

## ИНСТРУКЦИЯ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА СЕРЕНАТА

**Регистрационный номер:**

**Торговое наименование 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 (Тип А) 7,5/15 мг, кальция гидрофосфат дигидрат 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:** 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:** Психоаналептики; антидепрессанты; селективные ингибиторы обратного захвата серотонина.

**Код АТХ:** N06AB06

**Фармакологические свойства**

***Фармакодинамика***

**Механизм действия**

Сертралин является мощным селективным ингибитором обратного захвата серотонина (5-НТ) в нейронах *in vitro*, что приводит к усилению психологических эффектов 5-НТ у животных. Он оказывает лишь очень слабое влияние на обратный захват норадреналина и дофамина нейронами. В клинических дозах сертралин блокирует 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. В соответствии с селективным ингибированием обратного захвата 5-НТ сертралин не влияет на катехоламинергическую активность. Сертралин не обладает аффинностью к мускариновым (холинергическим), серотонинергическим, дофаминергическим, адренергическим, гистаминергическим, ГАМК-ергическим и бензодиазепиновым рецепторам. Длительное

применение сертралина у животных сопровождалось снижением активности норадреналиновых рецепторов головного мозга, что также наблюдается и при использовании других клинически эффективных антидепрессивных 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. Сертралин не выступает в качестве положительного подкрепляющего стимула у макак-резусов, наученных самостоятельно принимать кокаин, а также не замещает в качестве дифференциального стимула ни d-амфетамин, ни пентобарбитал у макак-резусов.

#### 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. «Особые указания», «Взаимодействие с другими лекарственными средствами», «Побочное действие» и «Передозировка»).

### *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. «Показания к применению»).

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

#### ***Фармакокинетика***

##### 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 не существенно влияет на биодоступность сертралина в таблетках.

##### Распределение

Приблизительно 98 % препарата 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

метаболизироваться несколькими путями, в том числе с участием изоферментов CYP3A4, CYP2C19 (см. «Взаимодействие с другими лекарственными средствами») и CYP2B6. В условиях *in vitro* сертралин и его основной метаболит — дезметилсертралин — также являются субстратами р-гликопротеина.

#### Элиминация

Средний период полувыведения сертралина составляет около 26 часов (диапазон от 22 до 36 часов). В соответствии с показателями терминального периода полувыведения наблюдается приблизительно удвоенная кумуляция препарата до достижения равновесной концентрации, которая достигается через одну неделю приема препарата в режиме один раз в сутки. Период полувыведения N-дезметилсертралина колеблется в диапазоне от 62 до 104 часов. Сертралин и N-дезметилсертралин активно метаболизируются в организме человека, а конечные метаболиты выводятся с калом и мочой в равном количестве. Только незначительная часть сертралина (< 0,2 %) выводится с мочой в неизмененном виде.

#### Линейность/нелинейность

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

#### Особые группы пациентов

##### 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.

##### Подростки и лица пожилого возраста

Фармакокинетический профиль как у подростков, так и у пациентов пожилого возраста существенно не отличается от такового у взрослых пациентов 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. «Способ применения и дозы» и «Особые указания»).

##### 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.

#### **Показания к применению:**

- Эпизоды большого депрессивного расстройства. Профилактика рецидивов эпизодов большого депрессивного расстройства.
- Обсессивно-компульсивные расстройства (ОКР) у взрослых и детей в возрасте 6-17 лет.
- Панические расстройства с наличием или отсутствием агорафобии.
- Посттравматическое стрессовое расстройство (ПТСР).
- Социальное тревожное расстройство (Социальная фобия)

#### **Противопоказания**

- повышенная чувствительность к сертралину или к любому из вспомогательных веществ, входящих в состав препарата;
- детский возраст до 6 лет (при ОКР), для остальных показаний препарат противопоказан у пациентов младше 18 лет;
- противопоказано одновременное применение сертралина с ингибиторами моноаминоксидазы (ИМАО) необратимого действия в связи с риском развития серотонинового синдрома, проявляющегося агитацией, 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 исследований с участием беременных женщин не проводилось. Однако большое количество данных свидетельствует о том, что прием сертралина не приводит к врожденным порокам развития. Исследования на животных показали возможное влияние сертралина на репродуктивную функцию, вероятно, это влияние связано с материнской токсичностью, вызванной фармакодинамическими эффектами действующего вещества и (или) прямым фармакодинамическим действием препарата 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/СИОЗСН в течение одного месяца до родов (см. «Особые указания» и «Побочное действие»).

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, сертралин и его метаболит N-дезметилсертралин в небольших количествах проникают в грудное молоко. При этом в сыворотке крови ребенка эти вещества не определялись или их концентрации были ничтожно малы. Лишь в одном случае концентрация в сыворотке крови младенца составила около 50 % от сывороточной концентрации у матери (при этом видимого негативного влияния на здоровье ребенка не наблюдалось). 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. В связи с этим применение препарата у кормящих матерей 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.

## **Способ применения и дозы**

Сертралин назначают внутрь, один раз в сутки утром или вечером, вне зависимости от приема пищи.

### Режим дозирования

#### *Начальная терапия*

#### 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). После одной недели приема препарата дозу следует увеличить до 50 мг один раз в сутки. Было показано, что данный режим дозирования снижает частоту возникновения ранних побочных эффектов, развивающихся на фоне лечения и характерных для панического расстройства.

#### *Подбор дозы*

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

Пациентам, не отвечающим на лечение в дозе 50 мг, может потребоваться повышение дозы препарата. Коррекцию дозы препарата следует проводить с шагом 50 мг с 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 наблюдаться 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. «Особые указания»).

##### *Пациенты с почечной недостаточностью*

У пациентов с нарушением функции почек коррекция дозы препарата не требуется (см. «Особые указания»).

##### *Пациенты с печеночной недостаточностью*

К применению сертралина у пациентов с заболеваниями печени следует подходить с осторожностью. У пациентов с печеночной недостаточностью следует снизить дозу препарата или уменьшить частоту его приема (см. «Особые указания»). Сертралин не следует применять для лечения пациентов с тяжелой печеночной недостаточностью, так как клинические данные для этой категории больных отсутствуют (см. «Особые указания»).

#### Дети

##### *Дети и подростки с ОКР*

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 случае необходимости, если ответ на лечение меньше ожидаемого, дозу препарата в дальнейшем можно повышать с шагом 50 мг/сут в течение нескольких недель. Максимальная суточная доза составляет 200 мг. Однако при повышении дозы препарата с 50 мг следует учитывать массу тела, которая у детей, как правило, меньше, чем у взрослых пациентов. Промежуток времени до следующего изменения дозы должен быть не меньше одной недели. Эффективность препарата для лечения большого депрессивного расстройства у детей не доказана.

Данные о применении у детей младше 6 лет отсутствуют (см. «Особые указания»).

*Симптомы отмены при прекращении терапии сертралином*

Следует избегать резкой отмены препарата. Если терапию сертралином необходимо прекратить, дозу постепенно снижают в течение как минимум одной или двух недель, чтобы снизить риск развития реакций отмены (см. «Особые указания» и «Побочное действие»). 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.

### **Побочное действие**

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. Данные нежелательные реакции зависят от дозы и обычно проходят при продолжении терапии.

При применении препарата возможно повышение артериального давления.

Профиль нежелательных реакций, наиболее часто наблюдавшийся в двойных слепых плацебо-контролируемых исследованиях у пациентов с ОКР, паническим расстройством, ПТСР и социальным тревожным расстройством, не отличается 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 постмаркетинговых (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 и социальным тревожным расстройством.

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

Нежелательные реакции представлены по системно-органным классам (СОК) и частоте. Внутри каждой частотной группы нежелательные реакции располагаются в порядке убывания выраженности. Частота развития определяется как: очень часто ( $\geq 1/10$ ), часто (от  $1/100$  до  $< 1/10$ ), нечасто (от  $\geq 1/1\ 000$  до  $< 1/100$ ), редко (от  $\geq 1/10\ 000$  до  $< 1/1\ 000$ ), очень редко ( $< 1/10\ 000$ ) и частота неизвестна (на основании имеющихся данных оценить невозможно):

*Инфекции и инвазии:* часто - инфекции верхних дыхательных путей, фарингит, ринит; нечасто - гастроэнтерит, средний отит; редко - дивертикулит<sup>§</sup>.

*Доброкачественные, злокачественные и неуточненные новообразования (включая кисты и полипы):* нечасто – новообразования.

*Нарушения со стороны крови и лимфатической системы:* редко - лимфаденопатия, тромбоцитопения<sup>\*§</sup>, лейкопения<sup>\*§</sup>.

*Нарушения со стороны иммунной системы:* нечасто - гиперчувствительность<sup>\*</sup>, сезонная аллергия<sup>\*</sup>; редко - анафилактикоидные реакции<sup>\*</sup>.

*Эндокринные нарушения:* нечасто - гипотиреоз<sup>\*</sup>; редко - гиперпролактинемия<sup>\*§</sup>, неадекватная секреция антидиуретического гормона<sup>\*§</sup>.

*Нарушения метаболизма и питания:* часто - снижение аппетита, повышение аппетита<sup>\*</sup>; редко - гиперхолестеринемия, сахарный диабет<sup>\*</sup>, гипогликемия<sup>\*</sup>, гипергликемия<sup>\*§</sup>, гипонатриемия<sup>\*§</sup>.

*Психические нарушения:* очень часто – бессонница; часто - тревога<sup>\*</sup>, депрессия<sup>\*</sup>, агитация<sup>\*</sup>, снижение либидо<sup>\*</sup>, повышенная возбудимость, деперсонализация, ночные кошмары, скрежет зубами во сне<sup>\*</sup>; нечасто - суицидальные мысли/поведение, психотические нарушения<sup>\*</sup>, нарушение мышления, апатия, галлюцинации<sup>\*</sup>, агрессия<sup>\*</sup>, эйфория<sup>\*</sup>, паранойя; редко - конверсионное расстройство<sup>\*§</sup>, паронирия<sup>\*§</sup> (болезненные сновидения), лекарственная зависимость, хождение во сне, преждевременная эякуляция.

*Нарушения со стороны нервной системы:* очень часто - головокружение, головная боль<sup>\*</sup>, сонливость; часто - тремор, нарушение двигательной функции (включая экстрапирамидальные расстройства, такие как гиперкинез, гипертонус, дистония, скрежет зубами или нарушения походки), парестезия<sup>\*</sup>, гипертонус<sup>\*</sup>, нарушение внимания, дисгевзия; нечасто - амнезия, гипестезия<sup>\*</sup>, непроизвольные мышечные сокращения<sup>\*</sup>, обморок<sup>\*</sup>, гиперкинезия<sup>\*</sup>, мигрень<sup>\*</sup>, судороги<sup>\*</sup>, постуральное головокружение, нарушение координации, нарушения речи; редко - кома<sup>\*</sup>, акатизия (см. «Особые указания»), дискинезия, гиперестезия, цереброваскулярный спазм (включая обратимую вазоконстрикцию сосудов головного мозга и синдром Колла — Флеминга)<sup>\*§</sup>, психомоторное возбуждение<sup>\*§</sup> (см. «Особые указания»), сенсорные нарушения, хореоатетоз<sup>§</sup>, также сообщалось о развитии признаков и симптомов, связанных с серотониновым синдромом<sup>\*</sup> или злокачественным нейролептическим синдромом: агитация, нарушение сознания, диафорез, диарея, лихорадка, артериальная гипертензия, ригидность мышц, тахикардия<sup>§</sup>. В некоторых случаях данные симптомы связаны с одновременным применением серотонинергических препаратов.

*Нарушения со стороны органа зрения:* часто - нарушение зрения<sup>\*</sup>; нечасто - мидриаз<sup>\*</sup>; редко - скотома, глаукома, диплопия, фотофобия, кровоизлияние в переднюю камеру глаза<sup>\*§</sup>, разный размер зрачков<sup>\*§</sup>, нарушение зрения<sup>§</sup>, расстройства слезного аппарата; частота неизвестна – макулопатия.

*Нарушения со стороны органа слуха и лабиринта:* часто - звон в ушах<sup>\*</sup>; нечасто - боль в ушах.

*Нарушения со стороны сердца:* часто - ощущение сердцебиения<sup>\*</sup>; нечасто - тахикардия<sup>\*</sup>, заболевания сердца; редко - инфаркт миокарда<sup>\*§</sup>, развитие полиморфной желудочковой тахикардии типа «пируэт» (torsade de pointes)<sup>\*§</sup> (см. «Особые указания», «Взаимодействие с другими лекарственными средствами» и «Фармакологические свойства»), брадикардия, удлинение интервала QTc<sup>\*</sup> (см. «Особые указания», «Взаимодействие с другими лекарственными средствами» и «Фармакологические свойства»).

*Нарушения со стороны сосудов:* часто - «приливы»<sup>\*</sup>; нечасто - патологическое кровотечение (например, желудочно-кишечное кровотечение)<sup>\*</sup>, артериальная гипертензия<sup>\*</sup>, гиперемия, гематурия<sup>\*</sup>; редко периферическая ишемия.

*Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения:* часто - зевота<sup>\*</sup>; нечасто - одышка, носовое кровотечение<sup>\*</sup>, бронхоспазм<sup>\*</sup>; редко - гипервентиляция, интерстициальное заболевание легких<sup>\*§</sup>, эозинофильная пневмония<sup>\*§</sup>, ларингоспазм, дисфония, стридор<sup>\*§</sup>, гиповентиляция, икота.

*Желудочно-кишечные нарушения:* очень часто - тошнота, диарея, сухость слизистой оболочки полости рта; часто- диспепсия, запор<sup>\*</sup>, боль в животе<sup>\*</sup>, рвота<sup>\*</sup>, метеоризм; нечасто - мелена, поражение зубов, эзофагит, глоссит, геморрой, повышенное слюноотделение, дисфагия, отрыжка, поражение языка; редко - язвенное поражение слизистой оболочки полости рта, панкреатит<sup>\*§</sup>, кровь в стуле, язвенное поражение языка стоматит; частота неизвестна - микроскопический колит<sup>\*</sup>.

*Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей:* редко - нарушение функции печени, серьезные нарушения функции печени (включая гепатит, желтуху и печеночную недостаточность).

*Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей:* часто - повышенное потоотделение, сыпь<sup>\*</sup>; нечасто - периорбитальный отек<sup>\*</sup>, крапивница<sup>\*</sup>, алопеция<sup>\*</sup>, кожный зуд<sup>\*</sup>, пурпура<sup>\*</sup>, дерматит, сухость кожи, отек лица, холодный пот; редко - редкие сообщения о тяжелых кожных нежелательных реакциях (ТКНР): например, синдром Стивенса — Джонсона<sup>\*</sup> и эпидермальный некролиз<sup>\*§</sup>, кожная реакция<sup>\*§</sup>, реакция фотосенсибилизации<sup>§</sup>, ангионевротический отек, нарушение текстуры волос, изменение запаха кожи, буллезный дерматит, фолликулярная сыпь.

*Нарушения со стороны мышечной, скелетной и соединительной ткани:* часто - боль в спине, артралгия\*, миалгия; нечасто - остеоартрит, мышечные судороги, мышечные спазмы\*, мышечная слабость; редко - рабдомиолиз\*§, нарушения со стороны костной ткани; частота неизвестна - тризм\*.

*Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей:* нечасто - учащенное мочеиспускание, нарушение мочеиспускания, задержка мочи, недержание мочи\*, полиурия, ноктурия; редко - задержка мочеиспускания\*, олигурия.

*Нарушения со стороны репродуктивной системы и молочных желез:* очень часто - нарушение эякуляции; часто - нарушение менструального цикла\*, эректильная дисфункция; нечасто - половая дисфункция (см. «Особые указания»), меноррагия, вагинальное кровотечение, нарушение половой функции у женщин (см. «Особые указания»); редко - галакторея\*, атрофический вульвовагинит, выделения из половых органов, баланопостит\*§, гинекомастия\*, приапизм\*; частота неизвестна - послеродовое кровотечение\*†.

*Общие нарушения и реакции в месте введения:* очень часто - повышенная утомляемость\*; часто - недомогание\*, боль в груди\*, астения\*, пирексия\*; нечасто - периферический отек\*, озноб, нарушение походки\*, жажда; редко - грыжа, снижение переносимости лекарственного препарата.

*Лабораторные и инструментальные данные:* часто - повышение массы тела\*; нечасто - повышение активности аланинаминотрансферазы\*, повышение активности аспартатаминотрансферазы\*, снижение массы тела\*; редко - повышенное содержание холестерина в крови\*, отклонения от нормы лабораторных показателей, нарушение свойств семенной жидкости, нарушение функции тромбоцитов\*§.

*Травмы, интоксикации и осложнения процедур:* часто – травмы.

*Хирургические и медицинские процедуры:* редко - вазодилатация.

\* НР, выявленные в постмаркетинговом периоде

§ Частота возникновения НР 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. «Особые указания» и «Применение при беременности и в период грудного вскармливания»).

#### Симптомы отмены при прекращении терапии сертралином

Прекращение лечения сертралином (в особенности резкое) часто приводит к развитию синдрома отмены. Наиболее часто сообщается о головокружении, нарушении чувствительности (включая парестезии), нарушениях сна (включая бессонницу и яркие сны), ажитация или психомоторное возбуждение, тошнота и или рвота, тремор и головная боль. В целом эти реакции 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. «Способ применения и дозы» и «Особые указания»).

#### Пациенты пожилого возраста

Применение СИОЗС и 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. «Особые указания»).

#### Дети

Более чем у 600 пациентов детского возраста, получавших терапию сертралином, общий профиль побочных реакций был в целом схожим с профилем безопасности у взрослых пациентов. В контролируемых исследованиях (с участием 281 пациента, получавшего сертралин) отмечались следующие побочные реакции.

*Очень часто ( $\geq 1/10$ ):* Головная боль (22 %), бессонница (21 %), диарея (11 %) и 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 ( $\geq 1/1\ 000$ , но  $< 1/100$ ):* Удлинение интервала QT на ЭКГ (см. «Особые указания», «Взаимодействие с другими лекарственными препаратами» и «Фармакологические свойства»), попытки суицида, судороги, экстрапирамидные расстройства, парестезия, депрессивные симптомы, галлюцинации, пурпура, гипервентиляция, анемия, нарушение функции печени, повышение активности аланинаминотрансфераза (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, нарушение менструального цикла, алопеция, дерматит, поражение кожи, изменение запаха кожи, крапивница, скрежет зубами во сне (бруксизм), «приливы» крови к коже лица.

Частота неизвестна (на Энурез.  
основании имеющих  
данных оценить  
невозможно):

### 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 (ТЦА). Механизм данного побочного эффекта неизвестен.

### **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 побочные эффекты, 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. «Особые указания», «Взаимодействие с другими лекарственными средствами» и «Фармакологические свойства»).

#### 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.

## **Взаимодействие с другими лекарственными средствами**

### 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 (см. «Противопоказания»).

*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. «Противопоказания»).

*Обратимые неселективные ИМАО (линезолид)*

Антибиотик линезолид представляет собой слабый обратимый неселективный ИМАО. Его не следует применять у пациентов, получающих терапию сертралином (см. «Противопоказания»). Были отмечены тяжелые нежелательные реакции у пациентов, которые недавно прекратили терапию ИМАО и начали прием сертралина (например, метиленовым синим) 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, гипертермию с симптомами, напоминающими злокачественный нейролептический синдром, судороги и летальный исход.

*Пимозид*

Согласно проведенному исследованию, при однократном приеме пимозиды в низкой дозе (2 мг) совместно с сертралином концентрация пимозиды увеличивалась приблизительно на 35 %. Это не было связано с какими-либо изменениями на ЭКГ. Поскольку механизм этого взаимодействия неизвестен, а пимозид отличается узким терапевтическим индексом, одновременный прием пимозиды и сертралина противопоказан (см. «Противопоказания»).

Одновременное применение сертралина и следующих препаратов не рекомендуется

*Средства, угнетающие ЦНС, и алкоголь*

У здоровых людей одновременное применение сертралина в дозе 200 мг ежедневно не потенцировало эффект алкоголя, карбамазепина, галоперидола или фенитоина на когнитивную и психомоторную деятельность. Тем не менее, употребление алкоголя во время лечения сертралином не рекомендуется.

*Другие серотонинергические препараты*

См. «Особые указания».

Опиоиды (например, фентанил [применяется во время наркоза или для лечения хронической боли]) и другие серотонинергические препараты (включая серотонинергические антидепрессанты, амфетамины, триптаны) рекомендуется назначать с осторожностью.

Особые меры предосторожности

*Препараты, увеличивающие интервал QT*

Риск удлинения интервала QTc и (или) развития желудочковых аритмий (например, типа «пируэт») может повышаться при одновременном применении сертралина и других лекарственных препаратов, увеличивающих интервал QTc (например, некоторых антипсихотиков и антибиотиков) (см. «Особые указания» и «Фармакологические свойства»).

*Литий*

По данным плацебо-контролируемого исследования с участием здоровых добровольцев, фармакокинетика лития существенно не изменялась 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.

*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 ингибирования метаболизма фенитоина. Тем не менее, имеются отдельные сообщения о повышении концентрации фенитоина при одновременном применении с сертралином. Поэтому рекомендуется контролировать концентрацию фенитоина в плазме крови с момента назначения сертралина с соответствующей коррекцией дозы. Кроме того, на фоне терапии фенитоином и известных индукторов CYP3A4 уровень сертралина в плазме крови может снижаться.

*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 были зарегистрированы 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 появляться при одновременном применении с другими препаратами этого же класса. При наличии клинических показаний для одновременного применения сертралина и триптанов рекомендуется соответствующее наблюдение за состоянием пациента (см. «Особые указания»).

### *Варфарин*

При одновременном применении сертралина в дозе 200 мг в сутки с варфарином отмечалось 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 показатель протромбинового времени в период начала терапии сертралином и в период отмены препарата.

### *Другие лекарственные взаимодействия (дигоксин, атенолол, циметидин)*

Одновременное применение сертралина и циметидина в значительной степени снижает клиренс сертралина. Клиническая значимость этих изменений неизвестна. Сертралин не влиял на  $\beta$ -адреноблокирующее действие атенолола. Лекарственного взаимодействия между сертралином (200 мг в сутки) и дигоксином также не выявлено.

### *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 (см. «Особые указания»).

### *Мышечные релаксанты (НМАК)*

Селективные ингибиторы обратного захвата серотонина (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. Установлено, что длительное лечение сертралином в дозе 50 мг в сутки повышает (в среднем на 23–37 %) равновесную концентрацию в плазме крови дезипрамина (маркер активности изофермента CYP2D6). Клинически значимое взаимодействие отмечается также при одновременном применении с лекарственными средствами с узким терапевтическим индексом, в метаболизме которых принимает участие изофермент CYP2D6 (например,

трициклические антидепрессанты, типичные антипсихотики и антиаритмические лекарственные средства 1С класса, такие как пропafenон и флекаинид).

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 (диазепамом) 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.

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. «Особые указания»).

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 (таких как апрепитант, эритромицин, флуконазол, верапамил и дилтиазем). Таким образом, 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 фермент (см. «Фармакологические свойства»). Нельзя исключить взаимодействие между мощными ингибиторами изофермента CYP2C19 (такими как омепразол, лансопразол, пантопразол, рабепразол, флуоксетин и флувоксамин) и сертралином.

### **Особые указания**

#### Серотониновый синдром (СС) и злокачественный нейролептический синдром (ЗНС)

При применении селективных ингибиторов обратного захвата серотонина (СИОЗС), включая сертралин, были зарегистрированы случаи развития потенциально опасных для жизни синдромов, таких как серотониновый синдром (СС) и злокачественный нейролептический синдром (ЗНС). Риск возникновения серотонинового синдрома или ЗНС при лечении СИОЗС увеличивается при одновременном приеме сертралина с другими серотонинергическими

препаратами (включая другие серотонинергические антидепрессанты, амфетамины и препараты группы триптанов), с лекарственными препаратами, ухудшающими метаболизм серотонина (в том числе ИМАО, например метиленовый синий), антипсихотическими препаратами и другими антагонистами дофамина, а также с опиоидами. Пациентов следует наблюдать на предмет развития признаков и симптомов серотонинового синдрома или ЗНС (см. «Противопоказания»).

Переход с селективных ингибиторов обратного захвата серотонина (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. Поэтому следует соблюдать осторожность и основываться на тщательной медицинской оценке при смене препаратов, в особенности лекарственных препаратов длительного действия, таких как флуоксетин.

Другие серотонинергические препараты, такие как триптофан, фенфлурамин и агонисты рецепторов 5-НТ

Одновременное назначение сертралина и других лекарственных препаратов, усиливающих эффекты серотонинергической нейротрансмиссии, таких как амфетамины, триптофан, фенфлурамин, агонисты рецепторов 5-НТ или растительное лекарственное средство — зверобой обыкновенный (*Hypericum perforatum*), следует осуществлять с осторожностью и по возможности избегать такого применения в связи с потенциальным риском фармакодинамического взаимодействия.

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

Во время пострегистрационного применения сертралина были зафиксированы случаи TdP и удлинения интервала QTc. Большинство случаев были зарегистрированы у пациентов с повышенным риском удлинения интервала QTc/развития 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 гипомagneмизм, удлинение интервала QTc в семейном анамнезе, брадикардия и одновременное применение лекарственных средств, удлиняющих интервал QTc, сертралин следует применять с осторожностью (см. «Взаимодействие с другими лекарственными средствами» и «Фармакологические свойства»).

Активация маниакального и гипоманиакального состояния

Появление симптомов маниакального или гипоманиакального состояния было зарегистрировано у небольшого процента пациентов, получавших представленные на рынке антидепрессанты и антиобсессивные препараты, в числе которых был и сертралин. В связи с этим сертралин следует применять с осторожностью у пациентов с наличием в анамнезе



маниакального/гипоманиакального состояния. Во время лечения необходимо тщательное наблюдение врачом за состоянием пациентов. В случае перехода заболевания в маниакальную фазу терапию сертралином следует прекратить.

### Шизофрения

У пациентов с шизофренией могут усиливаться психотические симптомы.

### Судороги

На фоне лечения сертралином могут возникать судорожные приступы, поэтому следует избегать применения препарата у пациентов с нестабильной эпилепсией и тщательно наблюдать за состоянием пациентов с контролируемой эпилепсией. В случае развития судорожных приступов терапию сертралином следует прекратить.

### Суицид/суицидальные мысли/попытки суицида или клиническое обострение

При депрессии повышается вероятность появления суицидальных мыслей и возрастает риск членовредительства и суицида (суицидальные действия и проявления). Этот риск сохраняется до тех пор, пока не наступит значительное улучшение симптомов. Поскольку улучшение может не наступить в течение первых нескольких недель лечения, следует тщательно наблюдать за состоянием пациентов до наступления улучшения. Клинический опыт на сегодняшний день показывает, что на начальном этапе лечения возможно повышение риска суицида.

При других психических расстройствах, для лечения которых предназначен сертралин, также может быть повышен риск суицидальных действий и проявлений. Эти расстройства также могут сочетаться с депрессией (большим депрессивным расстройством). В связи с этим при лечении пациентов с другими психическими заболеваниями необходимо соблюдать такие же меры предосторожности, как и при лечении пациентов с большим депрессивным расстройством.

При наличии суицидальных действий и проявлений в анамнезе, а также при наличии существенных проявлений суицидального мышления перед началом лечения повышается вероятность появления суицидальных мыслей и попыток суицида на фоне лечения. В подобных случаях необходимо особенно тщательно наблюдать за состоянием пациентов во время лечения. 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.

При проведении медикаментозной терапии, особенно на начальном этапе и после изменения дозы препаратов, необходимо тщательно контролировать состояние пациентов, прежде всего пациентов из группы с высоким риском суицида. Пациентов (и их опекунов) следует предупредить о необходимости отслеживать появление любых признаков клинического обострения, суицидального поведения или мыслей, а также необычных изменений в поведении. При появлении этих симптомов необходимо незамедлительно обращаться за медицинской помощью.

### Сексуальная дисфункция

Селективные ингибиторы обратного захвата серотонина (СИОЗС) могут вызывать симптомы сексуальной дисфункции (см. «Побочное действие»). Поступали сообщения о длительной сексуальной дисфункции, симптомы которой сохранялись, несмотря на прекращение приема СИОЗС.

### Дети

Сертралин не следует применять для лечения детей и подростков в возрасте младше 18 лет, за исключением пациентов с ОКР в возрасте 6 лет и старше. В клинических исследованиях суицидальные наклонности (попытки суицида и суицидальные мысли) и враждебность (преимущественно агрессивность, оппозиционное поведение и гнев) чаще наблюдались у детей и подростков, получавших 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. «Фармакологические свойства»). Несколько случаев замедления роста и задержки полового созревания были зарегистрированы во время постмаркетингового периода. При долгосрочной терапии пациентов детского возраста врачи должны осуществлять мониторинг на предмет отклонения от нормы в развитии.

### Патологическое кровотечение/кровоизлияние

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. «Применение при беременности и в период грудного вскармливания» и «Побочное действие»). При применении СИОЗС у пациентов рекомендуется соблюдать осторожность, в особенности при одновременном применении с лекарственными препаратами, известными своим влиянием на функцию тромбоцитов (например, антикоагулянтами, атипичными антипсихотиками и фенотиазинами, большинством трициклических антидепрессантов, ацетилсалициловой кислотой и нестероидными противовоспалительными средствами (НПВС)), так же, как и у пациентов с нарушениями свертываемости крови в анамнезе (см. «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»).

### 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). Были зарегистрированы случаи снижения уровня натрия в сыворотке крови ниже 110 ммоль/л.

У пожилых пациентов риск развития гипонатриемии при приеме СИОЗС и СИОЗСН может быть повышен. Пациенты, принимающие диуретики или имеющие обезвоживание по другой причине, также могут быть подвержены повышенному риску (см. «Применение у пациентов пожилого возраста»). У пациентов с симптоматической гипонатриемией следует рассмотреть возможность прекращения терапии сертралином; им следует оказать соответствующую медицинскую помощь. Признаки и симптомы гипонатриемии включают головную боль, нарушение концентрации внимания, нарушение памяти, спутанность сознания, слабость и нарушение равновесия, которое может привести к падению. Признаки и симптомы, связанные с более тяжелыми и (или) острыми случаями, включали галлюцинацию, обморок, судороги, кому, остановку дыхания и смерть.

#### Симптомы отмены при прекращении терапии сертралином

После отмены препарата, особенно в случае резкого прекращения приема, часто развивается синдром отмены (см. «Побочное действие»). В клинических исследованиях частота возникновения симптомов отмены составила 23 % у пациентов, прекративших прием препарата, по сравнению с 12 % пациентов, продолживших терапию сертралином.

Вероятность развития симптомов отмены может зависеть от ряда факторов, в том числе от дозы и продолжительности лечения, а также от скорости снижения дозы. К наиболее частым реакциям относятся головокружение, сенсорные нарушения (в том числе парестезия), нарушения сна (в том числе бессонница и яркие сновидения), тревожное возбуждение или тревога, тошнота и (или) рвота, тремор и головная боль. Как правило, это симптомы легкой или умеренной степени, однако в некоторых случаях они могут быть тяжелыми. Обычно эти симптомы развиваются в первые несколько дней после прекращения лечения, но сообщалось об очень редких случаях появления этих симптомов при случайном пропуске приема препарата. Симптомы отмены обычно проходят без лечения в течение 2 недель, но у некоторых пациентов они могут сохраняться в течение более длительного времени (2–3 месяца или дольше). В связи с этим при прекращении терапии рекомендуется постепенно снижать дозу сертралина в течение нескольких недель или месяцев в зависимости от состояния пациента (см. «Способ применения и дозы»).

#### Акатизия/психомоторное возбуждение

Применение сертралина в некоторых случаях сопровождалось развитием акатизии, состояния, характеризующегося неприятным или мучительным ощущением беспокойства и стремлением к движению, сочетающимся с неспособностью спокойно сидеть или стоять.

Вероятность развития этих изменений более высока в первые несколько недель лечения. Повышение дозы препарата при наличии данных симптомов 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. У пациентов с печеночной недостаточностью следует снизить дозу препарата или уменьшить частоту его приема. Сертралин не рекомендуется принимать пациентам с тяжелыми нарушениями функции печени (см. «Способ применения и дозы»).

#### Нарушение функции почек

Сертралин подвергается экстенсивному метаболическому превращению, и выведение препарата с мочой в неизменной 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 с учетом степени нарушения функции почек не требуется.

#### Применение у пациентов пожилого возраста

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 «Особые указания»).

#### Сахарный диабет

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

#### Электросудорожная терапия (ЭСТ)

Клинических исследований для оценки риска и возможной пользы от комбинированного применения ЭСТ и приема сертралина не проводилось.

#### Грейпфрутовый сок

Употреблять грейпфрутовый сок во время лечения сертралином не рекомендуется (см. «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»).

#### Влияние на показатели скрининговых анализов мочи

У пациентов, принимавших сертралин, были зафиксированы ложноположительные результаты скрининговых иммунологических анализов на бензодиазепины. Это было обусловлено недостаточной специфичностью иммуноферментных скрининговых анализов. Ложноположительных результатов анализов можно ожидать в течение нескольких дней после прекращения терапии сертралином. Подтверждающие анализы, такие как газовая хроматография/масс-спектрометрия, помогут дифференцировать сертралин от бензодиазепинов.

#### Закрытоугольная глаукома

СИОЗС, включая сертралин, могут влиять на размер зрачка, вызывая мидриаз. Этот мидриатический эффект способен вызывать сужение угла глаза, обуславливая повышение внутриглазного давления и закрытоугольную глаукому, в особенности у пациентов с соответствующей предрасположенностью. В связи с этим сертралин следует применять с осторожностью у пациентов с закрытоугольной глаукомой или с глаукомой в анамнезе.

Сертралин способен вызывать сужение угла передней камеры глаза, что может привести к повышению внутриглазного давления и к развитию закрытоугольной глаукомы.

#### Вспомогательные вещества

Препарат Серената дозировками 50 мг и 100 мг содержит 7,5 мг и 15,0 мг соединений натрия соответственно. Пациентам, придерживающимся гипонатриевой диеты, можно сообщить, что этот препарат практически не содержит натрия.

#### **Влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами**

Клинические фармакологические исследования показали, что сертралин не влияет на психомоторные функции. Однако пациентов следует предостеречь 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.

#### **Форма выпуска**

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 50 мг и 100 мг.

По 10 таблеток в блистер из ПВХ пленки и алюминиевой фольги (ПВХ/АЛ блистер).

По 3 или 5 блистеров вместе с инструкцией по применению в картонную пачку.

#### **Условия хранения**

Хранить при температуре не выше 25°C, в недоступном для детей месте.

#### **Срок годности:**

3 года. Не использовать по истечении срока годности, указанного на упаковке.

#### **Условия отпуска:** по рецепту

**Производитель**

Торрент Фармасьютикалс Лтд.

Вилладж: Бхуд и Макхну Мажра, Техсил: Бадди-173205, Дист.: Солан. (Х.П.), Индия

**Держатель регистрационного удостоверения**

Торрент Фармасьютикалс Лтд.

Torrent Pharmaceuticals Ltd.

Торрент Хаус, Офф Ашрам Роуд,

Ахмедабад 380 009, Индия

**Организация, принимающая претензии потребителей**

Представительство Торрент Фармасьютикалс Лтд.

г. Москва 117418 ул. Новочеремушкинская, д. 61

тел: (495) 258 59 90, факс: (495) 258 59 89

e-mail: torrent@torrentpharma.ru