

## ІНСТРУКЦІЯ

для медичного застосування лікарського засобу

**СТИМУЛОТОН®**

**(STIMULOTON®)**

### **Склад:**

діюча речовина: сертралін;

1 таблетка містить 100 мг сертраліну (у вигляді 111,9 мг сертраліну гідрохлориду);

допоміжні речовини: магнію стеарат, гідроксипропілцелюлоза, натрію крохмальгліколят (тип А), кальцію гідрофосфат дигідрат, целюлоза мікрокристалічна, гіпромелоза, макрогол 6000, титану діоксид (Е 171).

**Лікарська форма.** Таблетки, вкриті плівковою оболонкою.

Основні фізико-хімічні властивості: білого або майже білого кольору, двоопуклі таблетки, вкриті плівковою оболонкою, овальної форми, зі стилізованим гравіюванням «Е 272» з одного боку та рискою з іншого боку, без запаху.

**Фармакотерапевтична група.** Антидепресанти. Селективні інгібітори зворотного захоплення серотоніну. Код АТХ N06A B06.

### ***Фармакологічні властивості***

Фармакодинаміка

#### Механізм дії

Сертралін є потужним та специфічним інгібітором нейронального захоплення серотоніну (5-НТ) *in vitro*, яке в організмі тварин призводить до потенціювання ефектів 5-НТ. Сертралін має лише дуже слабкий вплив на процеси зворотного нейронального захоплення норадреналіну та допаміну. У терапевтичних дозах сертралін блокує захоплення серотоніну у тромбоцитах людини. Препарат не проявляє стимулювальної, седативної, антихолінергічної або кардіотоксичної дії в експериментах на тваринах. У контрольованих дослідженнях за участю здорових добровольців сертралін не демонстрував седативного ефекту та не впливав на психомоторні функції. Згідно з

властивим йому селективним інгібуванням захоплення 5-HT сертралін не підвищує катехоламінергічну активність. Сертралін не має афінності до мускаринових (холінергічних), серотонінергічних, дофамінергічних, адренергічних, гістамінергічних, бензодіазепінових або ГАМК-рецепторів. Тривале застосування сертраліну у тварин відзначалося зниженням кількості норадреналінових рецепторів у головному мозку, що також спостерігалось при застосуванні інших клінічно ефективних антидепресантів та антиобсесивних засобів.

Сертралін не спричиняє розвитку медикаментозного зловживання. У плацебо-контрольованому, подвійно сліпому, рандомізованому дослідженні порівняльного потенціалу зловживання сертраліну, алпразоламу та d-амфетаміну за участю людей сертралін не демонстрував позитивних суб'єктивних ефектів, які б свідчили про його потенціал до зловживання. Навпаки, учасники дослідження, які приймали як алпразолам, так і d-амфетамін, порівняно з пацієнтами, які застосовували плацебо, мали значно вищі показники схильності до зловживання, ейфорії та потенційної медикаментозної залежності.

Сертралін не викликав стимулювального ефекту та відчуття тривожності, характерних для d-амфетаміну, а також не спричиняв седативного ефекту та психомоторних порушень, характерних для алпразоламу. Сертралін не призводить до виникнення позитивного стимулу у макак виду резус, видресированих самостійно приймати кокаїн, як і не є замісником розпізнавального стимулу щодо як d-амфетаміну, так і пентобарбіталу у макак-резус.

#### Клінічна ефективність та безпечність

##### *Великий депресивний розлад*

Дослідження проводилось за участю амбулаторних пацієнтів із депресією, у яких відзначалася відповідь на терапію сертраліном у дозі 50–200 мг/добу до завершення початкової 8-тижневої відкритої фази. Ці пацієнти (n = 295) були рандомізовані у групи або для продовження прийому сертраліну у дозі 50–200 мг/добу, або для прийому плацебо протягом 44 тижнів відповідно до подвійно сліпого дослідження. Частота рецидивів у пацієнтів, які отримували сертралін, була статистично значущо нижчою порівняно з такою у пацієнтів, які отримували плацебо. Середня доза для пацієнтів, які завершили участь у дослідженні, становила 70 мг/добу. Частка пацієнтів, які відповіли на терапію (що визначалися як пацієнти, в яких не спостерігався рецидив), у групах прийому сертраліну та плацебо становила 83,4 % і 60,8 % відповідно.

##### *Посттравматичний стресовий розлад (ПТСР)*

Об'єднані дані трьох досліджень за участю пацієнтів із ПТСР свідчать про нижчий відсоток відповіді на терапію у чоловіків порівняно з жінками. У двох клінічних дослідженнях з позитивними результатами відсоток чоловіків і жінок, які відповіли на терапію сертраліном, був подібним, як і в групі плацебо (жінки: 57,2 % порівняно з 34,5 %; чоловіки: 53,9 % порівняно з 38,2 %). Кількість чоловіків і жінок, які були учасниками цих досліджень, становила 184 і 430 осіб відповідно, при цьому результати у жінок були більш постійними, а у чоловіків на початковому рівні спостерігалися інші змінні параметри (більше зловживання речовинами, більша тривалість захворювання, причина травми тощо), що корелювали зі зниженням терапевтичного ефекту.

## *Електрофізіологія серця*

У ґрунтовному дослідженні інтервалу QTс в рівноважному стані за умови надтерапевтичних експозицій у здорових добровольців (які отримували дозу 400 мг/добу, що вдвічі перевищувала максимальну рекомендовану добову дозу) верхня межа двобічного 90 % ДІ для відповідної за часом середньої різниці QTсF між сертраліном і плацебо, отриманої методом найменших квадратів (11,666 мс), перевищувала попередньо встановлене граничне значення 10 мс у часовій точці через 4 години після застосування препарату. Аналіз залежності відповіді від експозиції вказував на слабкий позитивний зв'язок між QTсF та концентрацією сертраліну в плазмі [0,036 мс/(нг/мл);  $p < 0,0001$ ]. З огляду на модель залежності відповіді від експозиції граничне значення клінічно значущого подовження інтервалу QTсF (тобто більше 10 мс для спрогнозованого 90 % ДІ) збільшувалося щонайменше в 2,6 раза порівняно з відповідним показником при середній  $C_{\max}$  (86 нг/мл) після застосування найвищої рекомендованої дози сертраліну (200 мг/добу) (див. розділи «Особливості застосування», «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій», «Побічні реакції» і «Передозування»).

### *Обсесивно-компульсивний розлад (ОКР) у пацієнтів дитячого віку*

Безпека та ефективність застосування сертраліну (50–200 мг/добу) вивчалися при лікуванні дітей (6–12 років) і підлітків (13–17 років), які не мали депресії та перебували на амбулаторному лікуванні з приводу обсесивно-компульсивного розладу (ОКР). Через 1 тиждень початкового періоду разового сліпого прийому плацебо пацієнтів рандомізували у групи прийому сертраліну або плацебо протягом 12 тижнів з гнучким дозуванням препарату. Діти (віком 6–12 років) розпочинали застосування препарату з дози 25 мг. У пацієнтів, які були рандомізовані у групу прийому сертраліну, спостерігалось значно більше покращання, ніж у пацієнтів, які отримували плацебо, відповідно до оцінки за Дитячою обсесивно-компульсивною шкалою Йеля – Брауна CY-BOCS ( $p = 0,005$ ), Глобальною обсесивно-компульсивною шкалою Національного інституту психічного здоров'я (NIMH) ( $p = 0,019$ ) та шкалою «Загальна клінічна оцінка – покращення» ( $p = 0,002$ ). Крім того, у пацієнтів, які приймали сертралін, порівняно з тими, хто отримував плацебо, спостерігалася тенденція до більшого покращення за шкалою «Загальна клінічна оцінка – тяжкість захворювання» ( $p = 0,089$ ). Середня кількість балів за шкалою CY-BOCS на початковому рівні та середня зміна кількості балів порівняно з початковим рівнем у пацієнтів групи плацебо становили  $22,25 \pm 6,15$  і  $-3,4 \pm 0,82$  відповідно, тоді як у пацієнтів групи сертраліну середня кількість балів на початковому рівні та середня зміна кількості балів порівняно з початковим рівнем становили  $23,36 \pm 4,56$  і  $-6,8 \pm 0,87$  відповідно. У post-hoc аналізі відсоток пацієнтів, які відповіли на терапію та визначалися як пацієнти зі зниженням на 25 % (чи більше) кількості балів за шкалою CY-BOCS (первинний параметр ефективності) від показників початкового рівня до кінцевої точки, становив 53 % у групі прийому сертраліну порівняно з 37 % у групі плацебо ( $p = 0,03$ ).

Дані щодо довгострокових клінічних досліджень ефективності застосування препарату педіатричним пацієнтам відсутні.

### *Діти*

Дані про застосування сертраліну дітям віком до 6 років відсутні.

### Постмаркетингове дослідження безпеки SPRITES

Було проведено обсерваційне постмаркетингове дослідження за участю 941 пацієнта віком від 6 до 16 років, в якому оцінювалась довготривала безпека терапії сертраліном (із психотерапією

і без неї) в порівнянні із психотерапією стосовно когнітивного, емоційного, фізичного та пубертатного дозрівання, тривалістю до 3 років. Це дослідження проведено в умовах клінічної практики у дітей та підлітків з первинними діагнозами obsесивно-компульсивного розладу, депресії або інших тривожних розладів та оцінки когнітивності (оцінюється за тестом Trails B та індексом BRIEF), поведінкової/емоційної регуляції (оцінюється за поведінковим індексом регуляції BRIEF) та фізичного/пубертатного дозрівання (оцінюється за стандартизованим індексом зріст/маса тіла/індекс маси тіла (ІМТ) та стадією Таннера). Сертралін затверджений для застосування в педіатричній практиці лише для пацієнтів віком від 6 років з ОКР (див. розділ «Показання»).

Стандартизація кожного первинного показника результату на основі статево-вікових норм показала, що загальні результати відповідали нормальному розвитку. Не спостерігалось статистично значущих відмінностей від початкових показників, за винятком показника маси тіла. В порівняльних аналізах спостерігалися статистично значущі результати щодо маси тіла, однак величина їхньої зміни була незначною.

## Фармакокінетика

### Абсорбція

Протягом 14 днів щоденного перорального прийому сертраліну в дозах від 50 мг до 200 мг (перорально, 1 раз на добу) максимальна концентрація препарату в плазмі крові досягається через 4,5–8,4 години після прийому. Прийом їжі не має клінічно значущого впливу на біодоступність сертраліну в лікарській формі таблеток.

### Розподіл

Близько 98 % сертраліну, що циркулює в крові, зв'язується з білками плазми крові.

### Біотрансформація

Сертралін зазнає інтенсивного пресистемного метаболізму («ефект першого проходження») у печінці.

Дані клінічних досліджень та досліджень *in vitro* свідчать, що сертралін метаболізується багатьма шляхами, зокрема за участю ферментів CYP3A4, CYP2C19 та CYP2B6 (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»). Сертралін та його основний метаболіт дезметилсертралін також є субстратами Р-глікопротеїну в умовах *in vitro*.

### Виведення

Середній період напіввиведення сертраліну становить приблизно 26 годин (у діапазоні від 22 до 36 годин). З огляду на термінальний період напіввиведення перед досягненням стаціонарної концентрації в організмі спостерігається приблизно дворазове накопичення препарату; рівноважна концентрація досягається протягом одного тижня при щоденному застосуванні.

Період напіввиведення N-дезметилсертраліну становить 62–104 години. Сертралін та N-дезметилсертралін інтенсивно метаболізуються в організмі людини, їхні кінцеві метаболіти виводяться з калом та сечею в однакових кількостях. Тільки дуже незначна частина (< 0,2 %) сертраліну виводиться з сечею у незміненому вигляді.

### Лінійність/нелінійність

Фармакокінетика сертраліну у діапазоні доз від 50 до 200 мг є дозозалежною.

### *Фармакокінетика в окремих груп пацієнтів*

#### *Діти з обсесивно-компульсивним розладом (ОКР)*

Фармакокінетика сертраліну вивчалася у 29 педіатричних пацієнтів віком 6—12 років та у 32 підлітків віком 13—17 років. Цим пацієнтам поступово підвищували добову дозу препарату до 200 мг протягом 32 днів, починаючи з дози 25 мг з кроком підвищення 25 мг або з дози 50 мг з кроком 50 мг. Обидві схеми дозування (25 мг та 50 мг) переносилися однаково добре. У рівноважному стані при застосуванні препарату у дозі 200 мг концентрації сертраліну у плазмі крові у групі педіатричних пацієнтів віком 6—12 років були приблизно на 35 % вищі порівняно з такими у групі пацієнтів віком 13—17 років і на 21 % вищі порівняно з концентраціями у дорослих референтної групи. Не спостерігалось значущих відмінностей між показниками кліренсу у хлопчиків та дівчаток. Таким чином, застосування препарату дітям, особливо з низькою масою тіла, рекомендується розпочинати з низької дози з поступовим підвищенням на 25 мг. Підліткам можна застосовувати ті ж дози, що й дорослим.

#### *Підлітки та пацієнти літнього віку*

Фармакокінетичний профіль сертраліну у підлітків та пацієнтів літнього віку значуще не відрізняється від такого у дорослих віком 18—65 років.

#### *Порушення функцій печінки*

У пацієнтів із порушенням функції печінки період напіввиведення сертраліну подовжується, а площа під фармакокінетичною кривою (AUC) збільшується у 3 рази (див. розділи «Спосіб застосування та дози» та «Особливості застосування»).

#### *Порушення функцій нирок*

У пацієнтів із помірним порушенням функції нирок клінічно значущого накопичення сертраліну не спостерігалось.

#### *Фармакогеноміка*

У пацієнтів із низькою метаболічною активністю ферменту CYP2C19 рівень сертраліну в плазмі крові був приблизно на 50 % вищим порівняно з таким у пацієнтів з високою метаболічною активністю. Клінічне значення цього ефекту залишається невизначеним, тому підбір дози слід проводити, орієнтуючись на клінічну відповідь пацієнта.

## **Клінічні характеристики**

### ***Показання***

Сертралін показаний для лікування таких розладів:

- Великі депресивні епізоди. Запобігання рецидиву великих депресивних епізодів.
- Панічні розлади з наявністю або відсутністю агорафобії.

- Обсесивно-компульсивний розлад (ОКР) у дорослих та дітей віком 6—17 років.
- Соціальний тривожний розлад.
- Посттравматичний стресовий розлад (ПТСР).

### **Протипоказання**

Підвищена чутливість до діючої речовини або до будь-якої з допоміжних речовин, зазначених у розділі «Склад».

Протипоказано одночасне застосування сертраліну разом з інгібіторами моноаміноксидази (МАО) необоротної дії у зв'язку з ризиком розвитку сертонінового синдрому з проявами таких симптомів, як збудження, тремор та гіпертермія. Розпочинати терапію сертраліном не можна щонайменше протягом 14 днів після припинення лікування інгібітором МАО необоротної дії. Застосування сертраліну слід припинити щонайменше за 7 днів до початку терапії інгібітором МАО необоротної дії.

Протипоказано одночасне застосування сертраліну та пімозиду (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

### **Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій**

Одночасне застосування протипоказано

*Інгібітори моноаміноксидази (ІМАО)*

*ІМАО необоротної дії (наприклад селегілін)*

Протипоказане застосування сертраліну разом з ІМАО необоротної дії, такими як селегілін. Терапію сертраліном можна розпочинати не раніше ніж через 14 днів після припинення курсу лікування ІМАО необоротної дії. Застосування сертраліну слід припинити щонайменше за 7 днів до початку терапії ІМАО необоротної дії (див. розділ «Протипоказання»).

*Селективні інгібітори МАО-А оборотної дії (мокlobемід)*

У зв'язку з ризиком розвитку сертонінового синдрому не слід застосовувати сертралін у комбінації з селективними ІМАО оборотної дії, такими як мокlobемід. Після відміни інгібіторів МАО оборотної дії період до початку терапії сертраліном може бути коротшим за 14 днів. Рекоменується припинити застосування сертраліну щонайменше за 7 днів до початку терапії ІМАО оборотної дії (див. розділ «Протипоказання»).

*Неселективні інгібітори МАО оборотної дії (лінезолід)*

Антибіотик лінезолід є слабким неселективним ІМАО оборотної дії та не повинен призначатися пацієнтам, які приймають сертралін (див. розділ «Протипоказання»).

Повідомлялося про серйозні побічні реакції у пацієнтів, які нещодавно припинили лікування ІМАО (наприклад метиленовим синім) і розпочали терапію сертраліном або які припинили

лікування сертраліном перед початком терапії ІМАО. До таких реакцій належали тремор, міоклонус, гіпергідроз, нудота, блювання, гіперемія шкіри, запаморочення, гіпертермія (з ознаками, що можуть свідчити про злюкисний нейролептичний синдром), судоми та летальний наслідок.

### *Пімозид*

Підвищення рівня пімозиду приблизно на 35 % було зафіксовано у дослідженні з одноразовим прийомом низької дози пімозиду (2 мг). Таке підвищення не супроводжувалося змінами показників на електрокардіограмі (ЕКГ). Оскільки механізм зазначеної взаємодії залишається невідомим, а терапевтичний індекс пімозиду є вузьким, одночасне застосування сертраліну та пімозиду протипоказане (див. розділ «Протипоказання»).

### Одночасне застосування не рекомендується

*Засоби, які пригнічують центральну нервову систему, у т. ч. алкоголь*

Одночасне застосування сертраліну у дозі 200 мг на добу не потенціювало вплив алкоголю, карбамазепіну, галоперидолу чи фенітоїну на когнітивні та психомоторні функції у здорових учасників дослідження; однак одночасне застосування сертраліну з алкоголем не рекомендується.

*Інші серотонінергічні лікарські засоби*

Див. розділ «Особливості застосування».

Рекомендується з обережністю призначати сертралін з опіоїдами (наприклад з фентанілом, що застосовується переважно під час загального наркозу і для лікування хронічного болю) та іншими серотонінергічними лікарськими засобами (в т. ч. з іншими серотонінергічними антидепресантами, амфетаминами та триптанами).

### Особливі запобіжні заходи при застосуванні

*Препарати, які подовжують інтервал QT*

Ризик подовження інтервалу QTc та/або шлуночкових аритмій (наприклад, torsades de pointes (TdP)) може збільшуватися при одночасному застосуванні інших лікарських засобів, які подовжують QTc-інтервал (наприклад, деякі антипсихотики та антибіотики) (див. розділи «Особливості застосування» та «Фармакодинаміка»).

### *Літій*

У плацебо-контрольованому дослідженні за участю здорових добровольців одночасне застосування сертраліну з літієм значущо не змінювало фармакокінетики літію, однак спричинило посилення тремору порівняно з плацебо, що свідчить про можливу фармакодинамічну взаємодію. Пацієнти повинні перебувати під належним наглядом при одночасному застосуванні сертраліну з такими препаратами, як літій.

### *Фенітоїн*

Результати плацебо-контрольованого дослідження за участю здорових добровольців свідчать про те, що тривале застосування сертраліну у дозі 200 мг на добу не спричиняє клінічно значущого пригнічення метаболізму фенітоїну. Однак, оскільки є повідомлення про

підвищення рівнів фенітоїну у пацієнтів, що приймають сертралін, рекомендується моніторити рівні фенітоїну в плазмі крові після початку терапії сертраліном та коригувати дозування сертраліну відповідно. Крім того, одночасне застосування фенітоїну може призвести до зниження рівнів сертраліну в плазмі крові. Не можна виключити, що інші індуктори CYP3A4, такі як фенобарбітал, карбамазепін, звіробій, рифампіцин, можуть призвести до зниження рівнів сертраліну в плазмі крові.

### *Метамізол*

Одночасне застосування сертраліну з метамізолом, який є індуктором метаболічних ензимів, включаючи CYP2B6 та CYP3A4, може призвести до зниження рівнів сертраліну в плазмі крові, що може зменшити його клінічну ефективність.

Тому при одночасному застосуванні метамізолу та сертраліну слід проявляти обережність. Рекомендується моніторинг клінічної відповіді та/або концентрації лікарського засобу в плазмі крові.

### *Триптани*

Протягом періоду післяреєстраційного нагляду надходили поодинокі повідомлення про випадки розвитку слабкості, гіперрефлексії, порушення координації, відчуття збентеження, тривожності та збудження після одночасного застосування сертраліну з суматриптаном. Симптоми серотонінергічного синдрому можуть також розвиватися при застосуванні інших препаратів цього ж класу (триптанів). Якщо одночасне лікування сертраліном та триптанами є необхідним з клінічної точки зору, рекомендовано забезпечити відповідний нагляд за станом пацієнта (див. розділ «Особливості застосування»).

### *Варфарин*

Одночасне застосування сертраліну у дозі 200 мг на добу з варфарином призводило до незначного, але статистично значущого підвищення протромбінового часу, що у поодиноких випадках може призвести до порушень міжнародного нормалізованого відношення (МНВ). Тому слід ретельно контролювати показник протромбінового часу на початку та після припинення терапії сертраліном.

### *Взаємодія з дигоксином, атенололом, циметидином*

Одночасне застосування з циметидином призводило до суттєвого зниження кліренсу сертраліну. Клінічне значення цих змін залишається невизначеним. Сертралін не впливає на бета-адреноблокуючу активність атенололу. При одночасному застосуванні сертраліну у дозі 200 мг на добу з дигоксином не було виявлено жодної взаємодії.

### *Лікарські засоби, що впливають на функцію тромбоцитів*

Може підвищуватися ризик виникнення кровотечі при одночасному застосуванні селективних інгібіторів зворотного захоплення серотоніну (СІЗЗС), включаючи сертралін, з лікарськими засобами, що впливають на функцію тромбоцитів (наприклад, нестероїдні протизапальні лікарські засоби, ацетилсаліцилова кислота, тиклопід), або з іншими лікарськими засобами, які можуть збільшити ризик кровотеч (див. розділ «Особливості застосування»).

### *Міорелаксанти периферичної дії*

СІЗЗС можуть зменшувати активність холінестерази плазми крові, що призводить до

подовження нервово-м'язового блоку, спричиненого мівакурієм або іншими міорелаксантами периферичної дії.

*Засоби, що метаболізуються за участю цитохрому P450*

Сертралін може діяти як слабкий або помірний інгібітор CYP2D6. При тривалому застосуванні сертраліну у дозі 50 мг на добу спостерігалось помірне підвищення (у середньому на 23–37 %) рівня дезипраміну у плазмі крові в рівноважному стані (дезипрамін є маркером активності ізоферменту CYP2D6). Клінічно значущі взаємодії можуть виникати з іншими субстратами CYP2D6, що мають вузький терапевтичний індекс, такими як протиаритмічні засоби класу 1С (наприклад пропafenон, флекаїнід), трициклічні антидепресанти та типові антипсихотики, особливо при застосуванні сертраліну у вищих дозах.

Сертралін не є клінічно значущим інгібітором CYP3A4, CYP2C9, CYP2C19 та CYP1A2. Це було підтверджено результатами *in vivo* досліджень із субстратами CYP3A4 (ендогенний кортизол, карбамазепін, терфенадин, алпразолам), субстратом CYP2C19 (діазепам) та субстратами CYP2C9 (толбутамід, глібенкламід, фенітоїн). Результати *in vitro* досліджень свідчать, що сертралін має мінімальний потенціал до інгібування CYP1A2 або не має його взагалі.

Щоденне вживання трьох склянок грейпфрутового соку збільшувало концентрацію сертраліну в плазмі крові майже на 100 % в перехресному дослідженні у 8 здорових осіб японської національності. Тому під час лікування сертраліном слід уникати вживання грейпфрутового соку (див. розділ «Особливості застосування»).

На основі результатів дослідження взаємодії з грейпфрутовим соком не можна виключити, що одночасне застосування сертраліну та потужних інгібіторів CYP3A4, таких як інгібітори протеази, кетоконазол, ітраконазол, позаконазол, вориконазол, кларитроміцин, телітроміцин та нефазодон, може призвести до більш вираженого підвищення експозиції сертраліну. Це також стосується помірних інгібіторів CYP3A4, таких як апретітан, еритроміцин, флуконазол, верапаміл та дилтіазем. Слід уникати застосування потужних інгібіторів CYP3A4 під час терапії сертраліном. Не можна виключити, що індуктори CYP3A4, такі як фенобарбітал, карбамазепін, звіробій та рифампіцин, можуть спричинити зниження концентрації сертраліну в плазмі крові.

В осіб з повільним метаболізмом CYP2C19 концентрація сертраліну у плазмі крові приблизно на 50 % вища порівняно з особами з активним метаболізмом (див. розділ «Фармакокінетика»). Не можна виключити можливість взаємодії з потужними інгібіторами CYP2C19, такими як омепразол, ланзопразол, пантопразол, рабепразол, флуоксетин, флувоксамін.

### **Особливості застосування**

*Серотоніновий синдром (СС) або злякисний нейрорептичний синдром (ЗНС)*

При застосуванні селективних інгібіторів зворотного захоплення серотоніну (СІЗС), включаючи сертралін, повідомлялося про випадки розвитку потенційно загрозливих для життя синдромів, таких як серотоніновий синдром (СС) або злякисний нейрорептичний синдром (ЗНС). Ризик розвитку СС або ЗНС зростає при одночасному застосуванні СІЗС з іншими серотонінергічними засобами (включаючи інші серотонінергічні антидепресанти, амфетаміни,

триптани), засобами, що порушують метаболізм серотоніну (включаючи ІМАО, наприклад метиленовий синій), антипсихотичними засобами та іншими антагоністами допаміну, а також опіоїдами. Слід проводити моніторинг щодо появи у пацієнтів ознак та симптомів СС чи ЗНС (див. розділ «Протипоказання»).

#### *Перехід із СІЗЗС, антидепресантів або антиобсесивних препаратів*

Існують обмежені дані контрольованих досліджень щодо оптимального часу переходу з СІЗЗС, антидепресантів або антиобсесивних препаратів на сертралін. Під час таких змін у лікуванні необхідно проводити належний медичний нагляд, особливо у разі застосування препаратів з тривалим періодом напіввиведення, таких як флуоксетин.

#### *Інші серотонінергічні засоби, наприклад, триптофан, фенфлурамін та 5-НТ-агоністи*

Одночасне застосування сертраліну з іншими засобами, що підвищують серотонінергічну нейротрансмісію, такими як амфетаміни, триптофан, фенфлурамін або 5-НТ-агоністи, а також з рослинним засобом звіробій (*Hypericum perforatum*), слід проводити з обережністю та, за можливості, уникати через потенційний ризик фармакодинамічної взаємодії.

#### *Подовження інтервалу QTc / шлуночкова тахікардія mny «nipyem» (torsade de pointes (TdP))*

Під час післяреєстраційного застосування сертраліну повідомлялося про подовження інтервалу QTc та TdP. У більшості випадків ці явища спостерігалася у пацієнтів з іншими факторами ризику подовження інтервалу QTc або виникнення TdP. Вплив сертраліну на подовження інтервалу QTc було підтверджено у дослідженні QTc за участю здорових добровольців, де було виявлено статистично значуще позитивне співвідношення «експозиція/відповідь». Тому сертралін слід застосовувати з обережністю пацієнтам, у яких наявні додаткові фактори ризику подовження інтервалу QTc, такі як серцеві захворювання, гіпокаліємія або гіпомагніємія, подовження інтервалу QTc у родинному анамнезі, брадикардія та одночасне застосування лікарських засобів, що подовжують інтервал QTc (див. розділи «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій» та «Фармакодинаміка»).

#### *Посилення гіпоманії чи манії*

Повідомлялося про розвиток симптомів манії або гіпоманії у незначній кількості пацієнтів, які отримували антидепресанти та антиобсесивні препарати, зокрема сертралін. Тому сертралін слід застосовувати з обережністю пацієнтам з манією або гіпоманією в анамнезі. Необхідне ретельне медичне спостереження. У разі появи ознак маніакальної фази у пацієнта лікування сертраліном слід негайно припинити.

#### *Шизофренія*

Психотичні симптоми можуть посилюватися у пацієнтів із шизофренією.

#### *Судоми*

Під час терапії сертраліном можуть виникати судоми: сертралін не слід призначати пацієнтам із нестабільною епілепсією; пацієнти з добре контрольованою епілепсією потребують ретельного нагляду. У разі виникнення судом лікування сертраліном слід припинити.

#### *Суїциди / суїцидальні думки / суїцидальні спроби або клінічні ознаки погіршення*

Депресія асоціюється з підвищеним ризиком виникнення суїцидальних думок, завдання собі ушкоджень та спроб суїциду (суїцидальних дій та проявів). Цей ризик існує безпосередньо до часу досягнення значної ремісії. Оскільки покращання стану пацієнта може відбуватися протягом перших кількох тижнів або більшого періоду терапії, пацієнтам слід перебувати під ретельним наглядом до появи ознак клінічного покращення. Загалом клінічний досвід свідчить про підвищення ризику суїцидальної поведінки на ранніх етапах одужання.

Інші психічні стани, для лікування яких призначений сертралін, також можуть бути пов'язані з підвищеним ризиком суїцидальної поведінки, а ці стани часто супроводжуються великим депресивним розладом. Тому при лікуванні пацієнтів з іншими психічними розладами слід дотримуватись таких самих застережних заходів, як і при лікуванні пацієнтів з великим депресивним розладом.

Відомо, що для пацієнтів із суїцидальними діями та проявами в анамнезі і пацієнтів, у яких ще до початку терапії значною мірою виявляється суїцидальне мислення, існує більший ризик виникнення суїцидальних думок або суїцидальних спроб, у зв'язку з цим їм слід знаходитися під ретельним наглядом під час лікування. Метааналіз даних, отриманих у плацебо-контрольованих клінічних дослідженнях із застосуванням антидепресантів дорослим пацієнтам із психічними розладами, показав підвищений ризик проявів суїцидальної поведінки у осіб віком до 25 років при застосуванні антидепресантів порівняно з таким при застосуванні плацебо.

Слід здійснювати ретельний нагляд за станом пацієнтів, зокрема пацієнтів із високим ризиком розвитку суїцидальності, особливо на початку терапії та після будь-яких змін у дозуванні препарату. Пацієнтів (та осіб, які за ними доглядають) потрібно попередити про необхідність відстежувати будь-які прояви клінічного погіршення, виникнення суїцидальної поведінки чи суїцидальних думок, а також будь-яких незвичних змін поведінки та про необхідність негайного звернення за медичною допомогою при виникненні цих симптомів.

### *Статева дисфункція*

Селективні інгібітори зворотного захоплення серотоніну (СІЗЗС) можуть спричиняти симптоми статевої дисфункції (див. розділ «Побічні реакції»). Повідомлялося про випадки тривалої статевої дисфункції, при яких симптоми зберігалися навіть після припинення прийому СІЗЗС.

### *Застосування дітям*

Сертралін не слід застосовувати для лікування дітей та підлітків (віком до 18 років), за винятком пацієнтів з обсесивно-компульсивним розладом віком від 6 до 17 років. У ході клінічних досліджень у дітей та підлітків, які отримували антидепресанти, частіше спостерігалися суїцидальна поведінка (суїцидальні спроби та суїцидальні думки) і ворожість (переважно агресія, опозиційна поведінка та гнів) порівняно з пацієнтами, які отримували плацебо. Якщо з огляду на клінічну потребу рішення все ж приймається на користь призначення цього препарату, необхідний ретельний моніторинг стану пацієнта щодо виявлення ознак суїцидальних симптомів, особливо на початку лікування. Довгострокова безпека стосовно когнітивного, емоційного, фізичного та пубертатного дозрівання дітей та підлітків віком від 6 до 16 років оцінювалася в довгостроковому оглядовому дослідженні тривалістю до 3 років (див. розділ «Фармакологічні властивості»). У постмаркетинговий період були зареєстровані повідомлення про декілька випадків уповільненого росту та статевого дозрівання. Клінічна значущість та причинний зв'язок поки що не з'ясовані. При довгостроковій

терапії пацієнтів дитячого віку лікарі мають здійснювати моніторинг для виявлення відхилень від норм у процесі росту та розвитку організму.

### *Аномальні кровотечі / крововиливи*

При застосуванні СІЗЗС повідомлялося про випадки патологічних геморагічних явищ, у тому числі шкірних геморагічних явищ (екхімози та пурпура), та інших геморагічних явищ, таких як шлунково-кишкові або гінекологічні кровотечі, включаючи кровотечі з летальним наслідком.

СІЗЗС/ІЗЗНС можуть підвищувати ризик післяпологових кровотеч (див. розділи «Застосування у період вагітності або годування груддю» та «Побічні реакції»). Рекомендується з обережністю застосовувати СІЗЗС, особливо одночасно з лікарськими засобами, що впливають на тромбоцитарну функцію (наприклад, антикоагулянти, атипівні антипсихотики, фенотіазини, більшість трициклічних антидепресантів, ацетилсаліцилова кислота та нестероїдні протизапальні препарати (НПЗП)), а також у разі наявності геморагічних порушень в анамнезі пацієнта (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

### *Гіпонатріємія*

У результаті терапії СІЗЗС або інгібіторами зворотного захоплення норадреналіну і серотоніну (ІЗЗНС), включаючи сертралін, може розвинути гіпонатріємія. У багатьох випадках гіпонатріємія є наслідком синдрому неадекватної секреції антидіуретичного гормону. Повідомлялося про випадки зниження рівня натрію у сироватці крові до значень нижче 110 ммоль/л.

При застосуванні СІЗЗС та ІЗЗНС ризик розвитку гіпонатріємії більший у пацієнтів літнього віку. Також ризик цього ускладнення може бути підвищеним у пацієнтів, які приймають діуретики, або у пацієнтів з гіповолемією будь-якого іншого походження (див. інформацію про застосування пацієнтам літнього віку у розділах «Спосіб застосування та дози» і «Побічні реакції»). Для пацієнтів із симптоматичною гіпонатріємією слід розглянути припинення терапії сертраліном та запровадження відповідного медичного втручання. До ознак та симптомів гіпонатріємії належать головний біль, труднощі з концентрацією, погіршення пам'яті, сплутаність свідомості, слабкість і втрата фізичної рівноваги, що може призвести до падінь. Ознаки і симптоми, що асоціюються з більш тяжкими та/або гострими епізодами гіпонатріємії, включають галюцинації, синкопе, судоми, кому, зупинку дихання та летальний наслідок.

### *Симптоми відміни, що спостерігаються при припиненні терапії сертраліном*

Симптоми відміни часто спостерігалися після припинення прийому препарату, зокрема у разі раптової відміни терапії (див. розділ «Побічні реакції»). За даними клінічних досліджень частота появи симптомів відміни у пацієнтів, які припинили лікування сертраліном, становила 23 % порівняно з 12 % у пацієнтів, які продовжували лікування.

Ризик розвитку симптомів відміни може залежати від кількох факторів, включаючи тривалість терапії, терапевтичну дозу та швидкість зниження дози. Найчастіше повідомлялося про такі реакції, як запаморочення, сенсорні порушення (включаючи парестезію), порушення сну (включаючи безсоння та яскраві сновидіння), збудження чи відчуття тривожності, нудоту та/або блювання, тремор і головний біль. Зазвичай ці симптоми мають легкий або помірний ступінь тяжкості, однак у деяких пацієнтів вони можуть бути тяжкими. Як правило, симптоми виникають протягом перших кількох днів після припинення терапії, але у поодиноких випадках спостерігалися навіть у пацієнтів, які випадково пропустили прийом дози препарату. У більшості випадків ці симптоми минають самостійно протягом 2 тижнів, однак у деяких

пацієнтів вони можуть тривати довше (2–3 місяці чи більше). Таким чином, рекомендується поступове зниження дози сертраліну під наглядом лікаря протягом кількох тижнів або місяців відповідно до потреб пацієнта (див. розділ «Спосіб застосування та дози»).

### *Акатизія / психомоторний неспокій*

Застосування сертраліну може спричиняти розвиток акатизії — стану, що характеризується суб'єктивно неприємним чи тривожним відчуттям неспокою з потребою рухатися, яке часто супроводжується неможливістю сидіти чи стояти спокійно. Ризик виникнення таких ускладнень найбільший протягом перших кількох тижнів терапії. Підвищення дози препарату для пацієнтів, у яких виникають такі симптоми, може бути шкідливим.

### *Застосування при печінковій недостатності*

Сертралін інтенсивно метаболізується у печінці. За результатами фармакокінетичного дослідження при багаторазовому застосуванні препарату у пацієнтів зі стабільним цирозом легкого ступеня спостерігалось подовження періоду напіввиведення сертраліну та збільшення значення AUC (площі під фармакокінетичною кривою) і  $C_{max}$  (максимальної концентрації у плазмі крові) приблизно втричі порівняно з цими показниками в осіб із нормальною функцією печінки.

Значущих відмінностей у ступені зв'язування препарату з білками плазми крові між цими двома групами учасників дослідження не виявлено. Слід бути обережними при призначенні сертраліну пацієнтам із захворюваннями печінки. У разі призначення сертраліну пацієнтам із порушеннями функції печінки слід зважити доцільність зниження дози або частоти прийому препарату. Сертралін протипоказаний пацієнтам із тяжкими порушеннями функції печінки (див. розділ «Спосіб застосування та дози»).

### *Застосування при нирковій недостатності*

Сертралін інтенсивно метаболізується; виведення незміненої сполуки із сечею є незначним шляхом елімінації. У дослідженнях за участю пацієнтів із порушенням функції нирок від легкого до середнього ступеня (кліренс креатиніну 30–60 мл/хв) або від середнього до важкого ступеня (кліренс креатиніну 10–29 мл/хв) фармакокінетичні параметри ( $AUC_{0-24}$  або  $C_{max}$ ) при багаторазовому застосуванні препарату були без статистично значущих відмінностей від цих показників у групі контролю. Немає необхідності у коригуванні дози залежно від ступеня порушень функції нирок.

### *Застосування пацієнтам літнього віку*

У клінічних дослідженнях брали участь понад 700 пацієнтів віком понад 65 років. Характер і частота розвитку побічних реакцій у пацієнтів літнього віку були подібними до тих, що спостерігались у молодших пацієнтів.

Проте при застосуванні СИЗС або ІЗЗНС, включаючи сертралін, у пацієнтів літнього віку відзначалися випадки клінічно значущої гіпонатріємії. Пацієнти цієї вікової групи можуть мати підвищений ризик розвитку цієї побічної реакції (див. «Гіпонатріємія» у розділі «Особливості застосування»).

### *Цукровий діабет*

У пацієнтів із цукровим діабетом застосування селективних інгібіторів зворотного захоплення серотоніну (СІЗЗС) може впливати на показники глікемічного контролю. Може виникнути потреба у коригуванні дози інсуліну та/або пероральних гіпоглікемічних препаратів.

#### *Електрошокова терапія (ЕШТ)*

Клінічні дослідження щодо оцінки ризиків або переваг одночасного застосування сертраліну та електрошокової терапії не проводилися.

#### *Грейпфрутовий сік*

Одночасне застосування сертраліну з грейпфрутовим соком не рекомендоване (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

#### *Вплив на результати скринінгового аналізу сечі*

Повідомлялося про хибно позитивні результати імунологічних скринінгових тестів сечі на визначення вмісту бензодіазепінів у пацієнтів, які приймали сертралін. Це обумовлено недостатньою специфічністю скринінгових тестів. Хибно позитивні результати можуть спостерігатися протягом кількох діб після припинення лікування сертраліном. Диференціювати сертралін від похідних бензодіазепіну у сечі можна шляхом проведення уточнювальних тестів – газової хроматографії / мас-спектрометрії.

#### *Закритокутова глаукома*

Селективні інгібітори зворотного захоплення серотоніну (СІЗЗС), включаючи сертралін, можуть впливати на розмір зіниці та спричиняти мідріаз. Такий ефект може зумовити звуження кута передньої камери ока, підвищення внутрішньоочного тиску та розвиток закритокутової глаукоми, особливо у пацієнтів із відповідною схильністю. Таким чином, сертралін слід застосовувати з обережністю пацієнтам із закритокутовою глаукомою або глаукомою в анамнезі.

#### *Інформація щодо допоміжних речовин*

Цей лікарський засіб містить менше 1 ммоль натрію (23 мг) на таблетку, тобто практично вільний від натрію.

### ***Застосування у період вагітності або годування груддю***

#### Вагітність

Не існує добре контрольованих досліджень препарату за участю вагітних жінок. Однак суттєва кількість даних не виявила доказів щодо виникнення вроджених вад розвитку плода внаслідок застосування сертраліну. У дослідженнях на тваринах було виявлено вплив на репродуктивну функцію, вірогідно, у зв'язку з токсичною дією препарату на організм матері, спричинену фармакодинамічною дією препарату, та/або прямою фармакодинамічною дією препарату на плід.

Повідомлялося, що застосування сертраліну під час вагітності призводило до виникнення симптомів, подібних до абстинентного синдрому, у деяких новонароджених, матері яких

приймали сертралін. Цей явище також спостерігалось при застосуванні інших антидепресантів класу СІЗЗС. Сертралін не рекомендується застосовувати у період вагітності, крім випадків, коли клінічний стан жінки такий, що очікувані переваги від застосування препарату перевищують потенційний ризик.

Результати спостережень свідчать про підвищений ризик (менш ніж у 2 рази) післяпологових кровотеч при застосуванні СІЗЗС/ІЗЗНС протягом одного місяця до пологів (див. розділи «Особливості застосування» та «Побічні реакції»).

Слід наглядати за станом новонароджених, матері яких продовжували застосування сертраліну на пізніх термінах вагітності, особливо у ІІІ триместрі. Після застосування сертраліну на пізніх стадіях вагітності у новонароджених можуть виникати такі симптоми: респіраторний дистрес-синдром, ціаноз, апное, судоми, температурна нестабільність, труднощі з годуванням, блювання, гіпоглікемія, гіпертонус, гіпотонус, гіперрефлексія, тремор, синдром підвищеної нервово-рефлекторної збудливості, дратівливість, млявість, постійний плач, сонливість і труднощі з засинанням. Ці симптоми можуть бути зумовлені або серотонінергічними ефектами, або симптомами відміни. У більшості випадків ці ускладнення розвиваються одразу ж після пологів чи найближчим часом (протягом менш ніж 24 годин).

Згідно з даними епідеміологічних досліджень очікується, що застосування СІЗЗС у період вагітності, особливо на пізніх термінах вагітності, може збільшити ризик розвитку синдрому персистоючої легеневої гіпертензії новонароджених. Ризик спостерігався з частотою приблизно 5 випадків на 1000 вагітностей. У загальній популяції відзначається 1—2 випадки синдрому персистоючої легеневої гіпертензії новонароджених на 1000 вагітностей.

#### Годування груддю

Опубліковані дані щодо рівнів сертраліну у грудному молоці свідчать про те, що сертралін і його метаболіт N-дезметилсертралін екскретуються у грудне молоко у малій кількості. Загалом у сироватці крові немовлят виявляли незначні концентрації препарату або концентрації препарату, недоступні для визначення, за винятком одного випадку, коли концентрація препарату у сироватці крові немовляти становила приблизно 50 % від концентрації препарату у сироватці крові матері (але без будь-якого помітного впливу на здоров'я цього немовляти). Дотепер не повідомлялося про побічну дію препарату на здоров'я дітей, яких годували груддю жінки, які застосовували сертралін, але такий ризик не можна виключати. Застосування препарату у період годування груддю не рекомендовано, за винятком випадків, коли, на думку лікаря, користь від прийому препарату перевищує можливий ризик.

#### Фертильність

Дані, отримані під час досліджень на тваринах, не показали впливу сертраліну на параметри фертильності.

Звіти досліджень застосування деяких СІЗЗС людям свідчать про оборотність їхнього впливу на якість сперми. На сьогодні не було виявлено впливу на фертильність людини.

#### ***Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або іншими механізмами***

Клініко-фармакологічні дослідження свідчать про відсутність впливу сертраліну на психомоторну діяльність. Однак пацієнтів слід попереджати про те, що психотропні засоби

можуть знижувати психічні або фізичні здібності, необхідні для виконання потенційно небезпечних завдань, таких як керування автомобілем або робота з іншими механізмами.

### **Спосіб застосування та дози**

Сертралін слід приймати 1 раз на добу (вранці або ввечері).

Таблетки сертраліну можна приймати незалежно від вживання їжі.

#### Початок лікування

##### *Депресія та ОКР*

Лікування сертраліном слід розпочинати з дози 50 мг/добу.

##### *Панічні розлади, ПТСР та соціальний тривожний розлад*

Лікування слід розпочинати з дози 25 мг/добу. Після першого тижня дозу слід підвищити до 50 мг 1 раз на добу. Такий режим дозування доведено знижує частоту побічних ефектів, які можуть виникати на початкових етапах лікування панічного розладу.

#### Титрування дози

##### *Депресія, ОКР, панічні розлади, соціальний тривожний розлад та ПТСР*

У пацієнтів, які не відповідають на дозу 50 мг, ефект може бути досягнутий при підвищенні дози. Коригувати дозу слід з кроком 50 мг з інтервалами не менше одного тижня до досягнення максимальної дози 200 мг/добу. Зміни дозування не слід проводити частіше ніж 1 раз на тиждень, зважаючи на період напіввиведення сертраліну, що становить 24 години.

Перші прояви терапевтичного ефекту можуть спостерігатися протягом 7 днів лікування. Однак для досягнення терапевтичної відповіді зазвичай потрібен довший період часу, особливо для пацієнтів з ОКР.

#### Підтримувальна терапія

Під час довготривалої терапії дозу слід підтримувати на найнижчому ефективному рівні з можливим подальшим коригуванням залежно від терапевтичної відповіді.

##### *Депресія*

Довготривала терапія також може бути доцільною для профілактики рецидиву великого депресивного епізоду (ВДЕ). У більшості випадків рекомендована доза для запобігання рецидиву ВДЕ є такою ж, як і доза, що застосовувалася під час лікування поточного епізоду. Пацієнтам із депресією слід отримувати терапію протягом достатнього періоду – щонайменше 6 місяців – для забезпечення повної ремісії симптомів.

##### *Панічні розлади та ОКР*

При тривалій терапії у пацієнтів з панічними розладами та ОКР слід проводити регулярну оцінку терапії, оскільки не було продемонстровано ефективності застосування препарату для запобігання рецидивам цих розладів.

### Застосування пацієнтам літнього віку

Пацієнтам літнього віку дозування препарату слід підбирати з обережністю, оскільки ці пацієнти можуть мати підвищений ризик розвитку гіпонатріємії (див. розділ «Особливості застосування»).

### Застосування при печінковій недостатності

Слід бути обережними при застосуванні сертраліну пацієнтам з патологією печінки. При порушеннях функції печінки необхідно зменшити дозу або частоту прийому препарату. Сертралін не слід застосовувати пацієнтам із тяжкою печінковою недостатністю, оскільки відсутні клінічні дані щодо застосування препарату таким хворим (див. розділ «Особливості застосування»).

### Застосування при нирковій недостатності

При порушеннях функції нирок коригування дози лікарського засобу не потрібне (див. розділ «Особливості застосування»).

### Застосування дітям

#### *Діти та підлітки з obsесивно-компульсивним розладом*

Підлітки віком 13—17 років: початкова доза становить 50 мг 1 раз на добу.

Діти віком 6—12 років: початкова доза становить 25 мг 1 раз на добу. Через 1 тиждень дозу можна збільшити до 50 мг 1 раз на добу.

У разі необхідності, коли ефект є недостатнім, можливе подальше підвищення дози зі збільшенням на 50 мг за 1 раз протягом кількох тижнів. Максимальна доза становить до 200 мг/добу.

Однак при підвищенні дози понад 50 мг слід враховувати загалом нижчу масу тіла дітей порівняно з дорослими. Не слід змінювати дозу частіше ніж 1 раз на тиждень.

Ефективність препарату для дітей з великим депресивним розладом не була продемонстрована.

Дані щодо застосування препарату дітям віком до 6 років відсутні (див. розділ «Особливості застосування»).

### Симптоми відміни, які спостерігаються при припиненні терапії сертраліном

Слід уникати раптового припинення застосування препарату. При припиненні лікування сертраліном, щоб зменшити ризик розвитку симптомів синдрому відміни, дозу потрібно поступово знижувати щонайменше протягом 1—2 тижнів (див. розділи «Особливості застосування» і «Побічні реакції»). Якщо після зниження дози препарату або припинення його застосування виникають непереносимі симптоми, може бути розглянуте відновлення застосування препарату у раніше призначеній дозі. Надалі лікар може продовжувати зменшувати дозу, але більш поступово.

### ***Діти***

Сертралін не слід застосовувати для лікування дітей, за винятком дітей віком від 6 років з obsесивно-компульсивним розладом (див. розділ «Спосіб застосування та дози»).

## **Передозування**

### *Токсичність*

Сертралін має діапазон безпеки, який може варіюватися залежно від популяції пацієнтів та супутнього застосування інших лікарських засобів. Повідомлялося про летальні випадки при передозуванні сертраліном як при його застосуванні окремо, так і у комбінації з іншими лікарськими засобами та/або алкоголем. З огляду на це кожен випадок передозування потребує індивідуальної терапії.

### *Симптоми*

Симптоми передозування включають побічні реакції, опосередковані серотоніном, такі як сонливість, шлунково-кишкові порушення (у тому числі нудота та блювання), тахікардія, тремор, збудження і запаморочення. Рідше повідомлялося про розвиток коми.

### *Терапія*

Специфічних антидотів сертраліну не існує. Рекомендується забезпечити і підтримувати прохідність дихальних шляхів та достатній рівень оксигенації і вентиляції, якщо це необхідно. При терапії передозування слід мати на увазі, що прийом активованого вугілля, яке можна застосовувати разом із проносним засобом, може бути таким же ефективним, як і промивання шлунка, або навіть більш ефективним. Викликати блювання не рекомендується.

Рекомендований моніторинг серцевої діяльності (наприклад ЕКГ), а також основних життєвих показників разом із загальною симптоматичною та підтримуючою терапією. З огляду на значний об'єм розподілу сертраліну малоймовірно, що такі заходи, як форсований діурез, діаліз, гемоперфузія або заміна гемотрансфузія, можуть бути корисними.

Передозування сертраліну може призвести до подовження інтервалу QT, тому рекомендується проводити ЕКГ-моніторинг в усіх випадках передозування препарату.

## **Побічні реакції**

Нудота є найбільш поширеною побічною реакцією. У ході лікування соціального тривожного розладу сексуальна дисфункція, зокрема затримка еякуляції, спостерігалася у 14 % чоловіків, які застосовували сертралін, порівняно з відсутністю таких випадків у групі плацебо. Зазначені побічні реакції є дозозалежними та, як правило, мають тенденцію до зменшення або зникнення при подальшому застосуванні лікарського засобу.

Профіль побічних реакцій, що найчастіше спостерігався у подвійно сліпих, плацебо-контрольованих клінічних дослідженнях за участю пацієнтів із obsесивно-компульсивним розладом (ОКР), панічним розладом, посттравматичним стресовим розладом (ПТСР) та соціальним тривожним розладом, загалом відповідав профілю побічних реакцій, зафіксованому в дослідженнях за участю пацієнтів із депресією.

У таблиці нижче наведено дані про побічні реакції, виявлені у період післяреєстраційного нагляду (частота невідома), а також у ході проведення плацебо-контрольованих клінічних досліджень (із загальною кількістю 2542 пацієнти, які отримували сертралін, та 2145 пацієнтів, які отримували плацебо), при лікуванні депресії, obsесивно-компульсивного розладу (ОКР), панічного розладу, посттравматичного стресового розладу (ПТСР) та соціального тривожного розладу.

Деякі побічні реакції, зазначені в таблиці, можуть зменшуватися за інтенсивністю та частотою при тривалому застосуванні лікарського засобу та зазвичай не призводять до припинення терапії.

Частота побічних реакцій визначається таким чином: дуже часто ( $\geq 1/10$ ), часто ( $\geq 1/100$  до  $< 1/10$ ), нечасто ( $\geq 1/1\ 000$  до  $< 1/100$ ), рідко ( $\geq 1/10\ 000$  до  $< 1/1\ 000$ ), дуже рідко ( $< 1/10\ 000$ ), невідомо (не можна оцінити за наявними даними).

Частота побічних реакцій, зафіксованих у плацебо-контрольованих клінічних дослідженнях при лікуванні депресії, obsесивно-компульсивного розладу (ОКР), панічного розладу, посттравматичного стресового розладу (ПТСР) та соціального тривожного розладу. Аналіз зведених даних і післяреєстраційний нагляд

Клас системи органів	Дуже часто ( $\geq 1/10$ )	Часто ( $\geq 1/100$ до $< 1/10$ )	Нечасто ( $\geq 1/1\ 000$ до $< 1/100$ )	Рідко ( $\geq 1/10\ 000$ до $< 1/1\ 000$ )	Невідомо (не можна оцінити за наявними даними)
Інфекції та інвазії		інфекції верхніх дихальних шляхів, фарингіт, риніт	гастроентерит, середній отит	дивертикуліт <sup>§</sup>	
Пухлини доброякісні, злоякісні та неуточнені (у тому числі кістки та поліпи)			новоутворення		
З боку системи крові та лімфатичної системи				лімфаденопатія, тромбоцитопенія* <sup>§</sup> , лейкопенія* <sup>§</sup>	
З боку імунної системи			підвищена чутливість*, сезонна алергія*	анафілактоїдна реакція*	
З боку ендокринної системи			гіпотиреоз*	гіперпролактинемія* <sup>§</sup> , синдром порушення секреції антидіуретичного гормону* <sup>§</sup>	
Метаболічні та аліментарні розлади		зниження апетиту, посилення апетиту*		гіперхолестеринемія, цукровий діабет, гіпоглікемія*, гіперглікемія* <sup>§</sup> , гіпонатріємія* <sup>§</sup>	

Психічні порушення	безсоння	відчуття тривожності*, депресія*, збудження*, зниження лібідо*, нервозність, деперсоналізація, нічні жахи, бруксизм*	суїцидальні думки/поведінка, психотичний розлад*, патологічне мислення, апатія, галюцинації*, агресія*, ейфоричний настрій*, параноя	дисоціативний (конверсійний) розлад* <sup>§</sup> , паронірія* <sup>§</sup> , залежність від ліків, лунатизм, передчасна еякуляція	
З боку нервової системи	запаморочення, головний біль*, сонливість	тремор, розлади руху (включаючи екстрапірамідні симптоми, такі як гіперкінезія, гіпертонус, дистонія, спазми щелепи або порушення ходи), парестезія*, гіпертонус*, порушення уваги, дисгевзія	амнезія, гіпестезія*, мимовільні м'язові скорочення*, синкопе*, гіперкінезія*, мігрень*, судоми*, постуральне запаморочення, порушення координації рухів, порушення мовлення	кома*, акатизія (див. розділ «Особливості застосування»), дискінезія, гіперестезія, спазм церебральних судин (у тому числі синдром скороминущої церебральної вазоконстрикції та синдром Колла - Флемінга)* <sup>§</sup> , психомоторне збудження* <sup>§</sup> (див. розділ «Особливості застосування»), сенсорні порушення, хореоатетоз <sup>§</sup> , також були зареєстровані симптоми, що асоціювалися із серотоніновим синдромом* або злюякісним нейролептичним синдромом, у деяких випадках пов'язаним із супутнім прийомом серотонінергічних засобів, такі як збудження, сплутаність свідомості, посилене потовиділення, діарея, жар, артеріальна гіпертензія, ригідність та тахікардія <sup>§</sup>	
З боку органів зору		порушення зору*	мідріаз*	скотома, глаукома, диплопія, фотофобія, крововилив у передню камеру ока* <sup>§</sup> , зіниці різного розміру* <sup>§</sup> , розлади зору <sup>§</sup> , розлади сльозовиділення	макулопатія
З боку органів слуху та вестибулярного апарату		дзвін у вухах*	біль у вусі		

З боку серця		відчуття серцебиття*	тахікардія*, порушення серцевої діяльності	інфаркт міокарда* <sup>§</sup> , шлункочова тахікардія типу «пірует»* <sup>§</sup> (див. розділи «Особливості застосування», «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій» та «Фармакодинаміка»), брадикардія, подовження інтервалу QTc* (див. розділи «Особливості застосування», «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій» та «Фармакодинаміка»)	
З боку судин		припливи*	аномальна кровотеча (наприклад шлунково- кишкова кровотеча)*, артеріальна гіпертензія*, гіперемія, гематурія*	периферична ішемія	
З боку респіраторної системи, органів грудної клітки та середостіння		позіхання*	диспное, носова кровотеча*, бронхоспазм*	гіпервентиляція, інтерстиціальне захворювання легень* <sup>§</sup> , еозинофільна пневмонія* <sup>§</sup> , ларингоспазм, дисфонія, стридор* <sup>§</sup> , гіповентиляція, гикавка	
З боку шлунково- кишкового тракту	нудота, діарея, сухість у роті	диспепсія, запор*, біль у животі*, блювання*, метеоризм	мелена, патології з боку зубів, езофагіт, глосит, геморой, гіперсаливація, дисфагія, відрижка, зміни язика	виразки на слизовій оболонці ротової порожнини, панкреатит* <sup>§</sup> , гематокезія, виразки на язиці, стоматит	мікроскопічний коліт*
З боку гепатобіліарної системи				порушення функції печінки, серйозні порушення функції печінки (включаючи гепатит, жовтяницю та печінкову недостатність)	
З боку шкіри та підшкірної клітковини		гіпергідроз, висипання*	періорбітальний набряк*, кропив'янка*, алопеція*, свербіж*, пурпура*, дерматит, сухість шкіри, набряк обличчя, холодний піт	zareєстровано рідкісні випадки серйозних побічних реакцій з боку шкіри, таких як синдром Стівенса — Джонсона* та токсичний епідермальний некроліз* <sup>§</sup> , шкірні реакції* <sup>§</sup> , фоточутливість <sup>§</sup> , ангіоневротичний набряк, патологічні зміни з боку текстури волосся, нетиповий запах шкіри, бульозний дерматит, везикульозне висипання	

З боку опорно-рухового апарату та сполучної тканини		біль у спині, артралгія*, міалгія	остеоартрит, посмикування м'язів, м'язові спазми*, м'язова слабкість	рабдоміоліз <sup>§</sup> , ураження кісток	тризм*, порушення, подібне до дефіциту множинних ацил-КоА дегідрогеназ (МАДД)*
З боку нирок та сечовидільної системи			полакіурія, порушення сечовипускання, затримка сечі, нетримання сечі*, поліурія, ніктурія	порушення сечовипускання*, олігурія	
З боку репродуктивної системи та молочних залоз	порушення еякуляції	нерегулярний менструальний цикл*, еректильна дисфункція	статева дисфункція (див. розділ «Особливості застосування»), менорагія, вагінальна кровотеча, статева дисфункція у жінок (див. розділ «Особливості застосування»)	галакторея*, атрофічний вульвовагініт, виділення зі статевих органів, баланопостит <sup>§</sup> , гінекомастія*, пріапізм*	післяпологові кровотечі <sup>†</sup>
Загальні порушення	підвищена втомлюваність*	нудота*, біль у грудній клітці*, астенія*, пірексія*	периферичний набряк*, озноб, порушення ходи, спрага	грижа, зниження переносимості лікарського засобу	
Лабораторні та функціональні дослідження		збільшення маси тіла*	підвищення рівня аланінамінотрасферази*, підвищення рівня аспартатамінотрасферази*, зниження маси тіла*	підвищення рівня холестерину в крові*, відхилення від норми результатів клінічних лабораторних аналізів, порушення показників сперми, зміна функції тромбоцитів <sup>§</sup>	
Травми, отруєння та ускладнення процедур		травма			
Хірургічні втручання та медичні процедури				процедура вазодилатації	

\* Побічні реакції, що виявлені у післяреєстраційний період.

<sup>§</sup> Частота побічних реакцій представлена за розрахунковою верхньою межею 95 % довірчого інтервалу із застосуванням «правила трьох».

<sup>†</sup> Побічні реакції зареєстровані для терапевтичної групи СІЗЗС/СІЗЗСН (див. розділи «Особливості застосування» та «Застосування в період вагітності або годування груддю»).

### *Синдроми відміни, що спостерігаються при припиненні терапії сертраліном*

Припинення терапії сертраліном (особливо у разі різкого припинення прийому препарату) часто супроводжується симптомами відміни. Найчастіше повідомлялося про такі побічні реакції, як запаморочення, сенсорні порушення (включаючи парестезію), розлади сну (включаючи безсоння та яскраві сновидіння), збудження чи відчуття тривожності, нудота та/або блювання, тремор та головний біль. Ці симптоми, як правило, мають легкий або помірний ступінь тяжкості та минають самостійно, проте в окремих випадках можуть бути важкими та/або тривалими. У зв'язку з цим у разі припинення лікування сертраліном (якщо продовження терапії не передбачене) рекомендовано поступово знижувати дозу препарату (див. розділи «Спосіб застосування та дози» та «Особливості застосування»).

### *Застосування пацієнтам літнього віку*

Застосування селективних інгібіторів зворотного захоплення серотоніну (СІЗЗС) або інгібіторів зворотного захоплення серотоніну та норадреналіну (СІЗЗСН), включаючи сертралін, асоціювалося з клінічно значущими випадками гіпонатріємії у пацієнтів літнього віку, в яких ризик розвитку цієї побічної реакції підвищений (див. розділ «Особливості застосування»).

### *Застосування дітям*

У понад 600 дітей, які отримували сертралін, загальний профіль побічних реакцій був загалом подібний до того, що спостерігався у дослідженнях за участю дорослих. У ході контрольованих клінічних досліджень (кількість пацієнтів, які приймали сертралін, становила 281) були зареєстровані нижчезазначені побічні реакції.

Дуже часто ( $\geq 1/10$ ): головний біль (22 %), безсоння (21 %), діарея (11 %) та нудота (15 %).  
Часто (від  $\geq 1/100$  до  $< 1/10$ ): біль у грудях, маніакальні стани, пірексія, блювання, відсутність апетиту, афективна лабільність, агресія, збудження, нервозність, порушення уваги, запаморочення, гіперкінезія, мігрень, сонливість, тремор, порушення зору, сухість у роті, диспепсія, нічні кошмари, підвищена втомлюваність, нетримання сечі, висип, акне, носова кровотеча, метеоризм.

Нечасто (від  $\geq 1/1000$  до  $< 1/100$ ): подовження інтервалу QT на ЕКГ (див. розділи «Особливості застосування», «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій» та «Фармакодинаміка»), суїцидальні спроби, судоми, екстрапірамідний розлад, парестезія, депресія, галюцинації, пурпура, гіпервентиляція, анемія, порушення функцій печінки, підвищення рівня аланінамінотрансферази, цистит, простий герпес, отит зовнішнього вуха, біль у вусі, біль в оці, мідріаз, нудота, гематурія, пустульозне висипання, риніт, травма, зниження маси тіла, посмикування м'язів, патологічні сновидіння, апатія, альбумінурія, полакіурія, поліурія, біль у молочних залозах, порушення менструального циклу, алопеція, дерматит, ураження шкіри, нетиповий запах шкіри, кропив'янка, бруксизм, припливи.

Частота невідома: енурез.

### *Ефекти, характерні для цього класу лікарських засобів*

За даними епідеміологічних досліджень, проведених переважно за участю пацієнтів віком від 50 років, встановлено підвищений ризик виникнення переломів кісток у пацієнтів, які отримують терапію селективними інгібіторами зворотного захоплення серотоніну (СІЗЗС) або трициклічними антидепресантами. Точний механізм, що зумовлює зростання цього ризику, наразі не встановлений.

### Повідомлення про підозрювані побічні реакції

Повідомлення про побічні реакції після реєстрації лікарського засобу має велике значення. Це дає змогу проводити безперервне спостереження за співвідношенням користі та ризиків, пов'язаних із застосуванням лікарського засобу. Медичним та фармацевтичним працівникам, а також пацієнтам або їхнім законним представникам слід повідомляти про усі випадки підозрюваних побічних реакцій та відсутності ефективності лікарського засобу через Автоматизовану інформаційну систему з фармаконагляду за посиланням: <https://aisf.dec.gov.ua>.

### **Термін придатності**

3 роки.

### **Умови зберігання**

Зберігати при температурі не вище 25 °С у недоступному для дітей місці.

### **Упаковка**

По 14 таблеток, вкритих плівковою оболонкою, у блістері; по 1 або 2 блістери у картонній коробці.

### **Категорія відпуску**

За рецептом.

### **Виробник**

ЗАТ Фармацевтичний завод ЕГІС.

### **Місцезнаходження виробника та адреса місця провадження його діяльності**

9900 м. Керменд, вул. Матяш кірай, 65, Угорщина.