

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Стимулотон, 50 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Стимулотон, 100 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Действующее вещество: сертралин.

Стимулотон, 50 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Каждая таблетка, покрытая пленочной оболочкой, содержит 50 мг сертралина в каждой таблетке (в виде 55,95 мг сертралина гидрохлорида).

Стимулотон, 100 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Каждая таблетка, покрытая пленочной оболочкой, содержит 100 мг сертралина в каждой таблетке (в виде 111,90 мг сертралина гидрохлорида).

Полный перечень вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 50 мг: белые или почти белые, двояковыпуклые таблетки, покрытые пленочной оболочкой, овальной формы, с гравировкой «Е 271» на одной и с риской - на другой стороне; без запаха.

Таблетку можно разделить на равные дозы.

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 100 мг: белые или почти белые, двояковыпуклые таблетки, покрытые пленочной оболочкой, овальной формы, с гравировкой «Е 272» на одной и с риской - на другой стороне; без запаха.

Таблетку можно разделить на равные дозы.

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ

4.1 Показания к применению

Препарат Стимулотон показан для лечения:

- эпизодов большого депрессивного расстройства и профилактики рецидивов эпизодов большого депрессивного расстройства у взрослых от 18 лет;
- посттравматического стрессового расстройства (ПТСР) у взрослых от 18 лет;
- социального тревожного расстройства у взрослых от 18 лет;
- обсессивно-компульсивного расстройства (ОКР) у взрослых и у детей от 6 лет;
- панического расстройства с агорафобией и без нее у взрослых от 18 лет.

4.2 Режим дозирования и способ применения

Режим дозирования

Начальная доза

Депрессия и ОКР

Лечение сертралином следует начинать с дозы 50 мг/сут.

Паническое расстройство, ПТСР и социальное тревожное расстройство

Лечение начинают с дозы 25 мг/сут (таблетку дозировкой 50 мг можно разделить на равные дозы 25 мг), которую следует увеличить через одну неделю приема препарата до 50 мг один раз в сутки. Было показано, что применение препарата по такой схеме снижает частоту ранних нежелательных реакций, развивающихся на фоне лечения и характерных для панического расстройства.

Подбор дозы

Депрессия, ОКР, паническое расстройство, ПТСР и социальное тревожное расстройство

Пациентам, не отвечающим на лечение в дозе 50 мг, может понадобиться повышение дозы препарата. Коррекцию дозы препарата следует проводить с шагом не более 50 мг и интервалом не менее одной недели до достижения максимальной дозы, составляющей 200 мг/сут.

Учитывая, что период полувыведения сертралина составляет 24 часа, изменение дозы препарата чаще одного раза в неделю не рекомендуется.

Начальный терапевтический эффект может проявиться в течение 7 дней, однако для демонстрации терапевтического ответа обычно требуются более длительные периоды, особенно при ОКР.

Поддерживающая терапия

При длительной терапии дозу препарата следует поддерживать на минимальном эффективном уровне. Впоследствии может потребоваться коррекция дозы в зависимости от терапевтического ответа пациента.

Депрессия

Для профилактики рецидивов эпизодов большого депрессивного расстройства (БДР) также может быть показан длительный курс приема препарата. В большинстве случаев доза, рекомендуемая для профилактики рецидивов БДР, аналогична дозе, назначаемой для лечения острого эпизода. Лечение пациентов с депрессией следует проводить в течение достаточного периода времени (не менее 6 месяцев), чтобы убедиться в отсутствии симптомов заболевания.

Паническое расстройство и ОКР

В случае продолжительного приема препарата при паническом расстройстве и ОКР следует регулярно оценивать результаты лечения, так как эффективность препарата для профилактики рецидивов такого рода расстройств не доказана.

Особые группы пациентов

Лица пожилого возраста

В пожилом возрасте препарат следует применять с осторожностью из-за повышенного риска развития гипонатриемии. Препарат применяют в том же диапазоне доз, что и у более молодых людей (см. раздел 4.4).

Пациенты с почечной недостаточностью

У пациентов с нарушением функции почек коррекция дозы препарата не требуется (см. раздел 4.4).

Пациенты с печеночной недостаточностью

К применению сертралина у пациентов с заболеваниями печени следует подходить с осторожностью. У пациентов с печеночной недостаточностью следует применять меньшие дозы или увеличивать интервал между приемами препарата (см. раздел 4.4). Не следует применять сертралин у пациентов с тяжелой печеночной недостаточностью (клинические данные для этой категории больных отсутствуют) (см. раздел 4.4).

Дети

Дети и подростки с ОКР

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

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

Возраст 6–12 лет: начальная доза 25 мг один раз в сутки (таблетку дозировкой 50 мг можно разделить на равные дозы 25 мг). После одной недели приема препарата дозу можно увеличить до 50 мг один раз в сутки.

В дальнейшем, если ответ на лечение меньше ожидаемого, дозу препарата можно повышать с шагом 50 мг/сут в течение нескольких недель.

Максимальная доза составляет 200 мг/сут. Однако, чтобы избежать передозировки, при увеличении дозы с 50 мг необходимо принимать во внимание меньшую массу тела у детей по сравнению со взрослыми.

Не следует изменять дозу чаще, чем 1 раз в неделю.

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

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

Способ применения

Внутри.

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

Синдром отмены

Следует избегать резкой отмены сертралина. При необходимости отменить терапию следует постепенно снижать дозу сертралина в течение как минимум 1–2 недель с целью снижения риска развития симптомов синдрома отмены (см. разделы 4.4 и 4.8). В случае возникновения непереносимых нежелательных реакций в течение периода снижения дозы или после отмены препарата, следует рассмотреть возможность возобновления терапии в прежней дозе. В дальнейшем врач может возобновить снижение дозы, но с более длительными интервалами.

4.3 Противопоказания

- гиперчувствительность к сертралину или к любому из вспомогательных веществ, перечисленных в разделе 6.1;
- противопоказано применение сертралина с необратимыми ингибиторами моноаминооксидазы (ИМАО) в связи с риском развития серотонинового синдрома (СС), проявляющегося тревожным возбуждением, тремором и гипертермией. Не следует начинать прием сертралина ранее чем через 14 дней после прекращения терапии

необратимыми ИМАО, а терапию сертралином следует прекратить не позже, чем за 7 дней до начала терапии необратимыми ИМАО (см. раздел 4.5);

- одновременное применение с пимозидом (см. раздел 4.5).

4.4 Особые указания и меры предосторожности при применении

Серотониновый синдром (СС) или злокачественный нейролептический синдром (ЗНС)

При применении селективных ингибиторов обратного захвата серотонина (СИОЗС), включая сертралин, описаны случаи развития потенциально опасных для жизни синдромов СС и ЗНС. Риск данных осложнений повышается при одновременном применении СИОЗС, включая сертралин, с другими серотонинергическими препаратами (включая другие серотонинергические антидепрессанты, амфетамины и препараты группы триптанов), а также с лекарственными препаратами, ухудшающими метаболизм серотонина (в том числе ИМАО, например, метиленовый синий), антипсихотическими препаратами и другими антагонистами дофаминовых рецепторов, а также с опиатами.

Если одновременное лечение другими серотонинергическими препаратами клинически оправдано, пациенты должны находиться под наблюдением на предмет появления тяжелых признаков и симптомов СС или ЗНС (см. раздел 4.3), особенно в период начала лечения и повышения дозы.

Переход с других СИОЗС, антидепрессантов или антиобсессивных препаратов

Имеется лишь ограниченный опыт из контролируемых исследований в отношении выбора оптимального времени перехода с приема СИОЗС, антидепрессантов и антиобсессивных препаратов на сертралин. Необходимо соблюдать осторожность и основываться на тщательной медицинской оценке при смене препаратов, в особенности лекарственных препаратов длительного действия, например, с флуоксетина.

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

Одновременное применение сертралина с другими лекарственными препаратами усиливающими серотонинергическую нейротрансмиссию (такими как амфетамины, триптофан, фенфлурамин, агонисты рецепторов 5-НТ или растительное лекарственное средство, зверобой продырявленный (*Hypericum perforatum*)) следует проводить с осторожностью и, по возможности, избегать такого применения, в связи с потенциальным риском фармакодинамического взаимодействия.

Удлинение интервала QTc или полиморфная желудочковая тахикардия типа «пируэт» (Torsade de pointes — TdP)

Во время пострегистрационного применения сертралина сообщалось о случаях удлинении интервала QTc на ЭКГ и о развитии аритмии TdP. Большинство случаев отмечалось у пациентов с факторами риска развития удлинения интервала QTc на ЭКГ или развития аритмии TdP. Влияние на удлинение интервала QTc подтверждено в исчерпывающем исследовании интервала QTc с участием здоровых добровольцев, показавшем статистически значимую положительную взаимосвязь «воздействие-ответ». Таким образом, у пациентов с дополнительными факторами риска удлинения интервала QTc, такими как заболевание сердечно-сосудистой системы, гипокалиемия или гипомagneмизация, удлинение интервала QTc в семейном анамнезе, брадикардия и одновременное применение лекарственных средств, удлиняющих интервал QTc, сертралин следует применять с осторожностью (см. раздел 4.5 и 5.1).

Суицид/суицидальные мысли/попытки суицида или клиническое обострение

Депрессия связана с повышенным риском суицидальных мыслей, склонностью к нанесению себе повреждений и суицидами (суицидальные действия и проявления).

Такой риск сохраняется вплоть до наступления значительного улучшения симптомов. Учитывая, что улучшения состояния пациента может не наступить в первые несколько недель терапии, следует осуществлять тщательный контроль пациентов до наступления такого улучшения. Клинический опыт на сегодняшний день показывает, что на начальном этапе лечения возможно повышение риска суицида.

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

У пациентов с суицидальными действиями и проявлениями в анамнезе или пациентов склонных к суицидальному мышлению до начала терапии отмечается более высокий риск суицидальных мыслей или попыток суицида на фоне лечения. Такие пациенты должны также находиться под тщательным медицинским наблюдением во время терапии. Метаанализ результатов плацебо-контролируемых клинических исследований по применению антидепрессантов у взрослых пациентов в возрасте до 25 лет с психическими расстройствами продемонстрировал повышение вероятности суицидального поведения при приеме антидепрессантов по сравнению с плацебо. Всех пациентов, особенно входящих в группы риска, получающих терапию сертралином, следует тщательно наблюдать с целью выявления развития или ухудшения симптомов суицидального

поведения на начальном этапе и после изменения дозы препаратов. Пациентов, их родственников и опекунов следует предупредить о необходимости контролировать состояние на предмет появления любых признаков клинического обострения, суицидальных мыслей или поведения, а также на предмет любых изменений в поведении. Следует также иметь в виду риск суицидальных попыток, особенно у пациентов с депрессией. При появлении этих симптомов необходимо незамедлительно обращаться за медицинской помощью.

Синдром отмены при прекращении терапии сертралином

После отмены препарата часто возникают симптомы отмены, особенно в случае резкой отмены приема препарата. В клинических исследованиях симптомы отмены наблюдались у 23% пациентов, которые прекратили прием сертралина, и у 12% пациентов, которые продолжили прием препарата.

Риск развития симптомов отмены зависит от нескольких факторов, включая длительность терапии и дозы, а также скорость снижения дозы. Наиболее частыми реакциями бывают головокружение, нарушения чувствительности (включая парестезию), нарушения сна (включая бессонницу и яркие сновидения), тревожное возбуждение или тревога, тошнота и/или рвота, тремор и головная боль. Обычно эти симптомы легкой и умеренной степени тяжести; тем не менее, в некоторых случаях они могут быть тяжелыми. Обычно эти симптомы возникают в течение первых нескольких дней после прекращения терапии, но имеются очень редкие сообщения о развитии таких симптомов у пациентов, которые по неосторожности пропустили прием препарата. Обычно эти проявления не усугубляются и проходят в течение двух недель, за исключением некоторых случаев, когда они могут длиться дольше (2–3 месяца или более). В связи с этим рекомендуется постепенно снижать дозу сертралина в течение нескольких недель или месяцев в зависимости от состояния пациента (см. раздел 4.2).

Акатизия/психомоторное возбуждение

Применение сертралина может быть связано с развитием акатизии, характеризующейся субъективным неприятным или мучительным ощущением беспокойства и стремлением к движению, сопровождающейся неспособностью сидеть или стоять на месте спокойно. Чаще всего такие симптомы наблюдаются в первые недели лечения. Увеличение дозы у таких пациентов может привести к ухудшению состояния пациента.

Нарушение функции печени

Сертралин подвергается экстенсивному метаболическому превращению в печени.

По данным фармакокинетического исследования по применению многократных доз у пациентов с компенсированным циррозом печени легкой степени тяжести наблюдалось увеличение периода полувыведения препарата и приблизительно трехкратное увеличение значений AUC и C_{max} по сравнению с пациентами без нарушений функции печени. Между этими двумя группами не отмечалось значимых различий по степени связывания препарата с белками плазмы крови. К применению сертралина у пациентов с заболеваниями печени необходимо подходить с осторожностью. При необходимости применения сертралина у пациентов с нарушением функции печени следует рассмотреть возможность снижения дозы препарата или частоты приема. Не следует принимать сертралин у пациентов с тяжелым нарушением функции печени (см. раздел 4.2).

Нарушение функции почек

Сертралин подвергается экстенсивному метаболическому превращению, и выведение препарата с мочой в неизмененной форме является дополнительным путем выведения. В исследованиях с участием пациентов с легким и умеренным нарушением функции почек (клиренс креатинина 30–60 мл/мин) или умеренным и тяжелым нарушением функции почек (клиренс креатинина 10–29 мл/мин) основные фармакокинетические параметры при многократном приеме препарата (AUC_{0-24} и C_{max}) достоверно не отличались от пациентов с нормальной функцией почек. Коррекция дозы сертралина в зависимости от выраженности почечной недостаточности не требуется.

Пожилые пациенты

В клинических исследованиях приняло участие более 700 пациентов пожилого возраста (> 65 лет). Характер и частота возникновения нежелательных реакций у пациентов пожилого возраста были аналогичными таковым у более молодых пациентов.

Однако при применении СИОЗС и СИОЗСН, в том числе сертралина, у пациентов пожилого возраста, которые могут быть подвержены риску развития гипонатриемии, отмечались случаи клинически значимого снижения уровня натрия в крови (см. подраздел «Гипонатриемия» в разделе 4.4)

Электросудорожная терапия

Возможные польза или риск подобного комбинированного применения ЭСТ и приема сертралина не изучены (клинические данные отсутствуют).

Судороги

На фоне лечения сертралином могут возникать судорожные приступы, поэтому следует избегать его применения у пациентов с нестабильной эпилепсией, а пациентов с

контролируемой эпилепсией необходимо тщательно наблюдать во время лечения. При развитии судорожных приступов препарат следует отменить.

Активация маниакального или гипоманиакального состояния

Случаи активации мании или гипомании были описаны также у небольшой части пациентов с маниакальным или гипоманиакальным состоянием, получавших другие антидепрессивные или антиобсессивные препараты. У пациентов с маниакальным/гипоманиакальным состоянием в анамнезе применять сертралин следует с осторожностью. Необходимо тщательное наблюдение врача за состоянием пациента и следует отменить прием сертралина в случае, если у пациента проявляются любые признаки маниакального состояния.

Шизофрения

У пациентов с шизофренией может наблюдаться обострение психотических симптомов.

Патологические кровотечения/кровотечения/кровоизлияния

На фоне применения СИОЗС были зарегистрированы случаи патологических кровотечений, в том числе кровоизлияний в кожу (подкожных кровоизлияний и пурпуры) и других геморрагических явлений, таких как желудочно-кишечные кровотечения и кровотечения из половых органов (у женщин), в том числе кровотечений с летальным исходом. Прием лекарственных препаратов групп СИОЗС/СИОЗСН может повышать риск развития послеродового кровотечения (см. разделы 4.6 и 4.8).

Необходимо соблюдать осторожность при назначении СИОЗС в сочетании с лекарственными препаратами, обладающими установленной способностью к влиянию на функцию тромбоцитов (например, с антикоагулянтами, атипичными антипсихотиками и фенотиазинами, большинством трициклических антидепрессантов, ацетилсалициловой кислотой и нестероидными противовоспалительными средствами (НПВС)), а также у пациентов с геморрагическими заболеваниями в анамнезе (см. раздел 4.5).

Гипонатриемия

В результате лечения СИОЗС или СИОЗСН, включая сертралин, может развиваться гипонатриемия. Во многих случаях гипонатриемия, по-видимому, является последствием синдрома неадекватной секреции антидиуретического гормона (СНСАДГ). Сообщалось о случаях снижения концентрации натрия в плазме крови ниже 110 ммоль/л.

Гипонатриемия при приеме СИОЗС и СИОЗСН чаще развивается у пожилых пациентов, у пациентов с обезвоживанием или при приеме диуретиков (см. «Применение у пожилых пациентов»).

При развитии симптоматической гипонатриемии следует рассмотреть вопрос об отмене сертралина и назначить адекватную терапию, направленную на коррекцию концентрации натрия в крови. Признаки и симптомы гипонатриемии включают головную боль, нарушение концентрации внимания, нарушение памяти, спутанность сознания, слабость и нарушение равновесия, которое может приводить к падениям. В более тяжелых случаях могли возникать галлюцинации, обморок, судороги, кома, остановка дыхания и летальный исход.

Сахарный диабет

У пациентов с сахарным диабетом СИОЗС могут нарушать контроль гликемии. Таким пациентам может потребоваться коррекция дозы инсулина и (или) перорального гипогликемического средства.

Закрытоугольная глаукома

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

Влияние на показатели скрининговых анализов мочи

У пациентов, принимавших сертралин, отмечали ложноположительные результаты скрининговых иммунологических анализов мочи на бензодиазепины. Это связано с низкой специфичностью иммуноферментных скрининговых анализов. Также ложноположительные результаты могут отмечаться в течение нескольких дней после отмены терапии сертралином. Дополнительные подтверждающие анализы, такие как газовая хроматография или масс-спектрометрия, помогут дифференцировать сертралин от бензодиазепинов.

Грейпфрутовый сок

Не рекомендуется одновременное применение сертралина и грейпфрутового сока (см. раздел 4.5).

Сексуальная дисфункция

Препараты группы СИОЗС могут вызвать симптомы сексуальной дисфункции (см. раздел 4.8). Имеются сообщения о длительной сексуальной дисфункции, когда симптомы не исчезали после отмены препаратов СИОЗС. Вспомогательные вещества

Данный препарат содержит менее 1 ммоль (23 мг) натрия, то есть практически не содержит натрия.

Дети

Сертралин не следует применять для лечения детей и подростков в возрасте младше 18 лет, за исключением пациентов с ОКР в возрасте 6–17 лет. В клинических исследованиях суицидальные наклонности (попытки суицида или суицидальные мысли) и враждебность (преимущественно агрессивность, оппозиционное поведение и гнев) чаще наблюдались у детей и подростков, получающих терапию антидепрессантами, чем у тех, кто получал плацебо. В случае, если на основании клинической оценки пациента было принято решение проводить терапию, следует тщательно контролировать состояние пациента на предмет симптомов суицидального поведения, особенно в начале терапии. Долгосрочная безопасность в отношении когнитивного, эмоционального, физического и пубертатного созревания у детей и подростков в возрасте от 6 до 16 лет оценивалась в долгосрочном наблюдательном исследовании продолжительностью до 3 лет (см. раздел 5.1). Несколько случаев замедления роста и задержки полового созревания были зарегистрированы во время пострегистрационного периода. Клиническая значимость и причинная обусловленность все еще остаются неясными (соответствующие доклинические данные по безопасности см. в разделе 5.3). При долгосрочной терапии пациентов детского возраста врачи должны осуществлять мониторинг на предмет отклонений от нормы в развитии.

4.5 Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия

Противопоказания

Ингибиторы моноаминоксидазы

Необратимые ИМАО (например, селегилин)

Сертралин нельзя применять одновременно с необратимыми ИМАО, такими как селегилин. Сертралин следует назначать не ранее чем через 14 дней после отмены

необратимых ИМАО. Следует прекратить прием сертралина как минимум за 7 дней до начала терапии необратимыми ИМАО.

Обратимые селективные ИМАО (мокlobемид)

В связи с риском развития серотонинового синдрома не рекомендуется принимать одновременно обратимые селективные ИМАО, такие как мокlobемид, и сертралин. После применения обратимых ИМАО можно выдерживать более короткий, чем 14 дней, период до начала приема сертралина. Прием сертралина следует прекратить как минимум за 7 дней до начала терапии обратимыми ИМАО (см. раздел 4.3).

Обратимые неселективные ИМАО (линезолид)

Антибиотик линезолид представляет собой слабый обратимый неселективный ИМАО. Его не следует применять у пациентов, получающих терапию сертралином (см. раздел 4.3).

Были отмечены тяжелые нежелательные реакции у пациентов, которые недавно прекратили терапию ИМАО и начали прием сертралина или которые недавно отменили прием сертралина и начали терапию ИМАО. Эти реакции включали в себя тремор, миоклонус, диафорез, тошноту, рвоту, «приливы» крови к коже лица, головокружение и гипертермию с симптомами, напоминающими ЗНС, судороги и, в отдельных случаях, летальный исход.

Пимозид

Согласно проведенному исследованию, при совместном применении сертралина и пимозида (2 мг однократно) отмечалось увеличение концентрации пимозида (приблизительно на 35%), что не было связано с какими-либо изменениями на ЭКГ. Поскольку механизм этого взаимодействия неизвестен, а пимозид отличается узким терапевтическим индексом, одновременный прием пимозида и сертралина противопоказан (см. раздел 4.3).

Одновременное применение сертралина и следующих препаратов не рекомендуется

Средства, угнетающие ЦНС, и алкоголь

Несмотря на то, что у здоровых людей при одновременном применении сертралина в дозе 200 мг ежедневно не потенцировало эффекта алкоголя, карбамазепина, галоперидола или фенитоина на когнитивную и психомоторную деятельность. Тем не менее, употребление спиртных напитков и препаратов, содержащих алкоголь, во время лечения сертралином не рекомендуется.

Другие серотонинергические препараты

Опиоиды (например, с фентанилом (используется во время наркоза или для лечения хронической боли)) и другие серотонинергические препараты (включая другие серотонинергические антидепрессанты, амфетамины, триптаны) рекомендуется назначать с осторожностью (см. раздел 4.4).

Особые меры предосторожности

Препараты, увеличивающие интервал QTc

При одновременном применении сертралина и препаратов, увеличивающих интервал QTc (например, некоторых антипсихотических препаратов и антибиотиков), риск удлинения интервала QTc и развития желудочковых аритмий типа «пируэт» (TdP) повышается (см. разделы 4.4 и 5.1).

Литий

По данным плацебо-контролируемого исследования с участием здоровых добровольцев фармакокинетика лития не изменяется при одновременном применении с сертралином. Однако отмечалось усиление тремора (по сравнению с плацебо), что может говорить о возможном фармакодинамическом взаимодействии. При одновременном применении сертралина с препаратами лития, следует постоянно наблюдать за пациентами, а также контролировать концентрацию лития в плазме крови с целью коррекции дозы препарата.

Фенитоин

Результаты плацебо-контролируемого исследования у здоровых добровольцев свидетельствуют о том, что длительное применение сертралина в дозе 200 мг в сутки не оказывает клинически значимого воздействия на метаболизм фенитоина. Имеются отдельные сообщения о повышении концентрации фенитоина при одновременном применении с сертралином. В связи с этим рекомендуется тщательно контролировать концентрацию фенитоина в плазме крови (особенно у пациентов с сопутствующими заболеваниями или одновременно получающих другую терапию) с момента назначения сертралина с соответствующей коррекцией дозы. Кроме того, фенитоин как индуктор изофермента CYP3A4 может снижать концентрацию сертралина в плазме крови.

Метамизол

Одновременное применение сертралина с метамизолом, являющимся индуктором метаболизирующих ферментов, включая CYP2B6 и CYP3A4, может способствовать снижению концентрации сертралина в плазме крови с потенциальным снижением

клинической эффективности препарата. В связи с этим рекомендуется соблюдать осторожность при одновременном применении метамизола и сертралина; при необходимости следует контролировать клинический ответ и/или концентрацию лекарственного препарата.

Триптаны

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

Варфарин

При одновременном применении варфарина с сертралином (в дозе 200 мг в сутки) отмечается небольшое, но статистически достоверное увеличение протромбинового времени, что в некоторых случаях может приводить к дисбалансу значений Международного Нормализованного Отношения (МНО). В связи с этим следует тщательно контролировать протромбиновое время в период начала терапии сертралином и в период отмены препарата.

Атенолол

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

Дигоксин

При введении сертралина в суточной дозе 200 мг лекарственного взаимодействия с дигоксином не выявлено.

Циметидин

Одновременное применение в значительной степени снижает клиренс сертралина. Клиническая значимость этих изменений неизвестна.

Препараты, влияющие на функцию тромбоцитов

При одновременном применении СИОЗС, включая сертралин, и препаратов, влияющих на функцию тромбоцитов (например, НПВС, ацетилсалициловой кислоты и

тиклопидина) или препаратов, которые могут повышать риск кровотечений, может отмечаться повышение риска кровотечений.

Мышечные релаксанты (НМАК)

СИОЗС могут снижать активность холинэстеразы в плазме крови, что приводит к увеличению продолжительности действия мышечных релаксантов, например мивакурия или других нервно-мышечных блокаторов, на нервно-мышечную передачу.

Препараты, метаболизируемые цитохромом P450

Сертралин может от легкой до умеренной степени ингибировать изофермент CYP2D6. Длительное лечение сертралином в дозе 50 мг в сутки повышает (в среднем на 23%–37%) равновесную концентрацию дезипрамина в плазме крови (маркер активности изофермента CYP2D6). Клинически значимое взаимодействие отмечается также при одновременном применении с лекарственными средствами с узким терапевтическим индексом, в метаболизме которых принимает участие изофермент CYP2D6 (трициклические антидепрессанты, типичные антипсихотики, антиаритмические лекарственные средства 1С класса, такие как пропafenон, флекаинид) (см. раздел 4.4).

В таких случаях клинически значимое лекарственное взаимодействие особенно часто наблюдается при приеме высоких доз сертралина.

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

Это подтверждено исследованиями *in vivo* по изучению взаимодействия с субстратами CYP3A4 (эндогенным кортизолом, карбамазепином, терфенадином, алпразолом), CYP2C19 (дiazepamом) и CYP2C9 (толбутамидом, глибенкламидом и фенитоином). Результаты исследований *in vitro* свидетельствуют о том, что сертралин оказывает незначительное ингибирующее действие на активность CYP1A2 или не оказывает его вовсе.

Грейпфрутовый сок

Было установлено, что прием трех стаканов грейпфрутового сока ежедневно повышает концентрацию сертралина в плазме крови приблизительно на 100% (по данным перекрестного исследования с участием восьми здоровых японцев). Таким образом, следует избегать одновременного приема сертралина и грейпфрутового сока (см. раздел 4.4).

Основываясь на исследованиях взаимодействия сертралина и грейпфрутового сока, нельзя исключить, что одновременное применение сертралина и мощных ингибиторов

изофермента CYP3A4 (например, ингибиторы протеазы, кетоконазол, итраконазол, позаконазол, вориконазол, кларитромицин, телитромицин и нефазодон) может приводить к даже большему повышению экспозиции сертралина. Это также касается умеренных ингибиторов изофермента CYP3A4 (например, апрепитант, эритромицин, флуконазол, верапамил и дилтиазем). Следует избегать применения мощных ингибиторов изофермента CYP3A4 во время терапии сертралином.

Невозможно также исключать способность других индукторов изофермента CYP3A4 (например, фенobarбитал, карбамазепин, препараты зверобоя продырявленного, рифампицин) снижать концентрацию сертралина в плазме крови. У пациентов, медленно метаболизирующих изофермент CYP2C19 отмечается увеличение концентрации сертралина в плазме крови на 50% выше, чем у пациентов, быстро метаболизирующих этот изофермент. Нельзя исключить взаимодействие между мощными ингибиторами изофермента CYP2C19 (например, омепразол, лансопразол, пантопразол, рабепразол, флуоксетин, флувоксамин) и сертралином.

Изофермент CYP1A2

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

4.6 Фертильность, беременность и лактация

Беременность

Контролируемых исследований применения сертралина у беременных женщин не проводилось.

Однако в значительном объеме данных не было обнаружено доказательств индукции врожденных пороков сертралином. Исследования на животных показали возможное влияние сертралина на репродуктивную функцию. Вероятно, это влияние связано с материнской токсичностью, вызванной фармакодинамическими эффектами сертралина на плод.

У некоторых новорожденных, матери которых принимали сертралин во время беременности, наблюдались симптомы, сходные с реакциями отмены. Этот феномен наблюдался и при приеме других антидепрессантов группы СИОЗС. Не рекомендуется применять сертралин во время беременности, за исключением случаев, когда предполагаемая польза лечения для матери превышает возможный риск для плода.

Данные наблюдений указывают на повышенный (менее чем в 2 раза) риск послеродового кровотечения после применения препаратов групп СИОЗС/ИОЗСН в течение одного месяца до родов (см. разделы 4.4 и 4.8).

Необходимо наблюдать за состоянием новорожденных, матери которых продолжали принимать сертралин на поздних сроках беременности (особенно в третьем триместре). У новорожденных, матери которых принимали сертралин на поздних сроках беременности, 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 данные симптомы начинаются непосредственно или вскоре (в течение 24 часов) после рождения.

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

Лактация

Согласно опубликованным данным, в грудном молоке в небольшом количестве обнаруживается сертралин и его метаболит N-десметилсертралин. В основном в плазме крови новорожденных обнаруживались незначительные количества сертралина, за исключением одного случая, когда в плазме крови новорожденного было обнаружено 50% от концентрации в плазме крови матери (без заметного эффекта на состояние здоровья новорожденного). В настоящее время нет данных о том, что грудное вскармливание на фоне приема сертралина отрицательно влияет на здоровье ребенка. Тем не менее риск нельзя исключить полностью.

Лечение этим препаратом во время грудного вскармливания не рекомендуется (за исключением тех случаев, когда польза, по мнению врача, превышает риск).

Фертильность

Данные, полученные в исследованиях на животных, свидетельствуют, что сертралин не влияет на показатели фертильности.

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

4.7 Влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами

Клинические фармакологические исследования показали, что применение сертралина, не сопровождается нарушением психомоторных функций. Однако его применение одновременно с другими препаратами может привести к нарушению внимания и координации движений.

Поэтому во время лечения сертралином управлять транспортными средствами, специальной техникой или заниматься деятельностью, связанной с повышенным риском, не рекомендуется.

Пациентов следует предупредить о том, что психотропные препараты могут негативно влиять на психические или физические реакции, необходимые для выполнения потенциально опасных задач, таких как управление транспортными средствами или работа с механизмами.

4.8 Нежелательные реакции

Резюме профиля безопасности

Наиболее частой нежелательной реакцией является тошнота. При лечении социального тревожного расстройства отмечали нарушение сексуальной функции (отсутствие эякуляции) у мужчин в 14% случаев при применении сертралина, по сравнению с 0% на фоне применения плацебо. Эти нежелательные реакции зависят от дозы и обычно проходят при продолжении терапии.

При применении препарата возможно повышение артериального давления.

Нежелательные реакции, часто наблюдавшиеся в двойных слепых плацебо-контролируемых исследованиях у пациентов с ОКР, паническим расстройством, ПТСР и социальным тревожным расстройством не отличаются от таковых в клинических исследованиях у пациентов с депрессией.

Ниже представлена информация о нежелательных реакциях, наблюдавшихся при применении сертралина на основании данных, полученных во время пострегистрационных (частота неизвестна) и плацебо-контролируемых клинических исследований (исследования проводили с участием 2542 пациентов, получающих

сертралин, и 2145 пациентов, получающих плацебо). Данные исследования проводились у пациентов с депрессией, ОКР, паническим расстройством, ПТСР или социальной фобией.

Некоторые нежелательные реакции, приведенные в таблице ниже при продолжении терапии могут уменьшаться по интенсивности и частоте и в целом не приводят к прекращению терапии.

Табличное резюме нежелательных реакций

Частота развития нежелательных реакций, приведенных ниже, определялась как: как очень часто ($\geq 1/10$), часто ($\geq 1/100$, но $< 1/10$), нечасто ($\geq 1/1000$, но $< 1/100$), редко ($\geq 1/10\,000$, но $< 1/1000$), очень редко ($< 1/10\,000$), частота неизвестна (на основании имеющихся данных оценить невозможно).

Резюме нежелательных реакций

Частота нежелательных реакций в плацебо-контролируемых клинических исследованиях при депрессии, ОКР, паническом расстройстве, ПТСР и социальном тревожном расстройстве. Сводный анализ и опыт пострегистрационного применения

Системно-органный класс	Очень часто	Часто	Нечасто	Редко	Неизвестно
Инфекции и инвазии		инфекции верхних дыхательных путей, фарингит, ринит	гастро-энтерит, средний отит	дивертикулит [§]	
Доброкачественные, злокачественные и неуточненные новообразования (включая кисты и полипы)			новообразования		

Нарушения со стороны крови и лимфатической системы				лимфаденопатия, тромбоцитопения* \$, лейкопения*\$	
Нарушения со стороны иммунной системы			гиперчувствительность* сезонная аллергия*	анафилактоидные реакции*	
Эндокринные нарушения			гипотиреоз*	гиперпролактинемия*\$, неадекватная секреция антидиуретического гормона*\$,	
Нарушения метаболизма и питания		снижение аппетита, повышение* аппетита		гиперхолестеринемия сахарный диабет*, гипогликемия* гипергликемия*\$, гипонатриемия*\$	

Психические нарушения	бессонница	тревога*, депрессия*, ажитация*, снижение либидо*, повышенная возбудимость деперсонализация, ночные кошмары, скрежет зубами во сне*	суицидальные мысли / поведение, психотические нарушения*, нарушение мышления, апатия, галлюцинации*, агрессия*, эйфория*, паранойя*	конверсионное расстройство*§, паронирия*§ (болезненные сновидения), лекарственная зависимость, хождение во сне, преждевременная эякуляция	болезненные сновидения
-----------------------	------------	---	---	---	------------------------

Нарушения со стороны нервной системы	голово- кружение, головная боль *, сонливост ь	тремор, нарушение двигательной функции (включая экстрапира- мидные расстройства, таки как гиперкинез, гипертонус, дистония, скрежет зубами или нарушение походки) парестезия*, гипертонус*, нарушение внимания, дисгевзия	амнезия, гипестезия*, непроизволь- ные мышечные сокращения обморок*, гиперкине- зия*, мигрень*, судороги*-, постураль- ное головокруже -ние, нарушение координации , нарушение речи	кома*-, акатизия (см. раздел 4.4), дискинезия, гиперестезия, цереброваскулярн ый спазм (включая обратимую вазokonстрикцию сосудов головного мозга и синдром Колла- Флеминга)*§, психомоторное возбуждение*§ (см. раздел 4.4), сенсорные нарушения, хореоатетоз§, также сообщалось о развитии признаков и симптомов, связанных с серотониновым синдромом* или ЗНС: ажитация, нарушение сознания, диафорез, диарея, лихорадка, артериальная гипертензия, ригидность мышц, тахикардия§. В некоторых случаях данные симптомы связаны с совместным применением серотонинергичес ких препаратов	
---	---	--	---	--	--

Нарушения со стороны органа зрения		нарушение зрения*	мидриаз*	скотома, глаукома, диплопия, фотофобия, кровоизлияние в переднюю камеру глаза*§, разный размер зрачков*§, нарушение зрения§, расстройства слезного аппарата диплопия	макулопатия
Нарушения со стороны органа слуха и лабиринта		звон в ушах*	боль в ушах		

Нарушения со стороны сердца		ощущение сердцебиения*	тахикардия*, заболевания сердца	инфаркт миокарда*§, развитие полиморфной желудочковой тахикардии типа «пируэт» (TdP)* (см. разделы 4.4, 4.5 и 5.1), брадикардия, удлинение интервала QTc на ЭКГ*(см. разделы 4.4, 4.5 и 5.1)	
Нарушения со стороны сосудов		«приливы»*	патологическое кровотечение (например желудочно-кишечное кровотечение)*, артериальная гипертензия*, гиперемия, гематурия*	периферическая ишемия	

Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения		зевота*	одышка, носовое кровотечение*, бронхоспазм*	гипервентиляция, интерстициальное заболевание легких*§, эозинофильная пневмония*§, ларингоспазм, дисфония, стридор, гипо-вентиляция, икота	
Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта	тошнота, диарея, сухость слизистой оболочки полости рта	диспепсия, запор*, боль в животе*, рвота*, метеоризм	мелена, поражение зубов, эзофагит, глоссит, геморрой, повышенное слюноотделение, дисфагия, отрыжка, поражение языка	язвенное поражение слизистой оболочки полости рта, панкреатит*§, кровь в стуле, язвенное поражение языка, стоматит	микроскопический колит*

Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей				нарушение функции печени, серьезные нарушения функции печени (включая гепатит, желтуху и печеночную недостаточность)	
Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей		повышенное потоотделение, сыпь*	периорбитальный отек*, крапивница*, алоpecia*, кожный зуд*, пурпура*, дерматит, сухость кожи, отек лица, холодный пот	тяжелые кожные нежелательные реакции (ТКНР): например, синдром Стивенса-Джонсона* и эпидермальный некролиз*[§], кожная реакция*[§], реакция фотосенсибилизации[§], ангионевротический отек, нарушение текстуры волос, изменение запаха кожи, буллезный дерматит, фолликулярная сыпь	

Нарушения со стороны мышечной, скелетной и соединительной ткани		боль в спине, артралгия*, миалгия	остеоартрит, мышечные судороги, мышечные спазмы*, мышечная слабость	рабдомиолиз*§, нарушения со стороны костной ткани	тризм*§
Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей			учащенное мочеиспускание, нарушения мочеиспускания, задержка мочи, недержание мочи*, полиурия, ноктурия	задержка мочеиспускания*, олигурия	
Нарушения со стороны репродуктивной системы и молочных желез	нарушение эякуляции	нарушение менструального цикла* эректильная дисфункция	нарушение половой функции (см. раздел 4.4) меноррагия, вагинальное кровотечение, нарушение половой функции у женщин (см. раздел 4.4)	галакторея*, атрофический вульвовагинит, выделения из половых органов, баланопостит*§, гинекомастия*, приапизм*	Послеродовое кровотечение*+

Общие нарушения и реакции в месте введения	повышенная утомляемость*	недомогание*, боль в груди*, астения*, пирексия*	периферический отек*, озноб, нарушение походки*, жажда	грыжа, снижение переносимости лекарственного препарата	
Лабораторные и инструментальные данные		повышение массы тела*	повышение активности «печеночных» трансаминаз (аланин-аминотрансферазы* (АЛТ), аспартат-аминотрансферазы* (АСТ)), снижение массы тела*	повышенное содержание холестерина в крови*, отклонения от нормы результатов лабораторных анализов*, нарушение свойств семенной жидкости, нарушение функции тромбоцитов*§	
Травмы, интоксикации осложнения процедур		травмы			

Хирургические и медицинские процедуры				вазодилатация	
---------------------------------------	--	--	--	---------------	--

* данные нежелательные реакции наблюдались в пострегистрационных исследованиях.

§ частота данных нежелательных реакций представлена верхним пороговым значением, рассчитанным при 95%-ном доверительном интервале с использованием «правила 3-х» (правила нахождения неизвестного члена пропорции).

+ Это явление было зарегистрировано в рамках терапевтического класса СИОЗС/СИОЗСН (см. разделы 4.4 и 4.6).

Класс-эффекты

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

Симптомы отмены при прекращении терапии сертралином

Прекращение лечения сертралином (в особенности резкое) часто приводит к развитию синдрома отмены. Наиболее часто сообщается о следующих симптомах: головокружение, нарушения чувствительности (включая парестезии), нарушения сна (включая, бессонницу и яркие сны), жажда или психомоторное возбуждение, тошнота и/или рвота, тремор и головная боль. В целом эти симптомы носят легкий, умеренный и ограниченный характер; тем не менее, у некоторых пациентов они могут быть тяжелыми и длительно сохраняться. В связи с этим в случае, если пациент не нуждается в продолжении лечения сертралином, следует проводить постепенную отмену препарата путем плавного снижения дозы (см. разделы 4.2 и 4.4).

Пожилые пациенты

Применение СИОЗС или СИОЗСН, в том числе сертралина, в некоторых случаях было связано с развитием серьезной гипонатриемии у пожилых пациентов, для которых может быть характерен повышенный риск развития такого осложнения (см. раздел 4.4).

Дети

Более чем у 600 пациентов детского возраста, получавших терапию сертралином, общий профиль нежелательных реакций при применении сертралина был в целом схожим с профилем безопасности у взрослых пациентов. В контролируемых клинических исследованиях (с участием 281 пациента, получавшего сертралин) у детей отмечали следующие побочные реакции:

Очень часто ($\geq 1/10$): головная боль (22%), бессонница (21%), диарея (11%), тошнота (15%).

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

Нечасто ($\geq 1/1000$, но $< 1/100$): удлинение интервала QT на ЭКГ (см. разделы 4.4, 4.5 и 5.1), попытки суицида, судороги, экстрапирамидные расстройства, парестезия, депрессивные симптомы, галлюцинации, пурпура, гипервентиляция, анемия, нарушение функции печени, повышение активности АЛТ, цистит, простой герпес, отит, боль в ушах, боль в глазных яблоках, мидриаз, недомогание, гематурия, пустулезная сыпь, ринит, травмы, снижение массы тела, непроизвольные сокращения мышц, нетипичные сновидения, апатия, альбуминурия, поллакиурия, полиурия, боль в груди, нарушения менструального цикла, алопеция, дерматит, поражения кожи, изменение запаха кожи, крапивница, скрежет зубами во сне (бруксизм), «приливы» крови к коже лица.

Частота неизвестна (на основании имеющихся данных оценить невозможно): энурез.

Сообщение о подозреваемых нежелательных реакциях

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

Российская Федерация

Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения
Адрес: 109012, г. Москва, Славянская площадь, д. 4, стр. 1

Телефон: +7 (800) 550-99-03

Электронная почта: pharm@roszdravnadzor.gov.ru

Сайт в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет»:

<https://www.roszdravnadzor.gov.ru>

Республика Казахстан

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

Адрес: 010000, г. Астана, ул. А. Иманова, 13

Телефон: +87 (7172) 235 -135

Электронная почта: farm@dari.kz

Сайт: <http://www.ndda.kz>

Республика Беларусь

УП «Центр экспертиз и испытаний в здравоохранении»

Адрес: 220037, г. Минск, Товарищеский пер., 2а

Телефон: +375 (17) 242-00-29

Факс: +375 (17) 242-00-29

Электронная почта: rcpl@rceth.by

Сайт: <http://www.rceth.by>

Республика Армения

«Центр экспертизы лекарств и медицинских технологий»

Адрес: 0051, г. Ереван, пр. Комитаса 49/5

Телефон: (+374-60) 830073-1012,1013

Электронная почта: vigilance@pharm.am

Сайт: <http://www.pharm.am>

4.9 Передозировка

Токсичность

Степень безопасности сертралина зависит от популяции пациентов и (или) одновременно принимаемого лекарственного средства. Были зарегистрированы случаи летального исхода, связанные с передозировкой сертралина, при приеме препарата отдельно или в сочетании с другими лекарственными средствами и (или) алкоголем. В связи с этим необходимо проводить интенсивную терапию при любой передозировке сертралином.

Симптомы

Симптомы передозировки включают нежелательные реакции, опосредованные серотонином, такие как сонливость, нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта (например, тошнота и рвота), тахикардия, тремор, тревожное возбуждение и

головокружение. В некоторых случаях отмечали развитие комы. Передозировка может вызвать серотониновый синдром с удлинением интервала QTc, развитием полиморфной желудочковой тахикардии типа «пируэт» (TdP), поэтому в случае передозировки сертралина рекомендуется наблюдать за показателями ЭКГ (см. раздел 4.4, 4.5 и 5.1),

Лечение

Специфический антидот для сертралина отсутствует. Рекомендуется установить и поддерживать проходимость дыхательных путей и, при необходимости, обеспечивать соответствующий уровень оксигенации и функции внешнего дыхания. Введение активированного угля вместе со слабительным может быть более эффективным, чем промывание желудка., поэтому следует учитывать возможность его применения при лечении передозировки. Вызывать рвоту не рекомендуется. Рекомендуется контролировать основные показатели работы сердца (например, ЭКГ) и другие основные показатели жизнедеятельности, а также проводить общую симптоматическую и поддерживающую терапию. У сертралина большой объем распределения, в связи с этим форсированный диурез, проведение диализа, гемоперфузии или переливание крови может оказаться безрезультатным.

5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамические свойства

Фармакотерапевтическая группа: психоаналептики; антидепрессанты; селективные ингибиторы обратного захвата серотонина.

Код АТХ: N06AB06

Механизм действия

Сертралин - антидепрессант, мощный селективный ингибитор обратного захвата серотонина (5-НТ) в нейронах *in vitro*, что приводит к усилению психологических эффектов 5-НТ у животных. Он оказывает очень слабое влияние на обратный захват норадреналина и дофамина нейронами. При применении в терапевтических дозах сертралин блокирует обратный захват серотонина тромбоцитами человека. Препарат не оказывает стимулирующего, седативного и антихолинергического действия, а также не проявляет кардиотоксического действия в исследованиях у животных. В контролируемых исследованиях у здоровых добровольцев сертралин не оказывал седативного действия и не влиял на психомоторную активность.

Благодаря селективному угнетению захвата 5-НТ, сертралин не влияет на катехоламинергическую активность, не обладает сродством к мускариновым (холинергическим), серотонинергическим, дофаминергическим, адренергическим, гистаминергическим, рецепторы гамма-аминомасляной кислоты (ГАМК) и бензодиазепиновым рецепторам.

Длительное применение сертралина у животных было связано со снижением активности рецепторов норадреналина в головном мозге, характерной для других антидепрессантов и антиобсессивных препаратов.

Сертралин не вызывает развития лекарственной зависимости. В плацебо-контролируемом двойном слепом рандомизированном исследовании сравнительного аддиктогенного потенциала сертралина, алпразолама и d-амфетамина у человека сертралин не оказывал положительного субъективного действия, свидетельствующего об аддиктивном потенциале. Напротив, пациенты оценили как алпразолам, так и d-амфетамин значительно выше, чем плацебо, по таким показателям, как благоприятное отношение к препарату, эйфория и аддиктивный потенциал. Сертралин не оказывал ни стимулирующего, ни тревожного действия, характерного для приема d-амфетамина, или седативного действия и психомоторного нарушения, характерного для приема алпразолама. У резус-макак, приученных к самостоятельному введению кокаина, прием сертралина не действовал как положительный стимул, в отличие от пентобарбитала и d-амфетамина.

Клиническая эффективность и безопасность

Большое депрессивное расстройство

Было проведено исследование при участии амбулаторных пациентов с депрессией, которые ответили на лечение сертралином в дозе 50–200 мг/сут к концу начальной 8-недельной открытой фазы лечения. Эти пациенты (N = 295) были рандомизированы для продолжения лечения сертралином в дозе 50–200 мг/сут или плацебо в течение 44 недель в двойном слепом режиме. У пациентов, принимавших сертралин, наблюдалась статистически более значимая низкая частота рецидивов, чем у пациентов, принимавших плацебо. Средняя доза препарата у пациентов, завершивших курс лечения, составляла 70 мг/сут. Доля пациентов, ответивших на лечение (ответом на лечение считалось отсутствие рецидива), составила 83,4 % в группе сертралина и 60,8 % в группе плацебо.

Посттравматическое стрессовое расстройство (ПТСР)

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

Электрофизиология сердца

В специальном хорошо спланированном исследовании интервала QTc, выполненном с использованием сверхтерапевтических доз в условиях равновесного состояния у здоровых добровольцев (получавших 400 мг/сутки, что в два раза превышает рекомендуемую суточную дозу), верхняя граница 2-стороннего 90 % ДИ для соответствующего по времени рассчитанного по методу наименьших квадратов среднего различия значений QTcF между сертралином и плацебо (11,666 мс) оказалось больше, чем предустановленный порог 10 с, во временной точке 4 часа после приема дозы. Анализ уровня воздействия и ответа указал на наличие незначительной положительной взаимосвязи между длительностью QTcF и концентрацией сертралина в плазме крови (0,036 мс/(нг/мл); $p < 0,0001$). Исходя из модели воздействия, порог для клинически значимого удлинения QTcF (то есть для прогнозируемого 90 % ДИ, превышающего 10 мс), по меньшей мере, в 2,6 раза превышает среднюю C_{max} (86 нг/мл) после самой высокой рекомендуемой дозы сертралина (200 мг/сут.) (см. разделы 4.4, 4.5, 4.8 и 4.9).

Пациенты детского возраста с ОКР

Безопасность и эффективность сертралина (в дозе 50–200 мг/сут) изучали при лечении амбулаторных пациентов детского возраста (от 6 до 12 лет) и подростков (в возрасте от 13 до 17 лет) с обсессивно-компульсивным расстройством (ОКР) без проявлений депрессии. После завершения однонедельного простого слепого вводного периода приема плацебо пациенты были рандомизированы для получения сертралина или плацебо в вариабельной дозе в течение 12 недель. Для детей в возрасте от 6 до 12 лет начальная доза препарата составляла 25 мг. У пациентов, рандомизированных в группу

сертралина, отмечалось значительно более выраженное улучшение состояния по сравнению с пациентами, получавшими плацебо, о чем свидетельствовали показатели оценки по Обсессивно-компульсивной шкале Йеля — Брауна (Children's Yale-Brown Obsessive Compulsive Scale — CY-BOCS) ($p=0,005$), Общей обсессивно-компульсивной шкале Национального института психического здоровья (National Institute of Mental Health — NIMH) ($p=0,019$) и подшкале для оценки улучшения Шкалы общего клинического впечатления (Clinical Global Impression — CGI) ($p=0,002$). Кроме того, в группе сертралина отмечалась тенденция к более выраженному улучшению, чем в группе плацебо, при оценке по подшкале для оценки степени тяжести шкалы CGI ($p=0,089$). В группе плацебо среднее значение показателя по шкале CY-BOCS на исходном уровне составляло $22,25 \pm 6,15$, а изменение этого показателя от исходного значения — $-3,4 \pm 0,82$, а в группе сертралина значения этих показателей составляли $23,36 \pm 4,56$ и $-6,8 \pm 0,87$ соответственно. По данным ретроспективного анализа, доля пациентов, ответивших на лечение, составляла 53 % в группе сертралина в сравнении с 37 % в группе плацебо ($p=0,03$). Ответом на лечение считалось снижение значения показателя по шкале CY-BOCS, основного показателя эффективности, как минимум на 25 % в конечной точке по сравнению со значением на исходном уровне.

Долгосрочные клинические исследования по оценке эффективности у пациентов детского возраста не проводились.

Дети

Данные о применении препарата у детей младше 6 лет отсутствуют.

Пострегистрационное исследование безопасности SPRITES

Было проведено наблюдательное пострегистрационное исследование безопасности с участием 941 пациента в возрасте от 6 до 16 лет для оценки долгосрочной безопасности лечения сертралином (в сочетании с психотерапией или без нее) по сравнению с психотерапией в отношении когнитивного, эмоционального, физического и пубертатного созревания продолжительностью до 3 лет. Это исследование также проводилось в условиях клинической практики у детей и подростков с первичным диагнозом ОКР, депрессии или других тревожных расстройств, и в нем оценивались когнитивная функция [оценка по тесту соединения цифр и букв (часть В) и метакогнитивному индексу из Опросника для оценки функций программирования и контроля у детей (Behaviour Rating Inventory of Executive Function — BRIEF), контроль поведения/эмоций (оценка по индексу контроля поведения из опросника BRIEF) и физическое/пубертатное созревание (оценка по стандартизованному индексу

роста/массы тела/индексу массы тела (ИМТ) и шкале Таннера)]. Сертралин одобрен для применения у пациентов детского возраста только для детей в возрасте 6 лет и старше с ОКР (см. раздел 4.1).

Стандартизация по каждому основному критерию эффективности на основании нормальных значений для пола и возраста показала, что общие результаты соответствовали нормальному развитию. Статистически значимых различий по основным критериям эффективности, за исключением массы тела, не было. Статистически значимое изменение для стандартизированной массы тела наблюдалось по результатам сравнительных анализов, однако выраженность изменения массы тела была небольшой [среднее (СО) изменение стандартизованных z-показателей $<0,5$ СО]. Масса тела увеличивалась в зависимости от дозы препарата.

5.2 Фармакокинетические свойства

Абсорбция

При ежедневном пероральном приеме в дозе от 50 до 200 мг один раз в сутки в течение 14 дней максимальная концентрация сертралина в плазме крови человека достигалась приблизительно через 4,5–8,4 часа после приема. Прием пищи существенно не влияет на биодоступность сертралина в таблетках.

Распределение

Приблизительно 98% сертралина связывается с белками плазмы крови.

Биотрансформация

Сертралин подвергается активному пресистемному метаболизму в печени.

Клинические данные и данные исследований *in vitro* свидетельствуют о том, что сертралин метаболизируется несколькими путями, в том числе с участием изоферментов CYP3A4, CYP2C19 (см. раздел 4.5) и CYP2B6. В условиях *in vitro* сертралин и его основной метаболит — дезметилсертралин — также являются субстратами р-гликопротеина.

Элиминация

Средний период полувыведения сертралина у молодых и пожилых пациентов составляет около 26 часов (диапазон от 22 до 36 часов). В соответствии с показателями терминального периода полувыведения наблюдается примерно двукратная кумуляция препарата до достижения равновесной концентрации через 1 неделю лечения (при режиме приема препарата один раз в сутки). Период полувыведения N-десметилсертралина варьирует в пределах от 62 до 104 часов. Сертралин и N-

десметилсертралин активно биотрансформируются в организме человека, конечные метаболиты выводятся в равных количествах почками и через кишечник.

Сертралин в неизмененном виде выводится почками в незначительном количестве ($<0,2\%$).

Линейность (нелинейность)

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

Особые группы пациентов

Лица пожилого возраста и подростки

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

Печеночная недостаточность

У пациентов с поражением печени увеличивается период полувыведения сертралина и в 3 раза возрастает значение AUC (см. разделы 4.2 и 4.4).

Почечная недостаточность

У пациентов с умеренным и тяжелым нарушением функции почек существенного накопления сертралина не наблюдалось.

Фармакогеномика

У пациентов с низкой метаболизирующей активностью ферментов CYP2C19 концентрация сертралина в плазме крови была примерно на 50 % выше, чем у пациентов с высокой метаболизирующей активностью. Клиническое значение этих данных не определено. Дозу препарата необходимо подбирать с учетом клинического ответа на лечение.

Дети

Пациенты детского возраста с обсессивно-компульсивным расстройством

Фармакокинетику сертралина изучали в группе из 29 пациентов в возрасте от 6 до 12 лет и 32 подростков в возрасте от 13 до 17 лет. Начальную дозу препарата, которая составляла 25 или 50 мг в сутки, в течение 32 дней постепенно (с шагом 25 или 50 мг соответственно) повышали до 200 мг/сут. Эти режимы приема препарата (с шагом 25 мг и 50 мг) переносились одинаково хорошо. При приеме препарата в дозе 200 мг концентрация сертралина в плазме крови в равновесном состоянии в группе пациентов 6–12 лет была приблизительно на 35 % выше, чем в группе пациентов 13–17 лет, и на 21

% выше, чем у взрослых в группе сравнения. Статистически значимых различий между мальчиками и девочками по величине клиренса препарата не отмечалось. Таким образом, при применении препарата у детей рекомендуется начинать лечение с низкой дозы и повышать ее с шагом 25 мг, особенно у детей с низкой массой тела. У подростков можно использовать те же дозы, что и для взрослых.

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1 Перечень вспомогательных веществ

магния стеарат

гипролоза

натрия карбоксиметилкрахмал (тип А)

кальция гидрофосфата дигидрат

целлюлоза микрокристаллическая;

оболочка:

гипромеллоза

макрогол 6000

титана диоксид (Е171).

6.2 Несовместимость

Не применимо.

6.3 Срок годности (срок хранения)

5 лет

6.4 Особые меры предосторожности при хранении

Хранить при температуре не выше 25 °С.

6.5 Характер и содержание первичной упаковки

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой 50 мг: по 10 таблеток в блистере из ПВХ/ПВДХ/ал.фольги. 1, 2 или 3 блистера помещают в картонную пачку вместе с листком-вкладышем.

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой 100 мг: по 14 таблеток в блистере из ПВХ/ПВДХ/ал.фольги. 1 или 2 блистера помещают в картонную пачку вместе с листком-вкладышем

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

Особые требования отсутствуют.

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Венгрия

ЗАО «Фармацевтический завод ЭГИС»

1106 Будапешт, ул. Керестури 30–38

Телефон: (+36–1) 803-5555

Электронная почта: mailbox@egis.hu

7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения

Претензии потребителей направлять по адресу:

Российская Федерация

ООО «ЭГИС-РУС»

121552, г. Москва, ул. Ярцевская, д.19, этаж 13, блок В

Телефон: +7 (495) 363-39-66

Электронная почта: pharmacovigilance@egis.ru

Республика Казахстан

Представительство ЗАО «Фармацевтический завод ЭГИС» в Республике Казахстан

050060, г. Алматы, ул. Жарокова 286 Г

Телефон: + 7 (727) 247 63 34, + 7 (727) 247 63 33

Электронная почта: egis@egis.kz

Республика Беларусь

Представительство ЗАО «Фармацевтический завод ЭГИС» (Венгрия) в Республике Беларусь

220053, г. Минск, пер. Ермака, д. 6А

Телефон: (017) 380-00-80, (017) 227-35-51, (017) 227-35-52

Факс: (017) 227-35-53

Электронная почта: info@egis.by

Республика Армения

Представительство ЗАО «Фармацевтический завод ЭГИС» в Республике Армения

0010, г. Ереван, ул. Анрапетутян, дом 67, 4 этаж

Телефон: +374-10-574509, +374-10-574686

Электронная почта: info@egis.am

8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

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

Дата первой регистрации:

10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА

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

V_0002