xxxxxxxxx-xxxx

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИИСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ
ИНСТРУКЦИЯ
по применению лекарственного препарата для медицинского применения
СЕРЕНАТА

Регистрационный номер: ЛС-000063
Торговое название препарата: Серената
Международное непатентованное название (МНН): сертралин
Лекарственная форма: таблетки, покрытые пленочной оболочкой
Состав: *Действующее вещество:* Сертралина гидрохлорид 56 мг/112 мг (в пересчете на сертралин 50 мг/100 мг); *Вспомогательные вещества:* целлюлоза микрокристаллическая 51,3/102,6 мг, карбоксиметилкрахмал натрия 7,5/15 мг, кальция гидрофосфат (безводный) 25/50 мг, гипролоза 5,25/10,5, полисорбат-80 3,75/7,5 мг, магния стеарат 1,2/2,4 мг; *Оболочка:* гипромеллоза (6 сР) 2,06/4,12 мг, пропиленгликоль 0,315/0,63 мг, титана диоксид 0,625/1,25 мг.
Описание: 50 мг и 100 мг: Двояковыпуклые таблетки капсуловидной формы, покрытые пленочной оболочкой белого или почти белого цвета, с риской на одной стороне. На поперечном разрезе белое или почти белое ядро.
Фармакотерапевтическая группа: Антидепрессант.
Код АТХ N06AB06
Фармакологические свойства
Фармакодинамика
Сертралин - антидепрессант, мощный селективный ингибитор обратного захвата серотонина (5-НТ) (СИОЗС). Оказывает очень слабое влияние на обратный захват норадреналина и допамина. При применении в терапевтических дозах сертралин блокирует 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 увеличения массы тела при длительном приеме.
На животных моделях показано, что благодаря селективному угнетению захвата 5-НТ, сертралин не усиливает катехоламиновую активность, не обладает сродством к мускариновым (холинергическим), серотонинергическим, допаминергическим, 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 противообсессивных препаратов.
Сертралин не приводит к злоупотреблению препаратом. В плацебо-контролируемом двойном слепом сравнительном исследовании, изучавшем способность сертралина, алпразолама и d-амфетамина к развитию злоупотребления, для сертралина не было отмечено такой способности. Напротив, у пациентов, получавших алпразолам и d-амфетамин, отмечали большую склонность к развитию злоупотребления препаратами, чем у пациентов, получавших плацебо. Степень склонности к злоупотреблению основывалась на измерении таких показателей как способность препарата вызывать положительные эмоции, эйфорию и злоупотребление. У резус-макак, приученных к самостоятельному введению кокаина, прием сертралина не действовал как положительный стимул, в отличие от d-амфетамина и фенобарбитала.
Фармакокинетика
Абсорбция. Максимальная концентрации (Cmax) и площадь под кривой «концентрация-время» (AUC) пропорциональны дозе в пределах 50–200 мг, при этом выявляется линейный характер фармакокинетической зависимости. При применении сертралина в дозе 50–200 мг один раз в сутки в течение 14 дней концентрация сертралина в плазме крови достигала Cmax через 4,5–8,4 часов после приема. Абсорбция высокая, с медленной скоростью. Во время приёма пищи биодоступность изменяется незначительно (на 25%).
Распределение. Общее связывание сертралина с белками плазмы крови составляет около 98%.
Метаболизм. Сертралин подвергается активной биотрансформации при первом прохождении через печень. Основной путь метаболизма - N-деметилирование. Основной метаболит, обнаруженный в плазме, N-десметилсертралин, значительно уступает (примерно в 20 раз) сертралину по активности *in vitro* и фактически не активен на моделях депрессии in vivo. Период полувыведения (T½) N-десметилсертралина составляет от 62 до 104 ч. И сертралин и N-десметилсертралин проходят окислительное дезаминирование и последующее сокращение, гидроксилирование и глюкуронирование. При введении меченного сертралина здоровым добровольцам в плазме крови отмечали менее 5% радиоактивного сертралина. Около 40-45% введенной дозы через девять дней обнаруживалась в моче. Неизмененный сертралин не выводится через почки. За тот же период около 40-45% введенного сертралина обнаруживалось в фекалиях, включая 12-14% неизмененного сертралина.
AUC (0-24 ч), Cmax и Cmin десметилсертралина увеличивается в зависимости от дозы и времени приблизительно в 5-9 раз от 1-ого до 14-ого дня.
Выведение. Средний T½ сертралина составляет около 26 часов (22-36 часов). Соответственно конечному T½ наблюдается примерно двукратная кумуляция препарата до наступления равновесных концентраций через 1 неделю лечения (прием дозы один раз в сутки). T½ N-десметилсертралина варьирует в пределах от 62 до 104 ч. 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%).
<u>*Особые группы пациентов*</u>
Применение у детей. Показано, что фармакокинетика сертралина у детей с обсессивно-компульсивным расстройством (ОКР) сходна с таковой у взрослых (хотя у детей метаболизм сертралина более активный). Тем не менее, учитывая более низкую массу тела у детей (особенно в возрасте 6-12 лет), препарат рекомендуется применять в меньшей дозе, чтобы избежать чрезмерных уровней его в плазме крови (см. раздел «Способ применения и дозы»)
Подростки и пожилые пациенты. Фармакокинетический профиль сертралина у подростков и пожилых людей не отличается от фармакокинетического профиля у пациентов в возрасте от 18 до 65 лет.
Применение при недостаточности функции печени. При многократном приеме сертралина у пациентов с циррозом печени легкого течения наблюдалось увеличение T½ препарата и почти трехкратное увеличение AUC и Cmax 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 нарушенной функцией печени необходимо обсудить целесообразность снижения дозы или увеличения интервала между приемом препарата.
Применение при недостаточности функции почек. Сертралин подвергается активной биотрансформации, поэтому почками в неизмененном виде он выводится в незначительном количестве. У пациентов с легкой и умеренно выраженной почечной недостаточностью (клиренс креатинина (КК) 30-60 мл/мин) и у пациентов с умеренной или тяжелой степенью почечной недостаточности (КК 10-29 мл/мин) фармакокинетические параметры (AUC_{0-24} и Cmax) сертралина при многократном приеме существенно не отличались от группы контроля. Во всех группах T½ сертралина был одинаков, равно как и не было различий в связывании с белками плазмы крови. Было установлено, что, как и ожидалось, с учетом незначительной почечной экскреции сертралина, коррекции его дозы в зависимости от выраженности почечной недостаточности не требуется.
Показания к применению:
- Большие депрессивные эпизоды. Профилактика больших депрессивныхэпизодов.
- Обсессивно-компульсивные расстройства (ОКР) у взрослых и детей ввозрасте 6-17 лет.
- Панические расстройства с наличием или отсутствием агорафобии.
- Посттравматическое стрессовое расстройство (ПТСР).
- Социальное тревожное расстройство (Социальная фобия)

Противопоказания
- известная повышенная чувствительность к сертралину и другим компонентам препарата;
- детский возраст до 6 лет (при ОКР), для остальных показаний препарат противопоказан у пациентов младше 18 лет;
- противопоказано одновременное применение сертралина с ингибиторами моноаминооксидазы (ИМАО) необратимого действия в связи с риском развития серотонинового синдрома, проявляющегося ажитацией, тремором и гипертермией. Начинать терапию сертралином нельзя, по меньшей мере, в течение 14 дней после прекращения лечения ИМАО необратимого действия или применение сертралина следует прекратить не менее чем за 7 дней до начала терапии ИМАО необратимого действия (см. разделы «Взаимодействие с другими лекарственными средствами» и «Особые указания»);
- одновременное применение с пимозидом (см. «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»);

С осторожностью
Следует соблюдать осторожность при применении сертралина у пациентов с органическими заболеваниями головного мозга (в т.ч. задержка умственного развития), эпилепсией, печеночная и/или почечная недостаточностью, выраженным снижением массы тела.
Также следует соблюдать осторожность при одновременном применении сертралина с другими препаратами, усиливающими серотонинергическую нейротрансмиссию (см. «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»).
Необходимо соблюдать осторожность при назначении СИОЗС в сочетании с препаратами, обладающими подтвержденной способностью влиять на функцию тромбоцитов (см. «Особые указания»).
Необходимо соблюдать осторожность при одновременном применении сертралина и трициклических антидепрессантов (см. «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»).
Следует соблюдать осторожность при применении сертралина у пациентов с факторами риска удлинения интервала QTc на электрокардиограмме (ЭКГ) или развития аритмии желудочковой тахисистолической типа «пируэт» (torsade de pointes)
Применение при беременности и в период грудного вскармливания
Беременность. Контролируемых результатов 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 пороков развития сертралином. Исследования на животных показали возможное влияние сертралина на репродуктивную функцию. Возможно, это влияние связано с материнской токсичностью, вызванной фармакодинамическими эффектами сертралина на плод.
У некоторых новорожденных, чьи матери принимали сертралин во время беременности, наблюдались симптомы, сходные с реакциями отмены. Этот феномен наблюдался и при приеме других антидепрессантов группы СИОЗС.
Женщинам репродуктивного возраста, которым предполагается назначить сертралин, следует рекомендовать пользоваться эффективными средствами контрацепции.
Лактация. В грудном молоке в небольшом количестве обнаруживается сертралин и его метаболит N-десметилсертралин. Лечение этим препаратом во время грудного вскармливания не рекомендуется. Достоверных данных о безопасности его применения в этом случае нет. Если же лечение все же необходимо, то кормление грудью лучше прекратить.
у новорожденных, чьи матери принимали СИОЗС при беременности, наблюдались осложнения, требующие дополнительной госпитализации, поддержки дыхательной системы и кормления через зонд. Следует тщательно наблюдать новорожденных, матери которых принимали сертралин на поздних стадиях беременности, особенно в третьем триместре. У таких новорожденных могут наблюдаться следующие симптомы: респираторный дистресс, цианоз, апноэ, судороги, нестабильность температуры тела, затруднения при кормлении, рвота, гипогликемия, гипертонус, гипотонус, 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 отмены препарата. В большинстве случаев подобные осложнения начинаются непосредственно или вскоре (< 24 ч) после рождения. Следует учитывать, что в некоторых случаях клиническая картина может быть похожа на симптомы серотонинергического синдрома.
ими эффектами
У новорожденных, чьи матери принимали СИОЗС во время беременности, также может повышаться риск развития персистирующей легочной гипертензии новорожденных (ПЛГН). ПЛГН составляет 5 случаев на 1000 беременностей и является одной из причин заболеваемости и смертности новорожденных. Несколько недавних эпидемиологических исследований указывают на связь между приемом СИОЗС и ПЛГН.
Фертильность. В одном из двух исследований на мышах было отмечено снижение фертильности при применении сертралина в дозе 80 мг/кг (это в 4 раза больше максимальной рекомендуемой дозы для человека при расчете мг/м^2).
Согласно описанным клиническим случаям прием некоторых СИОЗС оказывает влияние на качество спермы, но этот фактор обратим.
Способ применения и дозы
Внутрь, один раз в сутки утром или вечером, независимо от приема пищи.
<u>Применение у взрослых</u>
Начальная доза
Депрессия и ОКР: Начальная доза препарата Серената составляет 50 мг/сут.
Панические расстройства, ПТСР, социальная фобия: лечение начинают с дозы 25 мг/сут. Через неделю дозу увеличивают до 50 мг/сут. Применение препарата по такой схеме позволяет снизить частоту ранних нежелательных эффектов лечения, характерных для панического расстройства.
Подбор дозы
Депрессия, ОКР, панические расстройства, ПТСР, социальная фобия: при недостаточном эффекте применения сертралина в дозе 50 мг/сут, суточную дозу допускается повышать с шагом не более 50 мг/сут и интервалом не чаще, чем раз в неделю (принимая во внимание 24-часовой терминальный период полувыведения) до максимальной рекомендуемой дозы 200 мг/сут.
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 терапия: 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.
<u>Применение у детей и подростков</u>
Безопасность и эффективность сертралина установлены у детей с ОКР (в возрасте от 6 до 17 лет).
Для подростков (в возрасте от 13 до 17 лет) начальная доза составляет 50 мг/сут.
Для детей (в возрасте от 6 до 12 лет) начальная доза составляет 25 мг/сут. Через неделю дозу можно увеличить до 50 мг/сут. В дальнейшем, при необходимости, в случае отсутствия желаемого эффекта на фоне приема препарата в дозе 50 мг/сут, возможно ее дальнейшее повышение на 50 мг за один раз в течение нескольких недель. Максимальная доза составляет 200 мг/сут. Не следует изменять дозу чаще 1 раза в неделю. Было показано, что у пациентов с депрессией и ОКР в возрасте от 6 до 18 лет фармакокинетический профиль сертралина не отличается от фармакокинетического профиля у взрослых. Однако, чтобы избежать передозировки, при повышении дозы более 50 мг в педиатрии следует учитывать меньшую массу тела детей по сравнению с взрослыми.
Безопасность и эффективность сертралина у детей с большим депрессивным расстройством не установлены.
Подбор дозы у детей и подростков
Период полувыведения сертралина составляет приблизительно 1 сут, поэтому изменение дозы должно происходить с интервалом не менее 1 недели.
У пациентов пожилого возраста препарат следует применять с осторожностью из-за повышенного риска развития гипонатриемии (см. «Особые указания»). Препарат применяют в том же диапазоне доз, что и у более молодых пациентов.
У пациентов с нарушениями функции печени: следует снизить дозу или увеличить интервал между приемами препарата. Не следует применять сертралин у пациентов с тяжелой печеночной недостаточностью, поскольку клинические данные относительно применения препарата у таких больных отсутствуют (см. Особые указания).
У пациентов с недостаточностью функции почек коррекция дозы препарата в зависимости от выраженности почечной недостаточности не требуется (см. Особые указания).
Резкой отмены терапии следует избегать. При необходимости прекращения лечения сертралином дозу следует снижать постепенно в течение не менее 1–2 недель для того, чтобы снизить риск развития синдрома «отмены» (см. «Особые указания» и «Побочное действие»). Если после снижения дозы или после прекращения лечения появляются выраженные симптомы синдрома «отмены», то может быть рассмотрено возобновление приема ранее назначенной дозы. Впоследствии врач может продолжить снижение дозы, но с более длительными интервалами.
Побочное действие
Наиболее распространенной нежелательной реакцией является тошнота. При лечении социальной фобии сертралином у 14% мужчин отмечали нарушение сексуальной функции (нарушение эякуляции) по сравнению с 0 % пациентов, получавших плацебо. Эти нежелательные явления зависят от дозы и часто проходят при продолжении терапии.
Нежелательные явления, наблюдавшиеся у пациентов с ОКР, паническими расстройствами, ПТСР и социальной фобией, не отличаются от таковых при большом депрессивном расстройстве.
Ниже представлена информация о побочных реакциях, выявленных по результатам пострегистрационного наблюдения (частота неизвестна) и в плацебо-контролируемых клинических исследованиях у пациентов с депрессией, ОКР, паническими расстройствами, ПТСР и социальной фобией.
Некоторые из перечисленных нежелательных реакций могут уменьшаться по интенсивности и частоте при длительном лечении и в целом не требуют прекращения терапии.
Побочные эффекты приведены с распределением по частоте и системно-органным классам. В соответствии с частотой развития побочные эффекты классифицировали следующим образом: очень часто (≥1/10), часто (≥1/100, <1/10), нечасто (≥1/1000, <1/100), редко (≥1/10000, <1/1000), очень редко (<1/10000), частота неизвестна (невозможно определить на основании имеющихся данных).
Нарушения со стороны сердца: часто - ощущение сердцебиения*; нечасто - тахикардия; редко - инфаркт миокарда, брадикардия, заболевания сердца; частота неизвестна – развитие аритмии желудочковой тахисистолической типа «пируэт» (torsade de pointes), удлинение интервала QTc на ЭКГ.
Нарушения со стороны сосудов: часто – «приливы» крови к коже лица*; нечасто – повышение артериального давления*, гиперемия; редко - периферическая ишемия, гематурия; частота неизвестна - кровотечения (например, кровотечение из желудочно-кишечного тракта).
Нарушения со стороны системы крови и лимфатической системы: редко - лимфаденопатия; частота неизвестна - лейкопения, тромбоцитопения.
Нарушения со стороны органа слуха и лабиринтные нарушения: часто - звон в ушах*; нечасто - боль в ушах.
Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей: редко - нарушение функции печени; частота неизвестна – серьезные нарушения функции печени (включая гепатит, желтуху, печеночную недостаточность).
Нарушения со стороны органа зрения: часто - расстройство зрения; нечасто - мидриаз*; редко - глаукома, расстройства слезного аппарата, скотома, диплопия, фотофобия, кровоизлияние в переднюю камеру глаза; частота неизвестна – нарушение зрения, разный размер зрачков.
Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта: очень часто - диарея (18%), тошнота (24%), сухость слизистой оболочки полости рта (14%); часто - рвота*, боль в животе*, запор*, диспепсия, метеоризм; нечасто - эзофагит, дисфагия, геморрой, повышенное слюноотделение, поражение языка, отрыжка; редко - мелена, кровь в стуле, стоматит, язвенное поражение языка, поражение зубов, глоссит, язвенное поражение слизистой оболочки рта; частота неизвестна - панкреатит.
Общие расстройства и нарушения в месте введения: очень часто - повышенная утомляемость (10%)*; часто - боль в груди*, слабость; нечасто - озноб, лихорадка*, астения*, жажда, периферические отеки; редко - грыжа, снижение переносимости препарата, нарушение походки.
Доброкачественные, злокачественные и неуточненные новообразования (в том числе кисты и полипы): редко - новообразования^{x}.
Нарушения со стороны иммунной системы: нечасто - гиперчувствительность; редко – анафилактические реакции; частота неизвестна - аллергия.
Лабораторные и инструментальные данные: нечасто - снижение* или повышение* массы тела, повышение активности «печеночных» трансамилаз (аланинаминотрансферазы (АЛТ)* и аспартамаминотрансферазы (АСТ)* в сыворотке крови; редко - нарушение свойств семенной жидкости, повышение концентрации холестерина в плазме крови; частота неизвестна - отклонение от нормы результатов лабораторных анализов, нарушение функции тромбоцитов.
Нарушения со стороны эндокринной системы: нечасто - гипотиреоз; частота неизвестна - гиперпролактинемия, неадекватная секреция антидиуретического гормона.
Нарушения со стороны обмена веществ и питания: часто - снижение или повышение* аппетита; редко - сахарный диабет, гипогликемия, гиперхолестеринемия; частота неизвестна - гипонатриемия, гипергликемия.
Нарушения со стороны скелетно-мышечной и соединительной ткани: часто - миалгия, артралгия; нечасто - остеоартрит, мышечная слабость, боль в спине, мышечные спазмы; редко - нарушения со стороны костной ткани; частота неизвестна - мышечные судороги.
Нарушения со стороны нервной системы: очень часто - головная боль (21%)*, головокружение (11%), сонливость (13%); часто - парестезия*, тремор, гипертонус, дисгевзия, нарушение внимания; нечасто - судороги*, непроизвольные мышечные сокращения*, нарушение координации, гиперкинезия, амнезия, гипестезия*, нарушение речи, постуральное головокружение, мигрень*, обморок; редко - кома*, хореоатетоз, дискинезия, гиперестезия, сенсорные нарушения; частота неизвестна - нарушение двигательной функции (включая экстрапирамидные расстройства, такие как гиперкинезия, гипертонус, дистония, скрежет зубами или нарушение походки). Также сообщалось о развитии симптомов серотонинового синдрома (СС) или злокачественного нейролептического синдрома (ЗНС), в некоторых случаях связанных с одновременным применением серотонинергических препаратов. Эти симптомы включали: тревога, нарушение сознания, диафорез, диарея, повышение температуры тела, повышение артериального давления, ригидность мышц, тахикардия; акатизия и психомоторное возбуждение (см. «Особые указания»); цереброваскулярный спазм (включая обратимую вазоконстрикцию сосудов головного мозга и синдром Колла-Флеминга).
Нарушения психики: очень часто - бессонница (19%); часто - депрессивные симптомы*, снижение либидо*, деперсонализация, тревога*, ночные кошмары, ажитация*, скрежет зубами во сне, повышенная возбудимость; нечасто - эйфория*, галлюцинации*, агрессивное поведение*, апатия, нарушение мышления; редко - конверсионное расстройство, лекарственная зависимость, психотические нарушения*, параноидальное поведение, суицидальные мысли/поведение***, хождение во сне, преждевременная эякуляция; частота неизвестна - болезненные сновидения.
Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей: нечасто - ноктурия, задержка мочи*, полиурия, учащенное мочеиспускание, нарушения мочеиспускания, недержание мочи*; редко - олигурия, задержка мочеиспускания.
*Нарушения со стороны репродуктивной системы***: очень часто - нарушение эякуляции (14%); часто - эректильная дисфункция; нечасто - вагинальное кровотечение, нарушение половой функции у женщин, нарушение менструального цикла; редко - меноррагия, атрофический вульвовагинит, баланопостит, выделения из половых органов, приапизм*, галакторея*; частота неизвестна - гинекомастия.
Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения: часто - зевота*; нечасто - бронхоспазм*, одышка, носовое кровотечение; редко - ларингоспазм, гипервентиляция, гиповентиляция, стридор, дисфония, икота; частота неизвестна - интерстициальное заболевание легких.
Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей: часто - сыпь*, повышенное потоотделение; нечасто - периорбитальный отек*, отек лица*, пурпура*, алопеция*, холодный пот, сухость кожи, крапивница*, кожный зуд; редко - дерматит, буллезный дерматит, фолликулярная сыпь, нарушение текстуры волос, изменение запаха кожи; частота неизвестна - редкие случаи тяжелых кожных реакций, таких как токсический эпидермальный некролиз, синдром Стивенса-Джонсона, ангионевротический отек, кожные реакции, фоточувствительность.
Инфекционные и паразитарные заболевания: часто - фарингит; нечасто - инфекции верхних дыхательных путей, ринит; редко - дивертикулит, гастроэнтерит, средний отит.
Травмы, интоксикации и осложнения манипуляций: редко - травмы.
Хирургические и терапевтические манипуляции: редко - процедура вазодилатации.
^{x}сообщалось об одном случае развития новообразования по сравнению с пациентами из группы плацебо.
* данные побочные эффекты наблюдались также в пострегистрационных исследованиях.
** в качестве знаменателя используется количество пациентов, объединенных по группам в зависимости от пола
*** отмечали случаи появления суицидальных мыслей и суицидального поведения у пациентов, получавших терапию сертралином или в ранний период после отмены терапии (см. «Особые указания»).
<u>Класс-эффекты.</u> Согласно эпидемиологическим исследованиям, проводившихся с участием пациентов в возрасте 50 лет и старше, отмечался повышенный риск переломов костей у пациентов, принимавших СИОЗС и трициклические антидепрессанты. Механизм данного побочного эффекта неизвестен.
<u>Синдром отмены.</u> Прекращение лечения сертралином (особенно резкое) часто приводит к развитию синдрома отмены, чаще всего включающего следующие симптомы: головокружение, нарушение чувствительности (включая парестезии), нарушения сна (включая бессонницу и яркие сновидения), ажитацию или психомоторное возбуждение, тошноту и/или рвоту, тремор и головную боль. В целом, эти симптомы имеют слабую или умеренную степень выраженности и ограниченный характер. Тем не менее, у некоторых пациентов они могут быть более тяжелыми и/или длительными. В связи с этим при отмене сертралина рекомендуется постепенная отмена препарата путем поэтапного снижения дозы.
<u>Пациенты пожилого возраста.</u> Применение СИОЗС или селективных ингибиторов обратного захвата норадреналина (СИОЗН), включая сертралин, ассоциируются с клинически значимыми случаями гипонатриемии у пациентов пожилого возраста, у которых возможен повышенный риск развития этого побочного явления (см. Особые указания).
<u>Дети.</u> Профиль побочных реакций при применении сертралина у детей был в целом схожим профилем безопасности у взрослых пациентов. В клинических исследованиях у детей отмечали следующие побочные реакции:
очень часто (≥1/10) - головная боль (22%), бессонница (21%), диарея (11%), тошнота (15%); часто (≥1/100, <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, сыпь, акне, носовое кровотечение, метеоризм;
нечасто (≥1/1000, <1/100) - удлинение интервала QT на ЭКГ, попытки суицида, судороги, экстрапирамидные расстройства, парестезии, депрессивные симптомы, галлюцинации, пурпура, гипервентиляция, анемия, нарушение функции печени, повышение АЛТ, цистит, простой герпес, боль в ушах, боль в глазных яблоках, мидриаз, недомогание, гематурия, пустулезная сыпь, ринит, травмы, снижение массы тела, непроизвольное сокращение 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 в коже лица;
частота неизвестна - энурез.
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.
Передозировка может вызвать серотониновый синдром с удлинением интервала QT, развитием аритмии желудочковой тахисистолической типа «пируэт» (torsade de pointes), тошнотой, рвотой, сонливостью, тахикардией, ажитацией, головокружением, тремором, психомоторным возбуждением, диареей, повышенным потоотделением, миоклонусом и гиперрефлексией. В некоторых случаях отмечали развитие коматозных состояний.
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, проведение диализа, гемоперфузии или переливание крови может оказаться безрезультатным.
Взаимодействие с другими лекарственными средствами
Противопоказанные сочетания:
Ингибиторы МАО
Ингибиторы МАО (неселективные) необратимого действия (например, селегилин). Противопоказано применение сертралина вместе с необратимыми (неселективными) ИМАО, такими как селегилин. Сертралин нельзя назначать в течение не менее 14 дней после прекращения лечения необратимыми (неселективными) ИМАО. Применение сертралина следует прекратить не менее чем за 7 дней до начала терапии необратимыми (неселективными) ИМАО.
Обратимые селективные ингибиторы МАО типа А (моклобемид). В связи с риском развития серотонинового синдрома (СС) не следует применять сертралин в сочетании с обратимыми селективными ИМАО, такими как моклобемид. После отмены ингибиторов обратимых ИМАО период до начала терапии сертралином может быть короче 14 дней. Рекомендуется прекратить применение сертралина минимум за 7 дней до начала терапии обратимыми (селективнями) ИМАО.
Обратимые неселективные ингибиторы МАО (линезолид и метиленовый синий). Антибиотик линезолид, слабый неселективный ингибитор МАО обратного действия, не следует применять у пациентов, принимающих сертралин.
Были отмечены тяжелые побочные реакции у пациентов, недавно прекративших применение ингибиторов МАО и начавших прием сертралина, или прекративших терапию сертралином незадолго до начала применения ингибиторов МАО, включая: тремор, миоклонус, повышенное потоотделение, тошноту, рвоту, гиперемию, головокружение и гипертермию с проявлениями, 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 или кому), судороги и, в отдельных случаях, летальный исход.
Пимозид. При одновременном применение сертралина (в дозе 200 мг/сут) и пимозида (2 мг однократно) отмечалось увеличение концентрации пимозида. Поскольку механизм этого взаимодействия неизвестен, а пимозид отличается узким терапевтическим индексом, одновременный прием сертралина и пимозида противопоказан.
Не рекомендуется одновременное применение с сертралином:
Этанол. Несмотря на то, что при одновременном применении сертралина не отмечено потенцирования эффекта этанола, употребление спиртных напитков и препаратов, содержащих алкоголь, во время лечения сертралином не рекомендуется.
Лекарственные средства, угнетающие центральную нервную систему. Совместное применение сертралина и веществ, угнетающих центральную нервную систему, требует пристального внимания. Потенцирования эффекта при одновременном применении сертралина и карбамазепина, галоперидола или фенитоина на когнитивную и психомоторную функцию у здоровых людей не отмечено.
Препараты, влияющие на серотонинергическую передачу. Необходимо соблюдать осторожность при одновременном назначении сертралина с другими препаратами, усиливающими с еротонинергическую нейротрансмиссию, такими как триптофан, фенфлурамин, 5-НТ агонисты, трамадол или Зверобой продырявленный. Подобное совместное назначение по возможности следует избегать, учитывая вероятное фармакодинамическое взаимодействие.
Также следует соблюдать осторожность при одновременном применении фентанила, других серотонинергических средств (включая серотонинергические антидепрессанты, триптаны), других опиоидов и сертралина.
Необходимы особые меры предосторожности при сочетанном применении :
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 целью коррекции дозы препарата.
Фенитоин. Результаты исследований показали, что длительный прием сертралина в дозе 200 мг/сут не приводит к клинически значимому ингибированию метаболизма фенитоина. Однако, в отдельных случаях сообщалось о повышении концентрации фенитоина при одновременном применении с сертралином. В этой связи рекомендуется проводить мониторинг концентрации 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, Зверобой продырявленный, рифампицин) снижать концентрацию сертралина в плазме крови.
Триптаны. В пострегистрационный период поступали отдельные сообщения о случаях развития слабости, гиперрефлексии, нарушения координации движений, спутанности сознания, тревоги и ажитации при одновременном применении сертралина и суматриптана. Симптомы серотонинергического синдрома могут также развиваться при одновременном применении сертралина с другими препаратами этого класса (триптанами). Если одновременное лечение сертралином и триптанами необходимо по медицинским показаниям, следует обеспечить соответствующее наблюдение пациента (см. Особые указания).
Антикоагулянты непрямого действия (варфарин). При одновременном применении антикоагулянтов непрямого действия с сертралином (в дозе 200 мг/сут) отмечалось незначительное, но статистически достоверное увеличение протромбинового времени, что в некоторых случаях может приводить к нарушению международного коэффициента нормализации (INR). Поэтому следует тщательно контролировать показатель протромбинового времени в начале лечения сертралином и при его отмене.
Атенолол. Сертралин не влияет на β-адреноблокирующие свойства атенолола.
Дигоксин. При одновременном применении сертралина в дозе 200 мг/сут и дигоксина взаимодействия не выявлено.
Циметидин. Одновременное применение с циметидином приводило к существенному снижению клиренса сертралина. Клиническая значимость этих изменений неизвестна.
Препараты, влияющие на функцию тромбоцитов. При одновременном применении СИОЗС, включая сертралин, и препаратов, влияющих на функцию тромбоцитов (например, нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП), ацетилсалициловой кислоты, тиклопидина) или препаратов, которые могут повышать риск кровотечений, может отмечаться повышение риска кровотечений (см. Особые указания).
Препараты, увеличивающие интервал QTc. При одновременном применении сертралина и препаратов, увеличивающих интервал QTc, риск удлинения интервала QTc и развития аритмии желудочковой тахисистолической типа «пируэт» (torsade de pointes) повышается.
Прочие
Возможное взаимодействие с другими препаратами, в сильной степени связывающимися с белками плазмы. Сертралин хорошо связывается с белками плазмы крови. Поэтому необходимо учитывать возможность его взаимодействия с другими препаратами, в сильной степени связывающимися с белками (например, диазепамом, толбутамидом, варфарином).
Взаимодействие с изоферментами цитохрома P450.
<u>Лекарственные средства, метаболизируемые изоферментом CYP 2D6.</u> Сертралин может действовать как слабый или умеренный ингибитор изофермента CYP 2D6. Длительное лечение сертралином в дозе 50 мг/сут приводило к умеренному повышению (в среднем на 23-37%) равновесной концентрации дезипрамина (маркер активности изофермента CYP 2D6) в плазме крови. Клинически значимые взаимодействия возможны также с другими субстратами CYP 2D6 с узким терапевтическим индексом, такими как трициклические антидепрессанты, антиаритмические средства класса 1С, в частности пропафенон и флекаинид, и типичные антипсихотические средства, особенно на фоне применения сертралина в более высоких дозах.
<u>Лекарственные средства, метаболизируемые другими изоферментами цитохрома P450</u> (CYP 3A4, CYP 2C9, CYP 2C19, CYP 1A2). Сертралин не выступает клинически значимым ингибитором изоферментов CYP3A4, CYP2C9, CYP2C19 и CYP1A2.
Изофермент CYP 3A4. Результаты трех отдельных исследований in vivo по изучению взаимодействия показали, что при одновременном применении сертралин не увеличивает концентрацию терфенадина, карбамазепина или цизаприда в плазме крови. Это свидетельствует о том, что сертралин не является клинически значимым ингибитором изофермента CYP 3A4. Результаты изучения взаимодействия с цизапридом показывают, что сертралин в дозе 200 мг/сут индуцирует метаболизм цизаприда (AUC и Cmax цизаприда снизились примерно на 35%).
Кроме того, сертралин не угнетает бетагидроксилирование эндогенного кортизола, осуществляемое изоферментом CYP 3A4, а также 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 CYP 3A4 (например, ингибиторы протеазы, кетоконазол, итраконазол, позаконазол, вориконазол, кларитромицин, телитромицин, нефазодон) может приводить к даже большему повышению экспозиции сертралина. Это также относится к умеренным ингибиторам изофермента CYP 3A4 (например, апрепитант, эритромицин, флуконазол, верапамил, дилтиазем). Следует избегать применения мощных ингибиторов изофермента CYP 3A4 во время терапии сертралином.
Изофермент CYP 2C9. При одновременном применении сертралин снижает клиренс толбутамида. Однако, сертралин не влияет на степень связывания толбутамида