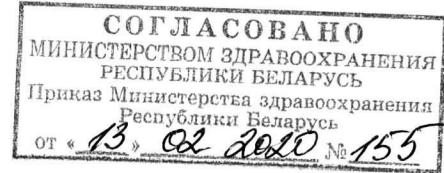


НД РБ

6644 - 2018



Инструкция  
по медицинскому применению лекарственного средства

Алевал  
Aleval

**МНН:** сертрапин (sertraline).

**Лекарственная форма:** таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

**Состав**

*Таблетка содержит:* сертрапин (в форме сертрапина гидрохлорида) 25мг или 50мг;  
*вспомогательные вещества:* кальция фосфат дигидрат двузамещенный, целлюлоза  
микрокристаллическая, кукурузный крахмал, гипромеллоза 2910 (Метоцел Е5), тальк,  
магния стеарат, кремния диоксид коллоидный безводный, кросповидон,  
индигокармин (Е132); *оболочка:* гипромеллоза 2910 (Метоцел Е5), полиэтиленгликоль  
6000, титана диоксид (Е171), индигокармин (Е132).

**Описание**

Круглые таблетки, покрытые пленочной оболочкой голубого цвета,  
с разделительной риской с одной стороны и гладкие с другой стороны. Допускаются  
вкрапления синего цвета.

**Фармакотерапевтическая группа:** Антидепрессанты, селективные ингибиторы  
обратного захвата серотонина (СИОЗС).

**Код ATX:** N06AB06.

**Фармакологические свойства**

Фармакодинамика

Сертрапин избирательно угнетает обратный захват серотонина нервными  
окончаниями, оказывает слабое влияние на метаболизм серотонина и дофамина, не  
взаимодействует с м-холино-, серотониновыми, дофаминовыми, гистаминовыми,  
адreno-, ГАМК-,ベンゾдиазепиновыми рецепторами.

Не вызывает нарушения психомоторных функций, не обладает седативным эффектом,  
не вызывает психической и физической зависимости, не стимулирует увеличение  
массы тела. Антидепрессивный эффект отмечается к концу второй недели приема  
препарата, максимальный терапевтический эффект достигается через 6 недель.  
Исследования на грызунах и не грызунах не выявили влияния на fertильность.

Фармакокинетика

Всасывание

При приеме внутрь сертрапин медленно всасывается из желудочно-кишечного тракта,  
однако абсорбция высокая. С<sub>max</sub> достигается через 4,5 - 8,4 часа, С<sub>ss</sub> обычно  
достигается через 1 неделю, объем распределения составляет более 20 л на кг.  
Биодоступность повышается во время приема пищи на 25%. Пища увеличивает  
максимальную концентрацию (С<sub>max</sub>) на 25% и укорачивает время достижения  
максимальной концентрации (T<sub>max</sub>).

Распределение

Связывание с белками плазмы - 98%.

Метabolizm

Сертрапин биотрансформируется при первом прохождении через печень, подвергаясь  
N-метилированию. Основной метаболит - N-десметилсертрапин - менее активен, чем  
сертрапин.

Выведение

0,2% сертрапина выводятся с мочой в неизмененном виде, остальная часть в виде  
метаболитов с мочой и калом в равных количествах. T<sub>1/2</sub> сертрапина составляет 22-36  
часов, T<sub>1/2</sub> N-десметилсертрапина составляет 62-104 часа.



# **Фармакокинетика в особых клинических случаях 2018**

$T_{1/2}$  и AUC увеличиваются при *нарушении функции печени*. Существенных различий в связывании с белками плазмы не отмечается.

Независимо от выраженности почечной недостаточности фармакокинетика сертрамина при его постоянном применении не изменяется.

У больных с легкой и умеренно выраженной почечной недостаточностью (клиренс креатинина 30-60 мл/мин) и больных с умеренной или тяжелой степенью почечной недостаточности (клиренс креатинина 10-29 мл/мин) фармакокинетические параметры (AUC<sub>0-24</sub> и C<sub>max</sub>) сертрамина при многократном его приеме существенно не отличались от группы контроля. Во всех группах период полувыведения препарата был одинаков, равно как не было различий в связывании с белками плазмы.

Фармакокинетический профиль у *подростков и пожилых людей* существенно не отличается от такового у пациентов в возрасте от 18 до 65 лет. Доказано, что фармакокинетика сертрамина у детей с ОКР сходна с таковой у взрослых (хотя у детей метаболизм сертрамина является несколько более активным). Однако, учитывая более низкую массу тела у детей (особенно в возрасте 6-12 лет), препарат рекомендуется применять в меньшей дозе, чтобы избежать чрезмерных уровней его в плазме.

## **Показания к применению**

- Депрессия.
- Обсессивно-компульсивные расстройства (ОКР).
- Панические расстройства.
- Посттравматические стрессовые расстройства (ПС).
- Социальная фобия.

## **Способ применения и дозы**

Сертрамин следует принимать один раз в сутки утром или вечером.

Таблетки сертрамина можно принимать независимо от приема пищи.

### **Начальная терапия**

#### *Депрессия и ОКР*

Сертрамин назначается в дозе 50 мг в сутки.

#### *Паническое расстройство, ПС и социальная фобия*

Лечение следует начинать с дозы 25 мг в день. Через неделю дозу следует увеличить до 50 мг в день. Данный режим дозировки, как выяснилось, сокращает частоту побочных эффектов на ранней стадии лечения, характерных для панического расстройства.

#### *Титрование дозы сертрамина*

Если при лечении депрессии, ОКР, панического расстройства, социальной фобии и ПС доза в 50 мг оказалась недостаточной, эффект может быть достигнут при увеличении дозы. Дозу увеличивают на 50 мг при минимальном интервале в 1 неделю, вплоть до максимальной дозы 200 мг в сутки. Изменение дозы следует производить не чаще одного раза в неделю с учетом 24- часового периода полувыведения сертрамина.

Начальный эффект может наблюдаться уже в течение 7 дней. Однако для проявления полного терапевтического эффекта, особенно при ОКР, требуется более продолжительный период.

#### *Поддерживающая терапия*

При длительном лечении доза должна поддерживаться на минимальном эффективном уровне с последующей корректировкой в зависимости от терапевтического эффекта.

#### *Депрессия*

Долгосрочное лечение может быть полезным при профилактике повторных больших депрессивных расстройств. В большинстве случаев рекомендованная доза для профилактики повторных проявлений больших депрессивных расстройств равняется дозе, используемой в период лечения. Пациентов с депрессией лечат как минимум 6 месяцев для того чтобы убедиться, что у них отсутствуют симптомы заболевания.

#### *Паническое расстройство и ОКР*

При проведении поддерживающей терапии следует регулярно оценивать эффективность лечения, чтобы не допустить повторных эпизодов данных расстройств.

#### **Дети**

##### *Дети и подростки с обсессивно-компульсивными расстройствами*

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

Возраст 6 - 12 лет: начальная доза составляет 25 мг один раз в сутки. Доза может быть увеличена до 50 мг в сутки через 1 неделю.

В случае отсутствия желаемого эффекта доза может быть увеличена на 50 мг в течение нескольких недель. Максимальная суточная доза составляет 200 мг. Следует принимать во внимание меньшую массу тела детей в сравнении со взрослыми при принятии решения назначить детям свыше 50 мг сертравлина в сутки.

Нельзя проводить корректировку дозы с интервалом менее 1 недели.

Эффективность сертравлина у детей с тяжелой депрессией не установлена.

Данные о применении сертравлина у детей младше 6 лет отсутствуют.

#### *Применение у пожилых людей*

Пациентам пожилого возраста сертравлин следует назначать с осторожностью, поскольку пожилые люди находятся в группе риска развития гипонатриемии.

#### *Применение у пациентов с нарушением функции печени*

Пациентам с нарушением функции печени сертравлин следует назначать с осторожностью. В данном случае следует уменьшить либо дозу сертравлина, либо частоту его приема. Следует воздержаться от приема сертравлина при острой печёночной недостаточности, поскольку отсутствуют клинические данные.

#### *Применение у пациентов с нарушением функции почек*

Пациенты с почечной недостаточностью не нуждаются в корректировке дозы.

#### *Симптомы отмены, наблюдаваемые при прекращении лечения сертравлином*

Следует избегать внезапного прекращения лечения сертравлином. Дозу препарата следует снижать постепенно на протяжении не менее 1 - 2 недель для того, чтобы снизить риск реакции отмены. При возникновении симптомов отмены в результате снижения дозы или после прекращения лечения препаратом следует рассмотреть возможность возобновления приема сертравлина в предписанной ранее дозе. Затем врач может продолжить снижение дозы, однако осуществлять его следует постепенно на протяжении более длительного периода времени.

#### **Противопоказания**

- Повышенная чувствительность к сертравлину и другим компонентам препарата.
- Одновременное применение с ингибиторами МАО и пимозидом.
- Детский возраст до 6 лет.

С осторожностью следует применять препарат при органических заболеваниях головного мозга (в т.ч. при задержке умственного развития), эпилепсии, недостаточности функции печени, выраженному снижению массы тела.

#### *Применение при беременности и кормлении грудью*

Контролируемых исследований по применению сертравлина у беременных не проводили, поэтому назначать его при беременности можно только в том случае, когда ожидаемая польза для матери превышает потенциальный риск для плода.

Женщинам репродуктивного возраста, которым предполагается назначить сертравлин, следует рекомендовать воспользоваться эффективными контрацептивными средствами.

Результаты исследований на животных не показали, что сертравлин может влиять на показатели fertильности. Влияние на качество спермы у человека обратимо при применении СИОЗС. Однако до настоящего времени не было выявлено изменений fertильности у человека на фоне приема сертравлина.

В случае применения сертравлина при беременности у некоторых новорожденных, матери которых принимали антидепрессанты из группы СИОЗС, включая сертравлин, могут наблюдаться симптомы, сходные с реакцией на отмену препарата.

НД РБ

6644 - 2018

Необходимо особенно внимательно наблюдать за состоянием здоровья тех новорожденных, матери которых принимали сертрапин на поздних сроках беременности, поскольку имеются сообщения об осложнениях у новорожденных, РВЗ подвергавшихся воздействию СИОЗС в III триместре беременности. Однако

причинно-следственная связь между упомянутыми осложнениями и этой 44 - 2018 медикаментозной терапией не установлена. Описанные клинические осложнения включали: респираторный дистресс-синдром, цианоз, апноэ, судорожные припадки, нестабильность температуры, трудности с кормлением, рвоту, гипогликемию, артериальную гипертензию, гипотензию, гиперрефлексию, тремор, дрожь, нервную возбудимость, раздражимость, летаргию, постоянный плач и сонливость. Эти осложнения можно отнести к неонатальным проявлениям синдрома отмены.

Описанные осложнения возникали сразу после родов или вскоре после них (менее 24 часов).

По данным эпидемиологических исследований прием СИОЗС (включая сертрапин), особенно на поздних сроках беременности, может повышать риск развития персистирующей легочной гипертензии новорожденных. Наблюдаемый риск составил почти 5 случаев на 1000 беременностей, в то время как в общей популяции 1-2 на 1000 случаев беременности.

*Женщина должна проинформировать акушер-гинеколога, если она принимала сертрапин во время беременности, особенно в последние три месяца беременности.* Сертрапин в незначительных количествах выделяется с грудным молоком. Поэтому его не следует назначать матери в период грудного вскармливания, за исключением тех случаев, когда ожидаемая польза терапии для матери превышает потенциальный риск для грудного ребенка.

#### **Побочное действие**

Тошнота является самым частым побочным явлением. При лечении социальной фобии сексуальная дисфункция (проблемы с эякуляцией) развивалась у 14% мужчин, принимавших сертрапин, в сравнении с 0% в группе плацебо. Указанные побочные эффекты носили дозозависимый характер и часто проходили при продолжении лечения.

Профиль побочных эффектов, которые наблюдались в двойных слепых плацебо контролируемых исследованиях у пациентов с ОКР, паническими расстройствами, ПС и социальной фобией был таким же, как профиль побочных эффектов, наблюдавшихся в ходе клинических исследований с участием пациентов с депрессией.

В таблице 1 перечислены побочные реакции, отмечавшиеся в постмаркетинговый период (частота неизвестна) и в ходе плацебо-контролируемых клинических исследований (2542 человека принимали сертрапин, 2145 - плацебо) пациентов с депрессией, ОКР, паническими расстройствами, ПС и социальной фобией.

Некоторые побочные реакции, представленные в таблице 1, могут уменьшаться по интенсивности и частоте при продолжении лечения и обычно не приводят к отмене сертраплина.

#### *Таблица 1 Побочные реакции*

Частота побочных реакций, наблюдавшихся в плацебо-контролируемых исследованиях у пациентов с депрессией, ОКР, паническими расстройствами, ПС и социальной фобией. Сводный анализ и постмаркетинговый опыт (частота неизвестна).

Очень часто (≥1/10)	Часто (≥1/100 до 1/10)	Нечасто (≥1/1000 до <1/100)	Редко (≥1/10000 до <1/1000)	Очень редко (<1/10000)	Частота неизвестна
<b>Инфекционные и паразитарные заболевания</b>					
	Фарингит.	Инфекции верхних дыхательных путей, ринит.	Дивертикулит, гастроэнтерит, средний отит.		
<b>Добропачественные и злокачественные новообразования (включая кисты и полипы)</b>					

			Новообразования <sup>1</sup> .		
Нарушения со стороны крови и лимфатической системы			Лимфаденопатия.		Лейкопения, тромбоцитопения.
Нарушения со стороны иммунной системы			5644	- 2018	НГР РБ
Нарушения со стороны эндокринной системы					Анафилактоидная реакция, аллергические реакции, аллергия.
Нарушения со стороны обмена веществ и питания	Анорексия, повышенный аппетит*.		Гиперхолестеринемия, гипогликемия.		Гиперпролактинемия, гипотиреоз и синдром нарушения секреции антидиуретического гормона.
Нарушения психики	Бессонница (19%)	Депрессия*, деперсонализация, ночные кошмары, тревожность*, ажитация*, нервозность, понижение либидо*, бруксизм.	Галлюцинации*, эйфория*, апатия, нарушение мышления.	Конверсионное расстройство, лекарственная зависимость, психическое расстройство*, агрессивные реакции*, паранойя, мысли о суициде/суицидальном поведении***, хождение во сне, преждевременная эякуляция.	Болезненные сновидения.
Нарушения со стороны нервной системы	Головокружение (11%), бессонница (13%), головная боль (21%)*.	Парестезия*, трепет, гипертония, дисгевзия, нарушения внимания.	Конвульсии*, непроизвольные сокращение мускулатуры*, нарушения координации, гиперкинезия, амнезия, гипостезия*, нарушение речи, постуральное головокружение, мигрень*.	Кома*, хореоатетоз, дискинезия, гиперестезия, нарушения чувствительности.	Нарушения движений (включая экстрапирамидные симптомы, такие как гиперкинезия, гипертония, скрежетание зубами или нарушение походки), синкопе. Также были отмечены признаки и симптомы, ассоциируемые с серотониновым синдромом или злокачественным нейролептическим синдромом: в некоторых случаях с совместным

				<b>НД РБ</b> <b>6644</b> <b>- 2018</b>	приемом серотонинергических препаратов: чувство волнения, смущения, диафорез, диарея, жар, гипертензия, ригидность и тахикардия. Акатизия и психомоторная неустойчивость.
--	--	--	--	--	---

**Нарушения со стороны органа зрения**

	Нарушение зрения.		Глаукома, нарушение слезоотделения, скотома, диплопия, светобоязнь, гифема, мидриаз*.		Аномальное зрение.
--	-------------------	--	---	--	--------------------

**Нарушения со стороны органа слуха и вестибулярного аппарата**

	Шум в ушах.*	Боль в ушах.			
--	--------------	--------------	--	--	--

**Нарушения со стороны сердца**

	Сильное сердцебиение*.	Тахикардия.	Инфаркт миокарда, брадикардия.		
--	------------------------	-------------	--------------------------------	--	--

**Нарушения со стороны сосудов**

	Приливы*.	Гипертензия*, гиперемия.	Ишемия периферических сосудов.		Кровотечения (включая носовое кровотечение, желудочно-кишечное кровотечение или гематурию).
--	-----------	--------------------------	--------------------------------	--	---

**Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения**

	Зевота*.	Бронхоспазм*, диспноэ, носовое кровотечение.	Ларингоспазм, гипервентиляция, гиповентиляция, свистящее дыхание, дисфония, икота.		
--	----------	--	--	--	--

**Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта**

Диарея (18%), тошнота (24%), сухость во рту (14%).	Боль в области живота*, рвота*, запоры*, диспепсия, метеоризм.	Эзофагит, дисфагия, геморрой, повышенное слюноотделение, заболевания языка, отрыжка.	Мелена, кровавый стул, стоматит, образование язв на языке, заболевания зубов, глоссит, образование язв во рту.		Панкреатит.
--	--	--	--	--	-------------

**Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей**

			Нарушения функции печени.		Серьезные заболевания печени (включая гепатит, желтуху и печеночную недостаточность).
--	--	--	---------------------------	--	---

**Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей**

	Сыпь*, гипергидроз.	Отечность век*, зуд*, алопеция*, холодный пот, сухость кожи, крапивница*	Дерматит, буллезный дерматит, фолликулярная сыпь, нарушение текстуры волос, необычный запах кожи.	Редкие случаи тяжелых кожных реакций: синдром Стивенса-Джонсона, эпидермальный некролиз, ангионевротический отек, отек лица, фотосенсибилизация, кожные реакции, зуд.
<b>Нарушения со стороны скелетно-мышечной системы и соединительной ткани</b>				
	Миалгия.	Остеоартрит, мышечная слабость, боль в спине, подергивания мышц.	Заболевания костей.	Артрагия, мышечные спазмы.
<b>Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей</b>				
		Никтурия, задержка мочи*, полиурия, поллакиурия, нарушения мочеиспускания.	Олигурия, недержание мочи *, задержка мочеиспуска-ния.	
<b>Нарушения со стороны половых органов и молочной железы**</b>				
Нарушение эякуляции (14%).	Сексуальная дисфункция, нарушение эрекции.	Вагинальное кровотечение, сексуальная дисфункция у женщин.	Меноррагия, атрофический вульвовагинит, баланопостит, выделения из половых органов, приализм*, галакторея*.	Гинекомастия, нарушение менструального цикла.
<b>Общие расстройства и нарушения в месте введения</b>				
Утомляемость (10%)*.	Боль в груди*.	Недомогание*, озноб*, повышение температуры тела*, астения*, жажда.	Грыжа, фиброз в месте введения, пониженная толерантность к лекарственно-му препарату, нарушение походки, события, не поддающиеся оценке.	Периферический отек.
<b>Влияние на результаты лабораторных и инструментальных исследований</b>				
		Снижение массы тела*, повышение массы тела*.	Повышение уровня аланин-аминотрансферазы*, повышение уровня аспартатами-нотрансферазы*, аномальный уровень выделения спермы.	Изменение результатов лабораторных анализов, нарушение функции тромбоцитов, повышение уровня холестерина в сыворотке крови.

Травмы, интоксикации и осложнения манипуляций		Травма.		6644 - 2018
Хирургические и терапевтические манипуляции		Расширение кровеносных сосудов.		

<sup>1</sup> Один случай новообразования был выявлен у пациента, принимавшего сертрапалин, при этом в группе плацебо таких случаев зафиксировано не было.

\*Данные побочные реакции были зафиксированы в постмаркетинговый период.

\*\*Для расчета использовалось количество пациентов: в группе пациентов, получающих сертрапалин (1118 мужчин и 1424 женщины) и в группе пациентов, получающих плацебо (926 мужчин и 1219 женщин).

Для ОКР, только краткосрочные 1-2 недельные исследования.

\*\*\*Случай суицидальных мыслей и попыток суицида в период лечения сертрапалином или в короткий период после его прекращения.

#### *Симптомы отмены, наблюдаемые при прекращении лечения сертрапалином*

При прекращении лечения сертрапалином (в частности при резком) у пациентов зачастую развиваются симптомы отмены. Головокружение, нарушения сенсорной чувствительности (в том числе парестезия), нарушения сна (включая бессонницу и яркие сны), возбуждение или чувство тревоги, тошнота и/или рвота, трепор и головная боль являются наиболее распространенными реакциями. В основном эти симптомы носят слабый или умеренный характер, однако у некоторых пациентов они могут проявляться в тяжелой форме. Таким образом, прекращать лечение сертрапалином рекомендуется постепенно, снижая дозу на протяжении нескольких недель или месяцев в зависимости от реакции пациента.

#### *Пожилые пациенты*

Прием СИОЗС (включая сертрапалин) или СИОЗСН может становиться причиной возникновения гипонатриемии у пациентов пожилого возраста, которые являются группой повышенного риска развития данной побочной реакции.

#### *Пациенты детского и подросткового возраста*

При анализе данных клинических исследований, полученных для 600 пациентов детского и подросткового возраста, принимавших сертрапалин, профиль побочных реакций в целом был схож с таковым для взрослых пациентов. Следующие побочные реакции были зафиксированы при проведении контролируемых клинических исследований (n=281 для пациентов, принимавших сертрапалин):

*Очень часто ( $\geq 1/10$ ):* головная боль (22%), бессонница (21%), диарея (11%) и тошнота (15%). *Часто (от  $\geq 1/100$  до  $< 1/10$ ):* боль в груди, мания, повышение температуры тела, рвота, анорексия, аффективная лабильность, агрессия, ажитация, нервозность, нарушение внимания, головокружение, гиперкинезия, мигрень, сонливость, трепор, нарушение зрения, сухость во рту, диспепсия, ночные кошмары, утомляемость, недержание мочи, сыпь, акне, носовое кровотечение, метеоризм.

*Нечасто (от  $\geq 1/1000$  до  $< 1/100$ ):* удлинение интревала QT на ЭКГ, суицидальные попытки, конвульсии, экстрапирамидные расстройства, парестезия, депрессивный синдром, галлюцинации, пурпур, гипервентиляция, анемия, нарушение функции печени, повышенный уровень аланинаминотрансферазы, цистит, простой герпес, отит наружного уха, боль в ухе, боль в глазу, мидриаз, недомогание, гематурия, пустулезная сыпь, ринит, травма, снижение массы тела, подергивание мышц, ночные кошмары, апатия, протеинурия, поллакиурия, полиурия, боль в молочных железах, нарушение менструального цикла, алопеция, дерматит, неприятный запах от кожи, крапивница, бруксизм, гиперемия.

*Частота неизвестна:* энурез.

#### *Классовые побочные эффекты*

Эпидемиологические исследования, проведенные в основном на группе пациентов в возрасте 50 лет и старше, показали повышенный риск развития переломов костей у

пациентов, принимавших СИОЗС и трициклические антидепрессанты. Механизм данного явления неизвестен.

6644 - 2018

### **Особые указания**

*Серотониновый синдром (СС) или злокачественный нейролептический синдром (ЗНС)*  
При приеме селективных ингибиторов обратного захвата серотонина (СИОЗС), в том числе сертралина, были зафиксированы случаи развития потенциально угрожающих жизни синдромов, таких как серотониновый синдром (СС) или злокачественный нейролептический синдром (ЗНС). Риск развития СС или ЗНС при лечении СИОЗС увеличивается при их совместном приеме с серотонинергическими средствами (включая триптаны), с препаратами, оказывающими влияние на метаболизм серотонина (включая ингибиторы МАО), нейролептиками и другими антагонистами дофамина. Необходимо проводить контроль состояния пациентов на предмет развития симптомов СС и ЗНС.

*Переход с других СИОЗС, антидепрессантов или антиобсессивных препаратов*  
Контролируемый опыт перехода с указанных лекарственных средств на сертралин ограничен. При переходе необходимо соблюдать осторожность и учитывать компетентные медицинские суждения, особенно при переходе с длительно действующих препаратов, например с флуоксетина.

*Другие серотонинергические средства (триптофан, фенфлурамин и 5-HT агонисты)*  
Совместный прием сертралина с другими средствами, усиливающими эффект серотонинергической нейротрансмиссии, такими как триптофан, фенфлурамин, 5-HT агонисты или растительные лекарственные средства, например зверобой продырявленный, требует осторожности, а по возможности должен быть исключен по причине потенциального фармакодинамического взаимодействия.

### *Активация маниакального/гипоманиакального состояния*

Во время предмаркетинговых испытаний гипомания и мания наблюдались примерно у 0,4% больных, получавших антидепрессанты и антиобсессивные средства, включая сертралин. Поэтому пациентам с манией/гипоманией в анамнезе следует применять сертралин с осторожностью и под тщательным наблюдением врача. У пациентов в маниакальной фазе прием сертралина должен быть прекращен.

### *Шизофрения*

На фоне приема сертралина у пациентов с шизофренией может наблюдаться усугубление психотических симптомов.

### *Судороги*

Судороги могут появиться при лечении сертралином: следует избегать его применения пациентами с нестабильной эпилепсией, а пациентов с контролируемой эпилепсией следует тщательно наблюдать во время лечения.

При появлении судорог сертралин необходимо отменить.

### *Суицид/ суицидальные мысли/ попытки суицида или клиническое ухудшение*

Депрессия связана с повышенным риском суицидальных мыслей, причинения вреда себе и суицида (суицидальные действия и проявления). Риск сохраняется до наступления значительного улучшения их состояния. Поскольку улучшение может не наступить в течение первых нескольких недель лечения или более, пациенты должны находиться под постоянным контролем до улучшения состояния. Клинический опыт показывает, что риск суицида может усиливаться на ранних стадиях выздоровления. Другие психические расстройства, при которых назначают сертралин, могут быть также связаны с повышенным риском суицидальных действий. Кроме того, это может сопутствовать большим депрессивным расстройствам. При лечении пациентов с психическими расстройствами необходимо соблюдать те же меры предосторожности, как при лечении пациентов с большими депрессивными расстройствами.

Пациенты с историей суицидальных действий и мыслей или пациенты, у которых наблюдается значительная степень суицидального мышления до начала лечения, находятся в группе повышенного риска суицидальных мыслей или суицидальных попыток и должны находиться под тщательным контролем во время лечения. Мета-

анализ плацебо-контролируемых клинических исследований антидепрессантов при лечении взрослых пациентов с психическими расстройствами показал повышенный риск суициального поведения у пациентов, принимающих антидепрессанты, по сравнению с плацебо-группой взрослых в возрасте до 25 лет. При лечении лекарственными препаратами следует осуществлять тщательное наблюдение пациентов и в частности, находящихся в группе повышенного риска, особенно на ранних стадиях лечения и при изменении дозы. Пациенты (и лица, осуществляющие уход) должны быть проинформированы о необходимости наблюдения на предмет ухудшения состояния, суициального поведения или мыслей, нехарактерных для ГРБ изменений в поведении и обращаться за помощью безотлагательно при появлении данных симптомов.

6644 - 2018

#### *Применение у детей и подростков до 18 лет*

Сертралин не следует использовать для лечения детей и подростков младше 18 лет, за исключением пациентов с ОКР в возрасте 6-17 лет. В клинических исследованиях склонность к суициду (попытки суицида или мысли о самоубийстве) и враждебность (в основном агрессия, настроенное на противодействие поведение и злоба) в группе детей и подростков, принимавших антидепрессанты, отмечались чаще, чем в группе плацебо.

#### *Патологические кровотечения/кровоизлияния*

На фоне приема СИОЗС были отмечены случаи геморрагических реакций со стороны кожных покровов в виде экхимозов или геморрагической сыпи, а также другие виды кровотечений, как например желудочно-кишечные или гинекологические.

Рекомендуется соблюдать осторожность при назначении СИОЗС, особенно в сочетании с препаратами, обладающими способностью к изменению функции тромбоцитов (антикоагулянты, атипичные антипсихотические средства и фенотиазины, большинство трициклических антидепрессантов, ацетилсалициловая кислота и нестероидные противовоспалительные средства), а также у пациентов с кровотечениями в анамнезе.

#### *Гипонатриемия*

Во время лечения СИОЗС (включая сертралин) или СИОЗСН может развиться гипонатриемия. В большинстве случаев гипонатриемия обусловлена синдромом неадекватной секреции антидиуретического гормона. Были зарегистрированы случаи снижения уровня натрия в сыворотке крови ниже 110 ммоль/л. Риск развития гипонатриемии при приеме СИОЗС и СИОЗСН выше у пациентов пожилого возраста, а также у пациентов, принимающих диуретики или находящихся в состоянии обезвоживания по другим причинам. При развитии симптоматической гипонатриемии необходимо отменить прием сертралина и предпринять соответствующие терапевтические меры. Признаки и симптомы гипонатриемии включают головную боль, нарушение концентрации внимания, ухудшение памяти, спутанность сознания, слабость и неустойчивость, что может приводить к падениям. Признаки и симптомы развития более тяжелых и/или острых состояний включали: галлюцинации, обморок, судороги, кому, остановку дыхания и смертельный исход.

#### *Симптомы отмены, возникающие при прекращении лечения сертралином*

При прекращении (особенно внезапном) лечения сертралином у пациентов зачастую развиваются симптомы отмены. В клинических исследованиях частота развития реакции отмены у пациентов, прекративших лечение, составляла 23% в сравнении с 12% у пациентов, продолжавших принимать сертралин.

Риск развития симптомов отмены может зависеть от ряда факторов, в том числе продолжительности лечения и назначенной дозы, а также от скорости снижения дозы. Головокружение, нарушения сенсорной чувствительности (в том числе парестезия), нарушения сна (включая бессонницу и яркие сны), возбуждение или чувство тревоги, тошнота и/или рвота, трепет и головная боль являются наиболее распространенными симптомами. В целом эти симптомы носят слабый или умеренный характер, однако у некоторых пациентов они могут проявляться в тяжелой форме. Обычно они

возникают в первые несколько дней после прекращения лечения. Получены очень редкие сообщения о появлении таких симптомов у пациентов, пропустивших прием очередной дозы сертралина. В основном симптомы являются ограниченными по интенсивности и как правило, проходят в течение 2 недель, хотя у некоторых пациентов они могут носить более длительный характер (2-3 месяца и более). Таким образом, прекращать лечение сертралином рекомендуется постепенно, снижая дозу на протяжении нескольких недель или месяцев в зависимости от реакции пациента.

#### *Акатизия / психомоторная неустойчивость*

6644 - 2018

Прием сертралина может привести к развитию акатизии, характеризующейся субъективно неприятным или причиняющим беспокойство возбужденным состоянием и потребностью часто двигаться, невозможностью сидеть на одном месте или не шевелиться. Чаще всего подобные реакции возникают в первые несколько недель лечения. У пациентов с такими симптомами увеличение дозы может привести к неблагоприятным последствиям.

#### *Применение при печеночной недостаточности*

Сертралин активно метаболизируется в печени. По данным фармакокинетического исследования при многократном приеме сертралина у пациентов со стабильным циррозом печени наблюдалось увеличение периода полувыведения препарата, увеличение на треть AUC и C<sub>max</sub> по сравнению с таковыми у здоровых людей. Каких-либо серьезных различий связывания с белками плазмы в обеих группах отмечено не было. Применять сертралин у пациентов с заболеваниями печени следует с осторожностью. У пациентов с нарушением функции печени доза сертралина должна быть меньше либо частота приема реже. Сертралин не следует назначать пациентам с острой печёночной недостаточностью.

#### *Применение при почечной недостаточности*

Сертралин подвергается активной метаболизации, поэтому в неизмененном виде с мочой он выводится в незначительном количестве. В ходе исследования у пациентов с начальной и умеренно выраженной почечной недостаточностью (клиренс креатинина 30-60 мл/мин) и пациентов с почечной недостаточностью от умеренной до тяжелой степени (клиренс креатинина <10-29 мл/мин) фармакокинетические параметры сертралина при многократном его приеме (AUC<sub>0-24</sub> или C<sub>max</sub>) существенно не отличались от контроля. Подбор дозы сертралина не зависит от степени почечной недостаточности.

#### *Применение пожилыми людьми*

В клиническом исследовании приняло участие свыше 700 пожилых людей (старше 65 лет). Симптомы и частота побочных реакций у пожилых людей были схожими с таковыми у молодых пациентов. Прием СИОЗС (включая сертралин) и СИОЗСН был связан со случаями клинически значимой гипонатриемии у пожилых пациентов, которые находятся в группе повышенного риска возникновения гипонатриемии.

#### *Сахарный диабет*

У пациентов, страдающих сахарным диабетом и получающих СИОЗС, может нарушиться контроль над уровнем глюкозы крови. В таких случаях требуется коррекция дозы инсулина и/или пероральных гипогликемических средств.

#### *Электросудорожная терапия*

Данные о риске или пользе одновременного использования электросудорожной терапии и сертралина отсутствуют.

#### *Грейпфрутовый сок*

В период лечения сертралином рекомендуется отказаться от приема грейпфрутового сока.

#### *Влияние на способность управлять автомобилем и механизмами*

Клинические исследования показали, что сертралин не влияет на психомоторные реакции. Тем не менее как психотропное средство сертралин может снижать психические и физические способности, поэтому при приеме сертралина пациент

должен соблюдать внимательность и осторожность при управлении автомобилем и механизмами.

### **Взаимодействие с другими лекарственными средствами и пищевыми продуктами**

#### Противопоказанные комбинации

*Ингибиторы моноаминоксидазы (ингибиторы МАО)*

*Необратимые ингибиторы МАО (селегилин)*

Сертралин не должен применяться в комбинации с необратимыми ингибиторами МАО, например, с селегилином. Сертралин может назначаться не ранее, чем через 14 дней после прекращения лечения необратимым ингибиторами МАО. Следует прекратить приём сертраплина как минимум за 7 дней до начала приёма необратимых ингибиторов МАО.

*Обратимые селективные ингибиторы МАО-А (моклобемид)*

Ввиду риска развития серотонинового синдрома совместный прием сертраплина и обратимого селективного ингибитора МАО, например, моклобемида, противопоказан. Сертрапалин может назначаться не ранее, чем через 14 дней после прекращения лечения селективным обратимым ингибиторами МАО. Следует прекратить приём сертраплина как минимум за 7 дней до начала приёма необратимых ингибиторов МАО.

*Обратимые неселективные ингибиторы МАО (линезолид)*

Антибиотик линезолид является слабым обратимым и неселективным ингибитором МАО и не должен назначаться одновременно с сертрапалином.

Зафиксированы случаи серьезных реакций у пациентов, прекративших прием ингибиторов МАО и начавших приём сертрапалина, и наоборот - у тех, кто принимал сертрапалин незадолго до начала лечения ингибиторами МАО. Такие реакции включали трепор, миоклонию, повышенное потоотделение, тошноту, рвоту, приливы, головокружение, гипертермию с симптомами, схожими с симптомами ЗНС, судороги, смерть.

#### Пимозид

В ходе исследования совместного приема однократной дозы пимозида 2 мг с сертрапалином было отмечено повышение уровня пимозида приблизительно на 35%. Данное увеличение уровня пимозида не было связано с какими-либо изменениями ЭКГ. В связи с узким терапевтическим индексом пимозида механизм данного взаимодействия неизвестен, совместное применение сертрапалина и пимозида противопоказано.

#### Нерекомендуемые комбинации

##### *Депрессанты ЦНС и алкоголь*

Совместный прием сертрапалина 200 мг/сутки не усиливает влияние алкоголя, карбамазепина, галоперидола или фенитоина на когнитивную и психомоторную функцию у здоровых людей, однако одновременный прием сертрапалина и алкоголя не рекомендуется.

*Другие серотонинергические препараты (см. Особые указания)*

Следует проявлять осторожность при одновременном приеме с фентанилом для осуществления общей анестезии или для лечения хронической боли.

#### Комбинации, при которых следует проявлять особую осторожность

##### *Литий*

В плацебо контролируемых испытаниях у здоровых добровольцев одновременное применение сертрапалина и лития существенно не влияло на фармакокинетику лития, однако в сравнении с плацебо повышало частоту развития трепора, что указывало на возможное фармакодинамическое взаимодействие. При одновременном лечении сертрапалином и препаратами лития пациенты должны находиться под соответствующим наблюдением.

##### *Фенитоин*

В ходе плацебо контролируемых исследований с участием здоровых добровольцев выяснилось, что постоянный прием сертрапалина в дозе 200 мг/сутки не вызывает

клинически значимого ингибиования метаболизма фенитоина. Тем не менее, рекомендуется контролировать концентрацию фенитоина в плазме после начала приема сертралина и при необходимости корректировать дозу фенитоина. Кроме того, совместное применение с фенитоином может вызвать снижение уровня сертралина в плазме крови.

6644 - 2018

#### *Триптаны*

Анализ постмаркетинговых данных редко свидетельствовал о проявлении таких симптомов, как слабость, гиперрефлексия, нарушение координации движений, спутанность сознания, чувство тревоги и возбуждение после применения сертралина и суматриптана. Симптомы серотонинергического синдрома могут также наблюдаться при приеме препаратов группы триптанов. Если совместный прием сертралина и триптанов клинически оправдан, необходимо обеспечить соответствующее наблюдение за пациентами (см. Особые указания).

#### *Варфарин*

При одновременном приеме сертралина 200 мг/сутки с варфарином наблюдалось небольшое, но статистически достоверное увеличение протромбинового времени. В связи с этим следует тщательно контролировать протромбиновое время в начале применения сертралина и после его отмены.

#### *Взаимодействие с другими препаратами (дигоксин, атенолол, циметидин)*

Одновременный прием с циметидином вызывал значительное снижение клиренса сертралина. Клиническое значение этих изменений неизвестно. Сертралин не оказывал влияния на бета-адреноблокирующую активность атенолола. Признаков взаимодействия 200 мг/сутки сертралина с дигоксином не обнаружено.

#### *Лекарственные средства, влияющие на функцию тромбоцитов*

Установлено, что риск развития кровотечений увеличивается при приеме лекарственных средств, влияющих на функцию тромбоцитов (напр., НПВС, ацетилсалициловая кислота, тиклодипин и др.), одновременно с СИОЗС (включая сертралин) (см. Особые указания).

#### *Препараты, метаболизирующиеся цитохромом P450*

Сертралин может действовать как ингибитор лёгкой-умеренной степени CYP 2D6. Постоянный прием сертралина в дозе 50 мг в сутки приводил к минимальному повышению (на 23% - 37%) уровня десипрамина в плазме (индикатор активности изоэнзима CYP 2D6). Клинически значимое взаимодействие может иметь место при совместном приеме сертралина и других субстратов CYP 2D6 с узким терапевтическим индексом: противоаритмических средств класса 1C (пропафенон и флексанид), трициклических антидепрессантов, типичных нейролептиков, особенно при приеме высоких доз сертралина.

Сертралин не действует как ингибитор CYP 3A4, CYP 2C9, CYP 2C19 и CYP 1A2 в клинически значимой степени. Это было установлено при исследованиях *in-vivo* взаимодействия с CYP3A4 субстратами (внутренний кортизол, карbamазепин, терфенадин, алпразолам), субстратом CYP2C19 (диазепам) и субстратами CYP2C9 (глибенкламид, толбутамид и фенитоин). Исследования *in vitro* показали, что сертралин не ингибирует или слабо ингибирует CYP 1A2.

Перекрёстные исследования на 8 здоровых добровольцах из Японии показали, что приём 3-х стаканов грейпфрутового сока ежедневно повышает уровень сертралина в плазме приблизительно на 100%. Взаимодействие с другими ингибиторами CYP3A4 не было установлено. Поэтому следует воздержаться от приёма грейпфрутового сока во время лечения сертралином (см. Особые указания).

Уровень сертралина в плазме увеличивается на 50% у "медленных" метаболизаторов CYP2C19 по сравнению с "быстрыми" метаболизаторами. Взаимодействие с мощными ингибиторами CYP2C19 не исключено.

#### *Передозировка*

#### *Симптомы*

Тяжелых симптомов при передозировке сертралина не выявлено даже при назначении препарата в больших дозах. Однако при одновременном приеме с другими препаратами или алкоголем может возникать тяжелое отравление, вплоть до комы и летального исхода. Передозировка может вызвать серотониновый синдром с тошнотой, рвотой, сонливостью, тахикардией, ажитацией, головокружением, психомоторным возбуждением, диареей, повышенным потоотделением, миоклонусом и гиперрефлексией.

6644 - 2018

#### **Лечение**

Специфических антидотов нет. Требуется интенсивная поддерживающая терапия и постоянное наблюдение за жизненно важными функциями организма. Вызывать рвоту не рекомендуется. Введение активированного угля может быть более эффективным, чем промывание желудка. Необходимо поддерживать проходимость дыхательных путей. У сертралина большой объем распределения, в связи с этим усиление диуреза, проведение диализа или переливание крови могут оказаться безрезультатным.

#### **Условия хранения**

Хранить при температуре не выше 30° С, в недоступном для детей месте.

Не использовать после истечения срока годности.

#### **Условия отпуска из аптек**

По рецепту врача.

#### **Срок годности**

3 года.

#### **Упаковка**

10 таблеток в стрипе, 3 стрипа и инструкция по применению в картонной упаковке.

#### **Производитель, страна**

«Сан Фармасьютикал Индастриз Лтд.», Индия.