

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА**1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА**

Сертралин Канон, 50 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Сертралин Канон, 100 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Сертралин Канон, 50 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

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

Сертралин Канон, 100 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

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

Полный перечень вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

Таблетки круглые двояковыпуклые, покрытые пленочной оболочкой белого или почти белого цвета. На поперечном разрезе ядро белого или почти белого цвета.

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ**4.1. Показания к применению**

Препарат Сертралин Канон показан к применению у взрослых в возрасте от 18 лет (по всем показаниям) и у детей в возрасте от 6 до 18 лет (при обсессивно-компульсивных расстройствах (ОКР)).

- Большие депрессивные эпизоды. Профилактика больших депрессивных эпизодов.
- Обсессивно-компульсивные расстройства у взрослых и детей в возрасте 6 лет и старше.
- Панические расстройства (с агорафобией или без нее).
- Посттравматические стрессорные расстройства (ПТСР).
- Социальная фобия.

4.2. Режим дозирования и способ применения

Режим дозирования

Начальная доза

Депрессия и ОКР

Лечение препаратом Сертралин Канон начинают с дозы 50 мг/сут.

Панические расстройства, ПТСР и социальная фобия:

Лечение препаратом Сертралин Канон начинают с дозы 25 мг/сут, которую увеличивают через одну неделю до 50 мг/сут.

Применение препарата по такой схеме позволяет снизить частоту ранних нежелательных эффектов лечения, характерных для панического расстройства.

Подбор дозы

Депрессия, ОКР, панические расстройства, ПТСР и социальная фобия

При недостаточном эффекте применения сертралина в дозе 50 мг/сут, суточную дозу допускается повышать с шагом не более 50 мг/сут и интервалом не чаще, чем раз в неделю (принимая во внимание 24-часовой терминальный период полувыведения) до максимальной рекомендуемой дозы, составляющей 200 мг/сут.

Начальный терапевтический эффект может проявиться в течение 7 дней, однако полный эффект обычно достигается через 2–4 недели (или даже в течение более длительного времени при ОКР).

Поддерживающая терапия

Поддерживающая доза при длительном лечении должна быть минимальной эффективной, с проведением соответствующей коррекции в зависимости от терапевтического эффекта.

При больших депрессивных эпизодах терапию следует продолжать не менее 6 месяцев. При ОКР и паническом расстройстве, следует регулярно оценивать необходимость продолжения терапии, так как при этих состояниях профилактика рецидивов не показана.

Синдром отмены

Следует избегать резкой отмены препарата Сертралин Канон. При необходимости отменить терапию, следует постепенно снижать дозу сертралина в течение как минимум 1–2 недель с целью минимизации риска развития симптомов синдрома отмены. 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.

Особые группы пациентов

Пациенты 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.

Пациенты с нарушением функции почек

С учетом незначительной почечной экскреции сертралина, коррекция его дозы в зависимости от выраженности почечной недостаточности не требуется (см. раздел 4.4).

Пациенты с нарушением функции печени

У пациентов с печеночной недостаточностью следует применять меньшие дозы или увеличивать интервал между приемами препарата (см. раздел 4.4). Не следует применять сертралин у пациентов с тяжелой печеночной недостаточностью (не имеется клинических данных).

Дети

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

Для подростков (в возрасте 13–17 лет) с ОКР начальная доза – 50 мг/сут.

Для детей (в возрасте 6–12 лет) терапию ОКР начинают с дозы 25 мг/сут, с последующим увеличением дозы через одну неделю до 50 мг/сут. В дальнейшем, при недостаточном эффекте дозы 50 мг возможно дальнейшее повышение дозы в течение нескольких недель. Максимальная доза составляет 200 мг/сут. Не следует изменять дозу чаще, чем 1 раз в неделю. Было показано, что у пациентов с депрессией и ОКР в возрасте от 6 до 17 лет фармакокинетический профиль сертралина сходен с таковым у взрослых. Однако, чтобы избежать передозировки, при увеличении дозы более 50 мг необходимо принимать во внимание меньшую массу тела у детей по сравнению со взрослыми.

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

Подбор дозы у детей и подростков

Период полувыведения сертралина составляет приблизительно 1 сут, поэтому изменение дозы должно происходить с интервалом не менее 1 недели.

Способ применения

Внутрь.

Препарат принимают один раз в сутки утром или вечером, вне зависимости от приема пищи.

4.3. Противопоказания

- Гиперчувствительность к сертралину или к любому из вспомогательных веществ, перечисленных в разделе 6.1.
- Одновременное применение с ингибиторами моноаминоксидазы (ИМАО) необратимого действия в связи с риском развития серотонинового синдрома, проявляющегося ажитацией, тремором и гипертермией. Не следует начинать прием сертралина в течение 14 дней после отмены необратимых ИМАО, а терапию

сертралином следует прекратить за 7 дней до начала терапии необратимыми ИМАО (см. разделы 4.4 и 4.5).

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

4.4. Особые указания и меры предосторожности при применении

Сертралин не следует назначать совместно с ИМАО, в течение 14 дней до начала приема ИМАО и в течение 14 дней после их отмены.

Следует контролировать концентрацию трициклических антидепрессантов в крови с целью оценки необходимости коррекции дозы.

При одновременном применении сертралина и толбутамида необходимо контролировать уровень глюкозы крови (см. раздел 4.5).

Серотониновый синдром

При применении СИОЗС описаны случаи развития серотонинового синдрома (СС) и злокачественного нейролептического синдрома (ЗНС). Риск данных осложнений повышается при одновременном применении СИОЗС с другими серотонинергическими средствами (в том числе амфетаминами, триптанами и опиоидами (например, фентанилом и их аналогами, трамадолом, дексметорфаном, тапентадолом, мепередином, метадоном, пентазоцином)), а также препаратами, влияющими на метаболизм серотонина (в том числе ингибиторами моноаминоксидазы), антипсихотическими средствами и другими антагонистами дофаминовых рецепторов. Проявлениями СС могут быть изменения психического статуса (в частности, агитация, галлюцинации, кома), вегетативная лабильность (тахикардия, колебания артериального давления, гипертермия), изменения нейромышечной передачи (гиперрефлексия, нарушение координации движений) и/или нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта (тошнота, рвота и диарея). Некоторые проявления СС, в том числе, гипертермия, ригидность мышц, вегетативная лабильность с возможными быстрыми колебаниями параметров жизненно важных функций, а также изменения психического статуса, могут напоминать симптоматику, развивающуюся при ЗНС. Необходимо наблюдать пациентов на предмет развития клинических проявлений СС и ЗНС.

Удлинение интервала QTc или аритмия желудочковая тахисистолическая типа «пируэт» (torsade de pointes (TdP))

Во время постмаркетингового применения сертралина сообщалось о случаях удлинения интервала QTc на ЭКГ и о развитии аритмии желудочковой тахисистолической типа «пируэт» (TdP). Большинство случаев отмечалось у пациентов с факторами риска развития таких состояний. Таким образом, следует соблюдать осторожность при применении сертралина у пациентов с факторами риска удлинения интервала QTc на

ЭКГ или развития аритмии желудочковой тахисистолической типа «пируэт» (TdP) (см. раздел 4.5).

Переход с других СИОЗС, антидепрессантов или антиобсессивных препаратов

Необходимый интервал между отменой одного СИОЗС и началом приема другого подобного препарата не установлен. Необходимо соблюдать осторожность при переходе на сертралин с других СИОЗС, антидепрессантов или антиобсессивных препаратов, особенно с длительнодействующих препаратов, например, с флуоксетина.

При замене одного ингибитора нейронального захвата серотонина на другой нет необходимости в «периоде отмывания». Однако требуется соблюдать осторожность при изменениях курса лечения.

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

Одновременное применение сертралина с другими препаратами с выраженным влиянием на нейротрансмиттерную передачу (такими как амфетамины, триптофан, фенфлурамин, 5-НТ-агонисты или препараты травяной медицины, Зверобой продырявленный) следует проводить с осторожностью и, по возможности, избегать, учитывая потенциальное фармакодинамическое взаимодействие.

Суицидальное поведение

Депрессия связана с повышенным риском суицидальных мыслей, склонностью к нанесению себе повреждений и суицидами. Такой риск сохраняется вплоть до устойчивой ремиссии. Учитывая, что улучшения состояния пациента может не наступить в первые несколько недель терапии или дольше, следует осуществлять тщательный контроль пациентов до наступления такого улучшения. Также обычным является повышение риска суицида на начальных этапах выздоровления.

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

У пациентов с суицидальными наклонностями в анамнезе или пациентов склонных к суицидальному мышлению до начала терапии отмечается более высокий риск суицидальных мыслей или попыток суицида. Такие пациенты должны также находиться под тщательным медицинским наблюдением во время терапии.

Всех пациентов, особенно входящих в группы риска, получающих терапию сертралином, следует тщательно наблюдать с целью выявления развития или ухудшения симптомов суицидального поведения. Пациентов, их родственников и опекунов следует

предупредить о необходимости контролировать состояние на предмет возникновения или ухудшения депрессии, появления суицидальных мыслей или поведения, а также на предмет любых изменений в поведении, особенно в начале терапии и при любом изменении дозы препарата. Следует также иметь в виду риск суицидальных попыток, особенно у пациентов с депрессией. В связи с этим, с целью уменьшения риска передозировки, необходимо принимать минимальную дозу препарата, обеспечивающую достаточный терапевтический эффект.

У пациентов с депрессией и другими психическими расстройствами имеется риск суицидального поведения. Сами по себе эти заболевания являются сильными предрасполагающими факторами такого поведения. Было установлено, что у детей, подростков и молодых людей (в возрасте 18–24 лет) с депрессией или другими психическими нарушениями антидепрессанты (СИОЗС и другие), по сравнению с плацебо, повышают риск возникновения суицидальных мыслей и суицидального поведения. Поэтому при применении сертралина или любых других антидепрессантов у детей, подростков и молодых людей (младше 24 лет) следует соотнести риск суицида и пользу от их применения. Кроме того, не было отмечено увеличения риска суицидального поведения у взрослых пациентов старше 24 лет, а у пациентов в возрасте 65 лет и старше отмечали снижение такого риска.

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.

Применение у детей и подростков младше 18 лет

Сертралин не следует применять для лечения детей и подростков в возрасте младше 18 лет, за исключением пациентов с ОКР в возрасте 6–17 лет. Суицидальные наклонности (попытки суицида или суицидальные мысли) и враждебность (преимущественно агрессивность, оппозиционное поведение и гнев) чаще наблюдались у пациентов, получающих терапию антидепрессантами, чем у пациентов, получающих плацебо. В случае, если на основании клинической оценки пациента было принято решение проводить терапию, следует тщательно контролировать состояние пациента на предмет симптомов суицидального поведения.

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). При долгосрочной терапии пациентов детского возраста врачи должны осуществлять мониторинг на предмет отклонений от нормы в развитии.

Синдром отмены

При отмене препарата часто возникают симптомы отмены, особенно в случае резкой отмены приема препарата. Симптомы отмены наблюдались у 23 % пациентов, которые прекратили прием сертралина и у 12 % пациентов, которые продолжили прием препарата. Риск проявления этих симптомов зависит от нескольких факторов, включая длительность терапии и дозировку, а также скорость снижения дозы. Наиболее частыми реакциями бывают головокружение, нарушения чувствительности (включая парестезию), нарушения сна (включая бессонницу и глубокий сон), жажда или тревога, тошнота и/или рвота, тремор и головная боль. Обычно эти симптомы легкой и средней степени тяжести; тем не менее, в некоторых случаях они могут быть тяжелыми. Обычно эти симптомы возникают в течение первых нескольких дней отмены терапии, но имеются очень редкие сообщения о развитии таких симптомов у пациентов, которые по неосторожности пропустили дозу. Обычно эти проявления не усугубляются и проходят в течение двух недель, за исключением некоторых случаев, когда они могут длиться дольше (2–3 месяца или более). В связи с этим рекомендуется отменять препарат постепенно, снижая дозу в течение нескольких недель или месяцев, в зависимости от состояния пациента.

Акатизия/психомоторное возбуждение

Применение сертралина может быть связано с развитием акатизии, характеризующейся субъективным ощущением дискомфорта или беспокойства и потребностью двигаться, сопровождающейся неспособностью сидеть или стоять на месте спокойно. Чаще всего такие симптомы наблюдаются в первые недели лечения. Увеличение дозы у таких пациентов может нанести вред.

Нарушение функции печени

При необходимости применения сертралина у пациентов с нарушением функции печени следует рассмотреть возможность снижения дозы препарата или частоты приема. Не следует принимать сертралин у пациентов с тяжелым нарушением функции печени.

Нарушение функции почек

Было установлено, что, как и ожидалось, с учетом незначительной почечной экскреции сертралина, коррекции его дозы в зависимости от выраженности почечной недостаточности не требуется.

Электросудорожная терапия

Возможный успех или риск подобного комбинированного лечения не изучен (клинические данные отсутствуют).

Судороги

Опыта применения сертралина у больных с судорожным синдромом нет, поэтому следует избегать его применения у больных с нестабильной эпилепсией, а больных с контролируемой эпилепсией необходимо тщательно наблюдать во время лечения. При появлении судорог препарат следует отменить.

Активация мании/гипомании

Во время клинических исследований до внедрения сертралина на рынок, гипомания и мания наблюдались примерно у 0,4 % больных, получавших сертралин. Случаи активации мании/гипомании описаны также у небольшой части больных маниакально-депрессивным психозом, получавших другие антидепрессивные или антиобсессивные средства. У пациентов с манией или гипоманией в анамнезе применять сертралин следует с осторожностью. Необходимо тщательное наблюдение врача и следует отменить прием сертралина в случае, если у пациента проявляются любые признаки маниакального состояния.

Шизофрения

У пациентов, страдающих шизофренией, может наблюдаться обострение психотических симптомов.

Патологические кровотечения/кровоизлияния

Имеются сообщения о развитии кровотечений или кровоизлияний (от экхимозов и пурпуры до жизнеугрожающих кровотечений/кровоизлияний) на фоне применения СИОЗС. Необходимо соблюдать осторожность при назначении СИОЗС в сочетании с препаратами, обладающими установленной способностью к влиянию на функцию тромбоцитов (например, атипичные антипсихотики и фенотиазины, большинство трициклических антидепрессантов, ацетилсалициловая кислота и нестероидные противовоспалительные препараты), а также у пациентов с геморрагическими заболеваниями в анамнезе.

Кроме того, при применении сертралина с антикоагулянтами непрямого действия, рекомендуется контролировать протромбиновое время в начале лечения сертралином и после его отмены.

Гипонатриемия

Транзиторная гипонатриемия чаще развивается у пожилых пациентов, у пациентов с обезвоживанием или при приеме диуретиков. Данный побочный эффект связывают с синдромом неадекватной секреции антидиуретического гормона. Сообщалось о случаях снижения концентрации натрия в плазме крови ниже 110 ммоль/л. При развитии симптоматической гипонатриемии сертралин следует отменить и назначить адекватную терапию, направленную на коррекцию концентрации натрия в крови. Признаки и

симптомы гипонатриемии включают головную боль, нарушение концентрации внимания, нарушение памяти, слабость и неустойчивость, что может приводить к падениям. В более тяжелых случаях могут возникнуть галлюцинации, обморок, судороги, кома, остановка дыхания и летальный исход.

В связи с тем, что имеется четкая взаимосвязь развития депрессии и ОКР, депрессии и панических расстройств, депрессии и ПТСР, депрессии и социальной фобии, при терапии пациентов с ОКР, паническими расстройствами, ПТСР и социальной фобией следует соблюдать те же предосторожности, как и при терапии депрессии.

Переломы

На основании данных эпидемиологических исследований было установлено, что при применении ингибиторов обратного захвата серотонина, включая сертралин, повышается риск переломов. Механизм, приводящий к повышению риска до конца не ясен.

Пожилые пациенты

Профиль побочных реакций у пожилых и молодых пациентов не отличается. В пожилом возрасте препарат следует применять с осторожностью из-за повышенного риска развития гипонатриемии.

Сахарный диабет/нарушение контроля концентрации глюкозы крови

При применении СИОЗС, в том числе сертралина, отмечались случаи обострения сахарного диабета и/или нарушения контроля над уровнем глюкозы (гипергликемия и гипогликемия) у пациентов с или без сахарного диабета. В связи с этим, следует контролировать уровень глюкозы. Особенное внимание требуется пациентам с сахарным диабетом, так как им может потребоваться коррекция дозы гипогликемических средств для приема внутрь и/или инсулина.

Закрытоугольная глаукома

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

Лабораторные методы

У пациентов, принимавших сертралин, отмечали ложноположительные результаты иммунологических тестов мочи на бензодиазепины. Это связано с низкой специфичностью скрининговых тестов. Также ложноположительные результаты могут отмечаться в течение нескольких дней после отмены терапии сертралином.

Дополнительные тесты, такие как газовая хроматография и масс-спектрометрический метод, помогут отличить сертралин от бензодиазепинов.

Грейпфрутовый сок

Не рекомендуется одновременное применение сертралина и грейпфрутового сока.

4.5. Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия

Одновременное применение сертралина и следующих препаратов противопоказано

ИМАО

Необратимые ИМАО (например, селегилин)

Сертралин нельзя применять одновременно с необратимыми (неселективными) ИМАО, такими как селегилин. Сертралин нельзя применять в течение минимум 14 дней после отмены необратимых (неселективных) ИМАО. Следует прекратить прием сертралина как минимум за 7 дней до начала терапии необратимыми (неселективными) ИМАО.

Обратимые селективные ИМАО-А (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 необратимыми (неселективными) ИМАО.

Обратимые неселективные ИМАО (линезолид и метиленовый синий)

Антибиотик линезолид представляет собой слабый обратимый неселективный ИМАО. Его не следует применять у пациентов, получающих терапию сертралином.

Были отмечены тяжелые побочные реакции у пациентов, которые недавно прекратили терапию ИМАО и начали прием сертралина или которые недавно отменили прием сертралина и начали терапию ИМАО. Эти реакции включали в себя тремор, миоклонус, диафорез, тошноту, рвоту, ригидность, «приливы» крови к коже лица, головокружение и гипертермию с симптомами, напоминающими злокачественный нейролептический синдром, лабильность вегетативной нервной системы (быстрые колебания параметров дыхательной и сердечно-сосудистой системы), изменения психического статуса, включая повышенную раздражительность, выраженное возбуждение, спутанность сознания (которое в некоторых случаях может перейти в делириозное состояние и кому), судороги и, в отдельных случаях, летальный исход.

Пимозид

При совместном применении сертралина (в дозе 200 мг в сутки) и пимозиды (2 мг однократно) отмечалось увеличение концентрации пимозиды (приблизительно на 35 %), что не было связано с какими-либо изменениями на ЭКГ. Поскольку механизм этого

взаимодействия неизвестен, а пимозид отличается узким терапевтическим индексом, одновременный прием пимозида и сертралина противопоказан.

Одновременное применение сертралина и следующих препаратов не рекомендуется

Этанол

Несмотря на то, что при одновременном применении сертралина в дозе 200 мг ежедневно и этанола не отмечено потенцирования эффекта этанола, употребление спиртных напитков и препаратов, содержащих алкоголь во время лечения сертралином, не рекомендуется.

Лекарственные средства, угнетающие центральную нервную систему

Одновременное применение сертралина и веществ, угнетающих центральную нервную систему, требует пристального внимания. Потенцирования эффекта при одновременном применении сертралина в дозе 200 мг ежедневно и карбамазепина, галоперидола или фенитоина на когнитивную и психомоторную функцию у здоровых людей не отмечено.

Препараты, влияющие на серотонинергическую передачу

Необходимо соблюдать осторожность при одновременном применении сертралина с другими препаратами, усиливающими серотонинергическую нейротрансмиссию, такими как, триптофан, фенфлурамин, 5-НТ-агонисты, трамадол или Зверобой продырявленный. Подобное совместное применение по возможности должно быть исключено, учитывая вероятность фармакодинамического взаимодействия.

Также следует соблюдать осторожность при одновременном применении фентанила, других серотонинергических средств (включая серотонинергические антидепрессанты, триптаны), других опиоидов и сертралина.

Одновременное применение сертралина и следующих препаратов следует осуществлять с осторожностью

Литий

Фармакокинетика лития не изменяется при одновременном применении с сертралином. Однако отмечалось усиление тремора, что может говорить о возможном фармакодинамическом взаимодействии. При одновременном применении сертралина с препаратами лития, следует постоянно наблюдать за пациентами, а также контролировать концентрацию лития в плазме крови с целью коррекции дозы препарата.

Фенитоин

Длительное применение сертралина в дозе 200 мг в сутки не оказывает клинически значимого воздействия на метаболизм фенитоина. Имеются отдельные сообщения о повышении концентрации фенитоина при одновременном применении с сертралином. В связи с этим рекомендуется тщательно контролировать концентрацию фенитоина в плазме крови (особенно у пациентов с сопутствующими заболеваниями или

одновременно получающих другую терапию) с момента назначения сертралина с соответствующей коррекцией дозы фенитоина. Кроме того, фенитоин может снижать концентрацию сертралина в плазме крови.

Невозможно также исключать способность других индукторов изофермента CYP3A4 (например, фенобарбитал, карбамазепин, Зверобой продырявленный, рифампицин) снижать концентрацию сертралина в плазме крови.

Триптаны

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

Антикоагулянты непрямого действия (варфарин)

При одновременном применении антикоагулянтов непрямого действия с сертралином (в дозе 200 мг в сутки) отмечается незначительное, но статистически достоверное увеличение протромбинового времени (см. раздел 4.4), что в некоторых случаях может приводить к дисбалансу значений Международного Нормализованного Отношения (МНО). В связи с этим следует тщательно контролировать протромбиновое время в период начала терапии сертралином и в период отмены препарата.

Атенолол

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

Глибенкламид и дигоксин

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

Циметидин

Одновременное применение в значительной степени снижает клиренс сертралина.

Препараты, влияющие на функцию тромбоцитов

При одновременном применении СИОЗС, включая сертралин, и препаратов, влияющих на функцию тромбоцитов (например, нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП), ацетилсалициловой кислоты и тиклопидина) или препаратов, которые могут повышать риск кровотечений, может отмечаться повышение риска кровотечений.

Препараты, увеличивающие интервал QTc

При одновременном применении сертралина и препаратов, увеличивающих интервал QTc, риск удлинения интервала QTc и развития аритмии желудочковой тахисистолической типа «пируэт» повышается.

Прочие комбинации

Сертралин связывается с белками плазмы крови. Поэтому необходимо учитывать возможность его взаимодействия с другими препаратами, связывающимися с белками (например, диазепамом, толбутамидом и варфарином), хотя в проведенных исследованиях не было отмечено какого-либо взаимодействия.

Лекарственные средства, метаболизируемые изоферментом CYP2D6 цитохрома P450

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 (трициклические антидепрессанты, типичные антипсихотики, антиаритмические лекарственные средства 1с класса - пропafenон, флекаинид) (см. раздел 4.4).

Лекарственные средства, метаболизируемые другими изоферментами цитохрома P450 (CYP3A3/4, CYP2C9, CYP2C19, CYP1A2)

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

Изофермент CYP3A3/4

Было показано *in vitro*, что при длительном одновременном применении в дозе 200 мг в сутки сертралин не угнетает метаболизм карбамазепина, терфенадина, а также бетагидроксилирование эндогенного кортизола, осуществляемое изоферментом CYP3A3/4. Кроме того, сертралин в дозе 50 мг в сутки не угнетает метаболизм алпразолама.

Было установлено, что прием трех стаканов грейпфрутового сока ежедневно повышает концентрацию сертралина в плазме крови приблизительно на 100 %. Таким образом, следует избегать одновременного приема сертралина и грейпфрутового сока.

Основываясь на исследованиях взаимодействия сертралина и грейпфрутового сока, нельзя исключить, что одновременное применение сертралина и мощных ингибиторов изофермента CYP3A4 (например, ингибиторы протеазы, кетоконазол, итраконазол, позаконазол, вориконазол, кларитромицин, телитромицин и нефазодон) может приводить к даже большему повышению экспозиции сертралина. Это также касается умеренных ингибиторов изофермента CYP3A4 (например, апрепитант, эритромицин,

флуконазол, верапамил и дилтиазем). Следует избегать применения мощных ингибиторов изофермента CYP3A4 во время терапии сертралином.

Изофермент CYP2C9

При одновременном применении сертралин снижает клиренс толбутамида. Однако сертралин не влияет на степень связывания толбутамида с белками плазмы крови и объем распределения. Предполагается, что изменение клиренса толбутамида связано с изменением метаболизма препарата. Таким образом, можно сделать заключение, что сертралин не угнетает изофермент CYP2C9.

Изофермент CYP2C19

Сертралин не влияет на концентрацию диазепама в сыворотке крови, что говорит об отсутствии ингибирования изофермента CYP2C19.

У пациентов, медленно метаболизирующих изофермент CYP2C19 отмечается увеличение концентрации сертралина в плазме крови на 50 % выше, чем у пациентов, быстро метаболизирующих этот изофермент. Нельзя исключить взаимодействие между мощными ингибиторами изофермента CYP2C19 (например, омепразол, лансопразол, пантопразол, рабепразол, флуоксетин, флувоксамин) и сертралином.

Изофермент CYP1A2

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

Индукция микросомальных ферментов печени

Сертралин вызывает минимальную индукцию ферментов печени. Одновременное применение сертралина в дозе 200 мг и антипирина приводит к небольшому (5 %), но достоверному уменьшению периода полувыведения антипирина.

4.6. Фертильность, беременность и лактация

Беременность

Контролируемых исследований применения сертралина у беременных женщин не проводилось, поэтому применять препарат у данной категории пациентов стоит только в том случае, если ожидаемая польза для матери превышает потенциальный риск для плода. Однако, в значительном объеме данных не было обнаружено доказательств индукции врожденных пороков сертралином. Исследования на животных показали возможное влияние сертралина на репродуктивную функцию. Вероятно, это влияние связано с материнской токсичностью, вызванной фармакодинамическими эффектами сертралина на плод.

В ходе наблюдательных исследований были получены данные о повышенном риске (менее чем в 2 раза) послеродового кровотечения после применения СИОЗС, включая сертралин, особенно в течение месяца до родов.

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.

Женщинам репродуктивного возраста, у которых предполагается применять сертралин, следует рекомендовать пользоваться эффективными средствами контрацепции.

Лактация

В грудном молоке в небольшом количестве обнаруживается сертралин и его метаболит *N*-десметилсертралин. В основном в плазме крови новорожденных обнаруживались незначительные количества сертралина, за исключением одного случая, когда в плазме крови новорожденного было обнаружено 50 % от концентрации в плазме крови матери (без заметного эффекта на состояние здоровья новорожденного). Лечение этим препаратом во время грудного вскармливания не рекомендуется. Если же лечение все же необходимо, то кормление грудью лучше прекратить.

У новорожденных, матери которых принимали сертралин и другие СИОЗС или СИОЗН во время беременности, наблюдались осложнения, требующие дополнительной госпитализации, поддержки дыхательной системы и кормления через зонд. Следует тщательно наблюдать новорожденных, матери которых принимали сертралин на поздних стадиях беременности, в особенности в третьем триместре. У таких новорожденных могут наблюдаться следующие симптомы: респираторный дистресс, цианоз, апноэ, судороги, нестабильность температуры тела, затруднения при кормлении, рвота, гипогликемия, гипотонус, гипертонус, гиперрефлексия, тремор, подергивание мышц, повышенная возбудимость, летаргия, длительный плач, сонливость и трудности засыпания. Эти симптомы могут быть связаны с непосредственными серотонинергическими эффектами или могут являться симптомами отмены препарата. В большинстве случаев подобные осложнения начинаются непосредственно или вскоре (<24 ч) после рождения. Следует учитывать, что в некоторых случаях клиническая картина может быть похожа на симптомы серотонинергического синдрома.

У новорожденных, матери которых принимали СИОЗС во время беременности, также может быть повышен риск развития персистирующей легочной гипертензии новорожденных (ПЛГН). ПЛГН составляет 5 случаев на 1000 беременностей и составляет одну из причин заболеваемости и смертности новорожденных. Несколько недавних эпидемиологических исследований указывают на связь между приемом СИОЗС (в том числе сертралина) и ПЛГН.

Фертильность

В одном из двух исследований на мышах было отмечено снижение фертильности при применении сертралина в дозе 80 мг/кг (это в 4 раза больше максимальной рекомендуемой дозы для человека при расчете мг/м²).

Согласно описанным клиническим случаям, прием некоторых СИОЗС оказывает влияние на качество спермы, но этот эффект обратим.

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

Применение сертралина, как правило, не сопровождается нарушением психомоторных функций. Однако его применение одновременно с другими препаратами может привести к нарушению внимания и координации движений. Поэтому во время лечения сертралином управлять транспортными средствами, специальной техникой или заниматься деятельностью, связанной с повышенным риском не рекомендуется.

4.8. Нежелательные реакции

Резюме профиля безопасности

Наиболее частым побочным эффектом является тошнота. При лечении социальной фобии отмечали нарушение сексуальной функции (нарушение эякуляции) у мужчин в 14 % случаев при применении сертралина, по сравнению с 0 % на фоне применения плацебо. Эти нежелательные явления зависят от дозы и часто проходят при продолжении терапии. Нежелательные явления, наблюдавшиеся у пациентов с ОКР, паническим расстройством, ПТСР и социальной фобией не отличаются от таковых при большом депрессивном расстройстве.

Табличное резюме нежелательных реакций

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 или социальной фобией.

Некоторые нежелательные реакции, перечисленные в таблице 1 при продолжении терапии, могут уменьшаться по интенсивности и частоте и в целом не приводят к прекращению терапии.

Нежелательные реакции в Таблице 1 представлены в соответствии с поражением органов и систем органов в последовательности медицинского словаря для нормативно-правовой деятельности (MedDRA). Частота возникновения распределялась в соответствии со следующими категориями: очень часто ($\geq 1/10$), часто ($\geq 1/100$, но $< 1/10$), нечасто

($\geq 1/1000$, но $< 1/100$), редко ($\geq 1/10000$, но $< 1/1000$), очень редко ($\leq 1/10000$), частота неизвестна (на основании имеющихся данных оценить невозможно).

Таблица 1 – Частота возникновения нежелательных реакций

Система органов	Нежелательная реакция
<i>Нарушения со стороны сердца</i>	
Часто	ощущение сердцебиения*
Нечасто	тахикардия*
Редко	инфаркт миокарда, брадикардия, заболевания сердца, развитие аритмии желудочковой тахисистолической типа «пируэт» (torsade de pointes)* (см. разделы 4.4 и 4.5), удлинение интервала QTc на ЭКГ* (см. разделы 4.4 и 4.5), повышение концентрации холестерина в плазме крови*
<i>Нарушения со стороны сосудов</i>	
Часто	«приливы» крови к коже лица*
Нечасто	повышение артериального давления*, гиперемия, кровотечения*
Редко	периферическая ишемия, цереброваскулярный спазм (включая обратимую вазоконстрикцию сосудов головного мозга и синдром Колла-Флеминга)*§
<i>Нарушения со стороны крови и лимфатической системы</i>	
Редко	лимфаденопатия, тромбоцитопения*§, лейкопения*§, нарушение функции тромбоцитов *§
<i>Нарушения со стороны органа слуха и лабиринтные нарушения</i>	
Часто	звон в ушах*
Нечасто	боль в ушах
<i>Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей</i>	
Нечасто	повышение активности «печеночных» трансаминаз (аланинаминотрансферазы*, аспаратаминотрансферазы*)
Редко	нарушение функции печени*§
Частота неизвестна	серьезные нарушения функции печени (включая, гепатит, желтуху, печеночную недостаточность)
<i>Нарушения со стороны органа зрения</i>	
Часто	нарушение зрения*
Нечасто	мидриаз*, периорбитальный отек*
Редко	глаукома, расстройства слезного аппарата, скотома, диплопия, фотофобия, кровоизлияние в переднюю камеру глаза
Частота неизвестна	разный размер зрачков
<i>Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта</i>	
Очень часто	диарея (18 %), тошнота (24 %)
Часто	рвота*, боль в животе*, запор*, диспепсия, метеоризм, сухость слизистой оболочки полости рта
Нечасто	эзофагит, дисфагия, геморрой, повышенное слюноотделение, поражения языка, отрыжка, желудочно-кишечное кровотечение*

Редко	мелена, кровь в стуле, стоматит, язвенное поражение языка, поражение зубов, глоссит, язвенное поражение слизистой оболочки полости рта, панкреатит*
<i>Общие расстройства и нарушения в месте введения</i>	
Очень часто	повышенная утомляемость (10 %)*
Часто	боль в груди*, слабость, недомогание*, лихорадка*, астения*, усталость*
Нечасто	озноб, жажда, нарушение походки*, периферические отеки*
Редко	грыжи, снижение переносимости препарата, отек лица*, синдром отмены*§
<i>Доброкачественные, злокачественные и неуточненные новообразования (включая кисты и полипы)</i>	
Редко	новообразования†
<i>Нарушения со стороны иммунной системы</i>	
Нечасто	гиперчувствительность *
Редко	анафилактоидные реакции*§
Частота неизвестна	аллергия
<i>Лабораторные и инструментальные данные</i>	
Часто	повышение массы тела*
Нечасто	снижение массы тела*
Редко	нарушение свойств семенной жидкости, отклонения от нормы результатов лабораторных анализов*
<i>Нарушения со стороны эндокринной системы</i>	
Частота неизвестна	гиперпролактинемия*§, неадекватная секреция антидиуретического гормона*§, гипотиреоз*
<i>Нарушения со стороны обмена веществ и питания</i>	
Часто	снижение или повышение* аппетита
Редко	сахарный диабет*, гипонатриемия*§, гипогликемия*, гипергликемия*§, гиперхолестеринемия
<i>Нарушения со стороны скелетно-мышечной и соединительной ткани</i>	
Часто	миалгия, артралгия*
Нечасто	остеоартрит, мышечная слабость, боль в спине, мышечные спазмы*
Редко	нарушения со стороны костной ткани, рабдомиолиз*§, тризм*§
Частота неизвестна	мышечные судороги
<i>Нарушения со стороны нервной системы</i>	
Очень часто	головная боль (21 %)*, головокружение (11 %)
Часто	повышение артериального давления*, парестезия*, тремор, гипертонус, дисгевзия, нарушение внимания, сонливость
Нечасто	непроизвольные мышечные сокращения*, нарушение координации, гиперкинезии*, амнезия, гипестезия*, нарушения речи, постуральное головокружение, мигрень*, обморок*, экстрапирамидные расстройства*, нарушение двигательной функции (в том числе, экстрапирамидные расстройства, такие

	как гиперкинезия, гипертонус, скрежет зубами или нарушение походки).
Редко	серотониновый синдром*, кома*, судороги*§, дистония, акатизия*, хореоатетоз, дискинезия, гиперестезия, сенсорные нарушения
Частота неизвестна	Также сообщалось о развитии симптомов злокачественного нейролептического синдрома: в некоторых случаях, связанных с одновременным применением серотонинергических препаратов. Они включали следующие симптомы: тревога, нарушение сознания, диафорез, диарея, лихорадка, ригидность мышц, тахикардия; психомоторное возбуждение (см. раздел 4.4)
<i>Нарушения психики</i>	
Очень часто	бессонница (19 %)
Часто	депрессивные симптомы*, снижение либидо*, деперсонализация, тревога*, ночные кошмары*, агитация*, скрежет зубами во сне*, повышенная возбудимость
Нечасто	эйфория*, галлюцинации*, агрессивное поведение*, апатия, нарушение мышления, спутанность сознания*
Редко	конверсионное расстройство, лекарственная зависимость, психотические нарушения*, параноидальное поведение, суицидальные мысли/поведение***, хождение во сне, преждевременная эякуляция
Частота неизвестна	болезненные сновидения
<i>Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей</i>	
Нечасто	ноктурия, задержка мочи*, полиурия, учащенное мочеиспускание, нарушения мочеиспускания, недержание мочи*, гематурия*
Редко	олигурия, задержка мочеиспускания, энурез*
<i>Со стороны репродуктивной системы**</i>	
Часто	сексуальная дисфункция (см. раздел 4.4), нарушение эякуляции, нарушение менструального цикла*
Нечасто	вагинальное кровотечение, нарушение половой функции у женщин
Редко	менорагия, атрофический вульвовагинит, баланопостит, выделения из половых органов, приапизм*, галакторея*, гинекомастия*
<i>Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения</i>	
Часто	зевота*
Нечасто	бронхоспазм*, одышка, носовое кровотечение*
Редко	ларингоспазм, гипервентиляция, гиповентиляция, стридор, дисфония, икота
Частота неизвестна	интерстициальное заболевание легких
<i>Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей</i>	
Часто	сыпь*, повышенное потоотделение

Нечасто	периорбитальный отек*, отек лица*, пурпура*, алопеция*, холодный пот, сухость кожи, крапивница*, кожный зуд*
Редко	дерматит, буллезный дерматит, фолликулярная сыпь, нарушение текстуры волос, изменение запаха кожи, токсический эпидермальный некролиз*§, синдром Стивенса-Джонсона*§, ангионевротический отек*§, эксфолиативная сыпь*§, реакция фотосенсибилизации*§
<i>Инфекционные и паразитарные заболевания</i>	
Часто	фарингит
Нечасто	инфекции верхних дыхательных путей, ринит
Редко	дивертикулит, гастроэнтерит, средний отит
<i>Травмы, интоксикации и осложнения манипуляций</i>	
Редко	Травмы, переломы*
<i>Хирургические и терапевтические манипуляции</i>	
Редко	процедура вазодилатации

Примечания. При регистрации нежелательного явления у пациентов с депрессией, ОКР, паническим расстройством, ПТСР и социальным тревожным расстройством нежелательное явление относят к классу органов, который использовался для классификации данного нежелательного явления в рамках исследований у пациентов с депрессией.

† – сообщалось об одном случае развития новообразования по сравнению с пациентами из группы плацебо.

* – данные побочные эффекты наблюдались также в постмаркетинговых исследованиях.

§ – частота данных побочных эффектов ранжирована по верхней границе 95 %-го доверительного интервала.

** – в качестве знаменателя используется количество пациентов, объединенных по группам в зависимости от пола: терапия сертралином (1118 мужчин, 1424 женщин), терапия плацебо (926 мужчин, 1219 женщин).

*** – отмечали случаи появления суицидальных мыслей и суицидального поведения у пациентов, получающих терапию сертралином или в ранний период после отмены терапии (см. раздел 4.4).

Описание отдельных нежелательных реакций

Классовые эффекты

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

Синдром отмены

Прекращение лечения сертралином (в особенности резкое) часто приводит к развитию синдрома отмены. Наиболее часто сообщается о следующих симптомах: головокружение, нарушения чувствительности (включая парестезии), нарушения сна (включая, бессонницу и яркие сны), агитация или психомоторное возбуждение, тошнота и/или рвота, тремор и головная боль. В целом, эти симптомы носят легкий, умеренный и ограниченный характер; тем не менее, у некоторых пациентов они могут быть тяжелыми

и длительно сохраняться. В связи с этим в случае, если пациент не нуждается в продолжении лечения сертралином, следует проводить постепенную отмену препарата путем плавного снижения дозы.

Прочие особые популяции

Пожилые пациенты

Применение СИОЗС или селективных ингибиторов обратного захвата норадреналина (СИОЗН), 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.

Дети

Профиль побочных реакций при применении сертралина у детей был в целом схожим с профилем безопасности у взрослых пациентов.

В клинических исследованиях у детей отмечали следующие побочные реакции:

Очень часто: головная боль (22 %), бессонница (21 %), диарея (11 %), тошнота (15 %).

Часто: 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: удлинение интервала QT на ЭКГ, попытки суицида, судороги, экстрапирамидные расстройства, парестезия, депрессивные симптомы, галлюцинации, пурпура, гипервентиляция, анемия, нарушение функции печени, повышение активности АЛТ, цистит, простой герпес, отит, боль в ушах, боль в глазных яблоках, мидриаз, недомогание, гематурия, пустулезная сыпь, ринит, травмы, снижение массы тела, непроизвольные сокращения мышц, нетипичные сновидения, апатия, альбуминурия, поллакиурия, полиурия, боль в груди, нарушения менструального цикла, алопеция, дерматит, поражения кожи, изменение запаха кожи, крапивница, скрежет зубами во сне, «приливы» крови к коже лица.

Частота неизвестна: энурез.

Сообщение о подозреваемых нежелательных реакциях

Важно сообщать о подозреваемых нежелательных реакциях после регистрации 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 (Росздравнадзор)

109012, Российская Федерация, г. Москва, Славянская площадь, д.4, стр.1

Телефон: +7 (800) 550-99-03

Электронная почта: pharm@roszdravnadzor.gov.ru

Интернет-сайт: <https://roszdravnadzor.gov.ru>

4.9. Передозировка

Симптомы

Возможно развитие тяжелого отравления, вплоть до комы и летального исхода при одновременном введении с другими препаратами и/или алкоголем или при применении в монотерапии. В связи с этим необходимо проводить интенсивную терапию при любой передозировке сертралином.

Передозировка может вызвать серотониновый синдром с удлинением интервала QT, развитием аритмии желудочковой тахисистолической типа «пируэт» (TdP) (см. раздел 4.5), тошнотой, рвотой, сонливостью, тахикардией, ажитацией, головокружением, тремором, психомоторным возбуждением, диареей, повышенным потоотделением, миоклонусом и гиперрефлексией. В некоторых случаях отмечали развитие комы.

Безопасность применения препарата зависит от популяции пациентов и сопутствующей терапии.

Лечение

Специфических антидотов нет. Требуется интенсивная поддерживающая терапия и постоянное наблюдение за жизненно важными функциями организма (в том числе мониторинг ЭКГ, в связи с возможностью удлинения интервала QT на фоне приема сертралина). Вызывать рвоту не рекомендуется. Введение активированного угля вместе со слабительным может быть более эффективным, чем промывание желудка. Необходимо поддерживать проходимость дыхательных путей. У сертралина большой объем распределения, в связи с этим форсированный диурез, проведение диализа, гемоперфузии или переливание крови может оказаться безрезультатным.

5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

5.1. Фармакодинамические свойства

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

Код АТХ: N06AB06

Механизм действия и фармакодинамические эффекты

Сертралин – антидепрессант, мощный селективный ингибитор обратного захвата серотонина (5-НТ) (СИОЗС). Оказывает очень слабое влияние на обратный захват норадреналина и дофамина. При применении в терапевтических дозах сертралин блокирует обратный захват серотонина в тромбоцитах человека. В контролируемых клинических исследованиях не было отмечено стимулирующего, седативного или антихолинергического действия, а также не было отмечено нарушения психомоторных функций у добровольцев. Сертралин не вызывает лекарственной зависимости, не вызывает увеличение массы тела при длительном приеме.

На животных моделях показано, что благодаря селективному угнетению захвата 5-НТ, сертралин не усиливает катехоламиную активность, не обладает средством к мускариновым (холинергическим), серотонинергическим, дофаминергическим, адренергическим, гистаминергическим, ГАМК- или бензодиазепиновым рецепторам. На животных моделях было показано, что сертралин также не обладает кардиотоксическим действием. Длительное применение у животных было связано с регуляцией рецепторов норадреналина в головном мозге по типу отрицательной обратной связи, характерной для других антидепрессантов и противобессивных препаратов.

Сертралин не приводит к злоупотреблению препаратом. В плацебо-контролируемом двойном слепом сравнительном исследовании, изучавшем способность сертралина, алпразолама и декстроамфетамина к развитию злоупотребления, для сертралина не было отмечено такой способности. В противоположность этому наблюдению, пациенты, получавшие алпразолам и декстрамфетамин, показали большую склонность к развитию злоупотребления препаратами, по сравнению с плацебо. Степень склонности к злоупотреблению основывалась на измерении таких показателей как способность препарата вызывать положительные эмоции, эйфорию и злоупотребление. У резус-макак, приученных к самостоятельному введению кокаина, прием сертралина не действовал как положительный стимул, в отличие от фенобарбитала и декстрамфетамина.

Дети

Постмаркетинговое исследование безопасности SPRITES

Пострегистрационное наблюдательное исследование с участием 941 пациента в возрасте от 6 до 16 лет было проведено для оценки долгосрочной безопасности лечения сертралином (с психотерапией и без нее) по сравнению с психотерапией в отношении когнитивного, эмоционального, физического и пубертатного созревания продолжительностью до 3 лет. Данное исследование проводилось в условиях клинической практики у детей и подростков с первичными диагнозами обсессивно-компульсивное расстройство, депрессия или другие тревожные расстройства, и в рамках

исследования оценивались когнитивные способности (оценка проводилась при помощи теста Trails B и индекса метакогниции из Перечня Оценки Поведения Исполнительной Функции (ПОПИФ)), поведенческой/эмоциональной регуляции (оценивается с помощью индекса регуляции поведения из ПОПИФ) и физического/пубертатного созревания (оценивается по стандартизированному индексу роста/веса/массы тела (ИМТ) и стадии Таннера)). Сертралин одобрен для использования в педиатрии только для пациентов в возрасте 6 лет и старше с ОКР (см. раздел 4.1).

Стандартизация каждого критерия первичного исхода на основе норм пола и возраста показала, что общие результаты соответствуют нормальному развитию. Статистически значимых различий по основным критериям результата, за исключением веса, не наблюдалось. Статистически значимый результат для стандартизированного веса был обнаружен в сравнительных анализах; однако величина изменения веса была небольшой (среднее (стандартное отклонение) изменение стандартизованных z-значений $<0,5$ стандартного отклонения) и наблюдалась в основном при более высоких дозах.

5.2. ФАРМАКОКИНЕТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

Абсорбция

Максимальная концентрация (C_{max}) и площадь под кривой «концентрация-время» (AUC) пропорциональны дозе в пределах 50–200 мг, при этом выявляется линейный характер фармакокинетической зависимости. При применении сертралина в дозе от 50 мг до 200 мг один раз в сутки в течение 14 дней концентрация сертралина в плазме крови достигала C_{max} через 4,5–8,4 часов после приема. Абсорбция высокая, с медленной скоростью. Во время приема пищи биодоступность изменяется незначительно (на 25 %).

Распределение

Приблизительно 98 % сертралина связывается с белками плазмы крови.

Биотрансформация

Сертралин подвергается активной биотрансформации при первом прохождении через печень. Основной путь метаболизма – N-деметилирование. Основным метаболитом, обнаруженным в плазме, N-десметилсертралин, значительно уступает (примерно в 20 раз) сертралину по активности *in vitro* и фактически не активен на моделях депрессии *in vivo*. Период полувыведения N-десметилсертралина составляет от 62 до 104 ч. И сертралин и N-десметилсертралин проходят окислительное дезаминирование и последующее сокращение, гидроксилирование и глюкуронирование. При введении меченого сертралина здоровым добровольцам, в плазме крови отмечали менее 5 % радиоактивного сертралина. Около 40–45 % введенной дозы через девять дней обнаруживалось в моче. Неизмененный сертралин не выводится через почки. За тот же

период около 40–45 % введенного сертралина обнаруживалось в фекалиях, включая 12–14 % неизмененного сертралина.

$AUC_{(0-24 \text{ ч})}$, C_{\max} и C_{\min} десметилсертралина увеличивается в зависимости от дозы и времени приблизительно в 5–9 раз от 1-ого дня до 14-ого.

Элиминация

Средний период полувыведения ($T_{1/2}$) сертралина у молодых и пожилых пациентов составляет 22–36 ч. Соответственно конечному $T_{1/2}$ наблюдается примерно двукратная кумуляция препарата до наступления равновесных концентраций через 1 неделю лечения (прием дозы один раз в сутки). $T_{1/2}$ *N*-десметилсертралина варьирует в пределах 62–104 ч. Сертралин и *N*-десметилсертралин активно биотрансформируются; образующиеся метаболиты выводятся в равных количествах почками и через кишечник. Сертралин в неизмененном виде выводится почками в незначительном количестве (<0,2 %). Фармакокинетический профиль у подростков и пожилых людей не отличается от такового у пациентов в возрасте от 18 до 65 лет.

Почечная недостаточность

Сертралин подвергается активной биотрансформации, поэтому почками в неизмененном виде он выводится в незначительном количестве. У больных с легкой и умеренно выраженной почечной недостаточностью (клиренс креатинина (КК) 30–60 мл/мин) и больных с умеренной или тяжелой степенью почечной недостаточности (КК 10–29 мл/мин) фармакокинетические параметры (AUC_{0-24} и C_{\max}) сертралина при многократном его приеме существенно не отличались от группы контроля. Во всех группах $T_{1/2}$ сертралина был одинаков, равно как не было различий в связывании с белками плазмы крови. Было установлено, что, как и ожидалось, с учетом незначительной почечной экскреции сертралина, коррекции его дозы в зависимости от выраженности почечной недостаточности не требуется.

Печеночная недостаточность

При многократном приеме сертралина у больных с циррозом печени легкого течения наблюдается увеличение $T_{1/2}$ препарата и почти троекратное увеличение AUC и C_{\max} по сравнению с таковыми у здоровых людей. Существенных различий в связывании с белками плазмы крови в двух группах не отмечается. При применении сертралина у больных с нарушенной функцией печени, необходимо обсудить целесообразность снижения дозы или увеличения интервала между приемом препарата.

Лица пожилого возраста

Фармакокинетический профиль у пожилых людей не отличается от фармакокинетического профиля у пациентов в возрасте от 18 до 65 лет.

Дети и подростки

Показано, что фармакокинетика сертралина у детей с ОКР сходна с таковой у взрослых (хотя у детей метаболизм сертралина является несколько более активным). Однако, учитывая более низкую массу тела у детей (особенно в возрасте от 6 до 12 лет), препарат рекомендуется применять в меньшей дозе, чтобы избежать чрезмерных концентраций сертралина в плазме крови (см. раздел 4.2).

Фармакокинетический профиль у подростков не отличается от фармакокинетического профиля у пациентов в возрасте от 18 до 65 лет.

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1. Перечень вспомогательных веществ

Сертралин Канон, 50 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Ядро таблетки

Гипролоза (гидроксипропилцеллюлоза)

Кальция гидрофосфат дигидрат

Карбоксиметилкрахмал натрия

Магния стеарат

Целлюлоза микрокристаллическая (тип 101)

Оболочка таблетки

Опадрай 20A28380 белый: гипромеллоза (гидроксипропилметилцеллюлоза), гипролоза (гидроксипропилцеллюлоза), тальк, титана диоксид.

Сертралин Канон, 100 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Ядро таблетки

Гипролоза (гидроксипропилцеллюлоза)

Кальция гидрофосфат дигидрат

Карбоксиметилкрахмал натрия

Магния стеарат

Целлюлоза микрокристаллическая (тип 101)

Оболочка таблетки

Опадрай 20A28380 белый: гипромеллоза (гидроксипропилметилцеллюлоза), гипролоза (гидроксипропилцеллюлоза), тальк, титана диоксид.

6.2. Несовместимость

Неприменимо.

6.3. Срок годности

2 года.

6.4. Особые указания по хранению

При температуре не выше 25°C.

6.5. Тип и содержание упаковки

Сертралин Канон, 50 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

По 7, 10, 14 или 30 таблеток в контурную ячейковую упаковку из пленки поливинилхлоридной или ПВХ/ПВДХ и фольги алюминиевой печатной лакированной.

По 30, 60, 90 или 120 таблеток в банку полимерную для лекарственных средств из полиэтилена высокой плотности или полиэтилена низкой плотности или полиэтилентерефталата. Крышка из полиэтилена или полипропилена.

По 1, 2, 4 контурных ячейковых упаковки по 7 или 14 таблеток или по 1, 2, 3 контурных ячейковых упаковки по 10 или 30 таблеток, или по 1 банке полимерной для лекарственных средств вместе с листком-вкладышем в пачку из картона.

Сертралин Канон, 100 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

По 7, 10 или 14 таблеток в контурную ячейковую упаковку из пленки поливинилхлоридной или ПВХ/ПВДХ и фольги алюминиевой печатной лакированной.

По 30, 60, 90 или 120 таблеток в банку полимерную для лекарственных средств из полиэтилена низкого давления или полиэтилентерефталата, укупоренной крышкой из полиэтилена (25 % ПЭНД+75 % ПЭВД или низкого давления) или полипропилена.

По 1, 2, 4 контурных ячейковых упаковки по 7 или 14 таблеток или по 1, 2, 3 контурных ячейковых упаковки по 10 таблеток, или по 1 банке полимерной для лекарственных средств вместе с инструкцией по медицинскому применению (листком-вкладышем) помещают в пачку из картона для потребительской тары.

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

Особые требования отсутствуют.

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Российская Федерация

ЗАО «Канонфарма продакшн»

141100, Московская обл., г.о. Щёлково, г. Щёлково, ул. Заречная, д. 105.

Тел.: +7 (495) 797-99-54

Электронная почта: safety@canonpharma.ru

7.1 Представитель держателя регистрационного удостоверения

Претензии потребителей следует направлять по адресу:

Российская Федерация

ЗАО «Канонфарма продакшн»

141100, Московская обл., г.о. Щёлково, г. Щёлково, ул. Заречная, д. 105.

Тел.: +7 (495) 797-99-54

Электронная почта: safety@canonpharma.ru

8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

ЛП-№(002924)-(РГ-RU)

9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ (ПОДТВЕРЖДЕНИЯ РЕГИСТРАЦИИ, ПЕРЕРЕГИСТРАЦИИ)

Дата первой регистрации: 02 августа 2023.

10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА

Общая характеристика лекарственного препарата Сертралин Канон доступна на информационном портале Евразийского экономического союза в информационно-коммуникационной сети «Интернет» <http://ees.eaeunion.org/>.