4.2 Режим дозирования и способ применения

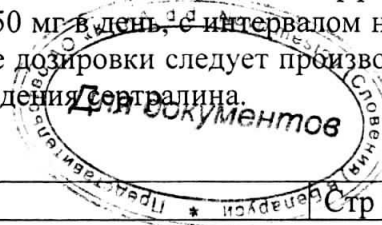
Начальная терапия

Депрессии и ОКР: сертралин назначается в дозе 50 мг в сутки.

Панические расстройства, ПТСР и социальные тревожные расстройства: лечение следует начинать с дозы 25 мг в день. Через неделю дозу следует увеличить до 50 мг в день. Данный режим дозирования, как выяснилось, сокращает частоту побочных эффектов на ранней стадии лечения, характерных для панического расстройства.

Титрование

Депрессии, ОКР, панические расстройства, ПТСР и социальные тревожные расстройства: для пациентов, не реагирующих на дозу 50 мг, увеличение дозы может оказаться эффективным. Изменения дозирования должны проводиться поэтапно – с 50 мг в день, с интервалом не менее 1 недели, до максимальной дозы 200 мг в сутки. Изменение дозирования следует производить не чаще 1 раза в неделю с учетом 24-часового периода полувыведения сертралина.



10.01.2023

Стр 1 из 19

Проявление терапевтического эффекта может наблюдаться уже в течение 7 дней. Однако для демонстрации полного терапевтического эффекта, особенно при ОКР, требуется более продолжительный период.

Поддерживающая терапия

Дозировка при длительном лечении должна поддерживаться на минимальном эффективном уровне с последующей корректировкой в зависимости от терапевтического эффекта.

Депрессия

Длительное лечение может применяться для профилактики рецидивов больших депрессивных расстройств (БДР). В большинстве случаев рекомендуемая доза для профилактики рецидивов БДР такая же, как и для лечения текущего состояния. Пациенты с депрессией должны находиться на лечении достаточный период времени, не менее 6 месяцев, чтобы быть уверенным в отсутствии симптомов.

Панические расстройства и ОКР

Продолжение лечения панических расстройств и ОКР следует регулярно оценивать, так как профилактика этих расстройств не описана.

Применение у детей с ОКР

Применение сертралина у детей с ОКР в возрасте от 13 до 17 лет следует начинать с 50 мг в сутки.

Лечение пациентов с ОКР в возрасте от 6 до 12 лет следует начинать с 25 мг в сутки с возможным увеличением дозы до 50 мг в сутки через 1 неделю.

Последующие дозы могут быть увеличены на 50 мг в случае необходимости, с интервалами не менее одной недели, в течение нескольких недель в случае недостаточного отклика в сравнении с ожидаемым. Максимальная доза - 200 мг в сутки. Тем не менее, при принятии решения увеличить дозировку сверх 50 мг следует принимать во внимание меньшую массу тела детей в сравнении с взрослыми. Изменения дозы не должны осуществляться чаще одного раза в неделю.

Эффективность препарата в отношении детей с большими депрессивными расстройствами не доказана.

Данные о применении сертралина у детей младше 6 лет отсутствуют (см. раздел 4.4).

Применение у пожилых людей

Дозировка для пожилых людей должна тщательно подбираться, т.к. пожилые пациенты могут быть более подвержены риску возникновения гипонатриемии (см. раздел 4.4).

Применение у пациентов с нарушением функции печени

У пациентов с нарушением функции печени сертралин следует применять с осторожностью. В данном случае следует уменьшать либо дозу сертралина, либо частоту приема (см. раздел 4.4). Сертралин не следует применять при тяжелой печеночной недостаточности по причине отсутствия клинических данных (см. раздел 4.4).

Применение у пациентов с нарушением функции почек

Пациентам с почечной недостаточностью не требуется коррекция принимаемой дозы (см. раздел 4.4).

Симптомы отмены, наблюдаемые при прекращении лечения сертралином

Следует избегать внезапного прекращения лечения сертралином. Дозу препарата следует снижать постепенно на протяжении не менее 1-2 недель для того, чтобы снизить риск появления реакций отмены (см. разделы 4.4. и 4.8.). Если после снижения дозы или после прекращения лечения возникают непереносимые симптомы, можно рассмотреть вопрос о возобновлении ранее назначенной дозы. Затем врач может продолжить снижение дозы, но более медленно.

Способ применения

Сертралин следует принимать один раз в сутки утром или вечером.
Таблетки сертралина можно принимать независимо от приема пищи.

4.3 Противопоказания

10.01.2023

СОГЛАСОВАНО
МИНИСТЕРСТВОм здравоохранения
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
Приказ Министерства здравоохранения
Республики Беларусь

Для документов

Стр 2 из 19

- Повышенная чувствительность к активному веществу или другим ингредиентам, входящим в состав препарата (см. раздел 6.1);
- Совместное применение сертралина и необратимых ингибиторов моноаминоксидазы (ИМАО) противопоказано вследствие риска развития серотонинового синдрома, характеризующегося тревогой, тремором и гипертермией. Не следует начинать прием сертралина, по меньшей мере, в течение 14 дней после прекращения лечения необратимыми ИМАО. Прием сертралина следует прекратить не менее чем за 7 дней до начала лечения необратимыми ИМАО (см. раздел 4.5).
- Совместное применение сертралина с пимозидом противопоказано (см. раздел 4.5).

4.4 Особые указания и меры предосторожности при применении

Серотониновый Синдром (СС) или нейролептический злокачественный синдром (НЗС)

Развитие потенциально опасных для жизни синдромов, таких как серотониновый синдром (СС) или нейролептический злокачественный синдром (НЗС), может быть связано с селективными ингибиторами обратного захвата серотонина, включая лечение сертралином. Риск СС и НЗС возрастает при совместном использовании серотонинэргических препаратов (включая другие серотонинэргические антидепрессанты, амфетамины, триптаны), с препаратами, которые снижают метаболизм серотонина (включая необратимые ингибиторы МАО, например, метиленовый синий), антипсихотическими и другими дофаминовыми антагонистами, опиатами (включая бупренорфин). Пациентов необходимо наблюдать на предмет появления симптомов СС и НЗС (см. раздел 4.3).

Переход от селективных ингибиторов обратного захвата серотонина (ИОЗС), антидепрессантов или антиобсессивных препаратов

Существует ограниченное количество контролируемых опытов, рассматривающих оптимальное время перехода от ИОЗС, антидепрессантов или антиобсессивных препаратов к сертралину. Разумное и осторожное медицинское исследование должно быть проведено, особенно при переходе с длительно действующих препаратов, таких как флуоксетин.

Другие серотонинэргические лекарства, например, триптофан, фенфлюрамин и 5-НТ агонисты
Совместно применять сертралин с другими препаратами, которые усиливают эффект серотонинэргической нервной передачи, такими как амфетамины, триптофан или фенфлюрамин или 5-НТ агонисты, или с фитотерапией зверобоем (зверобоем продырявленным), необходимо осторожно или по возможности избегать в связи с угрозой фармакодинамического взаимодействия.

Удлинение интервала QT / желудочковая тахикардия типа «пируэт» (TdP)

Сообщалось о случаях удлинения интервала QT и TdP во время пострегистрационного использования сертралина. Большинство сообщений приходилось на пациентов с другими сопутствующими факторами риска удлинения интервала QT / TdP. Влияние на удлинение интервала QT было подтверждено в исследовании интервала QT у здоровых добровольцев со статистически значимой положительной зависимостью воздействие-ответ (исследование проводилось при приеме максимальной суточной дозы или превышающей ее в 2 раза). Поэтому сертралин следует использовать с осторожностью у пациентов с дополнительными факторами риска удлинения интервала QT (такими как заболевания сердца, гипокалиемия или гипомagneмизм, удлинение интервала QT в семейном анамнезе, брадикардия и прием лекарственных средств, вызывающих удлинение интервала QT) (см. раздел 4.5 и 5.1).

Стимуляция маниакального/гипоманиакального состояния

Маниакальные/гипоманиакальные симптомы могут наблюдаться у небольшого количества пациентов, получающих лечение антидепрессантами и антиобсессивными препаратами, включая сертралин. Таким образом, сертралин должен быть использован с осторожностью у пациентов с манией/гипоманией в анамнезе. Таким пациентам требуется тщательное наблюдение врачом. Сертралин должен быть отменен у любого пациента, входящего в маниакальную фазу.

Шизофрения

Психические симптомы могут усугубляться у пациентов с шизофренией.

Эпилептические припадки

10.01.2023

СОГЛАСОВАНО
МИНИСТЕРСТВОМ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
Приказ Министерства здравоохранения
Республики Беларусь

Для Сер 3 из 19

Эпилептические припадки могут случаться при терапии сертралином. Следует избегать приема сертралина у пациентов с нестабильной эпилепсией; пациенты с контролируемой эпилепсией должны тщательно наблюдаться. Сертралин должен быть отменен у пациентов при развитии эпилептических припадков.

Суицид/суицидальные мысли/попытки суицида или клиническое ухудшение

Депрессия связана с возрастающим риском суицидальных мыслей, самоповреждений и суицида (суицид-ассоциированных событий). Риск присутствует вплоть до окончательной ремиссии. Улучшение может не наблюдаться в течение нескольких первых и более недель лечения, пациенты должны быть под тщательным наблюдением до наступления улучшения. Общий клинический опыт показывает, что риск суицида может возрасти на начальных стадиях выздоровления.

Другие психиатрические состояния, для которых рекомендован сертралин, также могут быть связаны с повышением риска суицид-ассоциированных событий. Кроме того, эти состояния могут быть вызваны основным депрессивным расстройством. Одни и те же меры предосторожности необходимы при лечении пациентов с основным депрессивным расстройством и с другими психиатрическими расстройствами.

Пациенты с суицид-ассоциированными событиями в анамнезе или пациенты, которые выражают высокий уровень суицидальных мыслей до начала лечения, попадают в группу более высокого риска возникновения суицидальных мыслей или попыток суицида и должны быть под тщательным наблюдением в течение лечения. Мета-анализ плацебо-контролируемых клинических исследований антидепрессантов у взрослых пациентов с психическими расстройствами показал возрастание риска суицидального поведения в группе антидепрессантов в сравнении с плацебо у пациентов моложе 25 лет.

Тщательное наблюдение пациентов, особенно в группе высокого риска, должно сопровождать медикаментозную терапию особенно на ранних стадиях лечения и при последующих изменениях дозы. Пациенты (люди, ухаживающие за пациентами) должны быть предупреждены о необходимости контроля любых клинических ухудшений, суицидального поведения или мыслей и необычных изменений в поведении и обращения за медицинской помощью незамедлительно, при появлении таких симптомов.

Применение у детей и подростков до 18 лет

Сертралин не должен применяться для лечения детей и подростков до 18 лет, за исключением пациентов с обсессивно-компульсивными расстройствами в возрасте 6-17 лет. Суицид-ассоциированное поведение (суицидальные попытки или суицидальные мысли), и враждебность (преимущественно агрессия, противоречивое поведение и гнев) чаще наблюдались в клинических исследованиях у детей и подростков, которые лечились антидепрессантами, в сравнении с теми, кто получал плацебо. Если, базируясь на клинической необходимости, решение о лечении было принято, пациент должен быть под тщательным наблюдением на предмет появления суицидальных симптомов. Кроме того, нет достаточных долгосрочных исследований безопасности применения сертралина у детей и подростков в отношении роста, полового созревания, когнитивного и поведенческого развития пациентов. Сообщалось о нескольких случаях задержки роста и полового созревания в пострегистрационном периоде. Клиническая значимость и причинно-следственная связь пока неясны (см. раздел 5.3 Соответствующие доклинические данные по безопасности). Врачи должны наблюдать педиатрических пациентов в течение длительного периода на предмет аномалий в отношении роста и развития.

Аномальное кровотечение/геморрагия

Имеются данные о патологических подкожных кровоизлияниях, таких как кровоподтеки и пурпура и других геморрагиях, таких как желудочно-кишечные или гинекологические кровотечения, включая фатальные кровотечения, связанные с ИОЗС. Осторожность следует проявлять пациентам, принимающим ИОЗС, особенно совместно с препаратами, влияющими на функцию тромбоцитов (например, антикоагулянты, атипичные антипсихотики и фенотиазины, большинство трициклических антидепрессантов, ацетилсалициловая кислота и нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП)), также, как и пациентам с заболеваниями крови в анамнезе (см. раздел 4.5).

ИОЗС / ИОЗН могут повышать риск послеродового кровотечения (см. разделы 4.6, 4.8).

Гипонатриемия

Гипонатриемия может возникать в результате лечения ИОЗС или ингибиторами обратного захвата норадреналина и серотонина (ИОЗН), включая сертралин. Во многих случаях гипонатриемия возникает в результате синдрома неадекватной секреции антидиуретического гормона (СНСАГ). Сообщалось о случаях выявления уровня натрия в сыворотке ниже 110 ммоль/л. Пожилые пациенты имеют более высокий риск развития гипонатриемии в связи с приемом ИОЗС или ИОЗН. Риск развития гипонатриемии выше у пациентов, принимающих диуретики или у пациентов с гиповолемией (см. Применение у пожилых людей). При развитии симптоматической гипонатриемии необходимо отменить прием сертралина и предпринять соответствующие терапевтические меры. Признаки и симптомы гипонатриемии включают головную боль, затруднение концентрации внимания, нарушение памяти, спутанность сознания, слабость и неустойчивость, что может привести к падению. Признаки и симптомы, связанные с более тяжелыми и/или острыми случаями, включают галлюцинации, обморок, судороги, кому, остановку дыхания, смертельный исход.

Симптомы отмены, наблюдаемые при прекращении лечения сертралином

При прекращении лечения сертралином у пациентов зачастую развиваются симптомы отмены, особенно в случае внезапного прекращения лечения (см. раздел 4.8). В клинических исследованиях среди пациентов, лечившихся сертралином, случаи реакций отмены были отмечены у 23% прервавших прием, против 12% продолжающих получать лечение сертралином.

Риск симптомов отмены может зависеть от нескольких факторов, включая длительность терапии, дозировку и последовательность сокращения дозы. Головокружение, нарушения сенсорной чувствительности (включая парестезию), расстройства сна (включая бессонницу и кошмары), возбуждение и беспокойство, тошнота и /или рвота, тремор и головная боль – наиболее часто отмечаемые реакции. В целом, такие симптомы носят слабый или умеренный характер, однако у некоторых пациентов они могут проявляться в тяжелой форме. Обычно они возникают в течение первых нескольких дней после прекращения лечения, но такие симптомы очень редко регистрировались и у пациентов, которые случайно пропускали прием препарата. В большинстве случаев эти симптомы исчезают самостоятельно через 2 недели, хотя у некоторых они могут быть длительными (2-3 месяца и более). Поэтому рекомендуется постепенно уменьшать дозу сертралина при отмене лечения в течение нескольких недель или месяцев в соответствии с потребностями пациента (см. раздел 4.2).

Акатизия/психомоторное беспокойство

Применение сертралина было связано с развитием акатизии, характеризующейся субъективно неприятным или раздражающим беспокойством и потребностью двигаться чаще, невозможностью усидеть или устоять на месте. Такие симптомы чаще всего возникают в течение первых нескольких недель лечения. У пациентов с развитием данных симптомов повышение дозы может оказать негативное воздействие.

Применение при нарушении функции печени

Сертралин подвергается интенсивному метаболизму при первом прохождении через печень. Фармакокинетические исследования при многократном приеме у пациентов с легким стабилизированным циррозом выявили увеличенный период полувыведения и приблизительно в три раза увеличенные значения AUC и C_{max} в сравнении со здоровыми субъектами. Не было значительных изменений в связывании с белками плазмы у обеих групп. Применение сертралина у пациентов с заболеваниями печени должно осуществляться с осторожностью. Если сертралин применяется у пациентов с печеночной недостаточностью, необходимо использовать более низкую дозировку или увеличивать интервалы между приемами. Сертралин не должен применяться у пациентов с тяжелой печеночной недостаточностью (см. раздел 4.2).

Применение при нарушении функции почек

Сертралин интенсивно метаболизируется и выделяется в неизменном виде с мочой. В исследовании пациентов с легкой и умеренной почечной недостаточностью (клиренс креатинина 30-60 мл/мин или 0,5-1 мл/с) и умеренной и тяжелой почечной недостаточностью (клиренс креатинина 10-29 мл/мин или 0,167-0,483 мл/с), не было выявлено значительных изменений в фармакокине-

10.01.2023

СОГЛАСОВАНО
МИНИСТЕРСТВОМ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
Приказ Министерства здравоохранения
Республики Беларусь

Стр 5 из 19

тических параметрах после многократного приема (AUC_{0-24} или C_{max}) в сравнении с контролем. Дозирование сертралина не зависит от степени поражения почек.

Применение у пожилых пациентов

Более 700 пожилых пациентов (>65 лет) приняли участие в клинических исследованиях. Характер и частота нежелательных реакций у пожилых не отличалась от показателей молодых пациентов. Однако, ИОЗС и ИОЗН, включая сертралин, в той или иной степени связаны со случаями клинических проявлений гипонатриемии у пожилых пациентов, которые могли находиться в группе риска данного побочного явления (см. Гипонатриемия раздела 4.4).

Диабет

Лечение ИОЗС может изменять гликемический контроль у пациентов с диабетом, возможно в связи с улучшением симптомов депрессии. Гликемический контроль должен тщательно проводиться у пациентов, принимающих сертралин, поэтому может потребоваться корректировка дозы инсулина или пероральных гипогликемических препаратов.

Электросудорожная терапия

Нет клинических исследований, устанавливающих риски или пользу совместного применения ЭСТ и сертралина.

Грейпфрутовый сок

Применение сертралина с грейпфрутовым соком не рекомендуется (см. раздел 4.5).

Влияние на скрининговые тесты мочи

У пациентов, принимающих сертралин, сообщалось о ложноположительных иммуноскрининговых тестах на бензодиазепины. Это связано с отсутствием специфичности скрининговых тестов. Ложноположительные результаты теста можно ожидать в течение нескольких дней после прекращения терапии сертралином. Подтверждающие методы, такие как газовая хроматография / масс-спектрометрия, будут разделять сертралин от бензодиазепинов.

Закрытоугольная глаукома

ИОЗС, включая сертралин, могут влиять на размер зрачка, приводя к мидриазу. Этот мидриатический эффект провоцирует сужение угла зрения, что приводит к увеличению внутриглазного давления и закрытоугольной глаукоме, особенно у предрасположенных пациентов. Поэтому сертралин следует использовать с осторожностью у пациентов с закрытоугольной глаукомой или с глаукомой в анамнезе.

Сексуальная дисфункция

Селективные ингибиторы обратного захвата серотонина (СИОЗС) / ингибиторы обратного захвата серотонина и норэпинефрина (ИОЗСН) могут вызывать симптомы сексуальной дисфункции (см. раздел 4.8). Имеются сообщения о длительной сексуальной дисфункции несмотря на прекращение приема СИОЗС / ИОЗСН.

Натрий

Это лекарственное средство содержит менее 1 ммоль натрия (23 мг) на таблетку, то есть, по существу, «без натрия».

4.5 Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия

Противопоказано

Ингибиторы моноаминоксидазы

Необратимые ИМАО (селегилин)

Сертралин не должен применяться в комбинации с необратимыми ИМАО, такими как селегилин. Сертралин не должен назначаться в течение 14 дней после терапии необратимыми ИМАО. Сертралин должен быть отменен за 7 дней до начала терапии необратимыми ИМАО (см. раздел 4.3).

Обратимые, селективные ИМАО-А (моклобемид)

В связи с риском серотонинового синдрома, комбинация сертралина с обратимыми и селективными ИМАО, такими как моклобемид не рекомендуется. После лечения обратимыми ИМАО наименьший период отмены перед началом терапии сертралином должен составлять не менее 14

дней. Рекомендуется отменить прием сертралина за 7 дней до начала лечения обратимыми ИМАО (см. раздел 4.3).

Обратимые неселективные ИМАО (линезолид)

Антибиотик линезолид является слабым обратимым неселективным ИМАО и не рекомендован для приема пациентам, принимающим сертралин (см. раздел 4.3).

Тяжелые побочные реакции отмечались у пациентов, которые недавно прекратили принимать ИМАО и начали прием сертралина, или недавно прекратили прием сертралина перед приемом ИМАО. Реакции включали тремор, миоклонию, повышенное потоотделение, тошноту, рвоту, приливы, головокружение, гипертермию с симптомами, напоминающими нейролептический злокачественный синдром, судороги и смерть.

Пимозид

Повышение уровня пимозида приблизительно на 35% отмечалось в исследованиях однократной дозы пимозида (2 мг). Это повышение уровня не вызвало никаких изменений на ЭКГ. Поскольку механизм взаимодействия не выяснен, и в связи с низким терапевтическим индексом пимозида совместное применение сертралина и пимозида противопоказано (см. раздел 4.3).

Совместное применение с сертралином не рекомендовано

Депрессанты ЦНС и алкоголь

Совместное применение сертралина 200 мг в сутки не усиливает эффект алкоголя, карбамазепина, галоперидола или фенитоина на когнитивные и психомоторные способности у здорового субъекта; однако, одновременное применение сертралина и алкоголя не рекомендуется.

Другие серотонинэргические препараты (см. раздел 4.4)

С осторожностью рекомендуется совместно использовать фентанил для общей анестезии или лечения хронической боли, другие серотонинэргические препараты (включая другие серотонинэргические антидепрессанты, амфетамины, триптаны) и другие опиаты (включая бупренорфин).

Особые меры предосторожности

Препараты, удлиняющие интервал QT

Риск пролонгации QT-интервала и/или желудочковых аритмий (например, TdP) может быть увеличен при одновременном использовании с другими препаратами, которые продлевают интервал QT (например, некоторые антипсихотические препараты и антибиотики) (см. раздел 4.4 b 5.1).

Литий

В плацебо контролируемом исследовании на здоровых добровольцах совместное применение сертралина с литием не оказало значительного изменения фармакокинетики лития, но вызвало появление тремора по сравнению с плацебо, что свидетельствует о возможном фармакодинамическом взаимодействии. При одновременном применении лития и сертралина пациенты должны находиться под соответствующим наблюдением.

Фенитоин

Плацебо контролируемое исследование на здоровых добровольцах подтвердило, что постоянное применение сертралина по 200 мг/сутки не оказывает клинически значимого ингибирования метаболизма фенитоина. Тем не менее, поскольку в некоторых случаях появились сообщения о высоком уровне фенитоина у пациентов, принимающих сертралин, рекомендуется контролировать концентрацию фенитоина в плазме после начала терапии сертралином с соответствующими корректировками дозы фенитоина. Кроме того, совместное введение фенитоина может привести к снижению уровня сертралина в плазме. Не исключено, что другие индукторы CYP3A4, например, фенобарбитал, карбамазепин, зверобой, рифампицин, могут привести к снижению уровня сертралина в плазме.

Триптаны

Анализ пострегистрационных данных редко свидетельствовал о проявлении таких симптомов как слабость, гиперрефлексия, нарушение координации, спутанность сознания, беспокойство и возбуждение после приема сертралина и суматриптана. Симптомы серотонинового синдрома могли также появляться с другими препаратами этого же класса (триптанами). Если совместное применение сертралина и триптанов клинически оправдано, необходимо обеспечить соответствующее наблюдение пациентов (см. раздел 4.4).

10.01.2023

СОГЛАСОВАНО
МИНИСТЕРСТВОМ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
Приказ Министерства здравоохранения
Республики Беларусь

Стр 7 из 19

Варфарин

Совместное применение сертралина 200 мг в сутки с варфарином вызывает малый, но статистически значительный рост протромбинового времени, которое может в некоторых случаях изменять значение МНО. Соответственно, протромбиновое время должно тщательно отслеживаться при начале и окончании терапии сертралином.

Взаимодействие с другими препаратами, дигоксином, атенололом, циметидином

Не наблюдалось взаимодействие 200 мг сертралина с дигоксином.

Сертралин не оказывает действие на бета-блокирующую способность атенолола. Совместное применение с циметидином вызывает существенный подъем клиренса сертралина. Клиническое значение данных изменений не известно.

Препараты, влияющие на функцию тромбоцитов

Риск кровотечения возрастает при совместном приеме ИОЗС (включая сертралин) с препаратами, влияющими на функцию тромбоцитов (например, НПВС, ацетилсалициловая кислота и тиклопидин) или другими препаратами, которые могут повысить риск кровотечения (см. раздел 4.4).

Миорелаксанты

Селективные ИОЗС могут снижать активность холинэстеразы в плазме, что приводит к усилению нервно-мышечного блокирующего действия мивакурия или других миорелаксантов.

Препараты, метаболизируемые цитохромом P450 (CYP)

Сертралин может выступать в качестве легкого или умеренного ингибитора CYP2D6. Постоянный прием сертралина по 50 мг в день вызывает умеренный подъем (в среднем 23%-37%) равновесной концентрации дезипрамина в плазме (маркер активности изофермента CYP 2D6). Клинически значимые взаимодействия могут происходить с другими CYP2D6 субстратами с низким терапевтическим индексом, такими как класс 1 С антиаритмических средств (пропафенон и флекаинид), ТСА и типичными антипсихотическими препаратами, особенно при больших дозах сертралина.

Сертралин не является клинически значимым ингибитором CYP 3A4, CYP 2C9, CYP 2C19 и CYP 1A2. Это было подтверждено исследованиями взаимодействия in-vivo с CYP 3A4 веществами (эндогенный кортизол, карбамазепин, терфенадин, альпразолам), CYP2C19 субстрат диазепам и CYP2C9 субстрат тольбутамида, глибенкламида и фенитоина. In vitro исследования показали, что сертралин не ингибирует или незначительно ингибирует CYP 1A2.

Прием трех стаканов грейпфрутового сока в день повышает уровень сертралина в плазме приблизительно на 100 %, что было установлено в перекрестных исследованиях на восьми здоровых японских добровольцах. Таким образом, необходимо избегать употребления грейпфрутового сока во время лечения сертралином (см. раздел 4.4).

Исходя из исследования взаимодействия с грейпфрутовым соком, нельзя исключить, что одновременное применение сертралина и сильных ингибиторов CYP3A4, например, ингибиторов протеазы, кетоконазола, итраконазола, позаконазола, вориконазола, кларитромицина, телитромицина и нефазодона, приведет к еще большему увеличению воздействия сертралина. Это также относится к умеренным ингибиторам CYP3A4, например, апрепитанту, эритромицину, флуконазолу, верапамилу и дилтиазему. Следует избегать приема сильных ингибиторов CYP3A4 во время лечения сертралином.

Уровень сертралина в плазме возрастает на 50% у медленных метаболизаторов CYP2C19 в сравнении с быстрыми метаболизаторами (см. раздел 5.2). Взаимодействие с сильными ингибиторами CYP2C19, например, омепразолом, лансоприазолом, пантоприазолом, рабепразолом, флуоксетином, флувоксамином, не может быть исключено.

Совместное применение сертралина с метамизолом, который является индуктором метаболизирующих ферментов, включая CYP2B6 и CYP3A4, может вызвать снижение концентрации сертралина в плазме с потенциальным снижением клинической эффективности. Поэтому рекомендуется соблюдать осторожность при одновременном применении метамизола и сертралина; клинический ответ и / или уровни лекарственных средств должны контролироваться по мере необходимости.

10.01.2023

СОГЛАСОВАНО
МИНИСТЕРСТВОм ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
Приказ Министерства здравоохранения
Республики Беларусь

Для документов

Стр 8 из 19

4.6 Фертильность, беременность и лактация

Беременность

Контролируемых исследований применения сертралина у беременных женщин нет. Однако, согласно значительному количеству данных, доказательств того, что сертралин вызывает врожденные пороки развития, не выявлено. Исследования на животных показали возможность влияния на репродуктивную функцию, возможно связанную с токсическим действием со стороны матери и/или в связи с фармакодинамическим действием сертралина на плод (см. раздел 5.3).

Сообщалось, что использование сертралина во время беременности вызывает симптомы, сравнимые с реакцией отмены, у некоторых новорожденных, чьи матери принимали сертралин. Это явление также наблюдалось при приеме других антидепрессантов СИОЗС. Сертралин не рекомендуется при беременности, если только клиническое состояние женщины не достигло уровня, когда преимущество лечения, значительно превышает потенциальный риск.

Новорожденные должны быть обследованы, если мать принимала сертралин на поздних сроках беременности, в частности в третьем триместре. Следующие симптомы могут выявляться у новорожденных, если мать принимала сертралин на поздних сроках беременности: респираторный дистресс, цианоз, апноэ, судороги, температурная нестабильность, трудности при кормлении, рвота, гипогликемия, гипертония, гипотония, гиперрефлексия, тремор, дрожь, раздражительность, заторможенность, постоянный плач, сонливость или нарушения сна. Эти симптомы могут быть связаны либо с серотонинэргическими эффектами или с симптомами отмены. В большинстве случаев осложнения начинаются немедленно или вскоре (<24 часа) после родов.

Эпидемиологические данные указывают на то, что применение ИОЗС во время беременности, в частности на поздних сроках, может увеличить риск развития устойчивой легочной гипертензии у новорожденного (УЛГН). Оцениваемый риск составил приблизительно 5 случаев на 1000 беременностей. В общем подсчете риск составил 1-2 случая УЛГН на 1000 беременностей.

Данные наблюдений указывают на повышенный риск (менее чем в 2 раза) послеродового кровотечения после воздействия СИОЗС / СИОЗСН в течение месяца до рождения (см. Разделы 4.4, 4.8).

Лактация

Опубликованные данные касательно уровня сертралина в грудном молоке показали, что небольшие количества сертралина и его метаболита N-десметилсертралина выделяются в грудное молоко. В сыворотке ребенка обнаружены, в большинстве случаев, незначительные, вплоть до неопределяемых значений, количества сертралина, за исключением одного младенца с уровнем сертралина в сыворотке около 50% от материнского уровня (но без значительного влияния на здоровье ребенка). На сегодняшний день не сообщалось о возникновении побочных реакций у детей, которые вскармливались матерями, принимавшими сертралин, хотя риск их проявления не может быть исключен. Использование у кормящих матерей не рекомендуется, но возможно, в тех случаях, когда, по мнению врача, польза от лечения превышает риск.

Фертильность

Данные у животных не показывали влияния сертралина на параметры фертильности (см. раздел 5.3).

У людей сообщались о случаях обратимого влияния ИОЗС на качество спермы.

Влияние на человеческую фертильность пока не наблюдалось.

4.7 Влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами

Клинические фармакологические исследования показали, что сертралин не оказывает влияния на психомоторные функции. Однако, поскольку психотропные препараты могут нарушать умственные или физические способности, необходимые для выполнения потенциально опасных задач, таких как вождение автомобиля или действующего оборудования, пациент должен соблюдать соответствующие меры предосторожности.

4.8 Нежелательные реакции

СОГЛАСОВАНО
МИНИСТЕРСТВОм ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
Приказ Министерства здравоохранения
Республики Беларусь

10.01.2023

Стр 9 из 19

Тошнота является наиболее частым побочным эффектом. При лечении социальных тревожных расстройств, сексуальная дисфункция (нарушения эякуляции) у мужчин встречались с частотой 14 % в группе сертралина против 0% в группе плацебо. Эти побочные эффекты являются дозозависимыми и часто пропадают при непрерывном лечении.

Профиль побочных эффектов был рассмотрен в двойных слепых, плацебо контролируемых исследованиях у пациентов с ОКР, паническими расстройствами, ПТСР и социальными тревожными расстройствами и был схож с таковыми при клиническом исследовании пациентов с депрессией.

Таблица 1. Отражает побочные реакции, наблюдаемые в пострегистрационных исследованиях (частота неизвестна) и плацебо контролируемых клинических испытаниях (наблюдавших в общей сложности 2542 пациента, принимающих сертралин, и 2145 плацебо) при депрессии, ОКР, панических расстройствах, ПТСР и социальных тревожных расстройствах.

Некоторые побочные реакции в Таблице 1 могут уменьшаться по интенсивности и частоте при продолжении лечения и, в большинстве случаев не требуют отмены терапии.

Таблица 1: Побочные реакции

Частота побочных реакций, наблюдаемая в плацебо контролируемых клинических испытаниях, при депрессии, ОКР, панических расстройствах, ПТСР и социальных тревожных расстройствах. Объединенный анализ и данные, полученные в постмаркетинговом периоде (частота неизвестна).

Системно - органный класс	Очень частые ($\geq 1/10$)	Частые ($\geq 1/100$ - $< 1/10$)	Нечастые ($\geq 1/1000$ - $< 1/100$)	Редкие ($\geq 1/10000$ - $< 1/100$)	Частота неизвест- на (не может быть оценена по до- ступным данным)
Инфекции инвазии		Инфекции верхних ды- хательных путей, фа- рингит, ри- нит	Гастроэнтерит, средний отит	Дивертикулит [§]	
Доброкаче- ственные, зло- качественные и неутончен- ные новообра- зования (вклю- чая кисты и полипы)			Новообразования		
Нарушения со стороны крови и лимфатиче- ской системы				Лимфаденопатия, Лейкопения* [§] , тромбоцитопения* [§] ,	
Нарушения со стороны им- мунной систе- мы			Реакции гипер- чувствительно- сти*, сезонная ал- лергия*	Анафилактические реакции* [§]	

10.01.2023

СОГЛАСОВАНО

Стр 10 из 19

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
Приказ Министерства здравоохранения
Республики Беларусь

Нарушения со стороны эндокринной системы			Гипотиреоз*	Гиперпролактинемия*§, синдром неадекватной секреции антидиуретического гормона*§	
Нарушения метаболизма и питания		Ухудшение аппетита, повышенный аппетит*		Сахарный диабет*, гиперхолестеринемия, гипогликемия*, гипонатриемия*§, гипергликемия*§.	
Психические расстройства	Бессонница	Тревога*, депрессия*, беспокойство*, снижение либидо*, нервность, деперсонализация, ночные кошмары, бруксизм*.	Суицидальные мысли/поведение, психотическое расстройство*, патологическое мышление, апатия, галлюцинации*, агрессия*, эйфории*, паранойя.	Конверсионные расстройства*§, паронирия*§, лекарственная зависимость, лунатизм, преждевременная эякуляция.	
Нарушения со стороны нервной системы	Головокружение, сонливость, головная боль*.	Тремор, нарушения движений (включая экстрапиримидные симптомы, такие как гиперкинезия, гипертонус, дистония, скрежетание зубами во время сна или нарушение походки), парестезия*, тремор, гипертонус*, дизгевзия, расстройство внимания	Амнезия, гипестезия*, произвольные мышечные сокращения*, обмороки*, гиперкинезия, мигрень*, судороги*, нарушение координации, постуральное головокружение, нарушения речи.	Кома*, акатизия (см. раздел 4.4), дискинезия, гиперестезия, спазм сосудов головного мозга (включая синдром обратимой церебральной вазоконстрикции Колла-Флеминга)*§, психомоторное беспокойство*§ (см. раздел 4.4), нарушения чувствительности, хореоатетоз§. Также сообщалось о признаках и симптомах, связанных с серотониновым синдромом* или нейролептическим злокачественным синдромом, в некоторых случаях связанных с одновременным приемом серотонинэргических препаратов, таких как возбуждение, спу-	

10.01.2023

СОГЛАСОВАНО
МИНИСТЕРСТВОМ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
Приказ Министерства здравоохранения

Стр 11 из 19

				танность сознания, диафорез, диарея, лихорадка, гипертензия, ригидность и тахикардия [§] . НД РБ 6592 - 2018	
Нарушение зрения		Зрительные расстройства	Мидриаз*	Глаукома, слезотечение, скотома, диплопия, фотофобия, гифема* [§] , зрачки разного размера* [§] , аномальное зрение [§] , слезотечение	Макулопатия
Нарушения со стороны органа слуха и лабиринта		Звон в ушах*	Боль в ушах		
Нарушения со стороны сердца		Ощущение сильного сердцебиения*	Тахикардия, нарушения со стороны сердца	Инфаркт миокарда* [§] , тахикардия типа «пируэт»* [§] (см. разделы 4.4, 4.5 и 5.1), брадикардия, удлинение интервала QT* (см. разделы 4.4, 4.5 и 5.1)	Удлинение QT-интервала, тахикардия типа «пируэт»
Нарушения со стороны сосудов		Приливы*	Аномальные кровотечения (такие как, желудочно-кишечные кровотечения), артериальная гипертензия*, гиперемия, гематурия*	Периферическая ишемия	
Нарушения со стороны органов дыхания, грудной клетки и средостения		Зевота*	Диспное, эпистаксис*, бронхоспазм*	Ларингоспазм, гипервентиляция, интерстициальная болезнь легких* [§] , гиповентиляция, стридор* [§] , дисфония, икота.	
Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта	Диарея, тошнота, сухость во рту	Диспепсия, запор*, боль в животе*, рвота, метеоризм	Мелена, поражения зубов, глосит, эзофагит, дисфагия, геморрой, повышенное	Язвы во рту, панкреатит* [§] , гематокезия, изъязвления языка, стоматит	Микроскопический колит
10.01.2023	СОГЛАСОВАНО				Стр 12 из 19

6592 - 2018

			слюноотделение, заболевания языка, отрыжка		
Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей				Нарушение функции печени, серьезные заболевания печени (включая гепатит, желтуху и печеночную недостаточность)	
Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей		Сыпь*, гипергидроз	Дерматит, периорбитальный отек*, крапивница*, алопеция*, зуд*, геморрагическая сыпь, отек лица, холодный пот, сухость кожи	Буллезный дерматит, фолликулярная сыпь, аномальный запах кожи, редкие случаи тяжелых кожных нежелательных реакций (SCAR): например, синдром Стивенса-Джонсона* и эпидермальный некролиз*§, ангионевротический отек, фоточувствительность§, кожные реакции*§, нарушение структуры волос	
Нарушения со стороны скелетно-мышечных и соединительных тканей		Боль в спине, артралгия, миалгия	Остеоартрит, мышечная слабость, мышечные спазмы*, подергивание мышц	Рабдомиолиз*§, поражение костей	Тризм*
Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей			Никтурия, задержка мочи*, полиурия, поллакиурия, нарушения мочеиспускания, задержка мочи, недержание мочи*	Затрудненное начало мочеиспускания*, олигурия	
Нарушения со стороны половых органов и молочной железы**	Нарушения эякуляции	Нарушение менструального цикла у женщин*, эректильная дисфункция	Половая дисфункция, меноррагия, влагалищное кровотечение, нарушение сексуальной функции у женщин	Атопический вульвовагинит, баланопостит*§, генитальные выделения, гинекомастия, приапизм*	Послеродовое кровотечение**
Общие нарушения и состояние места	Утомляемость*	Недомогание*, боль в грудной	Периферические отеки*, озноб, нарушение по-	Грыжа, снижение толерантности к препарату	

10.01.2023

СОГЛАСОВАНО

Стр 13 из 19

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
Приказ Министерства здравоохранения
Республики Беларусь

введения пре- парата		клетке*, пи- рекция*, астения*	ходки*, жажда	НД РБ 6592 - 2018	
Влияние на ре- зультаты ла- бораторных и инструмен- тальных ис- следований		Повышение массы тела*	Увеличение уров- ня аланинамино- трансферазы*, аспартатамино- трансферазы*, снижение массы тела*	Аномальные ре- зультаты клиниче- ских лабораторных анализов, изменение показателей тромбо- цитов*, аномальные изменения в семен- ной жидкости, по- вышение уровня хо- лестерина в крови*	
Травмы и отравления			Травма		
Хирургические и медицинские процедуры			Процедура по расширению кро- веносных сосудов		

*Данные побочные реакции были зафиксированы в пострегистрационном периоде.

§ Частота побочных реакций определялась на основании верхней границы доверительного интервала 95% с использованием «правила трех»

** Эта побочная реакция была зарегистрировано для терапевтического класса СИОЗС / СИОЗСН (см. разделы 4.4, 4.6).

Симптомы отмены, наблюдаемые при прекращении лечения сертралином.

Отмена сертралина (в частности резкая) зачастую приводит к симптомам отмены. Головокружение, нарушения чувствительности (включая парестезию), расстройства сна (включая бессонницу и реалистичные сновидения), возбуждение или беспокойство, тошнота и/или рвота, тремор и головная боль являются наиболее частыми. В общем, данные явления проявляются от легкой до средней степени и являются самоограничивающимися; как бы то ни было, у некоторых пациентов они могут быть тяжелыми и /или продолжительными. Поэтому если лечение сертралином более не требуется, рекомендуется постепенная отмена за счет снижения дозы (см. разделы 4.2 и 4.4).

Пожилые пациенты

Прием ИОЗС и ИОЗН, включая сертралин, может быть причиной возникновения гипонатриемии у пациентов пожилого возраста, которые являются группой повышенного риска развития данной побочной реакции (см. раздел 4.4).

Педиатрическая популяция

Более 600 педиатрических пациентов лечились сертралином, общий профиль побочных реакций был практически такой же, как в исследованиях у взрослых. Следующие побочные реакции были зарегистрированы в контрольных исследованиях (n=281 пациентов, лечившихся сертралином):
Очень частые ($\geq 1/10$): головная боль (22%), бессонница (21%), диарея (11%) и тошнота (15%).

Частые ($\geq 1/100 - < 1/10$): боль в груди, мания, пирексия, рвота, анорексия, аффективная лабильность, агрессия, возбуждение, нервозность, расстройства внимания, головокружение, гиперкинезия, мигрень, сонливость, тремор, нарушение зрения, сухость во рту, диспепсия, ночные кошмары, утомляемость, недержание мочи, сыпь, акне, носовое кровотечение, метеоризм.

Нечастые ($\geq 1/1000 - < 1/100$): на ЭКГ - удлинение интервала QT (см. раздел 4.4 4.5 и 5.1, попытки суицида, судороги, экстрапирамидные расстройства, парестезия, депрессия, галлюцинации, пурпура, гипервентиляция, анемия, нарушение функции печени, повышение уровня аланинаминотрансферазы, цистит, простой герпес, наружный отит, боль в ушах, боль в глазах, мириаза,

недомогание, гематурия, пустулезная сыпь, ринит, травма, снижение веса, подергивания мышц, аномальные сны, апатия, протеинурия, поллакиурия, полиурия, боль в груди, нарушения менструального цикла, алопеция, дерматит, воспаление кожи, аномальный запах кожи, крапивница, бруксизм, гиперемия.

Частота неизвестна: энурез.

Классовые эффекты

Эпидемиологические исследования, главным образом направленные на изучение эффектов у пациентов 50-ти лет и старше, выявили риск перелома костей у пациентов, принимающих ИОЗС или ТЦА. Механизм данного явления не изучен.

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. Просим медицинских работников сообщать о любых подозреваемых нежелательных реакциях лекарственного препарата через национальные системы сообщения о нежелательных реакциях.

4.9 Передозировка

Токсичность

Сертралин имеет широкий спектр безопасности, зависящий от популяции пациентов и/или сопутствующих препаратов. Были зарегистрированы смертельные случаи, включающие передозировку сертралина отдельно или в сочетании с другими препаратами и/или алкоголем. Поэтому любая передозировка требует интенсивного лечения.

Симптомы

Симптомы передозировки включают серотонин-опосредованные такие как, сонливость, желудочно-кишечные расстройства (тошнота, рвота), тахикардия, тремор, беспокойство и головокружением. Редко сообщалось о случаях комы.

После передозировки сертралина сообщалось об удлинении интервала QT / желудочковой тахикардии типа «пируэт»; поэтому мониторинг ЭКГ рекомендуется во всех случаях передозировки сертралина (см. раздел 4.4., 4.5 и 5.1).

Лечение: специфических антидотов нет. Следует обеспечить нормальную проходимость дыхательных путей, оксигенацию и вентиляцию легких, при необходимости. Введение активированного угля в сочетании со слабительным может быть более эффективным, чем промывание желудка. Вызывать рвоту не рекомендуется. Целесообразно контролировать показатели работы сердца и других жизненно важных органов совместно с поддерживающей и симптоматической терапией. У сертралина большой объем распределения, в связи с этим усиление диуреза, проведение диализа, гемоперфузии или переливание крови может оказаться безрезультатным.

5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамические свойства

Фармакотерапевтическая группа: Психоаналептики, селективные ингибиторы обратного захвата серотонина (СИОЗС)) Код АТХ: N06AB06

Сертралин является мощным и специфическим ингибитором захвата нейронального серотонина (5-HT) *in vitro*, что приводит к потенцированию действия 5-HT у животных. Он оказывает очень слабое влияние на обратный захват норадреналина и допамина. В клинических дозах сертралин блокирует захват серотонина в тромбоцитах человека. Он не оказывает стимулирующего, седативного или антихолинергического и кардиотоксического действия у животных. В контролируемых исследованиях у здоровых добровольцев сертралин не вызывал седативного эффекта и не изменял психомоторные функции. В соответствии с его избирательным ингибированием захвата 5-HT, сертралин не усиливает катехоламинергическую активность. Сертралин не обладает срод-

10.01.2023

СОГЛАСОВАНО
МИНИСТЕРСТВОМ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
Приказ Министерства здравоохранения
Республики Беларусь

Стр 15 из 19

ством к мускариновым (холинергическим), серотонинергическим, дофаминергическим, адренергическим, гистаминергическим, ГАМК- или бензодиазепиновым рецепторам. Длительное введение сертралина животным ассоциировалось с понижающей регуляцией рецепторов норадреналина в мозгу, как это наблюдалось и с другими клинически эффективными антидепрессантами и антиобсессивными препаратами.

6592 - 2018

Сертралин не продемонстрировал склонности к злоупотреблению. В плацебо-контролируемом сравнительном двойном слепом рандомизированном исследовании склонности к злоупотреблению сертралина, алпразолама и д-амфетамина у людей сертралин не давал положительных субъективных эффектов, указывающих на потенциал злоупотребления. Напротив, субъекты оценивали как алпразолам, так и д-амфетамин, значительно в большей степени, чем плацебо, по показателям склонности к злоупотреблению и эйфории. Сертралин не вызывал стимуляции и тревоги, ассоциированных с д-амфетамином, или седации и психомоторных нарушений, связанных с приемом алпразолама. Сертралин не выполняет функцию положительного стимула у макак-резусов, обученных самостоятельному введению кокаина, и не заменяет в качестве дискриминационного стимула для д-амфетамина или пентобарбитала у макак-резусов.

Клиническая эффективность и безопасность

Большое депрессивное расстройство

Было проведено исследование с в котором участвовали амбулаторные пациенты с депрессией, которые ответили на лечение в конце первичной 8-недельной открытой фазы лечения сертралином в дозах 50-200 мг/сут. Эти пациенты (n = 295) были рандомизированы для продолжения 44-недельного двойного слепого исследования сертралина в дозе 50-200 мг/день или плацебо. У пациентов, принимавших сертралин, по сравнению с пациентами, принимающими плацебо, наблюдалось статистически значимое снижение частоты рецидивов. Средняя доза для завершивших суицид составляла 70 мг/сут. Процент пациентов, отреагировавших (определяемых как пациенты, у которых не случалось рецидивов) на лечение сертралином и плацебо были 83,4% и 60,8% соответственно.

Посттравматическое стрессовое расстройство (ПТСР)

Комбинированные данные трех исследований ПТСР общего числа пациентов в целом показали более низкую частоту ответа у мужчин по сравнению с женщинами. В двух положительных общих исследованиях реакция мужчин и женщин на лечение сертралином в сравнении с плацебо были почти одинаковыми (женщины: 57,2% против 34,5%; мужчины: 53,9% против 38,2%). Количество пациентов мужского и женского пола в объединенных исследованиях общего населения составляло соответственно 184 и 430, следовательно, результаты у женщин были более надежными, результаты мужчин соотносились с другими базовыми характеристиками (более частные случаи злоупотребления психоактивными веществами, более продолжительное лечение, источник травмы и т. д.), которые способствуют снижению эффективности.

Электрофизиология сердца

В специальных исследованиях интервала QT с участием здоровых добровольцев, получавших дозы, превышающие терапевтические (400 мг/сутки, что в два раза превышает максимальную суточную дозу), и находившихся в стабильном состоянии, через 4 часа после приема препарата верхняя граница двустороннего 90% ДИ для определенного по методу наименьших квадратов среднего различия между значениями QTcF в группе сертралина и группе плацебо (11,666 мсек) превышало заранее определенный порог в 10 мсек. Анализ системного воздействия/ответа установил определенную положительную взаимосвязь между QTcF и концентрацией сертралина в плазме [0,036 мсек/(нг/мл); $p < 0,0001$]. На основании результатов анализа системного воздействия/ответа порогом для клинически значимого удлинения QTcF (для заранее определенного 90% ДИ, превышающего 10 мсек) является значение C_{max} , в 2,6 раза превышающее среднее значение C_{max} (86 нг/мл) после приема максимальной рекомендуемой дозы сертралина (200 мг/сутки) (см. разделы 4.4, 4.5, 4.8 и 4.9).

10.01.2023

СОГЛАСОВАНО
МИНИСТЕРСТВОм здравоохранения
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
Приказ Министерства здравоохранения
Республики Беларусь

Стр 16 из 19

Дети с ОКР

Безопасность и эффективность сертралина (50-200 мг/день) изучалась при лечении детей без депрессии (6-12 лет) и подростков (13-17 лет) с обсессивно-компульсивным расстройством (ОКР). После одной недели однократного введения плацебо пациентам было назначено нерегулярное лечение сертралином или плацебо в гибкой дозировке в течение 12 недель. Дети (6-12 лет) первоначально принимали дозу 25 мг. Пациенты в группе лечения сертралином показали значительное улучшение, по сравнению с группой плацебо по шкале обсессивно-компульсивного синдрома Йель-Брауна CY-BOCS ($p = 0,005$), глобальной шкале обсессивно-компульсивного синдрома Национального института психического здоровья США ($p = 0,019$). Кроме того, наблюдалась тенденция к большему улучшению в группе сертралина, чем в группе плацебо по шкале общего клинического впечатления о тяжести заболевания CGI ($p = 0,089$). Для CY-BOCS средний основной показатель и изменение основных показателей для группы плацебо составляли $22,25 \pm 6,15$ и $-3,4 \pm 0,82$ соответственно, тогда как для группы сертралина средний основной показатель и изменение основных показателей составили $23,36 \pm 4,56$ и $-6,8 \pm 0,87$, соответственно. При проведении процедуры множественных сравнений количество респондентов, определяемых как пациенты с 25% -ным или более значительным снижением CY-BOCS (первичная оценка эффективности) от основного показателя до конечной точки, составляло 53% пациентов, получавших сертралин, по сравнению с 37% пациентов, получавших плацебо ($p = 0,03$).

Для этой педиатрической популяции отсутствуют долгосрочные данные о безопасности и эффективности.

Долгосрочных данных по безопасности и эффективности у несовершеннолетних пациентов недостаточно.

Дети

Для детей в возрасте до 6 лет данные отсутствуют.

5.2 Фармакокинетические свойстваАбсорбция

У человека после пероральной дозы один раз в день от 50 до 200 мг в течение 14 дней пиковые концентрации (C_{max}) сертралина достигаются через 4,5-8,4 часа после ежедневного приема препарата. Пища существенно не изменяет биодоступность таблеток сертралина.

Распределение

Примерно 98% циркулирующего лекарственного средства связывается с белками плазмы.

Биотрансформация

Сертралин подвергается интенсивному метаболизму в печени при первом прохождении.

На основании клинических данных и данных *in vitro* можно сделать вывод, что сертралин метаболизируется несколькими путями, включая CYP3A4, CYP2C19 (см. раздел 4.5) и CYP2B6. Сертралин и его основной метаболит дезметилсертралин также являются субстратами P-гликопротеина *in vitro*.

Выведение

Период полувыведения сертралина составляет приблизительно 26 часов (диапазон 22-36 часов). С учетом конечного периода полувыведения происходит примерно двухкратная аккумуляция для достижения равновесной концентрации, которая достигается через одну неделю приема дозы один раз в день. Период полувыведения N-десметилсертралина находится в диапазоне от 62 до 104 часов. Сертралин и N-десметилсертралин интенсивно метаболизируются в организме, а полученные метаболиты выделяются с мочой и калом в равных количествах. Только небольшое количество (<0,2%) сертралина в неизменном виде выводится с мочой.

Линейность / нелинейность

10.01.2023

СОГЛАСОВАНО
МИНИСТЕРСТВОм ЗАДРАВООХРАНЕНИЯ
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
Приказ Министерства здравоохранения
Республики Беларусь

Стр 17 из 19

У сертралина показатели фармакокинетики линейны в диапазоне от 50 до 200 мг.

Фармакокинетика в специфических группах пациентов

Педиатрическая популяция с ОКР

Фармакокинетика сертралина изучалась у 29 педиатрических пациентов в возрасте 6-12 лет и 32 подростков в возрасте 13-17 лет. Пациенты получали постепенно увеличивающуюся до 200 мг суточную дозу в течение 32 дней, либо с начальной дозы 25 мг с приращением по 25 мг, либо с начальной дозы 50 мг и приращением по 50 мг. Режимы дозирования по 25 мг и 50 мг имели одинаковую переносимость. В равновесном состоянии для дозы 200 мг уровни сертралина в плазме в группе 6-12 лет были примерно на 35% выше по сравнению с группой 13-17 лет и на 21% выше по сравнению с контрольной группой взрослых пациентов. Между мальчиками и девочками не было существенных различий в отношении клиренса. Поэтому для лечения детей, особенно при малом весе, рекомендуется низкая начальная доза и приращение по 25 мг. Режим дозирования для подростков может быть такой же, как у взрослых.

Подростки и пожилые пациенты

Фармакокинетический профиль у подростков или пожилых пациентов существенно не отличается от профиля взрослых в возрасте 18 - 65 лет.

Нарушение функции печени

У пациентов с заболеванием печени период полувыведения сертралина удлиняется, а AUC увеличивается в три раза (см. разделы 4.2 и 4.4).

Нарушение функции почек

У пациентов с умеренной и тяжелой почечной недостаточностью не наблюдалось значительной аккумуляции сертралина.

Фармакогеномика

Уровни сертралина в плазме были на 50% выше у медленных метаболизаторов CYP2C19 по сравнению с быстрыми метаболизаторами. Клиническая значимость не ясна, титрование должно быть на основании клинического ответа.

5.3 Данные доклинической безопасности

Доклинические данные не выявили специфической опасности для людей, о чем свидетельствуют традиционные фармакологические исследования безопасности, токсичности повторных доз, генотоксичности и канцерогенности. Исследования репродуктивной токсичности у животных не выявили доказательств тератогенности или неблагоприятного воздействия на мужскую фертильность. Наблюдаемая фетотоксичность, вероятно, была связана с токсичностью матери. Послеродовая выживаемость и вес плода были снижены только в первые дни после рождения. Доказано, что ранняя постнатальная смертность была вызвана внутриутробным воздействием после 15-го дня беременности. Постнатальные задержки развития помета обработанных самок, вероятно, были следствием воздействия на самок и, следовательно, не имеют отношения к риску для человека.

Исследования на грызунах и других животных не выявили влияния на фертильность.

Исследования в отношении молодых особей

Было проведено исследование ювенильной токсикологии у крыс, в котором сертралин вводили перорально самцам и самкам в постнатальный период с 21 по 56 день (в дозах 10, 40 или 80 мг/кг/день) с фазой восстановления без приема доз до постнатального 196 дня. Задержки в половом созревании наблюдались у самок и самцов при разных дозах (самцы - при 80 мг / кг и самки при ≥ 10 мг / кг), но, несмотря на это, эффекты, связанные с сертралином, на конечные точки оценки репродуктивности у самок и самцов, обнаружены не были. Кроме того, в постнатальный период с 21 по 56 день наблюдалось обезвоживание, хроморинорея и снижение среднего прироста массы тела. Все вышеупомянутые эффекты, связанные с введением сертралина, в какой-то момент исчезли во время фазы восстановления без введения доз. Клиническая значимость эффектов, наблюдаемых у крыс при введении сертралина, не установлена.

10.01.2023

СОГЛАСОВАНО
МИНИСТЕРСТВОМ здравоохранения
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
Приказ Министерства здравоохранения
Республики Беларусь

Стр 18 из 19

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

НД РБ

6.1 Перечень вспомогательных веществ

6592 - 2018

Кальция гидрофосфат дигидрат, целлюлоза микрокристаллическая, натрия крахмала гликолят тип А, гидроксипропилцеллюлоза, тальк, магния стеарат; *Оболочка*: Опадрай ОЗН28758 белый (состоит из гипромеллозы, титана диоксида, талька, пропиленгликоля).

6.2 Несовместимость

Не применимо.

6.3 Срок годности

5 лет.

6.4 Особые меры предосторожности при хранении

Не требует особых условий хранения.

Хранить в недоступном для детей месте.

6.5 Характер и содержание первичной упаковки

По 7 таблеток, покрытых пленочной оболочкой, в блистере (ПВХ пленка/алюминиевая фольга). 4 блистера с листком-вкладышем в картонной коробке.

6.6 Особые меры предосторожности при уничтожении использованного лекарственного препарата или отходов, полученных после применения лекарственного препарата или работы с ним.

Нет особых требований к утилизации.

Весь оставшийся лекарственный препарат и отходы следует уничтожить в установленном порядке.

6.7. Условия отпуска из аптек

По рецепту врача.

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

КРКА д.д., Ново место, Шмарьешка цеста 6, 8501 Ново место, Словения

СОГЛАСОВАНО
МИНИСТЕРСТВОМ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
Приказ Министерства здравоохранения
Республики Беларусь