

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Золофт, 50 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Золофт, 100 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Действующее вещество: сертралин.

Золофт, 50 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

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

Золофт, 100 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

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

Вспомогательные вещества, наличие которых надо учитывать в составе лекарственного препарата: карбоксиметилкрахмал натрия (см. раздел 4.4).

Полный перечень вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

Золофт, 50 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Белые овальные двояковыпуклые таблетки, покрытые пленочной оболочкой, с гравировкой «Pfizer» на одной стороне и «ZLT» с цифрой «50», разделенные риской, на другой.

Золофт, 100 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Белые овальные двояковыпуклые таблетки, покрытые пленочной оболочкой, с гравировкой «Pfizer» на одной стороне и «ZLT» с цифрой «100» на другой.

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ

4.1. Показания к применению

Золофт показан для лечения:

- эпизодов большого депрессивного расстройства и профилактики рецидивов эпизодов большого депрессивного расстройства у взрослых с 18 лет;

- панического расстройства с агорафобией или без нее у взрослых с 18 лет;
- обсессивно-компульсивного расстройства (ОКР) у взрослых и у детей в возрасте 6 лет и старше;
- социального тревожного расстройства у взрослых с 18 лет;
- посттравматического стрессового расстройства (ПТСР) у взрослых с 18 лет.

4.2. Режим дозирования и способ применения

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 понадобиться 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. 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 снизить дозу препарата или уменьшить частоту его приема (см. раздел 4.4). Сертралин не следует применять для лечения пациентов с тяжелой печеночной недостаточностью, так как клинические данные для этой категории больных отсутствуют (см. раздел 4.4).

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. также раздел 4.4).

Способ применения

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

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. 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

Применение препарата Золофт противопоказано при:

- гиперчувствительности к действующему веществу или к любому из вспомогательных веществ, перечисленных в разделе 6.1.
- назначение сертралина пациентам, получающим необратимые ингибиторы моноаминоксидазы (ИМАО), противопоказано из-за риска развития серотонинового синдрома с такими симптомами, как тревожное возбуждение, тремор и гипертермия. Сертралин следует назначать не ранее чем через 14 дней после прекращения терапии необратимыми ИМАО. Терапию сертралином необходимо прекратить не позже, чем за 7 дней до начала лечения необратимыми ИМАО (см. раздел 4.5).
- одновременное применение с пимозидом противопоказано (см. раздел 4.5).

4.4. Особые указания и меры предосторожности при применении

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. раздел 4.3).

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 гипомагнемия, удлинение интервала QTc в семейном анамнезе, брадикардия и одновременное применение лекарственных средств, удлиняющих интервал QTc, сертралин следует применять с осторожностью (см. разделы 4.5 и 5.1).

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. раздел 4.8). 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. раздел 5.1). Несколько случаев замедления роста и задержки полового созревания были зарегистрированы во время постмаркетингового 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 отклонения от нормы в развитии.

Патологическое кровотечение/кровοизлияние

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). 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. 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). 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. раздел 4.8). 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. раздел 4.2).

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. раздел 4.2).

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 4.4).

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. раздел 4.5).

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

В таблетках препарата Золофт дозировками 50 мг и 100 мг содержится 18,75 мг и 37,5 мг соединений натрия соответственно. Пациентам, придерживающимся гипонатриевой диеты, можно сообщить, что этот препарат практически не содержит натрия.

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 (см. раздел 4.3).

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 (например, метиленовым синим) или которые недавно отменили прием сертралина и начали терапию ИМАО. Эти реакции включали в себя тремор, миоклонус, диарез, 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 пимозида в низкой дозе (2 мг) совместно с сертралином концентрация пимозида 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 пимозида и сертралина противопоказан (см. раздел 4.3).

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. раздел 4.4.

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. разделы 4.4 и 5.1).

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. раздел 4.4).

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 β -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. раздел 4.4).

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, алпразоламом), 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. 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 (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, фенобарбитал, карбамазепин, препараты зверобоя продырявленного, рифампицин) снижать концентрацию сертралина в плазме крови. У пациентов, медленно метаболизирующих этот фермент CYP2C19, отмечается увеличение концентрации сертралина в плазме крови на 50 % выше, чем у пациентов, быстро метаболизирующих этот фермент (см. раздел 5.2). Нельзя исключить взаимодействие между мощными ингибиторами изофермента CYP2C19 (такими как омепразол, лансопразол, пантопразол, рабепразол, флуоксетин и флувоксамин) и сертралином.

4.6. Фертильность, беременность и лактация

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 (см. раздел 5.3).

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. 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, 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 (см. раздел 5.3).

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

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

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.

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. 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.

В таблице 1 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 в таблице 1 при продолжении терапии, могут уменьшаться по интенсивности и частоте и в целом не приводят к прекращению терапии.

Табличное резюме нежелательных реакций

В таблице представлены нежелательные реакции 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 $\geq 1/100$ 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):

Таблица 1. Нежелательные реакции

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

Сводный анализ и опыт постмаркетингового применения.

Системно-органный класс	Очень часто ($\geq 1/10$)	Часто (от $\geq 1/100$ до $< 1/10$)	Нечасто (от $\geq 1/1\ 000$ до $< 1/100$)	Редко (от $\geq 1/10\ 000$ до $< 1/1\ 000$)	Неизвестно (невозможно установить по имеющимся данным)
Инфекции и инвазии		Инфекции верхних дыхательных путей,	Гастроэнтерит, средний отит	Дивертикулит [§]	

Таблица 1. Нежелательные реакции

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

Сводный анализ и опыт постмаркетингового применения.

Системно-органный класс	Очень часто ($\geq 1/10$)	Часто (от $\geq 1/100$ до $<1/10$)	Нечасто (от $\geq 1/1\ 000$ до $<1/100$)	Редко (от $\geq 1/10\ 000$ до $<1/1\ 000$)	Неизвестно (невозможно установить по имеющимся данным)
		фарингит, ринит			
Доброкачественные, злокачественные и неуточненные новообразования (включая кисты и полипы)			Новообразования		
Нарушения со стороны крови и лимфатической системы				Лимфаденопатия, тромбоцитопения* \S , лейкопения* \S	
Нарушения со стороны иммунной системы			Гиперчувствительность*, сезонная аллергия*	Анафилактоидные реакции*	
Эндокринные нарушения			Гипотиреоз*	Гиперпролактинемия* \S , неадекватная	

Таблица 1. Нежелательные реакции

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

Сводный анализ и опыт постмаркетингового применения.

Системно-органный класс	Очень часто (≥ 1/10)	Часто (от ≥ 1/100 до <1/10)	Нечасто (от ≥ 1/1 000 до <1/100)	Редко (от ≥ 1/10 000 до <1/1 000)	Неизвестно (невозможно установить по имеющимся данным)
				секреция антидиуретического гормона*§	
Нарушения метаболизма и питания		Снижение аппетита, повышение аппетита*		Гиперхолестеринемия, сахарный диабет*, гипогликемия*, гипергликемия*§, гипонатриемия*§	
Психические нарушения	Бессонница	Тревога*, депрессия*, агитация*, снижение либидо*, повышенная возбудимость, деперсонализация, ночные кошмары, скрежет	Суицидальные мысли/поведение, психотические нарушения*, нарушение мышления, апатия, галлюцинации*, агрессия*, эйфория*, паранойя	Конверсионное расстройство*§, паронирия*§ (болезненные сновидения), лекарственная зависимость, хождение во сне, преждевременная эякуляция	

Таблица 1. Нежелательные реакции

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

Сводный анализ и опыт постмаркетингового применения.

Системно-органный класс	Очень часто ($\geq 1/10$)	Часто (от $\geq 1/100$ до $<1/10$)	Нечасто (от $\geq 1/1\ 000$ до $<1/100$)	Редко (от $\geq 1/10\ 000$ до $<1/1\ 000$)	Неизвестно (невозможно установить по имеющимся данным)
		зубами во сне*			
Нарушения со стороны нервной системы	Головокружение, головная боль*, сонливость	Тремор, нарушение двигательной функции (включая экстрапирамидальные расстройства, такие как гиперкинез, гипертонус, дистония, скрежет зубами или нарушения походки), парестезия*, гипертонус*, нарушение	Амнезия, гипестезия*, непроизвольные мышечные сокращения*, обморок*, гиперкинезия*, мигрень*, судороги*, постуральное головокружение, нарушение координации, нарушения речи	Кома*, акатизия (см. раздел 4.4), дискинезия, гиперестезия, цереброваскулярный спазм (включая обратимую вазоконстрикцию сосудов головного мозга и синдром Колла — Флеминга)*§, психомоторное возбуждение*§ (см. раздел 4.4), сенсорные нарушения, хореоатетоз§,	

Таблица 1. Нежелательные реакции

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

Сводный анализ и опыт постмаркетингового применения.

Системно-органный класс	Очень часто ($\geq 1/10$)	Часто (от $\geq 1/100$ до $<1/10$)	Нечасто (от $\geq 1/1\ 000$ до $<1/100$)	Редко (от $\geq 1/10\ 000$ до $<1/1\ 000$)	Неизвестно (невозможно установить по имеющимся данным)
		внимание, дисгевзия		также сообщалось о развитии признаков и симптомов, связанных с серотониновым синдромом* или злокачественным нейрорептическим синдромом: агитация, нарушение сознания, диарез, диарея, лихорадка, артериальная гипертензия, ригидность мышц, тахикардия [§] .	В

Таблица 1. Нежелательные реакции

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

Сводный анализ и опыт постмаркетингового применения.

Системно-органный класс	Очень часто ($\geq 1/10$)	Часто (от $\geq 1/100$ до $<1/10$)	Нечасто (от $\geq 1/1\ 000$ до $<1/100$)	Редко (от $\geq 1/10\ 000$ до $<1/1\ 000$)	Неизвестно (невозможно установить по имеющимся данным)
				некоторых случаях данные симптомы связаны с одновременным применением серотонинергических препаратов.	
Нарушения со стороны органа зрения		Нарушение зрения*	Мидриаз*	Скотомы, глаукома, диплопия, фотофобия, кровоизлияние в переднюю камеру глаза* \S , разный размер зрачков* \S , нарушение зрения \S , расстройства слезного аппарата	Макулопатия

Таблица 1. Нежелательные реакции

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

Сводный анализ и опыт постмаркетингового применения.

Системно-органный класс	Очень часто ($\geq 1/10$)	Часто (от $\geq 1/100$ до $<1/10$)	Нечасто (от $\geq 1/1\ 000$ до $<1/100$)	Редко (от $\geq 1/10\ 000$ до $<1/1\ 000$)	Неизвестно (невозможно установить по имеющимся данным)
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» (torsade de pointes)* [§] (см. разделы 4.4, 4.5 и 5.1), брадикардия, удлинение интервала QTc* (см. разделы 4.4, 4.5 и 5.1)	
Нарушения со стороны сосудов		«Приливы» *	Патологическое кровотечение (например,	Периферическая ишемия	

Таблица 1. Нежелательные реакции

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

Сводный анализ и опыт постмаркетингового применения.

Системно-органный класс	Очень часто ($\geq 1/10$)	Часто (от $\geq 1/100$ до $<1/10$)	Нечасто (от $\geq 1/1\ 000$ до $<1/100$)	Редко (от $\geq 1/10\ 000$ до $<1/1\ 000$)	Неизвестно (невозможно установить по имеющимся данным)
			желудочно-кишечное кровотечение) *, артериальная гипертензия*, гиперемия, гематурия*		
Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения		Зевота*	Одышка, носовое кровотечение*, , бронхоспазм*	Гипервентиляция, интерстициальное заболевание легких*§, эозинофильная пневмония*§, ларингоспазм, дисфония, стридор*§, гиповентиляция, икота	

Таблица 1. Нежелательные реакции

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

Сводный анализ и опыт постмаркетингового применения.

Системно-органный класс	Очень часто ($\geq 1/10$)	Часто (от $\geq 1/100$ до $<1/10$)	Нечасто (от $\geq 1/1\ 000$ до $<1/100$)	Редко (от $\geq 1/10\ 000$ до $<1/1\ 000$)	Неизвестно (невозможно установить по имеющимся данным)
Желудочно-кишечные нарушения	Тошнота, диарея, сухость слизистых оболочек 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)	

Таблица 1. Нежелательные реакции

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

Сводный анализ и опыт постмаркетингового применения.

Системно-органный класс	Очень часто ($\geq 1/10$)	Часто (от $\geq 1/100$ до $<1/10$)	Нечасто (от $\geq 1/1\ 000$ до $<1/100$)	Редко (от $\geq 1/10\ 000$ до $<1/1\ 000$)	Неизвестно (невозможно установить по имеющимся данным)
Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей		Повышенное потоотделение, сыпь*	Периорбитальный отек*, крапивница*, алопеция*, кожный зуд*, пурпура*, дерматит, сухость кожи, отек лица, холодный пот	Редкие сообщения о тяжелых кожных нежелательных реакциях (ТКНР): например, синдром Стивенса — Джонсона* и эпидермальный некролиз* [§] , кожная реакция* [§] , реакция фотосенсибилизации [§] , ангионевротический отек, нарушение текстуры волос, изменение запаха	

Таблица 1. Нежелательные реакции

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

Сводный анализ и опыт постмаркетингового применения.

Системно-органный класс	Очень часто ($\geq 1/10$)	Часто (от $\geq 1/100$ до $<1/10$)	Нечасто (от $\geq 1/1\ 000$ до $<1/100$)	Редко (от $\geq 1/10\ 000$ до $<1/1\ 000$)	Неизвестно (невозможно установить по имеющимся данным)
				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			Учащенно мочеиспускание, нарушение мочеиспускания, задержка мочи, недержание мочи*, полиурия, ноктурия	Задержка мочеиспускания*, олигурия	

Таблица 1. Нежелательные реакции

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

Сводный анализ и опыт постмаркетингового применения.

Системно-органный класс	Очень часто ($\geq 1/10$)	Часто (от $\geq 1/100$ до $<1/10$)	Нечасто (от $\geq 1/1\ 000$ до $<1/100$)	Редко (от $\geq 1/10\ 000$ до $<1/1\ 000$)	Неизвестно (невозможно установить по имеющимся данным)
Нарушения со стороны репродуктивной системы и молочных желез	Нарушение эякуляции и	Нарушение менструального цикла*, эректильная дисфункция	Половая дисфункция (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 аланинаминотрансферазы*,	Повышенное содержание холестерина в крови*,	

Таблица 1. Нежелательные реакции

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

Сводный анализ и опыт постмаркетингового применения.

Системно-органный класс	Очень часто ($\geq 1/10$)	Часто (от $\geq 1/100$ до $<1/10$)	Нечасто (от $\geq 1/1\ 000$ до $<1/100$)	Редко (от $\geq 1/10\ 000$ до $<1/1\ 000$)	Неизвестно (невозможно установить по имеющимся данным)
			повышение активности аспартатами-нотрансферазы*, снижение массы тела*	отклонения от нормы лабораторных показателей, нарушение свойств семенной жидкости, нарушение функции тромбоцитов [§]	
Травмы, интоксикации и осложнения процедур		Травмы			
Хирургические и медицинские процедуры				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. разделы 4.4 и 4.6).

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), агитация 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. разделы 4.2. и 4.4).

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. раздел 4.4).

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, агитация, 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. 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 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.

*Неизвестно (частоту
невозможно определить на
основании имеющихся
данных):*

Энурез.

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.

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, Москва, Славянская площадь, д.4, стр.1

Телефон: +7 800 550-99-03

Эл. почта: pharm@roszdravnadzor.gov.ru

Сайт в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет»:

<https://roszdravnadzor.gov.ru>

Республика Армения

«Научный центр экспертизы лекарств и медицинских технологий им. академика Э. Габриеляна» АОЗТ

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

Тел.: (+374 60) 830073, (+374 10) 230896, 231682

Эл. почта: vigilance@pharm.am

Сайт в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет»: <http://www.pharm.am>

Кыргызская Республика

Департамент лекарственных средств и медицинских изделий при Министерстве здравоохранения Кыргызской Республики

Адрес: 720044, г. Бишкек, ул. 3-я Линия, 25

Тел.: +996 (312) 21-05-08

Эл. почта: vigilance@pharm.kg

Сайт в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет»: <http://www.pharm.kg>

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 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. разделы 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 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. 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 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.

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 несущественно 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 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 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 неизменном 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. 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.

5.3. Данные доклинической безопасности

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

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

Исследования на молодых животных

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

обратимыми в определенный момент времени в течение восстановительной фазы исследования без применения препарата. Клиническая значимость этих эффектов, наблюдавшихся у крыс, которым вводили сертралин, не была установлена.

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1. Перечень вспомогательных веществ

Кальция гидрофосфата дигидрат

Целлюлоза микрокристаллическая (PH102)

Гипролоза

Карбоксиметилкрахмал натрия

Магния стеарат.

Пленочная оболочка:

Опадрай белый (содержит гипромеллозу, титана диоксид, макрогол 400, полисорбат 80);

Опадрай прозрачный (содержит гипромеллозу, макрогол 400/8000).

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 30 °С.

6.5. Характер и содержание первичной упаковки

По 14 таблеток в блистере из ПВХ/алюминиевой фольги.

1 или 2 блистера вместе с инструкцией по применению (листочком-вкладышем) в картонной пачке с контролем первого вскрытия или без него.

Не все размеры упаковок могут быть доступны для реализации.

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

Телефон: +996 559 777 147

Электронная почта: infosafety.cis@viatris.com; aida.satibaldieva@cratia.ua

8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

ЛП-№(002851)-(РГ-RU)

9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ (ПОДТВЕРЖДЕНИЯ РЕГИСТРАЦИИ, ПЕРЕРЕГИСТРАЦИИ)

Дата первой регистрации: 24 июля 2023

10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА

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